

UNIVERSITAT DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología



“Evaluación de los niveles plasmáticos de hepcidina en pacientes con anemia ferropénica y cáncer colorectal.”

Facultad de Medicina y Odontología

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

María Vila Montañés

Dirigida por:

Dr. Eduardo García-Granero Ximénez

Dr. Carlos Luis Errando Oyonarte

Dra. María Pilar Argente Navarro

VALENCIA, ABRIL 2017

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía

“Evaluación de los niveles plasmáticos de
hepcidina en pacientes con anemia ferropénica y
cáncer colorectal.”

Tesis Doctoral

Presentada por:

María Vila Montañés

Licenciada en Medicina y Cirugía

Dirigida por:

Dr. Eduardo García-Granero Ximénez

Dr. Carlos Luis Errando Oyonarte

Dra. María Pilar Argente Navarro

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han participado en la elaboración de este trabajo, a todas ellas, que me han acompañado en este proyecto y en la vida... GRACIAS.

Gracias al Dr. Carlos Errando, referente y maestro en investigación y clínica, ejemplo de rigor y dedicación hacia el paciente y hacia sus compañeros. Gracias por su generosidad y su amistad.

Gracias al Dr. Garcia-Granero, por su disposición, ayuda y confianza en este proyecto, y en mi persona

Gracias a la Dra. Maria Pilar Argente, ejemplo de entrega y esfuerzo por mantener la especialidad de Anestesiología y Reanimación donde se merece.

Gracias a Dra. María Luisa Martínez, por su inestimable ayuda en la determinación de la hepcidina, a todos los profesionales del laboratorio de hormonas por su disposición y su tiempo.

Gracias a Oscar Diaz, creador de la idea original de esta tesis, líder motivador, maestro y amigo.

Gracias a Nuria Garcia, por su ayuda en la recogida de casos y por acompañarme en “tantos momentos”.

Gracias al grupo de profesionales del quirófano de Coloproctología, enfermería, cirujanos y anestesiólogos, en especial a Begoña Ayas, Maria Jose Alberola, Sandra Verdeguer y Salome Matoses, es un orgullo trabajar a vuestro lado.

Gracias a mis padres Carlos y Margarita, por vivir mis ilusiones y retos como propios, por transmitirme los valores sobre los que se sustenta mi vida.

Gracias a mis hermanos, por acompañarme siempre.

Gracias a mis hijos, Vicente, Julia y María, ellos son mi motor y mi estímulo para ser mejor médico y persona.

Gracias a Carlos, mi marido, mi roca y mi refugio, gracias por su apoyo, su ilusión y su dedicación absoluta a nuestra familia, nunca habría terminado esta tesis sin ti.

Gracias a los pacientes que cada día confían en mí, ellos son el fin y la razón de nuestro estudio e investigación.

A Carlos, mi marido.
A mi padre, Carlos también, de quien heredé la pasión por la Medicina.

ÍNDICE

ÍNDICE	13
ABREVIATURAS	17
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	21
1.INTRODUCCION	27
1.1 ANEMIA EN EL PERIODO PREOPERATORIO. PREVALENCIA E IMPORTANCIA CLÍNICA.	29
1.1.1 CLASIFICACION DE LA ANEMIA PREOPERATORIA	33
1.1.2 DÉFICIT FUNCIONAL Y DÉFICIT ABSOLUTO DE HIERRO	34
1.1.3 METABOLISMO DEL HIERRO.	35
1.2 HEPCIDINA	40
1.3 DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN EL PERIODO PREOPERATORIO.	53
1.4 TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA: USOS Y RIESGOS.	60
1.5 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA.	64
1.5.1 TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS.	70
AGONISTAS HEPCIDINA	71
ANTAGONISTAS DE LA HEPCIDINA	72
1.6 ENTORNO CLINICO EN NUESTRO MEDIO	74
2.HIPÓTESIS	77
3. OBJETIVOS	81
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	83
3.2 OBJETIVO SECUNDARIO	83
4. MATERIAL Y MÉTODOS	85

4.1 DISEÑO	87
4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	93
4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	93
4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	94
4.2.3 CRITERIOS DE RETIRADA DE LOS SUJETOS	94
4.3 DURACIÓN APROXIMADA DEL PERIODO DE RECLUTAMIENTO	95
4.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO	96
4.4.1 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	96
4.4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	97
<u>5.RESULTADOS</u>	<u>99</u>
<u>6.DISCUSIÓN</u>	<u>111</u>
<u>7. CONCLUSIONES</u>	<u>135</u>
<u>8. BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>139</u>

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España

ASA: American Society of Anesthesiologists

Dctyb: Citocromo b duodenal

DMT-1: Proteína transportadora de metales divalentes

EPO: Eritropoyetina

ESA: European Society of Anesthesiology

EMA-CHMP: European Medicines Agency, Committee for Medical Products for human use

FDA: Food and Drug Administration de los EEUU

Hb: Hemoglobina

HCM: Hemoglobina corpuscular media

HCP-1: Proteína transportadora de Heme-1

IL: Interleuquina

IST: Índice de saturación de transferrina

IV: Intravenoso

mM: miliMol

NATA: Network for Advanced Transfusion Alternatives

NTBI: Hierro no unido a la transferrina (Not transferrin bound iron)

OMS: Organización Mundial de la Salud

RTF: Receptor de transferrina

TfR1: Receptor de transferrina 1

TNF: Factor de necrosis tumoral

VHCM: Volumen de hemoglobina corpuscular media

VO₂: Consumo máximo de oxígeno

TVP: Trombosis venosa profunda

TEP: Tromboembolismo pulmonar

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. RECOMENDACIONES GUIA NICE PREOPERATORIO 2016 SOBRE TEST DE CONTAJE SANGUINEO.....	54
TABLA 2. GRADO DE ANEMIA EN FUNCIÓN CONCENTRACIÓN HB (OMS)	55
TABLA 3. PARAMETROS HEMATIMÉTRICOS EN DEFICIENCIA DE HIERRO.....	59
TABLA 4. EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN ALÓGENICA .	61
TABLA 5. DIFERENCIAS ENTRE LOS PREPARADOS DE HIERRO PARENTERAL ..	69
TABLA 6. TABLA DOSIFICACIÓN HIERRO CARBOXIMALTOSA.....	70
TABLA 7. PRINCIPALES GRUPOS FARMACOLÓGICOS QUE MODIFICAN ACTUACION HEPCIDINA.....	72
TABLA 8. RECOMENDACIONES INFUSIÓN FERINJECT SEGUN FICHA TÉCNICA.	89
TABLA 9. VALORES DE REFERENCIA DE HEPCIDINA (NM/L) PLASMÁTICA (GALESLOOT 2011)	91
TABLA 10. DATOS DEMOGRÁFICOS	101
TABLA 11. LOCALIZACION NEOPLASIA	102
TABLA 12. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	102
TABLA 13 PARÁMETROS METABOLISMO HIERRO.....	103
TABLA 14. RESULTADOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MIXTA RELACIONANDO LOS VALORES DE FERRITINA CON LOS DE HEPCIDINA.	106
TABLA 15. RESULTADOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL RELACIONANDO LOS VALORES DE PCR PREVIA CON LOS DE HEPCIDINA PREVIA	108

FIGURA 1. MECANISMOS DE ABSORCIÓN HIERRO HEM-NO HEM EN EL ENTEROCITO. MODIFICADO CARDIOTECA.COM	36
FIGURA 2. PRINCIPALES VÍAS DE ABSORCIÓN DE HIERRO EN MAMÍFEROS.....	38
FIGURA 3. LA HEPCIDINA PROVOCA LA DEGRADACIÓN DE LA FERROPORTINA INHIBIENDO LA EXPORTACIÓN DE HIERRO AL PLASMA DESDE LOS ENTEROCITOS Y MACROFAGOS.CARDIOTECA.COM.....	44
FIGURA 4. DISMINUCIÓN DE LA HEPCIDINA. AUMENTO DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO EN HEMOCROMATOSIS.	47
FIGURA 5. EFECTOS DE LA INFLAMACIÓN EN HOMEOSTASIS HIERRO. MODIFICADO CLEVINGER 2015	48
FIGURA 6. AUMENTO DE LA HEPCIDINA (INFLAMACIÓN): BLOQUEO ABSORCIÓN Y DISPONIBILIDAD DEL HIERRO.	49
FIGURA 7. LISTA DE MÉTODOS DE MEDICIÓN DE HEPCIDINA. BLOOD 2016 GIRELLI.	52
FIGURA 8. FACTORES POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA SÍNTESIS DE HEPCIDINA.MODIFICADO GIRELLI BLOOD 2016	53
FIGURA 9. ESQUEMA PROTOCOLO DE APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO.	60
FIGURA 10. CRONOGRAMA DE PROCEDIMIENTOS PARA CADA SUJETO DEL ESTUDIO.....	96
FIGURA 11. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE HEPCIDINA PARA CADA INDIVIDUO..	104
FIGURA 12: VALORES DE HEPCIDINA BASAL EN MUJERES/HOMBRES	105
FIGURA 13 : INCREMENTO DE VALORES DE HEPCIDINA EN MUJERES/HOMBRES	105

FIGURA 14: LA RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE FERRITINA Y LOS DE HEPCIDINA,	107
FIGURA 15: RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PCR Y HEPcidINA PRE- TRATAMIENTO. SE OBSERVA LA FALTA DE RELACIÓN (VER TAMBIÉN TABLA 15).	108
FIGURA 16: EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE HB. OBSÉRVESE QUE LA ELEVACIÓN NO ES HOMOGÉNEA EN TODOS LOS PACIENTES.....	109

1.INTRODUCCIÓN

1.1 ANEMIA EN EL PERIODO PREOPERATORIO.

PREVALENCIA E IMPORTANCIA CLÍNICA.

La anemia pre-operatoria es una entidad clínica muy frecuente.

La anemia se define como una reducción global de número de eritrocitos, una disminución cantidad de Hb circulante y/o una reducción de la masa de glóbulos rojos circulante. Según la OMS se define como anemia el valor de Hb menor de 12 g/dl en mujeres no embarazadas y menor de 13 g/dl en varones.

La anemia en el periodo prequirúrgico tiene una prevalencia muy alta en función de la edad del paciente, la causa predisponente y la intervención quirúrgica prevista. La incidencia varia desde el 7%-73% según las series consultadas.

En datos recogidos por el Colegio Americano de Cirujanos (US National Surgery Quality Improvement Program) la prevalencia de anemia en su población quirúrgica ascendía a 30,4%. En estudios similares en Europa la anemia preoperatoria presentaba una prevalencia de 28,7% (1) .

Se estima que en cirugía colorectal, la anemia preoperatoria presenta una incidencia de 40-50% (2) en función de determinadas condiciones específicas de cada tumor, tales como el grado de invasión tumoral, el tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia, la edad del paciente, el tamaño del tumor y el tipo histológico (aunque actualmente esto último es motivo de controversia).

La anemia es una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en pacientes afectos de cáncer colo-rectal. Según distintos estudios de

prevalencia de anemia y cáncer de colon, la incidencia de la primera varía entre un 30-75% en función del nivel de Hb límite considerado y del estadio tumoral. En un estudio con 358 pacientes afectados de cáncer de colon la incidencia de anemia grave (Hb <10g/dl) era del 25%. Estos datos fueron corroborados por Edna y cols en un grupo de 1189 pacientes con cáncer colon. Este último estudio concluye relacionando la presencia de anemia en función de la localización de la neoplasia colon (ciego y colon ascendente 74%, colon transversal 57%, sigma 40% y recto 30 %) y el estadio tumoral, sin observarse relación entre la presencia de anemia y la afectación ganglionar o metastásica (3,4).

Las consecuencias clínicas de la anemia son conocidas y aparecen incluso con niveles de Hb en el límite de la normalidad, tales como la limitación de la capacidad funcional, actividad física y calidad de vida. El impacto clínico de la anemia, aún en niveles de Hb límites, es similar a otras enfermedades crónicas muy prevalentes como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (Partridge Royal Society of Medicine 2013).

Estos signos clínicos empeoran cuando aumenta la edad del paciente quirúrgico, la comorbilidad asociada, fundamentalmente cardiorrespiratoria, y el grado de complejidad de la cirugía prevista.

Los signos clínicos más graves producidos por la anemia tales como fatiga, disnea y taquicardia, aparecen cuando la Hb desciende una tercera parte de su valor normal. La inestabilidad hemodinámica con compromiso circulatorio aparece en estadios más severos de la anemia, y en personas sanas sin comorbilidad aparece con valores de Hb menores de 5 g/dl.

La anemia preoperatoria no es simplemente un hallazgo anormal de un valor de laboratorio. Se considera factor de riesgo independiente y modificable de morbilidad en el paciente quirúrgico.

La anemia preoperatoria se relaciona con aumento de la estancia en Unidades de Cuidados Críticos y Hospitalización posterior a la cirugía, aumento de las complicaciones postoperatorias y peor pronóstico global (5). La anemia es un factor de riesgo independiente para la transfusión sanguínea.

Existe una evidencia creciente que la anemia en el preoperatorio se relaciona con aumento de la morbilidad y la mortalidad postoperatorias. Mussalan et al realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en 227.435 pacientes y la anemia preoperatoria se relacionó con mayor morbilidad postoperatoria. Concluyeron que la presencia de anemia en pacientes quirúrgicos en cirugía no cardíaca conllevaba un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad a 30 días (79). Estos datos fueron verificados en un estudio europeo posterior realizado en 39.309 pacientes por el European Surgery Outcome Study en el que se concluyó que los pacientes que tenían anemia moderada-severa presentaban una mortalidad mayor que aquellos con Hb preoperatoria en el rango normal. Estos datos apoyan la existencia de una relación entre la anemia y el pronóstico, sin embargo la causalidad entre ambas no ha sido demostrada de forma definitiva. En este sentido la cirugía, al igual que el ejercicio físico, supone un aumento de las necesidades metabólicas del paciente. El consumo máximo de O₂ (VO₂) disminuido y la incapacidad para aumentar el consumo de O₂, se relaciona con un peor pronóstico. La anemia se relaciona con una disminución de VO₂,

parámetro que se considera determinante en la evaluación preoperatoria en pacientes con elevada morbilidad cardiorespiratoria; de esta forma la presencia de anemia podría relacionarse con un peor pronóstico global (6,7).

En función de los estos datos y la relevancia clínica de la anemia en el preoperatorio la OMS exige como criterio de calidad el diagnóstico de anemia preoperatoria y su tratamiento específico con el fin de optimizar las cifras de Hb previas a una intervención quirúrgica, recogido en las recomendaciones para el uso de productos sanguíneos (Uso Clínico de la Sangre.OMS Ginebra 2001. ISBN 92 4 354539 6)

Este objetivo preoperatorio viene recogido en numerosas guías clínicas en España. Es el caso de la Vía Clínica Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA) elaborada por el grupo de trabajo de Via Clínica y en colaboración con numerosas sociedades científicas, publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en año 2015. Este documento recoge una serie de recomendaciones dirigidas a la detección de la anemia preoperatoria y a su optimización previa a la cirugía. El diagnóstico de anemia preoperatoria presenta una recomendación fuerte y grado de evidencia elevado; la necesidad de realizar hemograma al paciente, al menos 28 días antes de la cirugía, tiempo requerido para estimular la eritropoyesis, en caso de que fuera necesario, presenta una recomendación fuerte y un grado de evidencia moderado; y por último el tratamiento con hierro oral 14 días antes o con hierro intravenoso, en pacientes con intolerancia al hierro o necesidad de una corrección de la

anemia más rápida, presenta una recomendación fuerte y un grado de evidencia moderado.

1.1.1 CLASIFICACION DE LA ANEMIA PREOPERATORIA

Las principales causas de anemia en la población general, déficit de hierro, déficit ácido fólico, hemoglobinopatía e insuficiencia renal crónica, no es frecuente que se diagnostiquen “de novo” durante el periodo prequirúrgico. El paciente quirúrgico puede presentar anemia establecida previamente o de nueva aparición en relación a la patología quirúrgica. El diagnóstico previo es necesario para corregir y tratar la anemia ya que es un factor de riesgo quirúrgico modificable.

La anemia del cáncer, y en concreto del cáncer colo-rectal, tiene un origen multifactorial. Entre los factores que intervienen destacan las pérdidas hemáticas digestivas absolutas a consecuencia del propio tumor, el componente inflamatorio característico que acompaña al cáncer (5) y el tratamiento neoadyuvante, como la quimioterapia previa, que alteran la respuesta normal de la médula ósea en la eritropoyesis. El diagnóstico y clasificación de la anemia prequirúrgica dependerá del componente etiológico que predomine (8).

En resumen, aunque todos los mecanismos etiopatogénicos son posibles en la anemia asociada a neoplasia de colon, las deficiencias nutricionales, especialmente la anemia ferropénica, la pérdida de sangre aguda o crónica y la disminución de la eritropoyesis por la disminución de la disponibilidad del hierro debida a la inflamación y/o infección, son las causas más

frecuentes (9,10). Esta tesis se centrará en el estudio de pacientes con anemia prequirúrgica que presentan una deficiencia de hierro, sustrato esencial para la eritropoyesis. El resto de las citadas causas de anemia, corresponde al estudio y tratamiento por parte de los especialistas en Hematología.

1.1.2 DÉFICIT FUNCIONAL Y DÉFICIT ABSOLUTO DE HIERRO

La deficiencia de hierro es la causa principal de anemia a nivel mundial. Puede ser secundaria a una disminución del aporte o aumento del consumo, por ejemplo, hemorragia o hemólisis, tal es el caso de déficit ABSOLUTO de hierro. O bien por un secuestro del hierro disponible para la eritropoyesis, que impide la correcta utilización del mismo para la síntesis de Hb, es el caso de déficit FUNCIONAL de hierro (11).

La denominada clásicamente “anemia de los trastornos crónicos” presenta un déficit de hierro por alteración de la disponibilidad del mismo para la eritropoyesis (12). En este caso los depósitos orgánicos de hierro pueden estar normales o incluso aumentados, pero está bloqueada su liberación al plasma y posterior utilización del hierro para sus funciones orgánicas. En este contexto se definen dos tipos de anemia en función de su etiopatogenia: anemia por déficit absoluto de hierro y la anemia por déficit funcional de hierro.

En este punto, es imprescindible recordar cuales son los mecanismos responsables del déficit de hierro y su compleja fisiopatología para identificar, clasificar y tratar la anemia en el cáncer colorectal.

1.1.3 METABOLISMO DEL HIERRO.

El hierro es un elemento esencial que juega un papel importante en funciones celulares y tisulares tales como el transporte de O₂, la síntesis de nucleótidos, la respiración mitocondrial y la respuesta immune.

El hierro es absorbido de la ingesta a través de la membrana del enterocito. La dieta diaria normal de los países desarrollados contiene unos 15-20 mg en forma de hierro HEME (10%) y NO-HEME (iónico, 90%), de los que son absorbidos de 1 a 2 mg, principalmente en el duodeno y primera porción del yeyuno. En la membrana del enterocito se han identificado tres vías de absorción para el hierro dependiendo de su forma molecular (13).

1) El hierro HEME entra en el enterocito transportada por HCP-1 (haem carrier protein 1) y la mayor parte es metabolizado y transformado en forma ferrosa (Fe²⁺) que compartirá misma vía de exportación del enterocito que el hierro NO-HEME.

2) Parte del hierro HEME puede atravesar el enterocito y pasar directamente al plasma, donde será transportado por hemopexina hasta los hepaticos para su degradación.

3) El hierro NO-HEME es transformado en forma ferrosa por una proteína situada en el ribete en cepillo del enterocito, una reductasa intestinal llamada Dctyb (14).

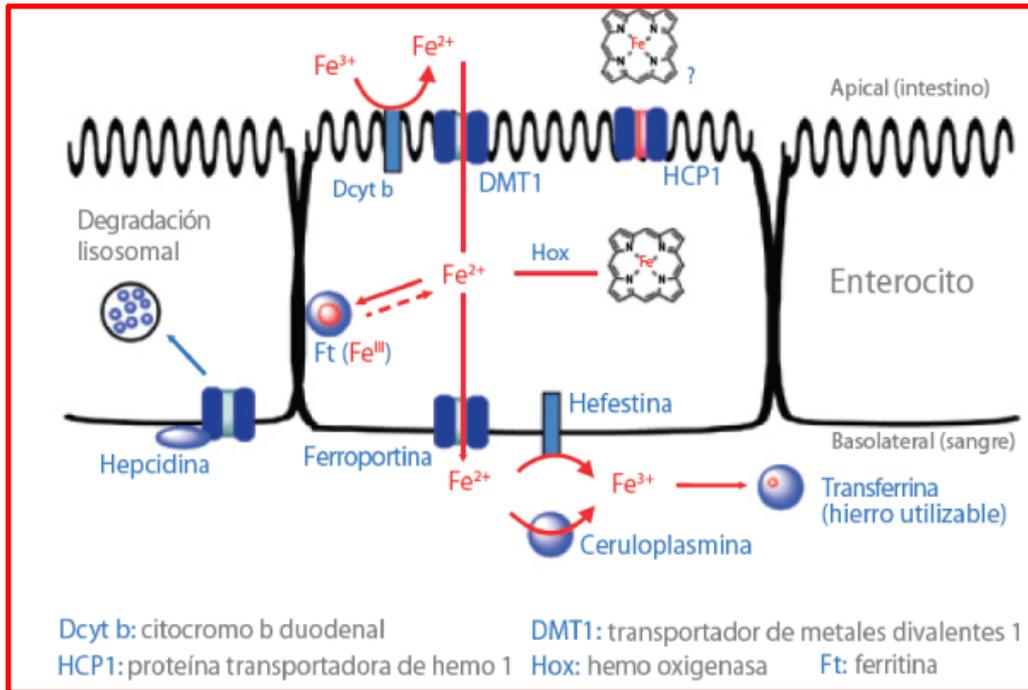


Figura 1. Mecanismos de absorción hierro HEM-NO HEM en el enterocito. Modificado Cardioteca.com

Ya en forma “ferrosa”, forma en la que se absorbe mayoritariamente, ingresa al citoplasma a través de una proteína, conocida como DMT-1 (Divalent metal transporter). Esta proteína, involucrada en la absorción del hierro a nivel intestinal, también ha sido descrita en otras células y tejidos: es el caso del Nramp-1 de los macrófagos que está relacionada con la reutilización del hierro proveniente de la degradación de la Hb; el DMT-1 encontrado en el túbulo renal, pudiendo estar relacionado con la reabsorción de Fe²⁺ a ese nivel; y en los eritroblastos, donde se relaciona con la liberación del hierro (13).

El Fe²⁺ en el enterocito puede seguir dos vías, una pequeña parte se acumula en forma de ferritina siendo oxidado de nuevo a forma férrica, y la mayor parte atraviesa la membrana basolateral del enterocito gracias a su

unión con la Ferroportina-1, única proteína conocida exportadora de hierro y clave para la regulación de la homeostasis del hierro. Una vez alcanza la circulación plasmática, el hierro se une a su proteína de transporte, la transferrina, que lo conduce a sus lugares de acción y almacenamiento. Dado que cada molécula de transferrina puede fijar dos átomos de hierro, en condiciones fisiológicas normales, solo está ocupada un 30-40% de la capacidad de unión de la transferrina. El Índice Saturación de la Transferrina (IST) constituye un regulador importante de la eritropoyesis, de manera que ésta desciende drásticamente cuando el IST es inferior al 20%. Por el contrario cuando el IST es superior al 90%, la transferrina desvía el exceso de hierro hacia los hepáticos donde se acumula produciendo daño celular y tisular.

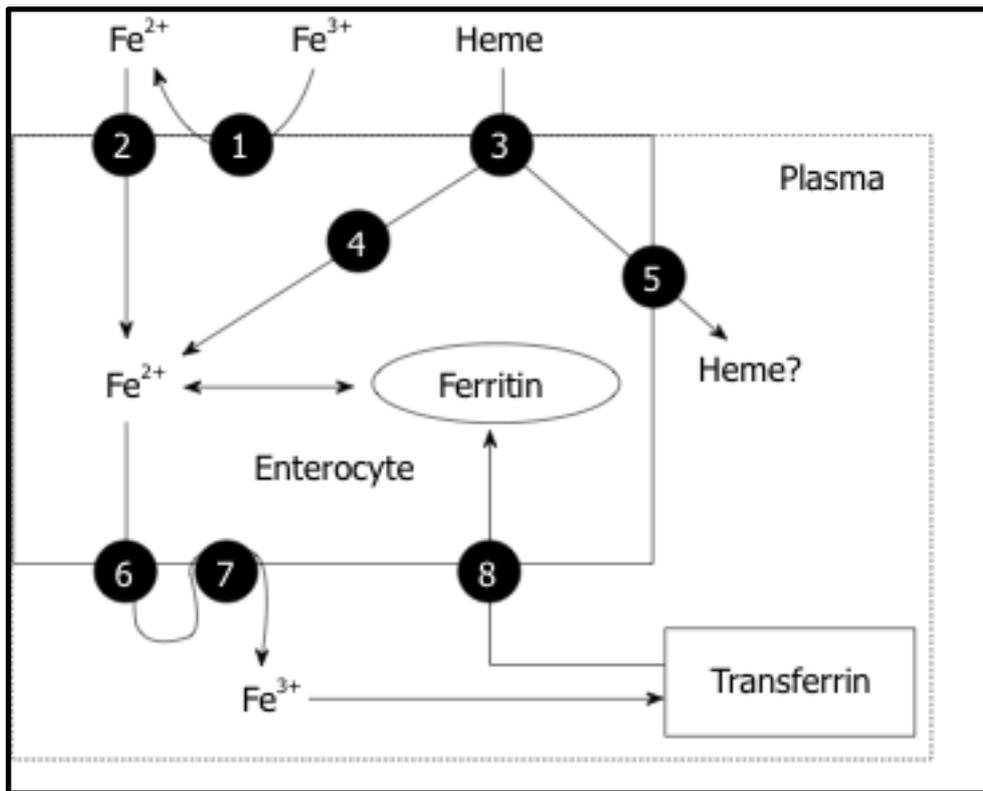


Figura 2. Principales vías de absorción de hierro en mamíferos.

MUÑOZ WJG 2009 Modificado: Proteínas implicadas en la absorción, transporte y acción del hierro: 1) Ferrireductasa, 2) DMT-1, 3) Proteína transportadora grupo HEME, 4) HEME oxigenasa, 5) Exportadora HEME, 6) Ferroportina, 7) Hepaestina, 8) Receptor de la transferrina Rtf 1.

El hierro unido a la transferrina alcanza las células diana a través del receptor TfR1 (Transferrin receptor 1), principalmente las células eritroides, pero también células del sistema inmune (linfocitos, macrófagos) y hepáticas. Cuantitativamente, la mayoría del hierro unido a la transferrina se dirige a la médula ósea para la síntesis de Hb durante la eritropoyesis. La gran mayoría del hierro orgánico (dos terceras partes) se encuentra en forma de grupo Heme de la Hb de los eritrocitos, este hierro no es destruido sino que se recicla a través del bazo y los mecanismos de fagocitosis de los

eritrocitos ya maduros. El hierro devuelto a la circulación plasmática a través de la ferroportina, será reutilizado de nuevo, en la médula osea para la eritropoyesis (15).

El hierro es el componente fundamental en la eritropoyesis, y para ella necesitamos diariamente unos 20-25 mg de hierro, el 99 % de los cuales proviene del reciclado de la Hb en las células del sistema retículo-endotelial. La absorción intestinal sólo aporta el 1% restante, además de compensar las pérdidas diarias a través de heces y riñones. El hierro es cofactor de algunas reacciones enzimáticas celulares lo que le confiere unas características "redox" responsables de los efectos perjudiciales que presenta cuando se acumula. El hierro en exceso, a través de la reacción de Haber-Weiss puede producir especies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species) que ocasionan lesión directa del DNA, proteínas y organelas produciendo disfunción tisular. Por ello, la concentración de hierro está estrictamente regulada para asegurar la disponibilidad del mismo para sus funciones celulares, evitando su toxicidad en los tejidos. Cuando aumenta la concentración plasmática de hierro, su proteína transportadora, transferrina, se satura y el hierro es captado por moléculas de bajo peso molecular, como citrato, acetato y albúmina. Estas formas de hierro no unido a la transferrina se denominan NTBI (Not Transferrin Bound Iron) y son captadas ávidamente por determinados tejidos, como el hígado, el miocardio o glándulas sudoríparas, produciendo disfunción tisular y funcional.

En un adulto sano, el hierro plasmático se mantiene en un rango muy

estrecho, entre 10-30 $\mu\text{M/L}$. Pequeñas modificaciones en dicho rango pueden causar trastornos clínicos importantes en relación a la alteración de la homeostasis del hierro. La hipoferrinemia (niveles bajos de hierro plasmático) disminuye la disponibilidad del mismo para la eritropoyesis y puede producir anemia. Otras manifestaciones clínicas no hematológicas de la hipoferrinemia son déficit muscular y cambios en las uñas, pelo y esófago entre otros. En el otro extremo, cuando las concentraciones plasmáticas de hierro exceden del límite de transporte de la transferrina, se produce depósito del excedente de hierro en forma de aniones orgánicos como el citrato y la albúmina (NTBI), en el hígado, corazón y glándulas endocrinas provocando daño tisular y celular (16).

De modo que, cuando se produce una disminución de la absorción o un aumento de las pérdidas, se ha de recurrir a los depósitos de hierro que irán disminuyendo. El déficit de hierro acaba originando una anemia ferropénica cuando no se dispone del hierro suficiente para la síntesis de la Hb.

En el conocimiento de la estricta regulación del metabolismo del hierro ha cobrado papel esencial la hormona hepcidina.

1.2 HEPCIDINA

La regulación de los niveles de hierro, como se mencionó, es muy sutil. Desde hace muchos años se ha planteado que la absorción intestinal juega un factor crítico para el mismo, debido principalmente a que los seres humanos no disponemos de una vía de excreción del hierro (13,17). Clásicamente, han sido propuestos tres mecanismos reguladores, no

totalmente dilucidados, para explicar la homeostasis del hierro. El primero es el bloqueo en la mucosa, en el cual según la carga del hierro dietético el propio enterocito modula su absorción, un segundo mecanismo dependiente de los depósitos de hierro y el tercero llevado a cabo por la eritropoyetina e independiente de los niveles de hierro (18).

A estos mecanismos regulatorios, se les ha sumado recientemente un péptido de origen hepático, formado por 25 aminoácidos, codificado por un gen localizado en el cromosoma 19, denominado HEPCIDINA (Hepcidin: hepatic bactericidal protein). Fue aislado por Park y colaboradores en el año 2000 (19). Inicialmente la hepcidina se describió como LEAP-1 (liver-expressed antimicrobial peptide 1), también es conocida como HAMP (hepatic antimicrobial peptide; OMIM 606464). La síntesis de este péptido ocurre principalmente en el hígado y una parte en el riñón (y parece que localmente también en otros tipos celulares), por lo que es el hígado quien juega un papel regulador esencial en la homeostasis del hierro al ser la principal fuente de hepcidina, ya que establece el enlace entre los depósitos y la absorción. Además, la hepcidina forma también parte del sistema inmune innato y posee actividad antimicrobiana (20,21).

La hepcidina es sintetizada en forma de pro-hormona en los hepatocitos, se escinde intracelularmente y es secretada en forma de péptido activo maduro de 25 aminoácidos. Los péptidos resultantes de su escisión no presentan una función orgánica conocida en la actualidad. El principal estímulo para la secreción de hepcidina es su propio sustrato, el hierro, y determinadas señales eritropoyéticas en estados de necesidad de hierro.

La producción de hepcidina parece que está regulada a nivel transcripcional. Tanto el hierro plasmático como el hierro hepático regulan la transcripción de hepcidina a través de vías distintas pero superpuestas y que convergen en la vía de la proteína morfogenética de hueso BMP (Bone Morphogenetic Protein). El incremento de los niveles plasmáticos y hepáticos de hierro activa el receptor BMP que responden aumentando la concentración mRNA hepcidina en los hepatocitos. No es objeto de este trabajo describir los complejos mecanismos de regulación molecular en los que participa la hepcidina pero si es necesario considerar la asociación de determinadas mutaciones identificadas en patologías relacionadas a alteraciones de la homeostasis del hierro. Las mutaciones identificadas en Hfe y TfR2 se asocian a niveles anormalmente bajos de hepcidina que ocasionan sobrecarga de hierro característica en distintos tipos de hemocromatosis (22,23) .

El conocimiento sobre el mecanismo de acción de este péptido se inició en modelos experimentales de hemocromatosis, en la que los niveles inapropiadamente bajos de hepcidina permiten un aumento de la absorción y acumulación de hierro, mientras que la sobreexpresión de la misma la deficiencia de hierro y anemia ferropénica (24,25) .

La hepcidina regula la homeostasis de hierro mediante tres mecanismos: la absorción de hierro a nivel duodenal, la liberación del hierro procedente del reciclado de la Hb en el hígado y bazo y, por último, la liberación de los depósitos de hierro en los hepáticos.

La hepcidina ejerce su mecanismo de acción a través de su unión a la ferroportina, principal proteína exportadora de hierro al plasma. El complejo formado por la unión de la hepcidina y la ferroportina produce la internalización de esta última y su degradación en el lisosoma celular. El hierro contenido en la célula permanece atrapado al desaparecer la proteína encargada de su exportación al exterior celular. La ferroportina es una proteína transmembrana ampliamente distribuida en distintas especies incluyendo plantas e invertebrados. En mamíferos se encuentra presente en la células que intervienen en el transporte y metabolismo del hierro, principalmente en los enterocitos, hepatocitos y macrófagos y también, en menor proporción, se ha aislado en otros órganos y tejidos donde su misión esta pendiente de dilucidar, como es el caso de células precursoras eritroides, pulmones y corazón. La internalización de la proteína de membrana ferroportina (tras su unión con la hepcidina) en macrófagos y células del sistema reticuloendotelial disminuye la disponibilidad plasmática de hierro e impide la liberación de sus depósitos orgánicos. Se ha demostrado a su vez, que en presencia de niveles elevados de hepcidina existe una retroalimentación negativa sobre el DMT-1 intestinal, no estando claro si es un efecto directo de la misma (lo que sugeriría la producción de hepcidina a nivel intestinal), una consecuencia de su unión a la ferroportina-1 del enterocito, o ambos (26). La hepcidina también actúa sobre la ferroportina presente en hepatocitos y macrófagos, produciendo la internalización de la ferroportina e impidiendo la liberación del hierro, que se acumula en dichas células. La consecuencia de la unión hepcidina-

ferroportina es inhibir la liberación del hierro al plasma y por tanto su utilización para sus funciones celulares.

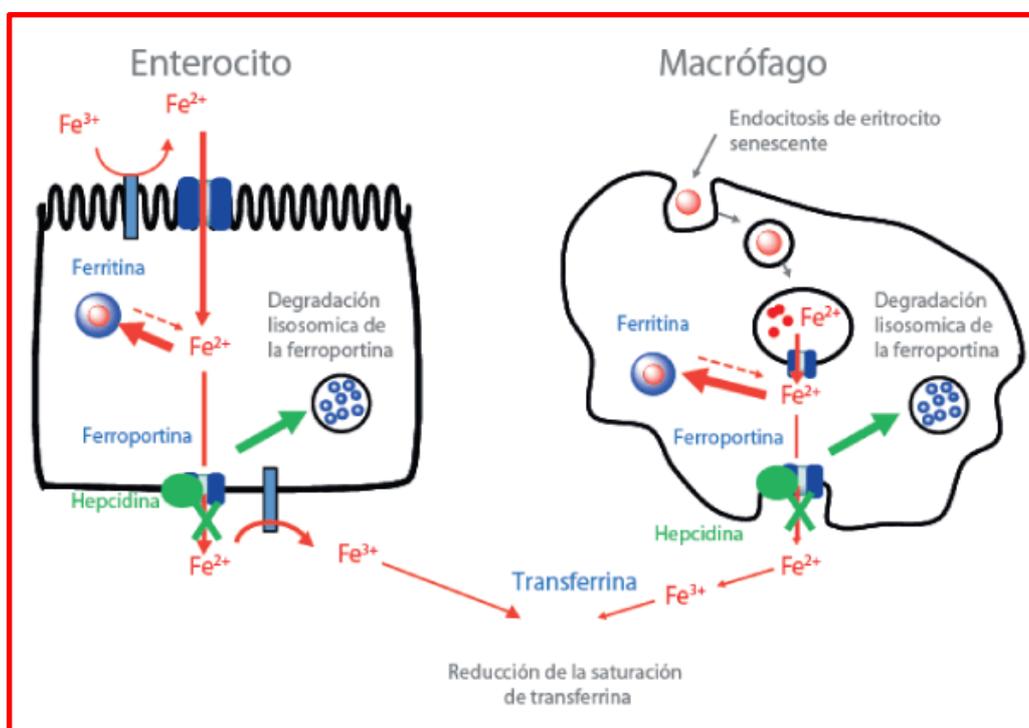


Figura 3. La Hecpidina provoca la degradación de la Ferroportina inhibiendo la exportación de hierro al plasma desde los enterocitos y macrófagos. Cardioteca.com

La regulación de la homeostasis del hierro por la hepcidina sigue el mecanismo clásico del sistema endocrino. La hepcidina regula el hierro, y a su vez, el hierro regula la producción de hepcidina. En caso de aumento del hierro plasmático aumenta la producción de hepcidina que actúa limitando la absorción del hierro de la dieta a nivel duodenal e impide la liberación de hierro de sus depósitos orgánicos. Por el contrario cuando el hierro es requerido para la eritropoyesis, se inhibe la liberación de hepcidina para facilitar la disponibilidad del hierro a nivel plasmático. La síntesis de hepcidina está modulada por otros factores como son la actividad

eritropoyética y determinados estados de inflamación. La producción de hepcidina esta inhibida en situaciones donde se requiere un aumento de síntesis de Hb (hemorragia, hemólisis, etc) a través de mediadores como la eritrofenona y otros menos conocidos. En estados inflamatorios, determinados marcadores de inflamación como IL-6 o Activin B producen un aumento de la síntesis de hepcidina. Se reconoce este efecto como un posible mecanismo de defensa del sistema inmune que reduce la disponibilidad del hierro ante patógenos externos. Se plantea que el disparador de la síntesis de hepcidina está relacionado con los RTf1 y RTf2 presentes a nivel del hígado, cuando aumenta la unión del hierro con la transferrina y el receptor de la transferrina (Tf-diférrica/RTf) se induce la expresión de la hepcidina, y si por el contrario la relación Tf-diférrica/RTf disminuye, cesa la producción hepática de hepcidina restaurándose en consecuencia la absorción de hierro.

El descubrimiento de las acciones de la hepcidina ha obligado a renovar los conocimientos existentes sobre el metabolismo del hierro y sus consecuencias clínicas sobre enfermedades relacionadas con la alteración de la homeostasis normal del hierro.

La hepcidina constituye la clave donde convergen distintas señales que participan en la homeostasis del hierro; y regula directamente la absorción y la biodisponibilidad del mismo. Por tanto la medición de la hepcidina puede convertirse en una herramienta útil en el diagnóstico y clasificación de las patologías que cursan con alteraciones de hierro.

A continuación se describen los efectos fisiológicos más importantes de la hepcidina y su relación con situaciones clínicas en las que ha sido estudiada en profundidad (15,27) .

-Hepcidina en homeostasis fisiológica del hierro. En condiciones fisiológicas la hepcidina actúa regulando los niveles plasmáticos de hierro por varios mecanismos: a) inhibiendo el flujo plasmático del hierro, obtenido de la dieta, desde el enterocito hacia el plasma; b) impidiendo la exportación del hierro al plasma desde sus células de depósitos, fundamentalmente sistema reticuloendotelial de los macrófagos.

-Hepcidina en hemocromatosis. La hemocromatosis es una enfermedad genética caracterizada por una sobrecarga de hierro (28). Estos pacientes presentan una deficiencia de producción de hepcidina que conlleva manifestaciones clínicas propias de un exceso de hierro en los tejidos. La deficiencia está producida por una alteración genética de los genes responsables de la síntesis de la hepcidina, fundamentalmente HAMP (29). La alteración de la síntesis de hepcidina, produce una sobreexpresión de la proteína ferroportina que produce un aumento de la absorción del hierro de la dieta, aumento de la liberación del hierro de sus depósitos orgánicos, aumento consecuente de los niveles plasmáticos de hierro y saturación de la proteína transportadora transferrina. Este exceso da lugar a la producción de NTBI y su toxicidad ya explicada. El exceso de hierro es acumulado en los tejidos que presentan receptores para NTBI como es el caso del hígado principalmente pero también páncreas, corazón y glándulas endocrinas ocasionando daño orgánico y disfunción. En la actualidad el único

tratamiento efectivo para estos pacientes es la flebotomía periódica, la extracción de 1ml de eritrocitos permite eliminar 1 mg de hierro que estimula la movilización del hierro de sus depósitos “patológicos” y permite su incorporación a la médula ósea para la eritropoyesis. Esta técnica no es un tratamiento etiológico ni definitivo y puede empeorar la deficiencia de hepcidina, aumentando la absorción del hierro.

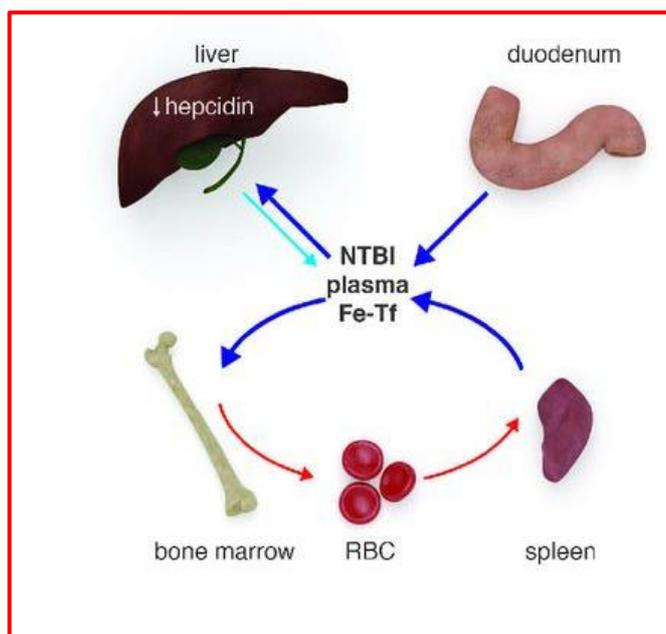


Figura 4. Disminución de la hepcidina. Aumento de los depósitos de Hierro en Hemocromatosis.

-Hepcidina en situaciones inflamatorias. La inflamación es una causa frecuente de sobreproducción de hepcidina. Este es el caso de insuficiencia renal crónica, infección grave/sepsis (30), enfermedad inflamatoria intestinal y algunas enfermedades reumatológicas de origen autoimmune que se caracterizan por aumento de hepcidina, hipoferrinemia y anemia.

Múltiples citocinas se relacionan con la elevación de la hepcidina, IL-6, IL-22, activin B y BMP2 (Figura 5) (17,20,21).

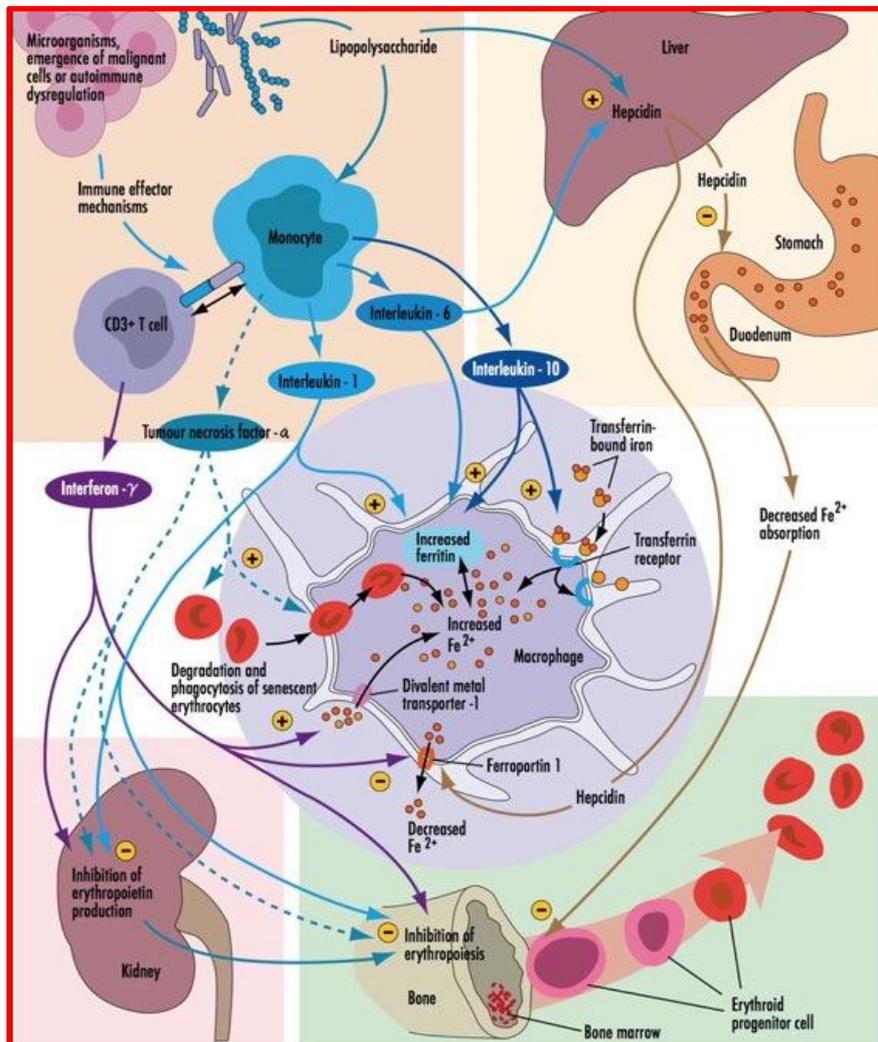


Figura 5. Efectos de la inflamación en homeostasis hierro. Modificado Clevenger 2015

La elevación de determinadas citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e interferón gamma) provocan una triple acción sobre la eritropoyesis:

1. La disminución de producción de EPO por las células peritubulares renales en respuesta a la disminución de la masa eritrocitaria.
2. Una inhibición del efecto de la EPO sobre los precursores

eritroides, debido a que el aumento de las citocinas inflamatorias inhibe el efecto anti-apoptico de la EPO.

3. La elevación de los niveles de hepcidina que produce un “secuestro” del hierro en sus depósitos e impide la absorción del hierro por el enterocito. Además, la hepcidina contribuye a la inhibición de la acción de la EPO sobre los progenitores eritroides.

En la figura 5 se esquematizan los mecanismos de acción propuestos para hepcidina en presencia de inflamación.

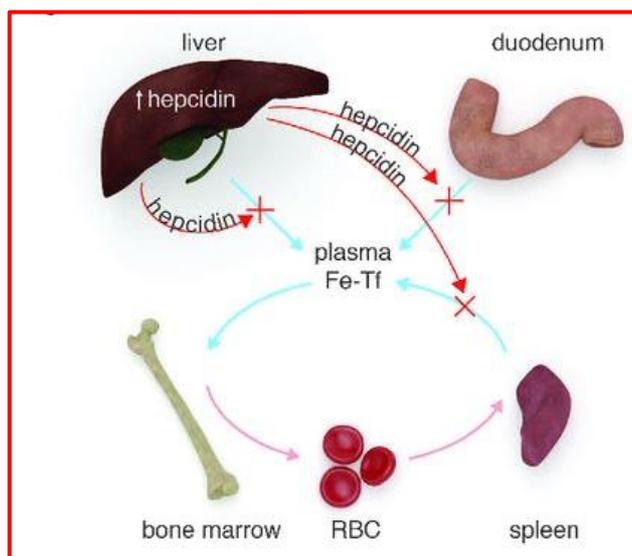


Figura 6. Aumento de la Hepcidina (inflamación): bloqueo absorción y disponibilidad del Hierro.

Aunque el incremento de hepcidina no es el único factor causante de la anemia, se ha demostrado en modelos animales, que la intervención farmacológica con antagonistas de hepcidina ha permitido reducir la anemia y mejorar cifras de Hb.

En la anemia asociada al cáncer colo-rectal pueden aparecer dos fenómenos fundamentales que alteran la absorción y utilización de los depósitos orgánicos de hierro. Primero, la disminución del hierro sérico producido por aumento de las pérdidas (hemorragia aguda o crónica producida por el propio tumor), que no es compensado con un incremento de la absorción de hierro a nivel intestinal; en este caso se define como déficit absoluto de hierro. Y segundo, la disminución de hierro disponible para la eritropoyesis producido por alteración en la regulación de la homeostasis del hierro secundario a una activación de los mecanismos de inflamación, como es el cáncer. En este caso se define como déficit funcional de hierro. En resumen, en el déficit absoluto de hierro existe una depleción de los depósitos orgánicos de hierro, y en el déficit funcional de hierro los depósitos pueden estar llenos, pero está disminuida su disponibilidad plasmática para la eritropoyesis. En tal caso se habla de “secuestro de hierro” porque está bloqueada la movilización del mismo desde el hígado o el sistema reticulo-endotelial de los macrófagos.

Hasta hace pocos años se desconocía cual era la causa de esta alteración de la utilización del hierro para sus funciones orgánicas. El descubrimiento de la hepcidina ha permitido dilucidar los mecanismos responsables de este fenómeno. La hepcidina es la hormona fundamental en la autoregulación del metabolismo del hierro y el avance en su investigación ha permitido replantear y reclasificar algunas de las patologías que están producidas por una alteración de la regulación normal del hierro.

En la actualidad la determinación de la hepcidina está restringida a

investigación, pero se formula como una herramienta útil en el diagnóstico y clasificación de numerosas enfermedades o entidades que cursan con alteración de la homeostasis del hierro, en un futuro no muy lejano.

La incorporación de métodos de laboratorio para cuantificar la hepcidina no ha sido sencilla (31). La hepcidina presenta algunas características que dificultan su medición cuantitativa. Se trata de un péptido pequeño, evolutivamente conservado, y resulta difícil elaborar anticuerpos contra la hepcidina. Por otro lado, su tendencia a la adhesión al material plástico de los tubos de ensayo dificulta su conservación (32). Los valores de hepcidina disminuyen a partir de 1-2 días de conservación a temperatura ambiente pero son estables durante aproximadamente dos años congelados a -80°C . En cualquier caso hay laboratorios que han desarrollado sistema de medición cuantitativa de hepcidina con dos sistemas: los ensayos basados en la técnica de espectrofotometría de masas y los ensayos basados en el inmunoanálisis. El primer grupo permite diferenciar en la medición el péptido activo de 25 aminoácidos de sus isoformas, pero requiere un equipo más costoso. Las técnicas clásicas de inmunoanálisis tienen menor especificidad para la identificación del péptido activo, pero son más accesibles desde el punto de vista económico. Todos estos sistemas se recogen en la Figura 7 (32).

A) Mass Spectrometry (MS)-based assays					
	Method	Institution / Company	Ref.	Contact/Info	Clinical credentials
1.	WCX-MALDI-TOF	Radboudumc, www.hepcidinanalysis.com , Nijmegen (Netherlands)	1, 2	hepcidinanalysis@radboudumc.nl www.hepcidinanalysis.com	Patient care: included in scope of accreditation of clinical laboratory (Dutch CCKL/RvA Code of Practice, in transition to EN ISO 15189) ⁶ . Clinical trials: Hepcidinanalysis.com is CRO and has validated test at GC(L)P like manner.
2.	LC MS/MS with reversed phase extraction ¹	University Hospital of Verona (Italy)	3	malattie.ferro@ospedaleuniverona.it www.gimferverona.org	Embedded in laboratory accredited by Regional Health authority (Veneto Region law no. 838, April 8, 2008).
3.	LC MS/MS with hydrophilic-lipophilic-balanced (HLB) extraction	HUSLAB at Helsinki University Central Hospital (Finland)	4	huslab@hus.fi	Embedded in accredited clinical laboratory (Finnish Accreditation Service, T055, EN ISO/IEC 17025, EN ISO 15189) ⁶
4.	LC MS/MS with reversed phase extraction	Kanazawa Medical University / Medical Care Proteomics Biotechnology Co., Ltd. (Japan)	5	tomosugi@kanazawa-med.ac.jp / proteome@mcprot.co.jp	Research Use Only
B) Immunochemical assays (IA)					
5.	In house developed c-ELISA	Radboudumc, www.hepcidinanalysis.com , Nijmegen (Netherlands)	6	hepcidinanalysis@radboudumc.nl www.hepcidinanalysis.com	Research Use Only; conducted in compliance with Dutch CCKL/RvA Code of Practice, additional for research.

6.	Competitive ELISA ²	DRG Instruments (Germany)	7, 8	www.drg-diagnostics.de	CE-marked, approved as in vitro medical device (IVD directive 98/87/EC)
7.	In-house developed dual monoclonal immunoassay	Eli Lilly and Company (USA)	9,10	konrad_robert@lilly.com	Clinical trials: CRO partner has validated test in GLP-like manner.
8.	In house developed Direct CL-ELISA ³	Corgenix Medical Corporation (USA)	9	info@corgenix.com	Research Only Use
9.	Hepcidin-25 EIA Kit ⁴	Bachem LTD	11	sales.ch@bachem.com or sales.us@bachem.com	CE-marked, approved as in vitro medical device (IVD directive 98/87/EC)
10.	Laboratory Developed c-ELISA	Intrinsic LifeSciences, La Jolla, (CA, USA)	12, 13	info@intrinsiclifesciences.com www.intrinsicDx.com	⁵ Compliant with Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) and College of American Pathologist (CAP) standards

Figura 7. Lista de métodos de medición de Hepcidina. BLOOD 2016 Girelli.

Actualmente no existe un método estandarizado de medición para la hepcidina que establezca valores y rangos de referencia. De hecho los valores en los distintos ensayos son muy distintos, hasta diez veces. Dos publicaciones establecen valores de hepcidina en rango de edad y sexo sobre un número de población considerable. La primera en Holanda, en 2998 casos (33) y la segunda en Italia en 1577 casos (34). En ambos trabajos se observó que los niveles de hepcidina son menores en mujeres en edad fértil

que en mujeres postmenopausicas, que la secreción de hepcidina sigue un ritmo circadiano, que se relaciona con el ayuno prolongado y que guarda correlación directa con los niveles de ferritina.

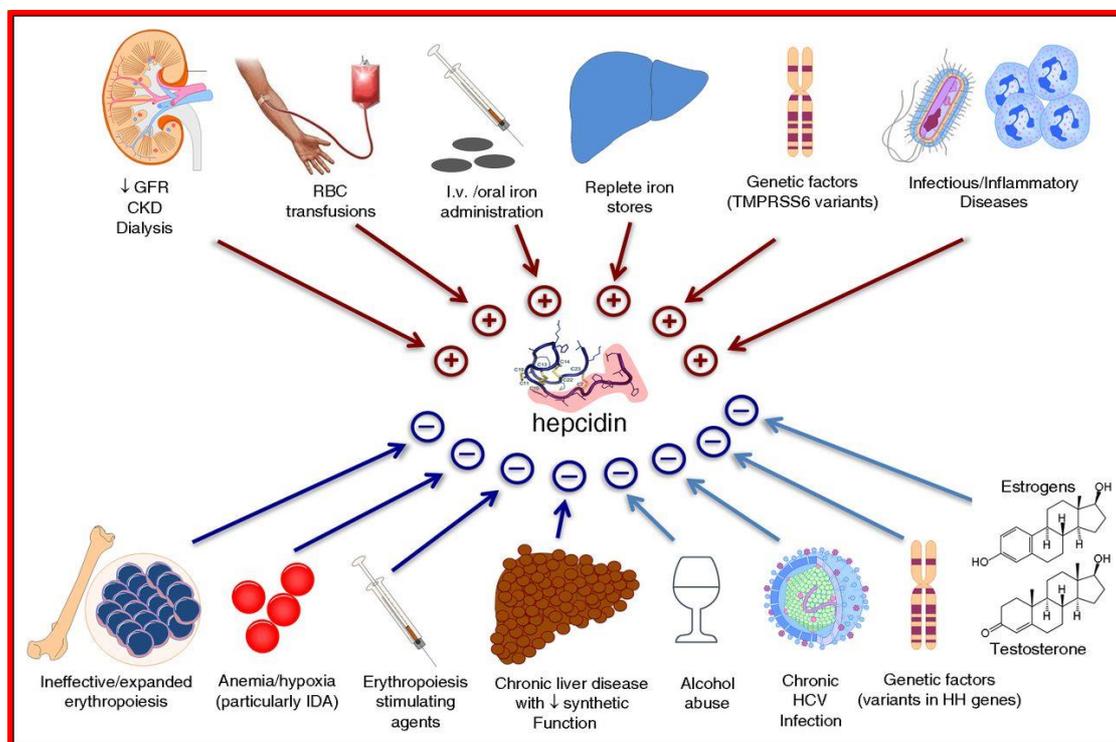


Figura 8. Factores positivos y negativos para síntesis de hepcidina. Modificado Girelli BLOOD 2016

1.3 DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN EL PERIODO PREOPERATORIO.

La analítica con recuento sanguíneo completo es una prueba rutinaria en el preoperatorio de los pacientes pendientes de ser intervenidos de neoplasia colo-rectal. Se realiza con el objetivo de detectar anemia, trastornos sanguíneos, alteraciones hematológicas adquiridas o hereditarias y efectos

hematológicos de algunas enfermedades sistémicas. La realidad es que no es frecuente encontrar anomalías en pacientes asintomáticos y sin comorbilidad. En cualquier caso la realización del análisis sanguíneo presenta pocos efectos perjudiciales siendo los más importantes: dolor a la venopunción, hematomas y cuadros vagales. En la actualización de las guías NICE sobre la solicitud de pruebas preoperatorias en los pacientes quirúrgicos, se recomienda que en el caso de pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía mayor, se debería “ofertar” la realización de esta prueba diagnóstica después de una correcta información y consentimiento por parte del paciente. En nuestro medio, la realidad es que el recuento sanguíneo completo es una prueba rutinaria en la población quirúrgica en cirugía mayor y está recogida como prueba diagnóstico estandar en los protocolos de nuestro hospital.

TABLA 1. RECOMENDACIONES GUIA NICE PREOPERATORIO 2016 SOBRE TEST DE CONTAJE SANGUINEO.

ASA	MEDIA	INTERMEDIA	ALTA
ASA 1	No realizar por rutina	No realizar por rutina	OFERTAR
ASA 2	No realizar por rutina	No realizar por rutina	OFERTAR
ASA 3/4	No realizar por rutina	Valorar en caso de enfermedad cardiovascular y/o IRC.	OFERTAR

La detección de anemia en el hemograma preoperatorio es muy sencillo. Valores de Hb <12 g/dl en mujeres no gestantes y Hb <13 g/dl en hombres son diagnósticos de anemia según la OMS (35).

TABLA 2. GRADO DE ANEMIA EN FUNCIÓN CONCENTRACIÓN HB (OMS)

Población	Sin anemia*	Anemia*		
		Leve²	Moderada	Grave
Niños de 6 a 59 meses de edad	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Niños de 5 a 11 años de edad	115 o superior	110-114	80-109	menos de 80
Niños de 12 a 14 años de edad	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres embarazadas	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Varones (15 años o mayores)	130 o superior	100-129	80-109	menos de 80

± Adaptado de las referencias bibliográficas 5 y 6.

* Hemoglobina en gramos por litro.

a «Leve» es inadecuado, pues la carencia de hierro ya está avanzada cuando se detecta la anemia. La ferropenia tiene consecuencias aun cuando no haya manifestaciones clínicas de anemia.

Una vez identificada la anemia en el paciente es necesario estudiar más valores con el fin de identificar y tratar la causa de la anemia. Definiremos una sistématica de diagnóstico, pero existen múltiples protocolos de aproximación al diagnóstico de anemia bien por criterios morfológicos o etiopatológicos.

En primer lugar, es necesario analizar la cifra de reticulocitos (células inmaduras precursoras de los eritrocitos). Los reticulocitos informan de la respuesta de la médula ósea a la anemia. Los reticulocitos aumentados indican hiperfunción medular en situaciones clínicas de destrucción periférica de hematíes, este es el caso de anemia por hemorragia, anemias hemolíticas. El descenso de reticulocitos indica hiporregeneración medular

en respuesta a la anemia y es característico de anemia por déficit de hierro, anemia por déficit de vitamina B12 o ácido fólico y anemia por fracaso medular (es el caso de neoplasia o tratamiento con quimioterapia).

Los parámetros de eritrocitos de Volumen corpuscular medio (VCM) y Hemoglobina corpuscular media (HCM) pueden ser útiles en el diagnóstico de déficit de hierro, sin embargo no permiten detectar alteraciones agudas y los cambios en sus valores pueden tardar semanas o meses.

En el diagnóstico del déficit de hierro es esencial conocer los parámetros que nos informan de su metabolismo:

-La ferritina sérica es esencial para determinar los depósitos de hierro orgánicos. Cada microgramo/l⁻¹ equivale a 8-10 mg de hierro almacenado. Los niveles bajos de ferritina <30 ng/ml son el mejor indicador de depleción de hierro. Sin embargo, al tratarse de una proteína de fase aguda, en presencia de inflamación puede elevarse y dar un valor erróneo de adecuados depósitos de hierro. Los valores altos de ferritina pueden confundir en presencia de inflamación, informando de un “falso” nivel adecuado de hierro, por lo que no debe considerarse como valor único para determinar los depósitos de hierro.

-Índice de Saturación Transferrina (IST), traduce la ocupación (en porcentaje) de la principal proteína transportadora de hierro en plasma. No se relaciona con los depósitos de hierro pero sí con la disponibilidad plasmática del mismo. Un índice de saturación de transferrina < 20% es

indicativo de déficit de hierro (absoluto o funcional). Indica la disminución de la disponibilidad de hierro por la médula osea para la eritropoyesis.

-Porcentaje de células rojas hipocrómicas es la variable mejor establecida y con mayor grado de evidencia para el diagnóstico de déficit funcional de hierro pero su disponibilidad en la clínica es escasa en nuestro medio, en la actualidad (36).

-La concentración de protoporfirina de Zinc de células rojas es una determinación muy sensible en el diagnóstico de déficit funcional de hierro pero su disponibilidad también es muy baja. La protoporfirina participa en la síntesis del grupo HEM pero cuando la disponibilidad del hierro es reducida (déficit de hierro) se une a una molécula de zinc, en lugar de al hierro. La protoporfirina de Zinc aumenta en situaciones de déficit funcional o absoluto de hierro y en las talasemias.

-El receptor de transferrina (RTF) es una glicoproteína transmembrana, que se expresa primariamente sobre la superficie de las células eritroides y en menor grado en otros tejidos. Su función es controlar la incorporación de hierro (Fe) circulante para la síntesis de la hemoglobina (Hb), de acuerdo a los requerimientos intracelulares. En plasma, se encuentra una fracción soluble del receptor (RTFs), que representa una fracción monomérica del RTF de membrana. La regulación de la expresión del RTF está relacionada con los depósitos de Fe presentes en la célula, cuando éstos disminuyen, aumenta la expresión del RTF y de hecho, la fracción soluble en plasma. La determinación del RTFs podría ser útil para identificar déficit de hierro, sin embargo su uso no ha adquirido relevancia en la clínica por su alto coste y su mínima difusión.

En el diagnóstico diferencial entre déficit absoluto de hierro y déficit funcional de hierro participan los valores anteriormente descritos aunque no exista un consenso estricto internacional que diferencia ambas entidades. Recientemente se publicó una revisión de la colaboración Cochrane sobre el uso terapéutico del hierro en la que se incluyeron 48 publicaciones, de las cuales 21 eran ensayos clínicos y que recoge las evidencias disponibles sobre el uso terapéutico del hierro (37). En la revisión no existía un criterio común en cuanto a la definición de déficit funcional y absoluto de hierro. Es necesario establecer unos criterios analíticos que nos permitan diferenciar ambas entidades. Aunque los autores concluyeron algunas recomendaciones, son las siguientes:

- La presencia de anemia (Hb <12 g/dl) más ferritina <30 ng/ml es indicativo de déficit absoluto de hierro, independientemente del estado inflamatorio del paciente. En este contexto un nivel de ferritina <12 ng/ml es indicativo de una depleción absoluta de los depósitos de hierro orgánicos.
- La presencia de anemia (Hb <12 g/dl) más ferritina 30-100 ng/ml más IST <20%, en presencia de inflamación, sugiere déficit absoluto de hierro.
- La presencia de anemia (Hb <12 g/dl) más nivel ferritina <100 ng/ml más IST <20%, es indicativo de déficit funcional de hierro. Los niveles de ferritina mínimos que definen el déficit funcional de hierro requieren algunas consideraciones especiales ya que se la ferritina se considera reactante de fase aguda de inflamación, por ello, por ejemplo en la insuficiencia renal crónica, se consideran niveles >200 ng/ml. Este último dato es el que resulta mas controvertido en la literatura porque algunas

publicaciones dan una cifra de ferritina muy superior a las mencionadas (<500-600 ng/ml).

En cualquier caso y desde el punto de vista práctico enfocado al tratamiento el diagnóstico de déficit funcional, está relacionado con la respuesta al tratamiento con hierro intravenoso.

TABLA 3. PARAMETROS HEMATIMÉTRICOS EN DEFICIENCIA DE HIERRO (Muñoz, Interpretación parámetros hematimétricos).

	¿Cómo suele encontrarse en el DH?	Ventajas	Inconvenientes	Capacidad diagnóstica
Volumen Corpuscular medio (VCM)	Microcitosis (VCM<80 fL).	No costoso. Disponibilidad universal.	Desciende también en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías (talasemia) y anemia sideroblástica. Influenciado por el almacenamiento de la muestra.	Alta sensibilidad en diagnóstico de DH establecida. Útil para monitorizar el tratamiento (semanas-meses).
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Hipocromía (<28 pg).	No costoso. Disponibilidad universal.	Descienden en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías (talasemia) y anemia sideroblástica.	Alta sensibilidad en diagnóstico de DH establecida. Útil para monitorizar el tratamiento (semanas-meses).
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)	Anisocitosis (ADE >15).	No costoso. Disponibilidad universal.	Aumenta también en crisis reticulocitarias, durante la corrección de la anemia ferropénica.	Puede sugerir DH incluso antes de que aparezca la anemia. Útil para diferenciar anemia ferropénica (elevado) de talasemia (normal).
Plaquetas	Normales o aumentadas (normal – >450 x 10 ⁹ /L).	No costoso. Disponibilidad universal.	Puede elevarse también después de ciertas infecciones, cirugía mayor o traumatismo, reacciones alérgicas o extirpación reciente del bazo, y en pacientes con cáncer y algunas hemopatías.	Un recuento de plaquetas >400 en presencia de anemia microcítica, es altamente sugestivo de anemia ferropénica.
% hematies hipocromicos (%Hypo), equivalente de hematies hipocromicos (%Hypo-He), Low density hemoglobin (LDH) ¹¹	%Hypo ≥6.		Se afecta por la conservación de la muestra. Solo disponible en determinados contadores que utilizan citómetros de flujo en su recuento (Siemens, Sysmex, Beckman- Coulter, Abbott).	
Contenido de Hb reticulocitaria (CHR) o equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He)	CHR <26 pg.	Muy sensible a cambios rápidos en la disponibilidad de hierro.	Se afecta por la conservación de la muestra durante más de 24 horas. Riesgo de resultados normales falsos en casos de elevación del VCM o talasemia ¹⁰ . Sólo disponible en determinados contadores que utilizan citómetros de flujo en su recuento (Siemens, Sysmex).	Un CHR <29 pg o un Ret-He < 29 pg predicen DFH en pacientes tratados con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs). Un Ret-He <25 pg distingue entre AF y AIC ⁹ . Un Ret-He <30.6 pg valor predictivo de respuesta a hierro IV en pacientes en diálisis ¹ .
Red blood cell size factor (Rsf)	Rsf < 87.7 fL.	Muestra una buena correlación con el CHR, con una sensibilidad ligeramente mejor e idéntica especificidad para la detección	Solo disponible en determinados contadores (Beckman-Coulter).	

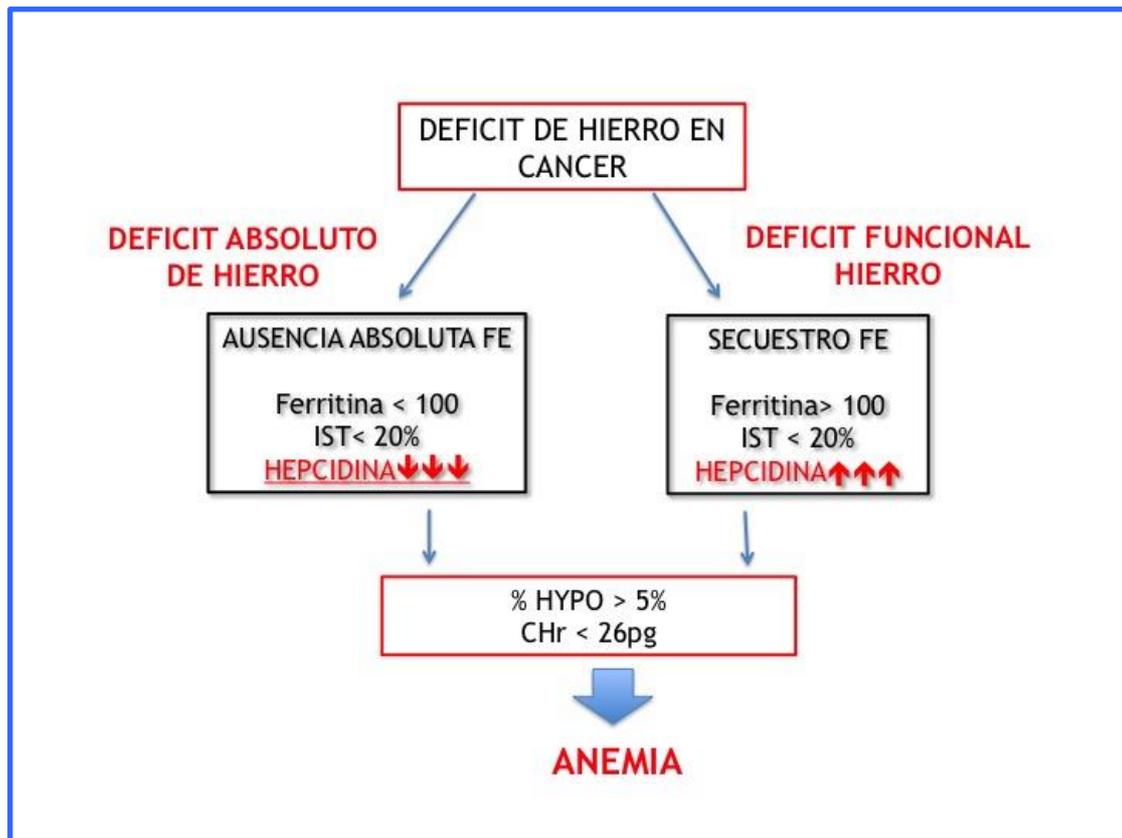


Figura 9. Esquema protocolo de aproximación al diagnóstico.

1.4 TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA: USOS Y RIESGOS.

El actual estándar de cuidados en el tratamiento de la anemia durante el periodo periquirúrgico es la transfusión de sangre alogénica, sin que dicha terapia suponga un tratamiento etiológico de la anemia.

La transfusión sanguínea entraña riesgos muy conocidos y estudiados que no la hacen inocua. Los más severos son: efectos inmunomoduladores, riesgos procedentes de la sobrecarga hídrica y la hipervolemia, reacciones transfusionales y las complicaciones infecciosas (27).

TABLA 4. EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN ALÓGENICA(traducido de Clevenger BJS)

EFECTOS	MECANISMO DE PRODUCCION
Efectos Inmunológicos asociados a la transfusión	Mediadores de la inmunidad acumulados en las bolsas transfusión
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión	Insuficiencia cardíaca congestiva y fallo ventrículo izquierdo
Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusion	Inmunológicas No inmunológicas: daño endotelial directo
Reacciones transfusionales hemolíticas	Inmediatas: reacciones antígeno-anticuerpo donante-receptor Tardías
Reacciones transfusionales agudas no hemolíticas	Febril Alérgica
Púrpura post-transfusional	La sensibilización previa produce anticuerpos contra las plaquetas del donante que pueden destruir las plaquetas del receptor
Enfermedad contra huésped asociada a la transfusión	
Infecciones	Viral: riesgo estimado por transfusión VIH/VHC/VHB es 0-2 por millón de unidades transfundidas Bacteriano Priones

En la población quirúrgica la transfusión sanguínea sigue siendo indispensable en el manejo terapéutico de situaciones de hemorragia quirúrgica grave, sin embargo existe una evidencia creciente de que la transfusión sanguínea produce un aumento de la morbi-mortalidad del paciente quirúrgico, empeorando su pronóstico (80).

La transfusión sanguínea se relaciona con peor pronóstico del paciente quirúrgico, aumento de la estancia hospitalaria, incremento de la infección postoperatoria, aumento de la incidencia de enfermedad tromboembólica (TVP/TEP) y de la recurrencia de cáncer.

La transfusión de sangre alogénica se relaciona con aumento del riesgo y recurrencia del cáncer. En metaanálisis publicado Cochrane database (2006) concluye que 23 de los 36 trabajos sobre un total de 12127 pacientes

mostraban un detrimento del pronóstico en el grupo transfundido (38). Posteriormente Acheson ratificó estos datos en su metanálisis, concluyendo que los pacientes sometidos a transfusión de sangre alogénica presentaban un incremento de la mortalidad global, de la mortalidad referida al cáncer, de la morbilidad y de la infección herida quirúrgica, tras cirugía colorectal (39).

La patología oncológica y la cirugía son dos factores predisponentes conocidos en la aparición de enfermedad tromboembólica y su versión clínica más grave, el tromboembolismo pulmonar. La transfusión de sangre alogénica es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica que se suma a los anteriores. El aumento de riesgo es dosis dependiente, siendo mayor en función del número de unidades de sangre transfundidas (40).

Existe una evidencia creciente que la transfusión de sangre alogénica “excesiva” es inefectiva para los pacientes con situación de estabilidad hemodinámica y anemia, según los estudios de terapias de transfusión “liberal” no presentan resultados favorables con respecto a los estudios de terapia transfusional “restrictiva”. El trabajo FOCUS (Functional Outcomes in Cardiovascular patients Undergoing Surgical hip fracture repair) comparaba dos regímenes transfusionales, terapia restrictiva (trigger transfusional Hb <8g/dl) y terapia liberal (trigger transfusional Hb <10g/dl) sin encontrar diferencias significativas en cuanto al pronóstico de los pacientes a 60 días (41). Otros trabajos similares también concluyeron en la misma dirección (42).

Las recomendaciones actuales sobre la transfusión de sangre alogénica es que debería de estar restringida a situaciones de anemia severa, en paciente con reserva fisiológica menor y en situaciones hemorragia aguda cuya clínica requieran corrección inmediata.

Recientes estudios han establecido a la anemia y a la transfusión sanguínea como factores de riesgos independientes de peor pronóstico en los pacientes con cáncer color-rectal. En metanálisis publicado por Acheson sobre un total de 20795 pacientes sometidos a cirugía de resección cáncer colon concluía que los pacientes que presentaban transfusión de sangre alogénica tenían un peor pronóstico clínico incluso con un aumento de la mortalidad (39).

Estos efectos adversos han producido un cambio en las terapias transfusionales (con criterios mucho más restrictivos) y la búsqueda de alternativas a la transfusión alogénica como la autotransfusión y fármacos que reducen la hemorragia o estimulan la eritropoyesis. En este escenario clínico del paciente quirúrgico y la anemia se ha desarrollado, a nivel internacional, el programa Patient Blood Management que consiste en una serie de medidas orientadas a minimizar el sangrado quirúrgico y la transfusión de sangre alogénica. El PBM se basa en tres pilares de cuidado del paciente quirúrgico: la detección y tratamiento de la anemia preoperatoria, minimizar el sangrado intraoperatorio mediante un abordaje multidisciplinar que implica a cirujanos y anestesiólogos, y optimizar la anemia perquirúrgica en función de la reserva fisiológica del paciente (reduciendo el trigger transfusional). El PBM es la aplicación de las mayores evidencias científicas actuales sobre la práctica de la transfusión sanguínea. Ha sido adoptada por la OMS y propuesta por el Comité Nacional de

Transfusión Sanguínea en el Reino Unido, con el objetivo de reducir la transfusión de sangre alogénica y hemoderivados excesiva e inapropiada y optimizar el cuidado del paciente quirúrgico.

El presente trabajo se centra en el primero de los tres pilares descritos de PBM, en la detección y tratamiento de la anemia preoperatoria, de alta prevalencia en la población quirúrgica.

1.5 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA.

El objetivo del tratamiento de la anemia prequirúrgica en los pacientes con cáncer de colon pendientes de resección es normalizar las cifras de hemoglobina, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. La recomendación general es alcanzar 13 g/dl de Hb en ambos sexos, ya que la cirugía es potencialmente hemorrágica. Va, por tanto, encaminado a eliminar o minimizar la transfusión de sangre alogénica en estos pacientes, así como los riesgos derivados explicados en el apartado anterior.

Las recomendaciones clínicas de las distintas sociedades científicas internacionales orientan a la realización de un hemograma prequirúrgico para diagnosticar anemia en aquellas intervenciones con riesgo elevado de hemorragia. La guías clínicas de la NATA recomiendan la realización de hemograma como "screening" de anemia 28 días antes de una intervención programada de cirugía ortopédica. La ESA recomienda la realización de hemograma para diagnóstico de anemia entre 4-8 semanas antes de la

intervención quirúrgica, intervalo de tiempo suficiente para identificar y tratarla.

La corrección preoperatoria de la anemia en pacientes con cáncer de colon comprende medidas farmacológicas y no farmacológicas. A continuación se enumeran las medidas farmacológicas encaminadas a la corrección de la anemia (27).

-Tratamiento con hierro oral: tratamiento ampliamente extendido para la corrección del déficit de hierro. Se trata de una medicación segura y de bajo coste. La absorción máxima del hierro via oral es de 2-16 mg/día, siendo necesario mantenerlo durante 3-4 meses para conseguir rellenar la reserva fisiológica de hierro, que contiene 1000-2000 mg. La larga duración del tratamiento es una de las causas de la falta de cumplimentación por los pacientes, junto con las molestias digestivas que ocasiona (diarrea, estreñimiento y dolor abdominal). Por otra parte la coexistencia con patologías inflamatorias o neoplasia de estos pacientes, puede alterar la absorción duodenal del hierro por un mecanismo mediado por la hepcidina (bloqueo de la absorción), resultando ineficaz la administración de hierro oral para optimizar las cifras de Hb. En resumen el hierro oral resulta ineficaz en la resolución de la anemia por dos principios: el tiempo, ya que no es posible retrasar cirugía oncológica los 3-4 meses de tratamiento, y en situaciones de déficit funcional de hierro en el que el aumento de hepcidina bloquea la absorción del hierro oral (8).

-Tratamiento con hierro parenteral: con éste se ha demostrado su eficacia en la corrección de la anemia, sin efectos gastrointestinales secundarios. Los preparados intravenosos de hierro, fundamentalmente los que contenían

dextranos de alto peso molecular en su formulación, conllevaban una alta incidencia en reacciones anafilaxia y mala tolerancia secundaria a los anticuerpos anti-dextrano desarrollados por la exposición a la caries dental. Las nuevas formulaciones de dextranos de bajo peso molecular, gluconato férrico, hierro sacarosa y hierro carboximaltosa presentan mejor perfil de seguridad siendo infrecuentes las reacciones adversas.

La administración intravenosa de preparados de hierro fue exhaustivamente revisada por la autoridad europea competente EMA-CHMP, que concluyó que los beneficios farmacológicos del hierro iv superaban sus riesgos. La EMA-CHMP enumeró una serie de recomendaciones para su administración con seguridad. 1) La administración de preparados con hierro iv debe llevarse a cabo por personal entrenado y disponer de material para realización reanimación cardiopulmonar; 2) no está recomendada la administración de dosis test; 3) los pacientes deben permanecer en observación al menos 30 minutos después de finalizar la administración; 4) los preparados de hierro iv están contraindicados en pacientes que presenten hipersensibilidad a cualquiera de los componentes o excipientes de la preparación.

Cabe destacar un metaanálisis (43) sobre la seguridad y eficacia del hierro parenteral, que concluye que el tratamiento con hierro intravenoso disminuye el índice de transfusión de sangre alogénica. Por tanto, el hierro intravenoso, resulta el tratamiento idóneo para reponer el déficit de hierro de forma rápida y segura para el paciente.

-Agentes estimulantes de la eritropoyesis, la administración de eritropoyetina recombinante para el tratamiento de la anemia preoperatoria ha generado controversia en los últimos años. Con la EPO-r se

ha demostrado la eficacia para elevar las cifras de Hb y minimizar la transfusión alogénica en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica electiva, en especial al asociarse a tratamiento con hierro. Su utilización en pacientes oncológicos no está clara. No hay una postura uniforme en las guías sobre el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis en el cáncer. Las guías americanas en consonancia con la FDA no recomiendan el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis cuando haya intención curativa, ni en pacientes que no reciban quimioterapia, solo las contemplan con precaución en quimioterapia paliativa (44,45).

Las guías europeas, siguiendo las recomendaciones de la EMA, recomiendan su uso en pacientes que están recibiendo quimioterapia con niveles de Hb menor o igual a 10 g/dl para incrementar los niveles unos 2 g/dl y prevenir un mayor descenso de la Hb (grado de evidencia IIA). En pacientes no tratados con quimioterapia, no hay ninguna indicación para el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis ya que se considera que puede aumentar el riesgo de muerte cuando se administran con Hb objetivo de 12-14 g/dl (grado de evidencia IA). En pacientes tratados con intención curativa los agentes estimuladores de la eritropoyesis deben usarse con precaución (grado de evidencia D) (46,47).

Las precauciones con el uso de agentes eritropoyéticos en los pacientes con cáncer, radica en los posibles efectos secundarios relacionados con aumento de incidencia de enfermedad tromboembólica, hipertensión arterial, isquemia miocárdica y crecimiento de células tumorales.

En cuanto a la medidas no farmacológicas también recomendadas, se incluyen asegurar correcto soporte nutricional previo a la cirugía reponiendo

las deficiencias vitamínicas que se hayan detectado y prevenir la hipotermia quirúrgica con medidas activas para asegurar la normotermia desde la preparación del quirófano. Otras medidas, como asegurar la normovolemia evitando fluidoterapia excesiva o suministrar suplementos de oxígeno, pertenecen al campo intraoperatorio y requieren análisis exhaustivo, que no es el objeto del presente trabajo.

En resumen, en el cáncer colorectal pendiente de intervención quirúrgica resulta prioritario la corrección de la anemia en el preoperatorio, sin que ello conlleve la demora de la cirugía, que constituye el tratamiento curativo de la neoplasia y, en ocasiones, el tratamiento etiológico de la anemia. En el abordaje multidisciplinar de la anemia del cáncer de colon hay que aunar dos principios: la eficacia del tratamiento y la rapidez del mismo en obtener la corrección de la anemia y la normalización de las cifras de Hb preoperatorias. En este punto, cobra especial importancia el tratamiento con hierro parenteral que se postula como la más eficaz y rápida de las terapias farmacológicas disponibles. La mejora en el perfil de seguridad de las nuevas formulaciones ha facilitado su amplia difusión en los últimos años.

TABLA 5. DIFERENCIAS ENTRE LOS PREPARADOS DE HIERRO PARENTERAL

Nombre	Hierro carboximaltosa (Ferinject®)	Hierro sacarosa (Feriv®)	Hierro dextrano (Cosmofer®)
Presentación	Vial 50 mg/ml (10 ml)	Ampollas 20 mg/ml (5 ml)	Ampollas 50 mg/ml (2 ml)
Posología	1000mg/ dosis máxima diaria o 15mg/kg para peso <66kg (15min)	200mg/dosis máxima diaria (máximo 2 o 3 veces semana)	100-200mg/dosis diaria (2 o 3 veces semana) Perfusión total de la dosis hasta la dosis de sustitución total correspondiente a 20 mg de Fe / Kg de peso corporal. (4-6h)
Características diferenciales	Perfusión endovenosa mediante venoclisis de 15 minutos Administración de la dosis total en una sola vez	Requiere la administración de una dosis test de 25mg por riesgo de anafilaxis Infusión más larga Administración de la dosis total en varios días	Requiere la administración de una dosis test de 25mg por riesgo de anafilaxis Infusión igual que Feriv® Administración de la dosis total en una sola vez pero en infusión de 4-6 h

Hay que hacer hincapié en la facilidad de dosificación, ya que es posible la administración de la dosis total calculada de hierro en una sola infusión intravenosa. Su elevado perfil de seguridad, hacen del hierro carboximaltosa una opción terapéutica eficaz en el conjunto de los preparados de hierro parenteral. En contra está su mayor coste económico, comparándolo con otras formulaciones de hierro iv.

TABLA 6. TABLA DOSIFICACIÓN HIERRO CARBOXIMALTOSA

Hb (g/dl)	Pacientes con un peso corporal de 35 kg a <70 kg	Pacientes con un peso corporal \geq70 kg
<10	1500 mg	2000 mg
\geq 10	1000 mg	1500 mg

1.5.1 TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS.

El conocimiento en la última década del metabolismo de la hepcidina y su participación clave en la homeostasis del hierro, ha permitido desarrollar investigaciones sobre posibles opciones terapéuticas que tengan como objetivo diana la intervención sobre la producción/inhibición de la hepcidina. Existe una evidencia científica creciente de que las alteraciones patológicas relacionadas con trastornos en la homeostasis del hierro, están relacionadas con alteraciones en la producción y/o expresión de la hepcidina bien por exceso o por defecto. Estudios genéticos en modelos animales, han permitido sugerir que los agonistas/antagonistas de la hepcidina podrían convertirse en agentes terapéuticos prometedores.

Así, en algunos estudios, se ha modificado la expresión de la hepcidina mediante modificaciones transgénicas utilizando un modelo murino. Así la sobreexpresión de la hepcidina en ratones afectos de hemocromatosis C282Y, la forma de hemocromatosis genética más frecuente en seres humanos, previno el depósito patológico de hierro en el hígado de los ratones, siendo la disfunción hepática uno de las características clínicas más graves de la enfermedad. Por otro lado, la modificación transgénica de

ratones con anemia e inflamación, y la disminución de la producción de hepcidina permitió mejorar la anemia e incrementar las cifras de Hb. Hasta el momento la actuación terapéutica en relación a la hepcidina se dividen en promover agonistas y antagonistas de la hepcidina.

AGONISTAS HEPCIDINA

Las opciones terapéuticas para las enfermedades que cursan con exceso y con depósitos de hierro, son muy escasas en la actualidad. Las distintas formas de hemocromatosis se tratan mediante flebotomías periódicas, sin que ello suponga un tratamiento etiológico de la enfermedad. En las anemias con depósitos de hierro, como la β -talasemia, el tratamiento consiste en la administración de agentes quelantes del hierro, que conlleva numerosos efectos adversos para el paciente. En ambas entidades, el déficit de producción de hepcidina ocasiona exceso en los depósitos de hierro orgánico y la toxicidad derivada de los mismos.

En la actualidad se distinguen dos grupos farmacológicos capaces de imitar el comportamiento de la hepcidina y hacer posibles terapias en enfermedades que cursan con deficiencia de hepcidina y sus consecuencias clínicas: fármacos capaces de imitar la acción de la hepcidina y en segundo lugar fármacos que estimulan la producción endógena de hepcidina (16).

En el primer grupo, fármacos denominados mini-hepcidina son péptidos sintetizados que reproducen el extremo N-terminal de la hepcidina, que es el responsable de su acción y de su unión a la proteína ferroportina para producir su internalización. Se ha demostrado su eficacia en ratones, en los que previno el depósito patológico de hierro en sus órganos diana en las

formas de hemocromatosis más severas; en el caso de la talasemia han conseguido mejorar los parámetros hematológicos. Las mini-hepcidinas actúan produciendo restricción de hierro, reduciendo la producción de ROS e incluso facilitando la maduración de precursores eritroides.

En el otro grupo farmacológico, entre los agentes que intervienen estimulando la producción endógena de hepcidina, las tecnologías basadas en RNA (nucleótidos anti-sentido y pequeños RNA interferentes), han permitido sintetizar compuestos que neutralizan la acción de Tmprss6, regulador negativo de la producción de hepcidina. Se ha demostrado su eficacia en la reducción de los depósitos patológicos de hierro en ratones afectos de hemocromatosis y en el tratamiento de la anemia en la β -talasemia.

TABLA 7. PRINCIPALES GRUPOS FARMACOLÓGICOS QUE MODIFICAN ACTUACION HEPCIDINA

	Modo de acción	Terapias
Agonistas hepcidina	Clase 1: mimetizadores de hepcidina	Mini-hepcidinas
	Clase 2: estimulantes de la producción hepcidina	Nucleótido antisentido TMPRSS6 BMP6
Antagonistas de la hepcidina	Inhibidores de la producción hepcidina	Uniones BMP

ANTAGONISTAS DE LA HEPCIDINA

El aumento de los niveles plasmáticos de hepcidina se produce en situaciones de inflamación, en la insuficiencia renal crónica, en el cáncer y

en enfermedades autoinmunes. La búsqueda de estrategias terapéuticas que inhiban o reduzcan la producción de hepcidina en estas enfermedades es objeto de numerosas investigaciones (48). Estas incluyen la disminución de la producción endógena de la hepcidina, la neutralización de la hepcidina para evitar la unión con la ferroportina y la inhibición de la unión de la hepcidina a su lugar de acción diana (15).

Los agentes que inhiben la producción endógena de la hepcidina realizan su acción estimulando sus vías de supresión (mediante factores eritroides) o inhibiendo sus vías de estimulación (mediante señales BMP o señales IL-6).

Entre los agentes capaces de neutralizar la hepcidina en plasma se incluyen los anticuerpos anti-hepcidina, las proteínas diseñadas por ingeniería y las uniones basadas en ácidos nucleicos, como es el caso de anticalinas y spiegelmer. También han sido desarrollados anticuerpos antiferroportina, que impiden la unión de la hepcidina con la ferroportina.

Muchas de estas estrategias han sido eficaces para mejorar la anemia e incrementar las cifras de Hb en modelos animales preclínicos (49).

Desde el descubrimiento de la hepcidina en el año 2000, han sido muy abundantes las publicaciones e investigaciones que tiene como objeto la modificación terapéutica de las vías de producción, actuación y eliminación de la hepcidina, sobretudo en aquellas entidades que se manifiestan clínicamente con una alteración de la homeostasis del hierro. Alguna de estas investigaciones se encuentran en fase preclínica en seres humanos. Sin embargo, falta por esclarecer cuál será la relevancia clínica de dichos tratamientos, en comparación con las terapias clásicas (que muchas veces son tratamientos sintomáticos y no etiológicos) de dichas enfermedades.

1.6 ENTORNO CLINICO EN NUESTRO MEDIO

En resumen, es imperativo detectar, diagnosticar y tratar la anemia preoperatoria en los pacientes pendientes de ser intervenidos de neoplasia colorectal. El déficit de hierro es la causa mas frecuente de anemia en este grupo poblacional, aunque participan también otros factores etiológicos. El aumento de la hepcidina, en relación a la inflamación asociada al cáncer, y el factor tiempo que es imprescindible en la decisión quirúrgica, hace que el hierro parenteral sea el tratamiento óptimo en estos pacientes. El hierro iv evita el bloqueo duodenal que produce la hepcidina aumentada, que inhibe la absorción del hierro de la dieta y su liberación al plasma, y además permite una repleción de los depósitos de hierro y recuperación de la Hb con más rapidez que el hierro oral.

En nuestro medio tenemos amplia experiencia con la utilización de hierro iv carboximaltosa (Ferinject. Vifor Pharma, Barcelona, España) con el objetivo terapéutico de optimizar la anemia preoperatoria en pacientes afectos de cáncer colorectal. El hierro carboximaltosa presenta alguna ventajas con respecto otros preparados iv recogidos en la tabla 5, pero destacamos que permite la administración de hierro hasta 1000mg en una sola dosis minimizando el numero de infusiones y visitas en pacientes no hospitalizados. Presenta un perfil de seguridad elevado y poca notificación de efectos adversos, presenta una pauta sencilla de dosificación en función de Hb previa, edad y peso del paciente (tabla 6).

Por otro lado el conocimiento creciente sobre el comportamiento de la hormona hepcidina parece relevante en el diagnóstico, detección e incluso tratamiento de entidades clínicas que cursan con alteraciones en la

homeostasis del hierro. Conocer el comportamiento de la hepcidina tras el tratamiento con hierro intravenoso es el objeto del presente trabajo.

2.HIPÓTESIS

El tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso para la optimización de la hemoglobina en pacientes afectos de cáncer colorectal y anemia, produce un aumento en los niveles plasmáticos de hepcidina.

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Evaluar, en pacientes con anemia ferropénica que van a ser sometidos a cirugía de cáncer colorrectal, los niveles plasmáticos de hepcidina antes y después de la estimulación con hierro intravenoso carboximaltosa administrado para optimizar cifras de hemoglobina prequirúrgica.

3.2 Objetivo secundario

- Valorar aumento de la hemoglobina preestimulación y postestimulación con hierro intravenoso.
- Evaluar si existe una relación entre los niveles de ferritina y los niveles de hepcidina antes y después de la estimulación con hierro intravenoso carboximaltosa, tal y como sugieren algunas publicaciones recientes.
- Determinar si el tiempo transcurrido desde el tratamiento con hierro intravenoso hasta la cirugía influye en el aumento de Hb.
- Evaluar si los pacientes que presentan PCR >5 como marcador inflamatorio se acompañan de niveles plasmáticos más elevados de hepcidina.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia (Anexo). El estudio fue calificado por la AEMPS como estudio postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP), y a continuación obtuvo el permiso por la autoridad competente de la Comunidad Autónoma, el Comité Autonómico Estudios Post-Autorización Observacionales (CAEPO).

4.1 Diseño

El estudio se diseñó como un estudio prospectivo, observacional, en pacientes afectos de neoplasia colorectal y diagnosticados de anemia en el preoperatorio.

Definición de anemia: según los parámetros diagnósticos de la OMS Hb <13 g/l en varones o Hb <12 g/l en mujeres.

Al menos dos semanas antes de la intervención quirúrgica, todos los pacientes, en la consulta de Medicina Peroperatoria del Servicio de Anestesiología y Reanimación, que cumplían los criterios de inclusión y presentaban anemia, y firmaron el consentimiento informado, fueron tratados por protocolo del centro con una dosis de 1000 mg iv de hierro carboximaltosa (Ferinject, Vifor Pharma, Barcelona, España) de forma ambulatoria. La única razón para excluir a un paciente fue el hecho de tener que retrasar la cirugía oncológica. El tratamiento con hierro intravenoso en este grupo de pacientes forma parte de la práctica clínica habitual, siguiendo la recomendaciones de las vías clínicas ampliamente desarrolladas en capítulos anteriores de esta tesis, con el objetivo

terapéutico de incrementar las cifras de hemoglobina previa a la intervención quirúrgica y como tratamiento de la anemia preoperatoria de estos pacientes.

La administración de Ferinject se realizó en todos los casos en el Hospital de Día Ambulatorio, el mismo día de la consulta de Medicina Peroperatoria. La infusión del preparado se realizó siguiendo las recomendaciones recogidas en la ficha técnica del fármaco. Las más relevantes son la siguientes:

1. Realizar la infusión en un entorno provisto de personal y material necesario para realizar una reanimación cardiopulmonar y tratamiento de reacciones anafilácticas graves. Este es el caso del Hospital de Día de nuestro centro.

2. Canalización vía venosa por personal de enfermería entrenado y formado para el procedimiento. La primera muestra de hepcidina se obtuvo de la canalización de la vía venosa.

3. Una única administración de Ferinject no debe superar: 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa) 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject)

La dosis máxima recomendada a la semana es 1000mg iv Ferinject. En el protocolo hospitalario, se administró una dosis única en todos los casos.

4. Todos los pacientes tratados fueron observados al menos durante 30 minutos tras finalizar la infusión.

5. Pauta y tiempo de infusión según recomendaciones (tabla 8).

TABLA 8. RECOMENDACIONES INFUSIÓN FERINJECT SEGUN FICHA TÉCNICA.

Ferinject®	Hierro	Cantidad máxima de una solución estéril de cloruro sódico al 0,9 % m/V	Tiempo de administración mínimo
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	–
≥ 4 a 10 ml	≥ 200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
≥ 10 a 20 ml	≥ 500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

-La variable principal de estudio fue el valor plasmático de hepcidina. Se realizaron dos determinaciones analíticas por cada paciente, la primera previa a la administración intravenosa de hierro carboximaltosa y la segunda entre las 72-96 horas posteriores. Ambas muestras se extrajeron por punción venosa directa y en el mismo periodo horario del día, concretamente entre las 9-11 h Según estudios recientes (17), los cambios máximos de hepcidina aparecen a las 72 horas de producirse cambios en la concentración de hierro plasmático. La extracción de sangre se realizó en ayunas, las muestras fueron centrifugadas inmediatamente a 2500 r.p.m. durante 10 minutos, en centrífuga refrigerada a 4°C. Las determinaciones que no se realizaron en el mismo día se llevaron a cabo tras congelación a -80 °C. Las muestras fueron descongeladas todas a la vez para realizar las determinaciones de hepcidina.

El análisis de hepcidina se realizó mediante el *Kit* Elisa 25-hepcidin, cuyo procedimiento se describe a continuación.

La determinación cuantitativa se llevó a cabo mediante técnica inmunoenzimática en fase sólida, en placa de *microtitter*, basado en el

principio de la unión competitiva (ELISA) (Hepcidin 25 bioactive ELISA, EIA-5258, DRG International, Inc, EEUU). Los pocillos de *microtiter* se cubren con anticuerpos monoclonales de ratón, específicos para el antígeno de la molécula de la Hepcidina-25. La hepcidina endógena de la muestra de plasma compite con la Hepcidina-25-biotina para su unión con el anticuerpo cubierto. Después de la incubación, el complejo conjugado no unido se elimina y el complejo enzimático estreptovidina peroxidasa es añadido a cada pocillo. Después de la nueva incubación, el complejo enzimático no unido es eliminado y se añade un nuevo sustrato. Tras un corto periodo de incubación la coloración azul del pocillo desaparece y se convierte en amarillo. La intensidad de la nueva coloración determina la concentración de Hepcidina-25 de la muestra.

Se tomarán como valores de referencia de concentración plasmática normal de hepcidina los reflejados en el estudio con mayor número de determinaciones realizadas y que es referenciado por estudios posteriores. Galesloot y cols, estratificaron los niveles plasmáticos de hepcidina según sexo y edad en una población de 2998 sujetos voluntarios y pacientes con los resultados expuestos en la tabla 9 (33).

TABLA 9. VALORES DE REFERENCIA DE HEPCDINA (nM/L) PLASMÁTICA EXPRESADOS EN RANGO DE 5 AÑOS DE INTERVALO Y SEXO (Galesloot 2011)

Age, y	Men (N = 1066)				Women (N = 882)			
	N (%)	Median	95% reference range		N (%)	Median	95% reference range	
			P2.5	P97.5			P2.5	P97.5
18-24	10 (1)	9.1	2.3	17.8	21 (2)	2.6	0.7	10.5
25-29	16 (2)	8.4	0.5	24.2	28 (3)	3.1	0.6	11.0
30-34	18 (2)	7.4	0.8	25.0	24 (3)	3.9	0.2	21.0
35-39	22 (2)	6.4	0.7	19.4	36 (4)	3.3	0.5	16.0
40-44	19 (2)	10.2	1.6	17.8	65 (7)	4.8	0.3	24.2
45-49	76 (7)	8.2	1.3	21.0	110 (12)	3.5	0.3	14.6
50-54	106 (10)	7.0	0.3	22.0	140 (16)	5.4	0.4	22.8
55-59	173 (16)	7.7	0.4	24.8	129 (15)	8.5	0.8	21.7
60-64	179 (17)	7.9	0.3	22.7	137 (16)	8.2	1.2	27.3
65-69	186 (17)	9.0	0.5	22.2	95 (11)	8.4	1.4	22.6
70-74	133 (12)	8.4	1.0	26.9	62 (7)	8.7	1.0	37.8
75-79	99 (9)	6.8	0.8	25.5	16 (2)	9.2	2.1	29.0
80-84	22 (2)	6.8	3.5	20.1	10 (1)	11.9	1.6	19.2
≥ 85	7 (1)	11.3	3.4	20.5	9 (1)	6.7	1.2	24.5
All	1066 (100)	7.8	0.6	23.3	882 (100)	6.5	0.5	23.2

-La ferritina se cuantificó por electroquimioluminiscencia en un Cobas 602 (Roche) mediante técnica *sandwich*, con una duración total del procedimiento de 18 minutos.

- ❖ 1ª incubación: 10 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-ferritina y un anticuerpo monoclonal anti-ferritina marcado con quelato de rutenio) forman un complejo *sandwich*.
- ❖ 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptovidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptovidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

❖ Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

-Proteína C Reactiva llevada a cabo por inmunoturbidimetría, potenciada con partículas. La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-CRP. El precipitado se determina por turbidimetría en un Cobas 702 (ROCHE).

-La determinación del hierro se llevó a cabo por método colorimétrico en un Cobas 702. En un medio ácido, el hierro se libera de la transferrina. Las muestras lipémicas se aclaran con detergente. El ascorbato reduce los iones de Fe (Método FerroZine hierro ingerido). En un medio ácido, el hierro se libera de la transferrina. El ascorbato reduce los iones de Fe liberados a iones de Fe²⁺ que reaccionan con FerroZine para formar un complejo cromático. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de hierro. Se determina midiendo el incremento de la absorbancia a 552 nm.

-Hemoglobina se realizó en un equipo Sysmex (Roche), utilizando el reactivo lauril sulfato de sodio libre de cianuro. El producto final es un compuesto de color que es medido por espectrofotometría.

Información técnica del hierro carboximaltosa (ficha técnica, ver Anexo 2)

Las variables secundarias a analizar fueron:

-Parámetros demográficos: edad, sexo, peso, IMC.

-Parámetros clínicos/oncológicos: localización neoplasia, tipo de cirugía realizado, estadiaje tumoral, días desde infusión de hierro iv hasta la cirugía.

-Parámetros analíticos

- Prequirúrgicos: Hb (g/L), IST (%), VCM, proteína C reactiva, ferritina (ng/mL), Fe (mcg/dl) y hepcidina (ng/mL).
- A las 72-96 horas de la infusión de hierro: ferritina(ng/mL) y hepcidina (ng/mL)
- Quirúrgicos (previo inicio de la cirugía): Hb (g/L),Fe (mcg/dl)

-Otros parámetros: índice transfusional durante los siete primeros días del postoperatorio (número de concentrados de hematíes trasfundidos durante ese periodo).

-Cronograma: inclusión desde la visita preanestésica, aproximadamente un mes antes de la cirugía oncológica, control hasta siete días después del procedimiento quirúrgico.

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

4.2.1 Criterios de inclusión

- 1) Pacientes mayores de 18 años.
- 2) Pacientes con estado físico I-III de la clasificación de la ASA.
- 3) Pacientes con neoplasia de colon, sigma o recto programados para tratamiento quirúrgico.
- 4) Pacientes con Hb <12 g/L (mujeres) o Hb <13 g/L (hombres).
- 5) Pacientes tratados, según protocolo hospitalario, con hierro carboximaltosa iv 1000 mg previamente a la intervención quirúrgica.

La inclusión de los pacientes seleccionados se realizó desde la consulta de preanestesia, por parte de anestesiólogo responsable y tras la información detallada y la firma de Consentimiento Informado escrito.

La no participación en el presente estudio no implicó cambio en el tratamiento, ya que se prescribió hierro carboximaltosa iv 1000 mg a todos los pacientes que lo requirieron para la optimización de la anemia preoperatoria.

4.2.2 Criterios de exclusión

- 1) Pacientes que rechazaban expresamente participar en el estudio.
- 2) Pacientes con anemia severa Hb <8 g/dL.
- 3) Pacientes con estado físico ASA IV o V y emergencias.
- 4) Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio IV (definida como filtración glomerular renal entre 15-30 mL/min).
- 5) Pacientes tratados previamente con factores estimulantes de la eritropoyesis tipo eritropoyetina alfa.
- 6) Pacientes politrasfundidos o seleccionados para otro tratamiento de la anemia pre o intraoperatorio (por ejemplo autotrasfusión, hemodilución intraoperatoria).

4.2.3 Criterios de retirada de los sujetos

Los pacientes podían retirar su consentimiento para participar en cualquier momento sin sufrir perjuicio. Adicionalmente, el investigador podía retirar a un paciente si, según la opinión clínica del investigador, era en interés del sujeto o si éste no podía cumplir con los requisitos del protocolo. El investigador podía retirar sujetos del estudio según las siguientes condiciones:

1. Sujetos que presentaran alguna intolerancia o alergia al hierro intravenoso carboximaltosa durante su administración.
2. Se excluirían los datos del estudio de los pacientes que no acudieran a la segunda extracción de sangre para la determinación del nivel plasmático de hepcidina.
3. Se excluirían los datos del estudio los pacientes que hubieran sufrido cambios en la indicación quirúrgica.

4.3 Duración aproximada del periodo de reclutamiento

El periodo de inclusión de pacientes se estimó en 4 meses a partir del inicio del estudio. El periodo de seguimiento de los pacientes fue de 45 días aproximadamente.

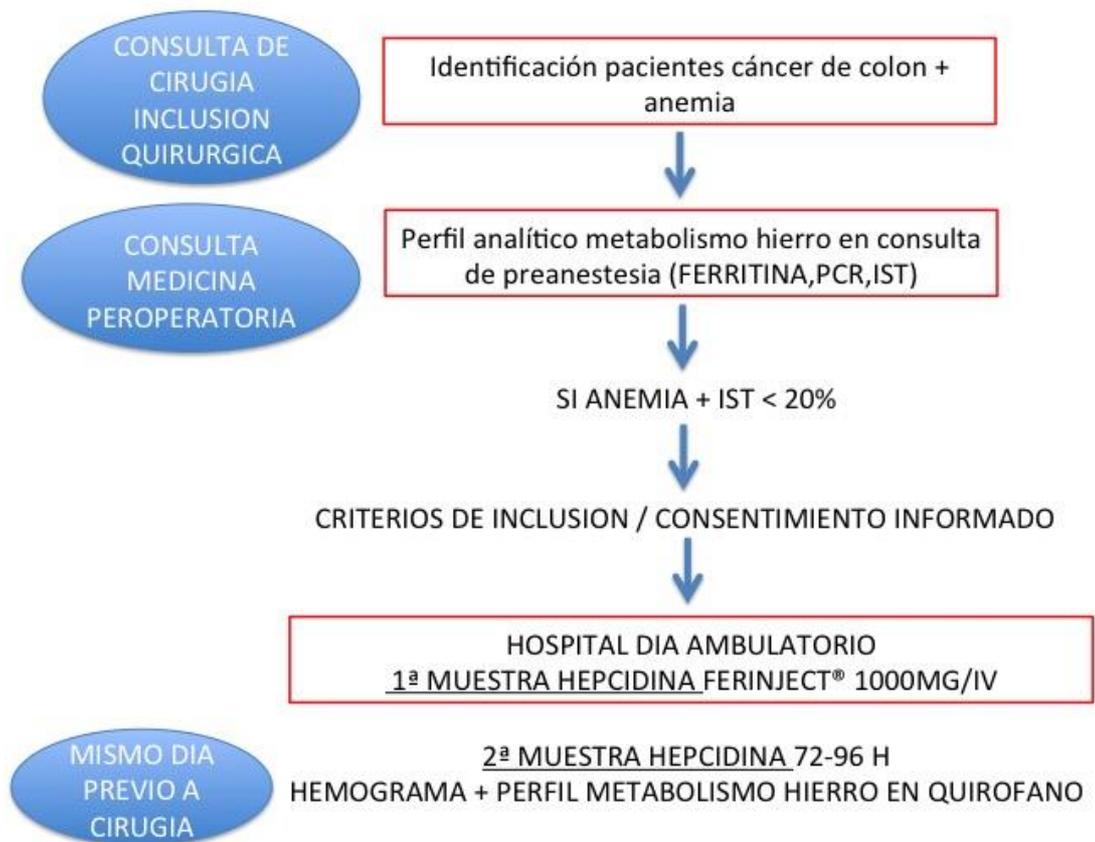


Figura 10. Cronograma de procedimientos para cada sujeto del estudio

4.4 Estudio estadístico

4.4.1 Justificación del tamaño muestral:

En base a datos del presente estudio, se ha estimado que con un tamaño muestral de 40, se conseguiría un intervalo de confianza con una longitud máxima de 200 $\mu\text{g/L}$ (100) para una diferencia de 200 $\mu\text{g/L}$ entre el grupo pretratamiento y el grupo postratamiento con un nivel de significación de $\alpha=0,05$, referido a los niveles plasmáticos de hepcidina medidos en $\mu\text{g/L}$.

4.4.2 Análisis estadístico:

Los datos se expresarán mediante la media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartílico) en el caso de las variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. La diferencia entre los resultados pretratamiento y postratamiento se considerará la variable respuesta y se estimará su intervalo de confianza del 95% mediante el test t de Student para datos pareados. Los datos se analizarán mediante el software R (versión 3.1.2).

5.RESULTADOS

Entre septiembre de 2015 y octubre de 2016 se reclutaron 48 pacientes. Todos ellos firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. Fueron excluidos 5 pacientes en los que no se extrajo la segunda determinación de hepcidina a las 72 horas.

De los 43 pacientes que fueron incluidos, 19 eran mujeres y 24 varones. Los datos demográficos se muestran en la tabla 10.

TABLA 10. DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad (años)	72,81 (10,75); 73 (67-80)
Sexo (v/m)	19/24
Peso (kg)	69,0 (14,98); 67,0 (58-75,5)
Talla (cm)	162,48 (9,83); 162,5 (155-168)
IMC (kg/m ²)	26,41 (6,76); 25 (23-29)

Datos como media (DE) y mediana (RIQ), o número de pacientes.

La localización tumoral más frecuente fue neoplasia de recto con un 32,2 % del total de los casos, seguido en segundo lugar por neoplasia de sigma (25,3%) y de colon derecho (20,7%).

La técnica quirúrgica más frecuente fue la hemicolectomía derecha (26,8%) seguida de la resección anterior de recto con un 25,3% del total (20,7% cirugía abierta; 4,6 % cirugía laparoscópica) y la sigmoidectomía (18,6%). Estos datos descriptivos aparecen recogidos en la Tabla 12.

La comorbilidad asociada fue la siguiente: 21 pacientes presentaban HTA (48,8%) en tratamiento con antihipertensivos; 16 pacientes presentaban diabetes mellitus tipo 1 o 2 (37,2%) en tratamiento y 3 pacientes presentaban insuficiencia renal crónica (7%). El 81,4 % de los pacientes fueron clasificados ASA I o II.

TABLA 11. LOCALIZACION DE LA NEOPLASIA

LOCALIZACION DE LA NEOPLASIA	NÚMERO DE CASOS
ILEON	1 (2,3%)
CIEGO	3 (6,9)
COLON DERECHO	9 (20,7)
COLON TRANSVERSO	4 (9,2)
RECTO	14 (32,2)
SIGMA	11 (25,3)
ESÓFAGO	1 (2,3%)

Datos como número de casos (%).

TABLA 12. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

	LAPAROTOMIA	LAPAROSCOPIA
Amputación abdomino perineal recto	2 (4,6)	
Colectomía total	1 (2,3)	
Esofaguectomía	1 (2,3)	
Hemicolectomía derecha	6 (13,8)	6 (13,8)
Hemicolectomía izquierda	4 (9,2)	
Laparotomía exploradora	1 (2,3)	
Proctocolectomía total	1 (2,3)	1 (2,3)
Resección anterior de recto	9 (20,7)	2 (4,6)
Resección íleon		1 (2,3)
Sigmoidectomía	7 (16,1%)	1 (2,3)

Datos como número de casos (%).

Los parámetros analíticos recogidos en relación con la anemia y el metabolismo del hierro quedan reflejados en la tabla 13. Como se describe en los criterios de inclusión todos los pacientes presentaban anemia e IST <20%.

En cuanto a los valores de hepcidina, encontramos que los valores pretratamiento presentaban una media (DE) de 8,37 (11,38) ng/ml con y los valores posteriores al tratamiento con hierro parenteral 64,8 (25,2) ng/ml.

TABLA 13 PARÁMETROS METABOLISMO HIERRO PRETRATAMIENTO-POSTTRATAMIENTO Fe CARBOXIMALTOSA

	PRETRATAMIENTO		POSTTRATAMIENTO	
	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Media (DE)	Mediana (RIQ)
Hb (g/L)	11,01 (1,35)	11,4 (10,2-11,85)	11,41 (1,55)	11,6 (10,15-12,55)
VCM	79,55 (10,45)	83,5 (70,75-90)		
IST (%)	10,95 (5,19)	11 (7-15)		
Fe (mcg/dL)	38,14 (19,36)	30 (22-53)	93,25 (42,03)	86,5 (57-106,75)
Ferritina (ng/mL)	55,18 (75,16)	30,5 (14-63)	666,19 (232,93)	738 (547-820,5)
Hepcidina (ng/mL)	8,37 (11,38)	2,73 (1,25-11,78)	64,8 (25,2)	76,81 (48,91-86,09)

Los resultados obtenidos muestran la existencia de un incremento estadísticamente significativo de los valores de hepcidina entre los valores pre y post tratamiento con infusión de hierro intravenoso.

t-test univariante:

Estimación de la diferencia = 55,81; IC 95% [48,62-63,00] ($p < 0,001$)

Bootstrap:

Estimación de la diferencia = 55,76; IC 95% [48,62-62,32]

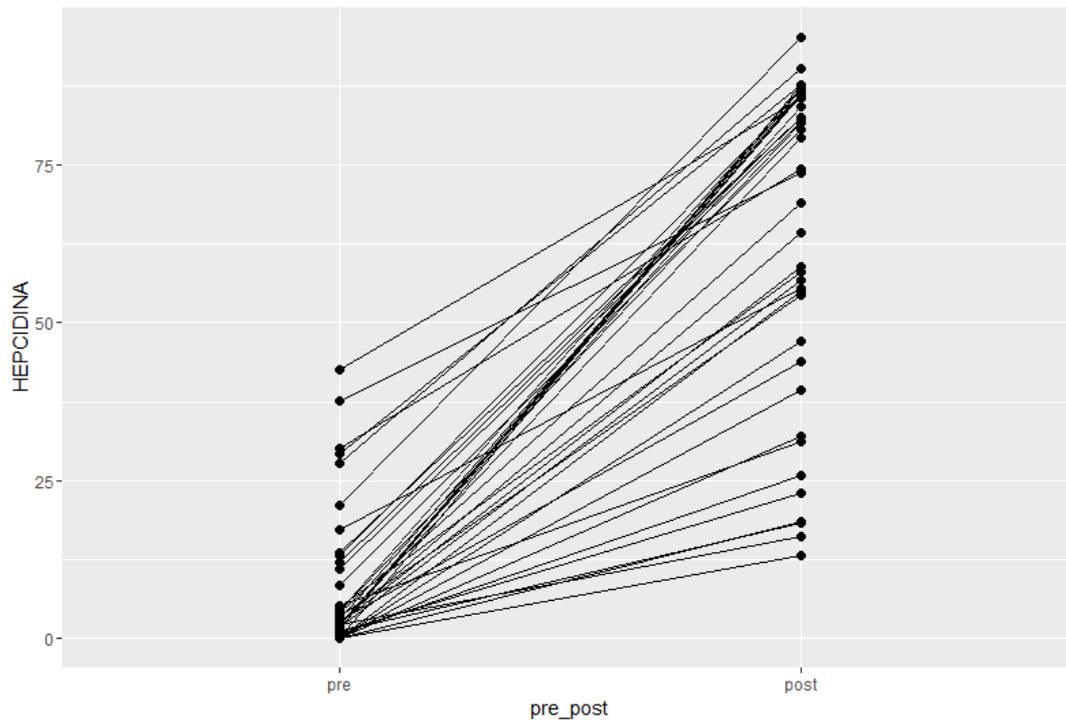


Figura 11. Evolución de los valores de hepcidina para cada individuo. En la imagen se observa como todos los individuos experimentan un incremento en sus valores de hepcidina entre las fases pre y post-tratamiento.

Al analizar los resultados de la hepcidina basales y en respuesta al hierro iv en función del sexo, obtenemos que no existe significación estadística con respecto a la diferencia entre valores entre hombre y mujeres tal y como muestra los gráficos

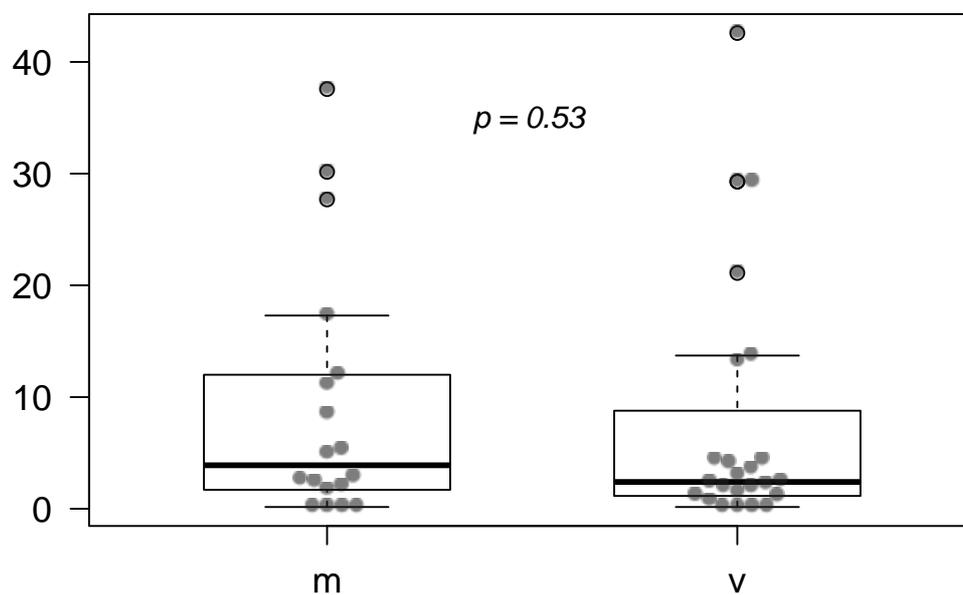


Figura 12: Valores de hepcidina basal en mujeres/hombres

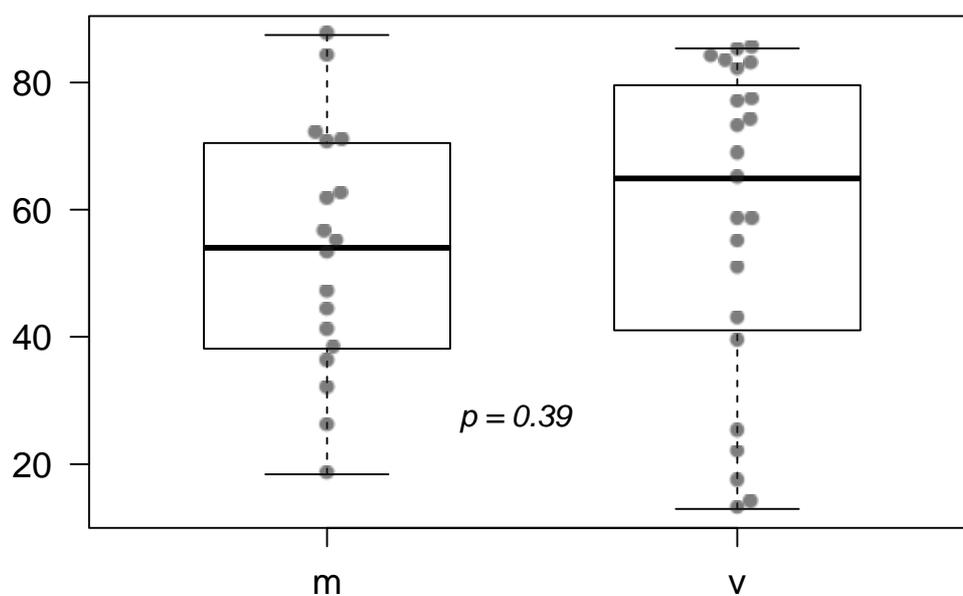


Figura 13 : Incremento de valores de hepcidina en mujeres/hombres

TABLA 14: VALORES DE HEPCIDINA PRE/POST POR SEXO

	Mujeres n=19	Hombres n=24
HEPCIDINA PRE	9.26 (11.53)	7.69 (11.46)
	3.89 (1.78, 11.78)	2.41 (1.16, 6.59)
HEPCIDINA POST	63.41 (21.4)	65.95 (28.38)
	64.16 (51.27, 82.15)	82.4 (46.87, 86.59)

Datos como media (DE) y mediana (RIQ)

Los resultados de los valores de hepcidina diferenciados por sexos son recogidos en la tabla 14.

Relación de los resultados de la hepcidina con la ferritina

Se construyó un modelo de regresión lineal para estudiar la asociación entre los valores de ferritina y hepcidina. Dado que los datos no son independientes, ya que se hicieron mediciones en dos instantes de tiempo distintos, se ha añadido como factor aleatorio al individuo. Los resultados muestran que existe una asociación estadísticamente significativa entre valores de ferritina elevados y valores de hepcidina elevados ($p < 0,001$).

TABLA 15. RESULTADOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MIXTA RELACIONANDO LOS VALORES DE FERRITINA CON LOS DE HEPCIDINA.

	Estimación	Error std	Inferior 95%	Superior 95%	P
(Intercept)	4,238	2,625	-0,906	9,383	0,112
FERRITINA	0,082	0,005	0,073	0,091	<0,001
AIC	564,34				
Sd NHC(Intercept)	9,846				
Residual	12,018				

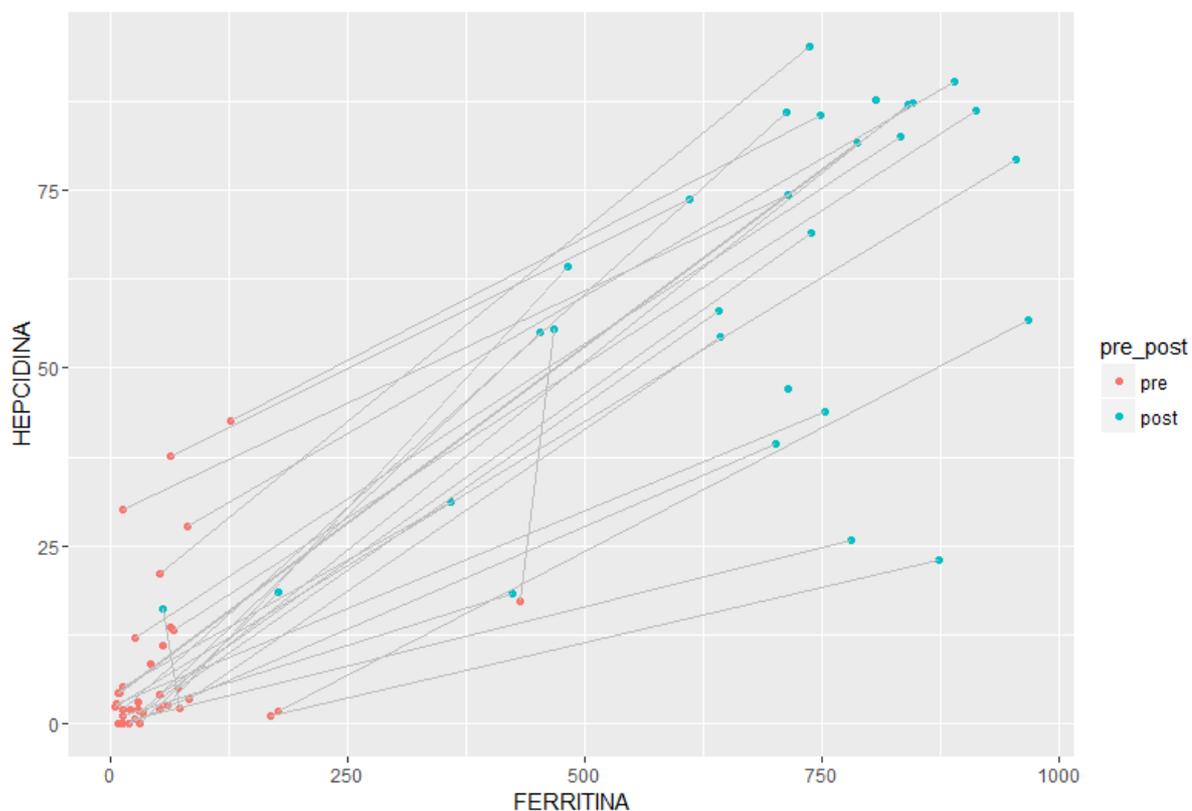


Figura 14: Se muestra la relación entre los valores de ferritina y los de hepcidina, así como la evolución de estos valores entre la fase pre y la post-tratamiento.

Valoración del posible efecto de la PCR elevada en los valores pre-tratamiento de hepcidina

Se construyó un modelo de regresión lineal simple para contrastar la asociación entre los niveles de PCR y los de hepcidina previos al tratamiento. No se halló evidencia de asociación entre ambas variables ($p = 0,64$).

TABLA 16. RESULTADOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL RELACIONANDO LOS VALORES DE PCR PREVIA CON LOS DE HEPCIDINA PREVIA

	Estimación	Error std	Inferior 95%	Superior 95%	P
(Intercept)	6,398	3,218	-0,173	12,969	0,056
PCR.PREVIA	0,183	0,384	-0,601	0,968	0,637
R Squared	0,0075				
Adj.R Squared	-0,0255				

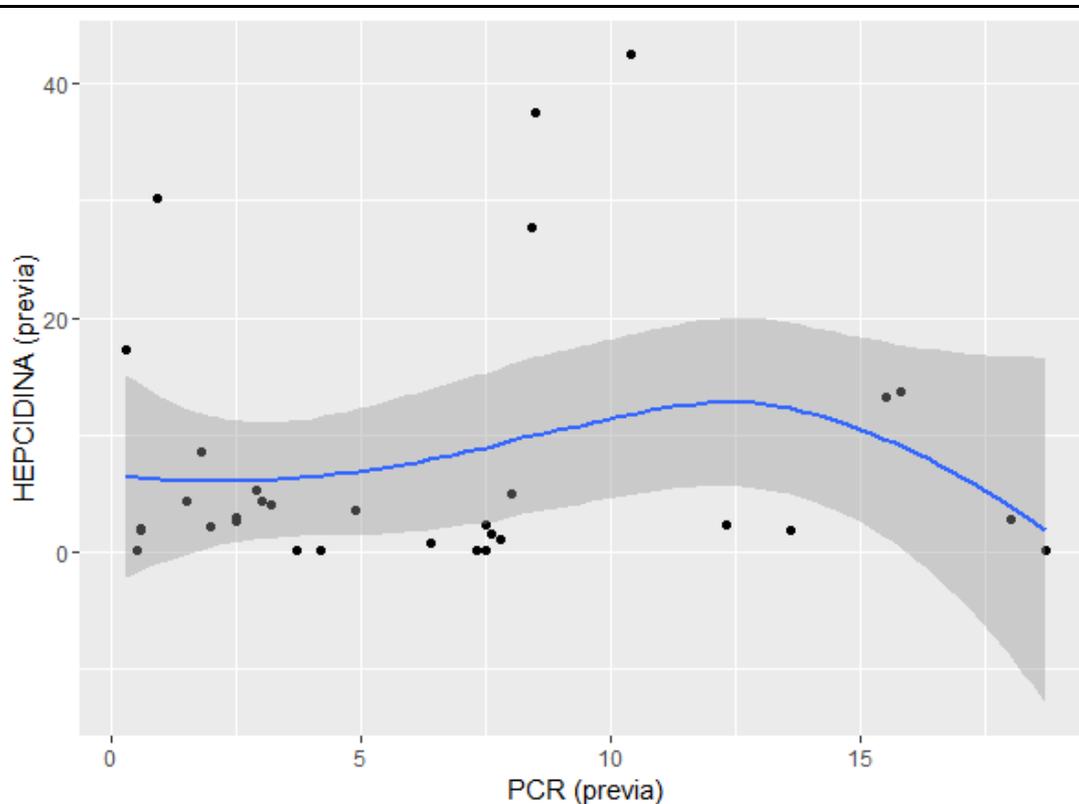


Figura 15: Relación entre los niveles de PCR y hepcidina pre-tratamiento. Se observa la falta de relación (ver también tabla 15).

Valoración del efecto sobre las cifras de la Hb

Tras el análisis estadístico de los resultados, existe una elevación estadísticamente significativa de las cifras de Hb.

t-test univariante:

Estimación de la diferencia = 0,45 g/l; IC 95% [0,04-0,86] (p = 0,032)

Bootstrap:

Estimación de la diferencia = 0,45; IC 95% [0,08-0,86]

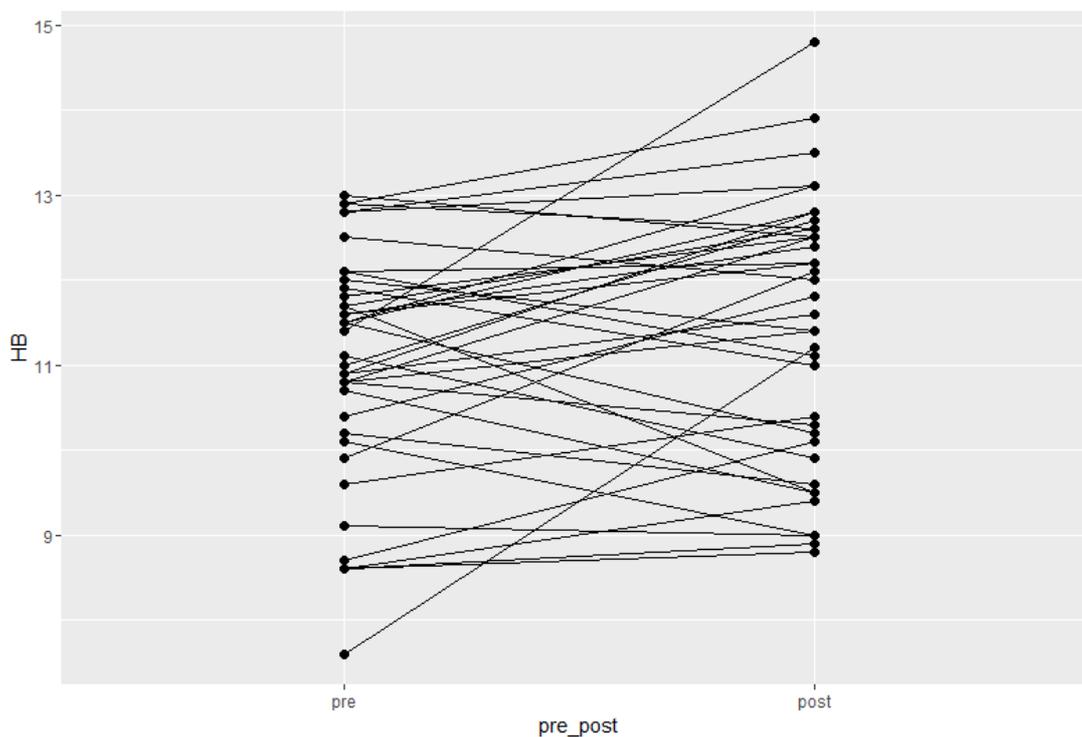


Figura 16: Evolución de los valores de Hb. Obsérvese que la elevación no es homogénea en todos los pacientes.

Dado que se espera que el número de días desde la administración del Fe esté relacionado con el aumento en los valores de Hb (mayor aumento

cuantos más días), se construyó un modelo de regresión para poder valorar las diferencias pre y postratamiento, de las cifras de Hb, controlando por el número de días desde la administración de Fe. Los resultados del modelo modifican levemente la estimación de la diferencia en los valores de Hb, obteniéndose 0,38 g/L; IC 95% [-0,01-0,77]. En este caso la diferencia entre el pre y postratamiento en los valores de Hb fue no significativa ($p = 0,073$). Respecto al efecto del tiempo, no hallamos evidencia significativa que respalde la asociación entre un mayor número de días transcurridos y aumento de la Hb ($p = 0,125$).

6.DISCUSIÓN

Tras el análisis de los resultados obtenidos, se encontró que la hepcidina plasmática aumenta, en todos los casos estudiados, tras la administración de hierro carboximaltosa 1000 mg intravenosa como tratamiento de la anemia preoperatoria.

La hepcidina es una molécula clave para explicar la compleja homeostasis del hierro. La determinación de los valores plasmáticos de hepcidina es el reflejo de múltiples señales que participan en la regulación del hierro orgánico. Ya que la hepcidina controla directamente la absorción y la biodisponibilidad del hierro, su determinación analítica constituye una herramienta útil en el diagnóstico de determinadas entidades que cursan con trastornos del hierro. En el momento actual el análisis de la hepcidina se reserva para estudios de investigación, pero numerosas publicaciones destacan su futura utilidad en el diagnóstico de enfermedades que implican trastornos del metabolismo del hierro. La ausencia de estandarización de valores de referencia limita la aplicación del análisis de hepcidina plasmática en la práctica clínica habitual.

Existen diversas publicaciones que han intentado establecer valores de referencia para la hepcidina.

Girelli y cols, en 2016, recogían una relación de métodos analíticos de hepcidina plasmática basados en la técnica de espectrofotometría de masas (incluyendo 5 estudios) y en inmunoanálisis competitivo (incluyendo 6 estudios) que fueron presentados en el estudio de armonización que intentó establecer una estandarización de los valores plasmáticos de hepcidina (32). Todos los métodos recogidos por este estudio presentaron una adecuada reproductibilidad y alto grado de correlación recíproca según el

test de Spearman. Sin embargo, hasta que se establezca un rango de valores no es correcto comparar los resultados de trabajos que utilicen test de medición diferentes. Destaca que existen otros métodos de medición de hepcidina, que también pueden presentar una reproductibilidad adecuada pero que no se incluyeron en dicho estudio (50).

El test de ELISA utilizado en nuestro trabajo (DRG Hepsidina 25 bioactive ELISA EIA 52-58, INC,EEUU) se encuentra en la relación de métodos mencionada.

A la espera de un consenso internacional que determine el rango de valores de la hepcidina que permitan establecer los valores normales de su concentración plasmática, numerosos trabajos han realizado determinaciones analíticas de hepcidina en distintas enfermedades caracterizadas por trastornos del hierro.

Ganz et al (31) realizaron determinaciones plasmáticas de hepcidina mediante técnica de inmunoanálisis ligado a enzimas (C-ELISA HEPCIDINA) en población sana y afecta con trastornos del hierro. Los voluntarios sanos presentaban diferencias significativas entre varones y mujeres. En mujeres (n=49) fue de 110 (17-286) ng/ml [media (IC95%)]. En hombres (n=65) fue de 65 (29-254) ng/ml. Cabe destacar que encontraron valores de hepcidina prácticamente indetectable en 18 de 19 pacientes con déficit de hierro, definido como ferritina <10 ng/ml. La tendencia de estos resultados (los valores absolutos hay que compararlos con precaución por tratarse de técnicas de ELISA no idénticas) coincide con los obtenidos en el presente trabajo, en cuanto que en nuestros resultados las concentraciones

plasmáticas de hepcidina son menores que la población sana, pero coinciden en la disminución de la hepcidina cuando hay déficit de hierro. El déficit de hierro inhibe la secreción de hepcidina, facilitando la movilización del mismo de sus depósitos orgánicos.

Galesloot et al analizaron valores de hepcidina plasmática en 2998 voluntarios sanos dividiéndolos en grupos de edad (a intervalos de 5 años) y sexo, utilizando técnica de inmunoanálisis competitivo. De los resultados obtenidos concluyeron algunas condiciones que permiten avanzar en el conocimiento del comportamiento de esta hormona. Encontraron una diferencia significativa entre los valores en mujeres y hombres, las mujeres presentaban valores significativamente mayores a partir de la menopausia. En mujeres en edad fértil los valores de hepcidina eran menores, supuestamente para contrarrestar la pérdidas hemáticas por la menstruación, al compararlos con el mismo grupo de edad en hombres. La hepcidina presentaba ritmo de secreción circadiano, y se modificaba por el ayuno. Esto fue confirmado en estudios posteriores que incluían determinaciones horarias de hepcidina en voluntarios sanos (51).

Al analizar los valores de hepcidina obtenidos, por sexo, no hubo diferencias significativas entre ambos ni en los valores basales de hepcidina ni en el incremento de la misma, aunque los valores para hombres son cuantitativamente menores que en mujeres en nuestra población. La ausencia de diferencia entre ambos sexos coincide con los resultados de estudios que analizan valores de hepcidina por sexo y edad. Concluyeron que las diferencias de los valores plasmáticos de hepcidina desaparecen a partir de los 50 años, edad menopáusica de la mujer donde los valores entre

ambos sexos se igualan. En el actual trabajo todos los pacientes estudiados fueron mayores de 50 años, lo cual podría explicar que no hubiera diferencias en los valores plasmáticos de hepcidina.

Los valores de hepcidina en sangre aumentaron en todos los casos tras la administración de hierro parenteral. Tal y como se planteaba en la hipótesis, la administración de hierro carboximaltosa produce un aumento en la liberación de hepcidina endógena como respuesta al incremento súbito (vía exógena) del hierro plasmático (Fig 11). Este hecho corrobora que el hierro es el principal estímulo para la síntesis y liberación de hepcidina.

Al comparar los resultados obtenidos con el estudio de Galesloot (33) los valores plasmáticos de hepcidina en nuestra población fueron menores. Para comparar ambos trabajos hemos transformado las unidades de nM/L a ng/ml según peso molecular de hepcidina (1ng/ml= 0,358 nM/L). A pesar de que nuestra muestra es relativamente limitada (n=43), se podría, considerar, al menos, que los pacientes con anemia y cáncer de colon no presentan valores mayores de hepcidina que la población control (en este caso voluntarios sanos) y, por tanto, que la absorción de hierro de la dieta no está bloqueada a nivel intestinal, como ocurre en otras alteraciones inflamatorias en las que los pacientes presentan elevaciones plasmáticas de la hepcidina (IRC, enfermedad inflamatoria intestinal (52) artritis reumatoide (53) y sepsis grave (54). En estas enfermedades inflamatorias crónicas el incremento de la hepcidina interviene en la génesis de la anemia asociada al trastorno crónico, aunque no como factor único.

En el grupo de población estudiada parece predominar el componente de déficit absoluto de hierro como etiología principal de la anemia. Distintas

publicaciones sugieren que el incremento patológico de la hepcidina ocasionado por mediadores de la inflamación (como IL-6) aparece también en el cáncer. Sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos valores mayores de hepcidina, predominando el déficit de hierro como estímulo principal para la síntesis de la hepcidina.

En este sentido, Ward y colaboradores analizaron las concentraciones de hepcidina urinaria mediante espectrofotometría de masas en pacientes con neoplasia de colon y anemia, no evidenciando correlación entre los valores de hepcidina y la anemia. Es decir, la anemia asociada a cáncer de colon sigue un patrón más parecido a la anemia por déficit absoluto de hierro que a la anemia por déficit funcional (55).

Como se describe en la introducción, la etiología de la anemia en neoplasia de colon es multifactorial. Sin embargo en nuestra población y tras analizar la hepcidina, observamos que predomina el componente de déficit absoluto de hierro probablemente ocasionado por la pérdida hemática secundaria al propio tumor. Es decir, aunque en algunos pacientes coexisten distintas causas de anemia, el factor etiológico predominante resulta ser anemia por déficit absoluto de hierro, bien por aumento de las pérdidas (hemorragia) o bien por disminución del aporte (dieta). El análisis de la hepcidina permite discriminar el componente predominante en la causa de determinadas anemias mixtas que cursan con déficit funcional y absoluto de hierro (56,57).

A continuación se describen algunas de las publicaciones que proponen el análisis de la hepcidina como herramienta útil en el diagnóstico de patologías que impliquen alteraciones del metabolismo del hierro.

Cangemi et al compararon los valores de hepcidina plasmática obtenidos mediante la técnica de ELISA en niños sanos (n=86) y niños con anemia (n=52) de distintas etiologías (anemia de artritis juvenil idiopática, beta-talasemia y anemia por déficit absoluto de hierro). Concluyeron que los niños con anemia presentaban valores de hepcidina más elevados que los niños sanos (58). Sin embargo, al analizar detalladamente los niveles de hepcidina en cada tipo de anemia, en los niños con anemia por déficit absoluto de hierro los valores de hepcidina eran similares a los niños sanos. Los autores proponen la determinación de la hepcidina para establecer el diagnóstico entre los distintos tipos de anemia, permitiendo discriminar las anemias susceptibles de tratamiento con hierro de las que no lo son.

Girelli y cols resumieron algunos de los prometedores usos diagnósticos de la hepcidina aplicados a la clínica:

- Diagnóstico de IRIDA (anemia por déficit de hierro refractaria al hierro), enfermedad genética caracterizada por una mutación del gen que transcribe el inhibidor de la hepcidina *TMPRSS6* y que cursa con anemia con déficit absoluto de hierro con niveles anormalmente elevados de hepcidina. El hallazgo de un valor de hepcidina normal o elevado en un paciente con anemia con déficit absoluto de hierro, que no responde al tratamiento con hierro oral sería diagnóstico de IRIDA, sin necesidad de examinar la secuencia genética que confirmara la enfermedad.

- Diagnóstico y seguimiento del tratamiento en enfermedades que cursan con sobrecarga de hierro. La hemocromatosis clásica tipo 1 es la enfermedad con sobrecarga de hierro más frecuente en Europa. En el momento del diagnóstico de la enfermedad, la hepcidina presenta valores en el límite

bajo de la normalidad, sin embargo tras la flebotomía, y la consecuente movilización del hierro desde sus depósitos al plasma, la hepcidina se suprime casi por completo. La determinación de la hepcidina podría ser una herramienta útil para monitorizar la respuesta al tratamiento, minimizando las flebotomías y evitando la supresión brusca de la hormona, que aumenta de forma drástica la absorción de hierro a nivel duodenal y la movilización de sus depósitos (22).

- Diagnóstico y tratamiento de la anemia por déficit de hierro. En los pacientes con déficit absoluto de hierro, la hepcidina está suprimida para permitir la máxima absorción del hierro a nivel duodenal, sin embargo existen multitud de situaciones clínicas en las que se asocia el déficit de hierro con otras causas de anemia, como es el caso de la anemia del anciano, anemia de la enfermedad reumática crónica o anemia asociada a quimioterapia (59). Los pacientes que presentaran valores de hepcidina disminuidos serían susceptibles de tratamiento con hierro oral, pero en aquellos donde el incremento de la hepcidina bloquea la absorción de hierro a nivel duodenal, la vía de administración más eficaz sería la intravenosa. La determinación basal de la hepcidina para identificar la óptima vía de administración del hierro en cada entidad resulta interesante, aunque son necesarios estudios con mayor número de pacientes para confirmar esta hipótesis.

-Identificar poblaciones infantiles susceptibles de tratamiento con suplementos de hierro en regiones de África endémicas de paludismo. El déficit de hierro en población infantil africana es un problema de salud muy prevalente que ocasiona trastornos en el crecimiento ponderal de los niños y

en su desarrollo cognitivo. Sin embargo las campañas de tratamiento con suplementos de hierro y ácido fólico sin discriminar los individuos que presentaban déficit de hierro, no han resultado favorables y en algunos casos se ha producido un aumento de la morbilidad infecciosa en estas zonas, donde el paludismo es endémico. La determinación de hepcidina permitiría discriminar a estos niños con déficit de hierro, para evitar los efectos secundarios de un tratamiento no necesario (21,60) .

En el presente estudio se produjo un incremento del valor de la hepcidina con respecto al valor basal en todos los pacientes reclutados, sin excepción. Los valores basales fueron menores que los obtenidos por Galesloot (33). Como se ha descrito previamente, la población estudiada no presentaba un bloqueo de absorción duodenal de hierro, ya que tenía valores de hepcidina menores que la población comparada de voluntarios sanos. Este hallazgo no debería modificar el tratamiento elegido con hierro parenteral, tal y como recomiendan las guías clínicas, debido a que el tiempo juega un papel prioritario en el tratamiento de este grupo de pacientes afectados de neoplasia de colon en los que la curación pasa por la cirugía. Resulta imprescindible optimizar la anemia sin demorar la intervención quirúrgica. El tratamiento agresivo y precoz de la anemia en pacientes con cáncer colorectal permite el incremento de cifras de Hb preoperatorias, reduciendo el riesgo de transfusión alogénica y mejorando el pronóstico global (8,61) .

El incremento que presenta la hepcidina después del tratamiento con hierro parenteral, al compararlo con los valores basales presenta un comportamiento comparable al de la ferritina. Los resultados muestran que

existe una asociación estadísticamente significativa entre valores de ferritina elevados y valores de hepcidina elevados ($p < 0,001$). La ferritina es fundamental en el diagnóstico de la anemia por déficit de hierro, es indicativa de los depósitos de hierro orgánico, así cada incremento de ferritina de 1 mcg/L se corresponde con aumento de 8-10 mg de hierro del organismo. La ferritina se comporta como reactante de fase aguda en situaciones de inflamación y puede confundir en el diagnóstico de déficit de hierro, ya que en estas situaciones (inflamación, infección o cáncer) valores normales o incluso elevados de ferritina no suponen depósitos de hierro adecuados. La asociación entre la ferritina y la hepcidina ha sido objeto de diversos trabajos. Galesloot et al concluyeron que la ferritina sérica era el marcador de metabolismo de hierro que presentaba la mayor correlación con la hepcidina sérica (33). Encontraron un coeficiente positivo de regresión, de forma que el aumento de ferritina se correspondía con aumento de hepcidina tal y como recogían trabajos publicados previamente (31,62) .

Traglia et al en una población de 1657 sujetos sanos, confirmaron la estrecha relación que existe entre hepcidina y ferritina. En su trabajo utilizaron el cociente hepcidina/ferritina con objeto de corregir los cambios de la hepcidina secundarios a los depósitos de hierro, y concluyeron que existe una diferencia significativa al comparar ambos valores entre sexos, diferencia que va disminuyendo con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. Como describen otros estudios, los valores de hepcidina más bajos fueron hallados en mujeres jóvenes, mientras que los hombres presentaban valores más estables en relación a la edad (34).

Al intentar establecer una relación entre la hepcidina basal (previa al tratamiento con hierro parenteral) y los valores basales de PCR, no se encontró una correlación estadísticamente significativa en nuestra población. Los pacientes con PCR elevada no tuvieron niveles de hepcidina plasmática mayores. El motivo de intentar establecer la correlación entre ambas, era confirmar que la síntesis y secreción de hepcidina están estimuladas por mediadores inflamatorios como la PCR. La secreción de hepcidina está estimulada por algunos marcadores de la inflamación, como es el caso de la IL-6, produciendo anemia por déficit funcional de hierro, característica de enfermedades crónicas. Otras citoquinas participan en el aumento de la hepcidina demostrado en determinadas enfermedades autoinmunes. En la insuficiencia renal crónica los valores de hepcidina también están incrementados, posiblemente por una disminución del aclaramiento de la creatinina. La relación entre mediadores de la inflamación y su participación en la génesis de la anemia de la enfermedad inflamatoria no esta completamente dilucidada, además del incremento de la hepcidina participan otros factores, como la actuación directa de IL-6/ITF gamma sobre la diferenciación de los precursores eritroides. Otros trabajos sugieren que la relación entre IL-6 y la hepcidina, ampliamente demostrada en estudios preclínicos (63) es evidente en seres humanos solo en situaciones de inflamación severa, como en la sepsis grave y el mieloma múltiple.

En la población estudiada, la ausencia de relación entre hepcidina/PCR confirmaría la hipótesis descrita anteriormente de que, en los pacientes con anemia y cáncer de colon, el déficit de hierro predomina sobre otros

estímulos en la síntesis de hepcidina, como los mediadores de la inflamación. La hepcidina es sintetizada principalmente en función de la disponibilidad de hierro, que predomina sobre otros factores estimulantes de la hepcidina.

La eficacia de la administración de hierro carboximaltosa intravenoso para el tratamiento de la anemia prequirúrgica en pacientes con cáncer de colon ha sido demostrada en numerosas publicaciones. El incremento de la Hb preoperatoria permite reducir los efectos deletéreos de la anemia y la transfusión de componentes sanguíneos.

En el presente trabajo obtuvimos un incremento de la cifras de Hb significativo ($p=0,032$) con respecto a los valores basales previos al tratamiento de hierro carboximaltosa, sin embargo el ascenso fue menor de lo esperado. Una causa posible de este hecho es que el tiempo transcurrido desde la administración del hierro hasta la segunda determinación de Hb fue muy variable entre los casos. La media fue de 21,33 (13,45) días con una mediana de 19 (RIQ 12,5-25) días. Quizá una muestra mayor serviría para alcanzar un mayor nivel de evidencia respecto a las diferencias relativas a los valores de Hb entre el pretratamiento y el postratamiento. La eficacia del hierro carboximaltosa es máxima a partir de las 2-3 semanas de tratamiento y no en todos los casos transcurrió este tiempo. Otra posibilidad es que debido a la naturaleza del propio tumor muchos pacientes mantuvieron un sangrado activo durante el tiempo entre el tratamiento con hierro y la cirugía programada, manteniendo o aumentando la diferencia entre las pérdidas de hierro y el aporte del mismo.

En el metanálisis publicado por Litton y cols con 72 estudios y 10.605 pacientes, se comparó el incremento de Hb en pacientes anémicos (de distintas patologías) tratados con hierro parenteral (diferentes formulaciones) con pacientes tratados con hierro oral o no tratados. Encontraron un incremento de Hb significativo en el grupo tratado con hierro parenteral y una reducción de la necesidad de transfusión alogénica en este grupo. Sin embargo, hallaron un incremento en el riesgo de infección (43,64) . Posteriormente estos resultados fueron confirmados en el metanálisis en el que compararon la eficacia del hierro parenteral frente al hierro oral o ausencia de tratamiento, en un total de 103 trabajos estudiados y una población de 10.390 pacientes (65).

En pacientes con anemia y cáncer de colon, Quinn y cols (66) obtuvieron un incremento significativo de la Hb en pacientes tratados con una pauta “corta” de 2-3 semanas con sulfato ferroso (200 mg/día). El incremento de Hb fue mayor en aquellos pacientes con neoplasia colon derecho que presentaban mayor incidencia de anemia en el momento del diagnóstico. Estos resultados confirman que en pacientes con neoplasia de colon y anemia el tratamiento con hierro oral es eficaz, ya que la absorción de hierro a nivel duodenal no está bloqueada por incremento de la hepcidina, sino todo lo contrario.

Como ha sido mencionado anteriormente la comparación entre distintos estudios sobre valores plasmáticos de hepcidina debe realizarse con precaución debido a la diferencias en los valores de referencia que existen entre las distintas técnicas de medición. Sin embargo, hasta que se establezca un consenso internacional que permita establecer unos valores

de referencia, los distintos trabajos han permitido ahondar en el conocimiento sobre el comportamiento de la hepcidina.

Tras una búsqueda exhaustiva, hallamos dos trabajos en la literatura que utilizan el mismo test ELISA (DRG- hepcidina 25- ELISA EIA 52-58) que el empleado por nosotros (1,67) .

Zipperer et al publicaron una serie de pacientes afectos de síndrome mielodisplásico (n=89) y concluyeron que los valores de hepcidina presentaban una correlación positiva con la ferritina y negativa con la Hb (67). La media de valor de la hepcidina en su población fue 17,5 ng/ml, mayor que en nuestra población, pero consideramos que no son muestras homogéneas comparables por presentar patologías distintas desde el punto de vista etiopatogénico.

Nahon y cols (68) realizaron un estudio sobre determinaciones de hepcidina en pacientes afectos de cirrosis alcohólica y demostraron que los pacientes con valores de hepcidina inicial menores presentaban mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma y mayor mortalidad. La posible explicación a este hecho es que la síntesis de hepcidina puede verse comprometida en hígados disfuncionantes, como es el caso de la cirrosis.

Uno de los motivos de pretender profundizar en el comportamiento biológico de la hepcidina en determinadas situaciones patológicas es el desarrollo de fármacos que actúan sobre el mecanismo de acción de dicha hormona. El descubrimiento de fármacos capaces de mimetizar la acción de la hepcidina o, por el contrario, antagonizarla, abre un espectro terapéutico muy prometedor en patologías ocasionadas por alteraciones en el metabolismo del hierro, bien por deficiencia o por exceso de hepcidina.

En las anemias con sobrecarga de hierro como la beta-talasemia o anemia congénita diseritropoyética coexisten el exceso de hierro con niveles de hepcidina disminuidos que perpetúan el incremento de la absorción del hierro. La complejidad de estas enfermedades radica en una eritropoyesis ineficaz, por la apoptosis prematura de los precursores eritroides que conduce a anemia, valores de hepcidina anormalmente bajos y sobrecarga de hierro que no es utilizado en la síntesis de eritrocitos. El empleo de fármacos que mimetizan el efecto de la hepcidina o incrementan su secreción podrían ser muy beneficiosos en el abordaje de estas entidades complejas, actualmente sin tratamiento eficaz.

En el otro extremo estarían las anemias causadas por un incremento de la hepcidina en respuesta a situaciones inflamatorias crónicas (48). En la anemia asociada a enfermedades inflamatorias, que presentan un incremento anómalo de la hepcidina, el empleo de fármacos antagonistas de la hepcidina ha resultado eficaz en la mejora de las cifras de Hb y corrección de la anemia en modelos animales (69). En nuestro trabajo no hemos encontrado valores aumentados de hepcidina con respecto a los estudios sobre población sana, la causa de la anemia en nuestra población con cáncer de colon es, principalmente, anemia por déficit absoluto de hierro secundaria a la naturaleza del propio tumor. El tratamiento etiológico definitivo de la anemia pasa por el tratamiento quirúrgico del cáncer tan pronto como sea posible. En este escenario, pensamos que los fármacos que actúan sobre la hepcidina no tienen cabida actualmente porque no existe una alteración en la regulación de la hormona. La hepcidina se encuentra suprimida en respuesta a una disminución del hierro plasmático,

permitiendo estimular la absorción del mismo a nivel duodenal y la movilización de los depósitos de hierro en macrófagos y hepatocitos. El hierro parenteral sigue siendo la mejor opción terapéutica en cuanto a eficacia, rapidez y seguridad con objetivo de incrementar la cifras de Hb preoperatorias para evita efectos deletéreos de la anemia y la transfusión sangre alogénica y sus complicaciones y efectos adversos.

Recientemente ha sido publicado el resultado de un consenso internacional sobre el abordaje y tratamiento de la anemia prequirúrgica, con objeto de establecer directrices para el manejo de la anemia preoperatoria (70). Este documento incluye recomendaciones sobre la aproximación al diagnóstico etiológico de la anemia y déficit de hierro, identificación de pacientes susceptibles de tratamiento y recomendaciones sobre el mismo. Recomiendan que la anemia prequirúrgica en cirugía programada debe tratarse tan pronto sea diagnosticada. En resumen, recomiendan el tratamiento con hierro oral en pacientes con déficit de hierro y anemia en los que está prevista la cirugía no urgente, entre 4-6 semanas tras el diagnóstico; mediante pauta diaria (40-60 mg) o días alternos (80-100 mg). En caso de intolerancia al hierro oral o cirugía oncológica (no demorable) se recomienda administración hierro intravenoso. La dosis requerida debe ser calculada en función de la Hb basal, Hb objetivo y el peso del paciente. En la práctica clínica una dosis de 1000-1500 mg/iv suele ser suficiente para rellenar los depósito de hierro orgánico y permite una infusión única o fraccionada en dos, en función preparado de hierro parenteral utilizado (17). En cirugía mayor abdominal la administración de hierro carboximaltosa 1000 mg como dosis única entre 2-4 semanas previas a la cirugía disminuye

el índice de transfusión alogénica y la estancia hospitalaria (71).

Existen estudios que demuestran la eficacia del hierro parenteral administrado 8-10 días previamente a la intervención quirúrgica en cirugía ortopédica y cardíaca, evidenciando un incremento de la Hb y disminución de la transfusión alogénica, estancia hospitalaria, infección y fracaso renal agudo. A pesar de las numerosas publicaciones al respecto, existe una falta de evidencia acerca del pronóstico de los pacientes con anemia en el preoperatorio tratados con hierro parenteral. Existen ensayos clínicos en marcha con este objetivo principal (72). Entre las recomendaciones recogidas, fue destacada la importancia de definir si la patología quirúrgica era de causa maligna o benigna. En cirugía con patología benigna y previsión de hemorragia >500 mL, se recomienda la demora de la cirugía entre 4-6 semanas con objeto de optimizar la anemia preoperatoria. Por el contrario, si la etiología de la cirugía es un proceso maligno, la demora de la cirugía no está justificada y en estos casos se recomienda la elección del tratamiento en función de su eficacia y rapidez. En algunos países europeos, la demora de una intervención quirúrgica de un proceso neoplásico puede tener consecuencias legales para el equipo médico responsable.

Tradicionalmente se ha sugerido una posible relación positiva entre el hierro parenteral y la infección. El hierro elemental es un factor necesario para el crecimiento de bacterias y hongos. Los resultados de algunos estudios in vivo sobre pacientes en hemodiálisis y sobrecarga de hierro, establecían alteraciones sobre la respuesta inmunitaria normal, tales como alteración de la función fagocítica de los macrófagos y/o alteración de la respuesta

mitógena de linfocitos en pacientes con IST > 80%. Dos metaanálisis importantes analizaron la relación entre el hierro parenteral y la infección, con resultados contradictorios. Litton y cols estudiaron 72 trabajos con una población total incluida de 10.605 pacientes, concluyendo que el hierro intravenoso producía incremento de las cifras de Hb y una disminución de la transfusión alogénica, al compararlo con hierro oral o placebo en pacientes anémicos. Además encontraron un incremento del riesgo relativo de infección en los pacientes tratados con hierro iv frente a los pacientes tratados con hierro oral o no tratados (43). Como limitación, cabe mencionar que el riesgo de infección no era el objetivo principal en muchos de estos trabajos. Por otro lado, Avni y cols realizaron un metanálisis de 103 trabajos con 19.253 pacientes, con el objetivo principal de establecer la incidencia de reacciones adversas graves en pacientes tratados con hierro parenteral frente a pacientes tratados con hierro oral o no tratados. Concluyeron que los pacientes del primer grupo no presentaban mayor incidencia de efectos adversos graves ni mayor riesgo de infección que los pacientes no tratados o tratados con hierro oral (65). Otros trabajos tampoco encontraron una relación positiva entre el tratamiento con hierro iv y la infección, en distintas afecciones quirúrgicas (2,73). Por tanto, son necesarios nuevos ensayos clínicos que determinen la relación del hierro parenteral y el aumento del riesgo de infección. En principio no es aconsejable la administración de hierro iv en situaciones de infección activa, y es de dudosa elección en pacientes no ferropénicos. La Agencia Europea del Medicamento establece que los beneficios del tratamiento con hierro parenteral (según indicaciones y dosificación) superan los riesgos

relacionados con el mismo.

La asociación entre el hierro y el cáncer ha sido objeto de numerosas investigaciones. Se ha descrito la actividad prooxidante del exceso de hierro a nivel celular que produce lesión en el DNA. Por otra parte, los pacientes con hemocromatosis u otras patologías con trastornos del hierro, presentan un aumento de riesgo relativo de padecer neoplasia hepática. Numerosos trabajos sugieren la relación entre el hierro de la dieta y/o los niveles plasmáticos de hierro altos como factores predisponentes en algunos tipos de cánceres, como el colorectal, hígado o pulmón (74). En el metanálisis citado antes, se encontró una asociación positiva entre el consumo aumentado en la dieta del hierro-HEM con el incremento del riesgo relativo de cáncer. Además los autores encontraron asociación positiva entre la elevación de marcadores de metabolismo de hierro, fundamentalmente la ferritina, con el riesgo de presentar cáncer colorectal; sin embargo, concluyen que son necesarios nuevos estudios prospectivos que investiguen la combinación de otros factores sobre la génesis del cáncer de colon y otros, tales como la predisposición genética, biomarcadores de hierro, ingesta de hierro en la dieta, para concluir definitivamente cuál es el papel del hierro (forma HEME) en la carcinogénesis. Se consideran dos hipótesis principales que pretenden explicar la relación entre el consumo de hierro-HEM con mayor incidencia de cáncer colo-rectal, sin que el mecanismo esté completamente dilucidado. La primera es la participación del grupo HEM en la formación de compuestos carcinogénicos endógenos N-nitroso y la segunda es la formación de aldehídos citotóxicos y genotóxicos mediante

lipoperoxidación. Ambas reacciones estarían implicadas en la transformación maligna de células intestinales (75,76).

La relación entre la génesis de cáncer colorectal y el hierro implica enfermedades o estados que cursan con exceso de hierro. Este es el caso contrario de la población objeto del presente trabajo, en la que la administración parenteral de hierro está justificada por una deficiencia de hierro y la aparición de las consecuencias clínicas derivadas de dicho déficit (anemia por déficit de hierro).

El incremento significativo de los valores plasmáticos de hepcidina en relación a la infusión hierro parenteral plantea la posibilidad de que la absorción de hierro de la dieta pueda estar disminuida o alterada posteriormente a dicha infusión. En este sentido algunos trabajos recomiendan que tras la administración de hierro parenteral no estaría indicado la administración oral de sulfato ferroso porque la elevación de la hepcidina secundaria a la infusión iv bloquearía la absorción de hierro oral (77,78) . Sin embargo la eficacia del hierro para incrementar la Hb ha sido ampliamente demostrada.

Limitaciones del estudio.

La principal limitación del estudio es la ausencia de estandarización en cuanto a los métodos existentes para la determinación de la hepcidina y los distintos valores de normalidad que establece cada técnica. En el presente trabajo se utilizo técnica de ELISA DRG recogida en la relación de técnicas descritas en el grupo de armonización de la hepcidina. Las 11 técnicas recogidas presentan una adecuada correlación y reproductibilidad, pero los

valores absolutos entre ellas presentan diferencias. Este hecho limita la comparación entre estudios que utilicen técnicas distintas. Aun así hemos comparado con precaución, nuestro trabajo con otros estudios relevantes y mencionados como referencia en publicaciones anteriores.

Otra limitación del estudio es la dosificación única del hierro carboximaltosa igual para todos los pacientes. Algunos de ellos se hubieran beneficiado de una segunda dosis semanal de hierro carboximaltosa, para correcta cumplimentación terapéutica según ficha técnica.

Por último, uno de los aspectos más sorprendentes de los resultados del trabajo es el menor incremento de la Hb del esperado, al compararlo con otros estudios similares. Entre las razones que pueden explicar que el incremento de la Hb no sea tan llamativo como en otras series, los distintos métodos utilizados para la extracción y procesado de las muestras puede ser una de ellas. En algunos casos se utilizó el método gasométrico para analizar la concentración de Hb, en otros casos esta determinación se realizó una vez iniciada la cirugía y tras fluidoterapia, y en otros pacientes se realizó un hemograma previo a la intervención quirúrgica durante la colocación catéter venoso en la sala de preoperatorio. A la recogida de muestras no homogénea se añaden las condiciones clínicas propias de la patología tumoral digestiva. Desde la visita preoperatoria hasta la intervención quirúrgica pasó un intervalo de tiempo variable durante el cual el paciente pudo seguir sangrando a consecuencia de su neoplasia, impidiendo la correcta repleción de los depósitos de hierro disminuidos.

Se precisarían nuevos ensayos prospectivos que permitan avanzar en el conocimiento del papel de la hepcidina y permitan aclarar qué repercusión

clínica puede tener el incremento de la hepcidina en respuesta al tratamiento con hierro parenteral, para optimización de la Hb en pacientes afectos de neoplasia colorectal y anemia ferropénica, pendientes de intervención quirúrgica.

7. CONCLUSIONES

1. Los valores plasmáticos de hepcidina aumentan tras la administración de hierro carboximaltosa 1000mg para tratamiento de la anemia ferropénica preoperatoria en pacientes afectos de cáncer colorectal.
2. La administración de hierro carboximaltosa 1000mg/iv produce un incremento de la hemoglobina en pacientes con anemia ferropénica y cáncer de colon.
3. La ferritina presenta un comportamiento muy similar a la hepcidina en cuanto a la respuesta a la administración de hierro carboximaltosa.
4. El tiempo transcurrido desde la administración hierro carboximaltosa no se relacionaron con mayor incremento de la Hb.
5. Los pacientes con PCR > 5 no presentaron valores más altos en la determinación basal de la hepcidina.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014;113(3):416-23.
2. Durán L, Moral V, Basora M, José Colomina M, Vicente Llau J, Andrés Sánchez C, et al. [Epidemiological study of preoperative anaemia in surgical oncology patients in Spain. RECIRON study]. *Cir Esp* 2009;85(1):45-52.
3. Edna TH, Karlsen V, Jullumstrø E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: Assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology* 2012;59(115):713-6.
4. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2101-2114.e5.
5. Clevenger B, Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:20-8, e6-8.
6. Otto JM, O'Doherty AF, Hennis PJ, Cooper JA, Grocott MP, Snowdon C, et al. Association between preoperative haemoglobin concentration and cardiopulmonary exercise variables: A multicentre study. *Perioper Med (Lond)* 2013,13;2(1):18.
7. Hare GM, Freedman J, David Mazer C. Review article: Risks of anemia and related management strategies: Can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anaesth* 2013;60(2):168-75.
8. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach. *World J Gastroenterol* 2014;20(8):1972-85.
9. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related

anemia: Results of a large, prospective, observational study. *Haematologica* 2015;100(1):124-32.

10. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langenecker S. Pre-operative haematological assessment in patients scheduled for major surgery. *Anaesthesia* 2016;71 Suppl 1:19-28.

11. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016;91(1):31-8.

12. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: Current status. *Br J Haematol* 2011;154(3):289-300.

13. Muñoz M. An update on iron physiology. *WJG* 2009;15(37):4617.

14. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol* 2000;64(4):287-98.

15. Arezes J, Nemeth E. Heparin and iron disorders: New biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015;37 Suppl 1:92-8.

16. Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica* 2013;98(11):1667-76.

17. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011;64(4):281-6.

18. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-95.

19. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806-10.

20. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011;64(4):287-96.

21. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Heparin: Regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep* 2015;35(3).
22. van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM, Jacobs EM, van Tits LJ, Janssen MC, Swinkels DW. Serum hepcidin levels are innately low in hfe-related haemochromatosis but differ between c282y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels. *Br J Haematol* 2008;142(6):979-85.
23. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358(3):221-30.
24. Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel HD, Bents K, Veltkamp C, Stremmel W. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: Evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. *Blood* 2003;102(1):371-6.
25. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117(17):4425-33.
26. Deicher R, Horl WH. Heparin: A molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19(3):521-4.
27. Clevenger B, Mallett SV, Klein AA, Richards T. Patient blood management to reduce surgical risk. *Br J Surg* 2015;102(11):1325-37; discussion 1324.
28. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, Camaschella C. Heparin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005;105(4):1803-6.
29. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Heparin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105(10):4103-5.

30. Michels K, Nemeth E, Ganz T, Mehrad B. Heparin and host defense against infectious diseases. *PLoS Pathog* 2015;11(8):e1004998.
31. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112(10):4292-7.
32. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127(23):2809-13.
33. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: Reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011;117(25):e218-25.
34. Traglia M, Girelli D, Biino G, Campostrini N, Corbella M, Sala C, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *J Med Genet* 2011;48(9):629-34.
35. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12(4):444-54.
36. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161(5):639-48.
37. Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson A, Neal K, Brookes MJ, Acheson AG. Iron therapy for pre-operative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(12):CD011588.

38. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (1):CD005033.
39. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012;256(2):235-44.
40. Nilsson KR, Berenholtz SM, Garrett-Mayer E, Dorman T, Klag MJ, Pronovost PJ. Association between venous thromboembolism and perioperative allogeneic transfusion. *Arch Surg* 2007;142(2):126-32; discussion 133.
41. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9974):1183-9.
42. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(1):11-21.
43. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013;347(aug15 1):f4822-.
44. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American society of clinical oncology/american society of hematology

clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4996-5010.

45. Glaspy J. Update on safety of esas in cancer-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(5):659-66.

46. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v244-7.

47. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43(2):258-70.

48. Nemeth E. Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias. *Blood* 2013;122(17):2929-31.

49. Blanchette NL, Manz DH, Torti FM, Torti SV. Modulation of hepcidin to treat iron deregulation: Potential clinical applications. *Expert Rev Hematol* 2016;9(2):169-86.

50. van der Vorm LN, Hendriks JC, Laarakkers CM, Klaver S, Armitage AE, Bamberg A, et al. Toward worldwide hepcidin assay harmonization: Identification of a commutable secondary reference material. *Clin Chem* 2016;62(7):993-1001.

51. Troutt JS, Rudling M, Persson L, Ståhle L, Angelin B, Butterfield AM, et al. Circulating human hepcidin-25 concentrations display a diurnal rhythm, increase with prolonged fasting, and are reduced by growth hormone administration. *Clin Chem* 2012;58(8):1225-32.

52. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: Biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(10):2166-72.
53. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CM, van Riel PL, van Ede AE, Swinkels DW. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3672-80.
54. Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010;36(6):1044-8.
55. Ward D. Increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14(9):1339.
56. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009;113(21):5277-86.
57. Shu T, Jing C, Lv Z, Xie Y, Xu J, Wu J. Hepcidin in tumor-related iron deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: Pathogenic mechanisms and diagnosis. *Eur J Haematol* 2015;94(1):67-73.
58. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Aquila M, Biccocchi MP, et al. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur J Haematol* 2013;90(4):323-30.
59. Steensma DP, Sasu BJ, Sloan JA, Tomita DK, Loprinzi CL. Serum hepcidin levels predict response to intravenous iron and darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Blood* 2015;125(23):3669-71.

60. Drakesmith H, Prentice AM. Heparin and the iron-infection axis. *Science* 2012;338(6108):768-72.
61. Díaz-Cambronero O, Matoses-Jaén S, García-Claudio N, García-Gregorio N, Molins-Espinosa J. [Preoperative management of anemia in oncologic surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2015;62 Suppl 1:45-51.
62. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009;75(9):976-81.
63. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: The hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005;12(2):107-11.
64. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: A meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014;39(2):130-41.
65. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90(1):12-23.
66. Quinn M, Drummond RJ, Ross F, Murray J, Murphy J, Macdonald A. Short course pre-operative ferrous sulphate supplementation--is it worthwhile in patients with colorectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(7):569-72.
67. Zipperer E, Post JG, Herkert M, Kündgen A, Fox F, Haas R, et al. Serum hepcidin measured with an improved ELISA correlates with parameters of iron metabolism in patients with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2013;92(12):1617-23.

68. Nahon P, Nuraldeen R, Rufat P, Sutton A, Trautwein C, Strnad P. In alcoholic cirrhosis, low-serum hepcidin levels associate with poor long-term survival. *Liver Int* 2016;36(2):185-8.
69. Cooke KS, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, Foltz I, King C, Rathanaswami P, et al. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. *Blood* 2013;122(17):3054-61.
70. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72(2):233-47.
71. Morales, M. L., Ramírez, G. S., García, P. C., Espallardo, D. C., & Muñoz, M. (2016). Intravenous versus oral iron for treating iron deficiency anaemia in colorectal cancer patients: a single-centre, observational cohort study. *Transfusion Medicine*, 26, 53.
72. Richards T, Clevenger B, Keidan J, Collier T, Klein AA, Anker SD, Kelly JD. PREVENTT: Preoperative intravenous iron to treat anaemia in major surgery: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:254.
73. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: Efficacy and limits: A prospective study. *Anesthesiology* 2007;107(6):923-7.
74. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):12-31.

75. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: A meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(2):177-84.
76. Bastide, N. M., Chenni, F., Audebert, M., Santarelli, R. L., Taché, S., Naud, N., Kuhnle, G. G. (2015). A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer research*, 75(5), 870-879.
77. Basora, M. M., & Bisbe, V. E. (2015). The first pillar of patient blood management. Types of anemia and diagnostic parameters. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 62, 19-26.
78. Bisbe Vives E, Basora Macaya M. [Algorithm for treating preoperative anemia]. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2015;62 Suppl 1:27-34.
79. Musallam, K. M., Tamim, H. M., Richards, T., Spahn, D. R., Rosendaal, F. R., Habbal, A., & Soweid, A. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet* (2011), 378(9800), 1396-1407.
80. Ferraris, V. A., Davenport, D. L., Saha, S. P., Austin, P. C., & Zwischenberger, J. B. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Archives of Surgery* 2012, 147(1), 49-55.

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: DICTAMEN CEIC HOSPITAL LA FE



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 8 de abril de 2015, con acta nº 353, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código de protocolo del promotor: **HEPCIDINA**
Código de protocolo AEMPS: **MAR-HIE-2015-01**
Versión/fecha del protocolo: **2.0/ 31 de marzo de 2015**
Versión/fecha de la Hoja de Información y consentimiento informado para el paciente: **1.0/ 03 de marzo de 2015**

Título: **“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE HEPICIDINA EN PACIENTES CON ANEMIA FERROPÉNICA Y CÁNCER COLORECTAL”**
Promotor: **MARIA VILA MONTAÑÉS. SERVICIO ANESTESIA Y REANIMACIÓN. HOSPITAL LA FE DE VALENCIA.**

Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en este centro, en el servicio de **ANESTESIA Y REANIMACION**, por el/la **Dr./Dra. MARÍA VILA MONTAÑÉS** como investigador principal.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:
Dr. JOAQUIN MONTALAR SALCEDO (Jefe de Servicio-Oncología Médica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:
Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:
D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:
Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

ANEXO 2: DICTAMEN CEIC HOSPITAL LA FE



Dr. MARINO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)
Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)
Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)
Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)
Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)
Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)
Dra. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN (Neonatología)
Dra. PAULA RAMIREZ GALLEYMORE (UCI general)
Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)
Dr. ANTONIO SALVADOR SANZ (Jefe de Servicio-Cardiología)
Dr. MAXIMO VENTO TORRES (Neonatología)
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnóstico)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Rehabilitación)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
D. CESAR DIAZ GARCIA (Reproducción)
Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Jefe Clínico-Oncología Ginecológica)
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Jefe de Sección-Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dra. M^a ANGELES CANOS VERDECHO (Unidad del Dolor)
Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Diplomada en Enfermería)
Dr. JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR (Farmacéutico de Atención Primaria)
Dña. AMPARO FUERTES VIDAL (Subdirectora Económica)
Dr. JOSE IVORRA CORTES (Reumatología)
Dr. JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS (Atención Primaria)
Dña. ESTHER LÓPEZ PASTOR (Presidenta de AVATCOR)
Dña. PILAR ROBLES VILLALBA (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia)
Dr. JAVIER LLUNA GONZÁLEZ (Cirugía Pediátrica)

Lo que firmo en Valencia, a 8 de abril de 2015

Fdo.: Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 3: CLASIFICACION DEL ESTUDIO POR AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a MARÍA VILA MONTAÑES

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **20 de febrero de 2015**, por D^a **MARÍA VILA MONTAÑES** para la clasificación del estudio titulado “**Evaluación de los niveles plasmáticos de hepcidina en pacientes con anemia ferropénica y cáncer colorectal**”, con código **MAR-HIE-2015-01**, y cuyo promotor es **D. OSCAR DIAZ CAMBRONERO**, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **4, 11 y 12 de marzo de 2015**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **23 de febrero, 4 y 11 de marzo de 2015**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como “**Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 13 de marzo de 2015
La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia



Maria Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

ANEXO 4: MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO

MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: Evaluación de los niveles plasmáticos de hepcidina en pacientes con anemia ferropénica y cáncer colorectal.

Yo, *(nombre y apellidos)*.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: *(nombre del Investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:

Fecha

Nombre:

Fecha

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ferinject 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro.

Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro.

Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro.

Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro.

Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas.

4.2. Posología y forma de administración

Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject.

Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4).

Posología

La posología de Ferinject sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación:

Paso 1: Determinación del hierro necesario

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro:

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1.

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro

Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente:

Una única administración de Ferinject no debe superar:

- 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa)
- 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject)

La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject).

Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro

El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior. (Ver sección 5.1).

Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis

No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años.

Forma de administración

Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa:

- mediante inyección o
- mediante perfusión o
- durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador.

Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Inyección intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

Volumen de Ferinject necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	> 200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
De > 10 a 20 ml	> 500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro.

Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3. Contraindicaciones

El uso de Ferinject está contraindicado en casos de:

- hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro.
- anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica
- indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral.

El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas.

También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

Insuficiencia hepática o renal

A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro.

Infección

El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Extravasación

Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una

posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject.

Excipientes

Un ml de Ferinject sin diluir contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica.

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro.

Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen ensayos adecuados y bien controlados de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto.

Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3).

Lactancia

Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject represente un riesgo para el niño lactante.

Fertilidad

No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 6.755 pacientes recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información).

La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección clasificadas como frecuentes en la Tabla 3 se componen de varias RFA comunicadas de forma individual con una frecuencia de poco frecuente o rara. Puede producirse hipofosfatemia (frecuente). En los ensayos clínicos, los valores mínimos se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject, los valores habían vuelto a los del rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides con una frecuencia de raras.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia ⁽³⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽⁴⁾
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión, sofocos	Flebitis, síncope ⁽⁴⁾ , presíncope ⁽⁴⁾
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ⁽⁴⁾
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción	Angioedema ⁽⁴⁾ , palidez ⁽³⁾ y edema

		cutánea ⁽¹⁾	facial ⁽³⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección ⁽²⁾	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, , edema periférico, escalofríos	Escalofríos violentos, malestar, enfermedad similar a la gripe ⁽⁴⁾
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ -glutamyl-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		

1 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculo-papular, pruriginoso (la frecuencia de todas las reacciones adversas individuales se ha considerado como rara).

2 Incluye los siguiente términos: quemazón, dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la perfusión (la frecuencia de estas reacciones adversas individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia esta reacción adversa individual se ha considerado como rara).

3 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización.

4 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico.

Nota: RFA = reacción farmacológica adversa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparado parenteral, de hierro trivalente, código ATC: B03AC

Ferinject solución inyectable/para perfusión es una solución coloidal del complejo de hierro carboximaltosa férrica.

El complejo está diseñado para proporcionar, de un modo controlado, hierro utilizable para las proteínas de transporte y almacenamiento de hierro del cuerpo (transferrina y ferritina, respectivamente).

La utilización por parte de los eritrocitos de ^{59}Fe procedente de Ferinject marcado radioactivamente osciló entre el 91% y el 99% en pacientes con deficiencia de hierro (DH) y entre el 61% y el 84% en pacientes con anemia renal a los 24 días después de la dosis.

El tratamiento con Ferinject de pacientes con anemia por déficit de hierro (DH) da lugar a un aumento en el recuento de reticulocitos y en los niveles de ferritina sérica hasta situarse dentro de los rangos normales.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Ferinject en diferentes áreas terapéuticas que necesitan hierro intravenoso para corregir la deficiencia de hierro. A continuación se describen con más detalle los principales estudios.

Nefrología

Enfermedad renal crónica dependiente de hemodiálisis

El estudio VIT-IV-CL-015 fue un estudio abierto, aleatorizado y de grupos paralelos que comparó Ferinject (n = 97) con hierro-sacarosa (n = 86) en pacientes con anemia por DH que se sometían a hemodiálisis. Los pacientes recibieron Ferinject o hierro-sacarosa entre 2 y 3 veces por semana en dosis únicas de 200 mg de hierro directamente en el dializador, hasta que se alcanzó la dosis de hierro acumulada calculada de forma individual (dosis acumulada media de hierro como Ferinject: 1.700 mg). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un aumento de Hb $\geq 1,0$ g/dl a las 4 semanas respecto al nivel basal. Pasado este tiempo, el 44,1% respondió al tratamiento con Ferinject (es decir, aumento de Hb $\geq 1,0$ g/dl) en comparación con el 35,3% para la hierro-sacarosa (p = 0,2254).

Enfermedad renal crónica no dependiente de hemodiálisis

El estudio 1VIT04004 fue un estudio abierto, aleatorizado y con control activo, que evaluó la seguridad y la eficacia de Ferinject (n = 147) en comparación con hierro oral (n = 103). Los pacientes del grupo de Ferinject recibieron 1.000 mg de hierro en el inicio y 500 mg de hierro en los días 14 y 28, si la saturación de la transferrina era $<30\%$ y la ferritina sérica era <500 ng/ml en la respectiva visita. Los pacientes del grupo de hierro oral recibieron 65 mg de hierro tres veces al día como sulfato ferroso desde el inicio hasta el día 56. Se siguió a los pacientes hasta el día 56. La variable principal de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un aumento en la Hb $\geq 1,0$ g/dl en cualquier momento entre el inicio y la finalización del estudio o en el momento de la intervención. Esto se alcanzó por parte del 60,54% de los pacientes que recibieron Ferinject en

comparación con el 34,7% de los pacientes del grupo de hierro oral ($p < 0,001$). El cambio medio de la hemoglobina hasta el día 56/fin del estudio fue de 1,0 g/dl en el grupo de Ferinject y de 0,7 g/dl en el grupo de hierro oral. ($p = 0,034$, IC del 95%: 0,0, 0,7).

Gastroenterología

Enfermedad inflamatoria intestinal

El estudio VIT-CL-IV-008 fue un estudio aleatorizado y abierto que comparó la eficacia de Ferinject con sulfato ferroso oral en la reducción de la anemia por DH en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los pacientes recibieron Ferinject ($n = 111$) en dosis únicas de hasta 1.000 mg de hierro una vez a la semana hasta que se alcanzó la dosis de hierro calculada de forma individual (mediante la fórmula de Ganzoni) (dosis acumulada media de hierro: 1.490 mg), o 100 mg de hierro dos veces al día como sulfato ferroso ($n = 49$) durante 12 semanas. Los pacientes que recibieron Ferinject mostraron un aumento medio en la Hb desde el valor basal hasta la semana 12 de 3,83 g/dl, que fue no inferior a 12 semanas de tratamiento dos veces al día con sulfato ferroso (3,75 g/dl, $p = 0,8016$).

El estudio FER-IBD-07-COR fue un estudio aleatorizado y abierto que comparó la eficacia de Ferinject con hierro-sacarosa en pacientes con EII remitente o leve. A los pacientes que recibieron Ferinject se les administró una dosis de acuerdo con una cuadrícula de administración utilizando la Hb y el peso corporal iniciales (ver sección 4.2) en dosis únicas de hasta 1.000 mg de hierro, mientras que a los pacientes que recibieron hierro-sacarosa, se les administró una dosis de acuerdo con las dosis de hierro calculadas de forma individual utilizando la fórmula de Ganzoni en dosis de 200 mg de hierro hasta que se alcanzó la dosis acumulativa de hierro. Se siguió a los pacientes durante 12 semanas. El 65,8% de los pacientes que recibieron Ferinject ($n = 240$; media de dosis de hierro acumulada: 1.414 mg) en comparación con el 53,6% de los que recibieron hierro-sacarosa ($n = 235$; media de dosis acumulada de 1.207 mg; $p = 0,004$) habían respondido en la semana 12 (definido como aumento de Hb ≥ 2 g/dl). El 83,8% de los pacientes tratados con Ferinject, en comparación con el 75,9% de los pacientes tratados con hierro-sacarosa, alcanzó un aumento de Hb ≥ 2 g/dl o tuvieron la Hb dentro de los límites normales en la semana 12 ($p = 0,019$).

Salud de la mujer

Posparto

El VIT-IV-CL-009 fue un estudio aleatorizado, abierto y de no inferioridad que comparó la eficacia de Ferinject ($n = 227$) en comparación con sulfato ferroso ($n = 117$) en mujeres que sufrían anemia posparto. Las pacientes recibieron Ferinject en dosis única de hasta 1.000 mg de hierro hasta que alcanzaron su dosis de hierro acumulada calculada de forma individual (mediante la fórmula de Ganzoni), o 100 mg de hierro como sulfato ferroso oral dos veces al día durante 12 semanas. Se siguió a las pacientes durante 12 semanas. El cambio medio en la Hb desde el valor basal hasta la semana 12 fue de 3,37 g/dl en el grupo de Ferinject ($n = 179$; media de dosis acumulada de hierro : 1.347 mg) en comparación con 3,29 g/dl en el grupo de sulfato ferroso ($n = 89$), lo que mostró una no inferioridad entre los tratamientos.

Control de la ferritina tras el tratamiento sustitutivo

Existen pocos datos del estudio VIT-IV-CL-008 que muestren que los niveles de ferritina disminuyen rápidamente entre la 2.^a y la 4.^a semana después de la sustitución y más lentamente a partir de entonces. Los niveles medios de ferritina no se reducen a niveles en que se deba tener en cuenta la posibilidad de efectuar un nuevo tratamiento durante las 12 semanas del seguimiento del ensayo. Por consiguiente, los datos disponibles no indican claramente cuál es el periodo óptimo para realizar un nuevo análisis de la ferritina, aunque evaluar los niveles de ferritina antes de las 4 semanas posteriores al tratamiento sustitutivo parece aventurado. Por tanto, es recomendable que el médico lleve a cabo la nueva evaluación de la ferritina en función del cuadro clínico particular del paciente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La tomografía de emisión de positrones (TEP) demostró que el ⁵⁹Fe y el ⁵²Fe de Ferinject se eliminaban rápidamente de la sangre, pasaban a la médula ósea y se depositaban en el hígado y bazo.

Después de la administración de una sola dosis de Ferinject de 100 a 1.000 mg de hierro en pacientes con DH, se obtienen niveles máximos totales de hierro en suero de 37 µg/ml a 333 µg/ml después de 15 minutos y 1,21 horas respectivamente. El volumen del compartimiento central se corresponde bien con el volumen de plasma (aproximadamente 3 litros).

El hierro inyectado o perfundido se eliminó rápidamente del plasma, la semivida terminal fue de 7 a 12 horas, el tiempo de residencia medio (TRM) de 11 a 18 horas. La eliminación renal del hierro fue insignificante.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios preclínicos indican que el hierro liberado de Ferinject traspasa la placenta y se excreta en la leche materna de forma limitada y controlada. En los estudios de toxicología para la reproducción utilizando conejos con repleción de hierro, se asoció el uso de Ferinject con anomalías en el esqueleto del feto de poca importancia. En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos en la fertilidad de animales machos o hembras. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Ferinject. No se han observado indicios de potencial alérgico o inmunotóxico. Un ensayo *in vivo* controlado no demostró reactividad cruzada de Ferinject con anticuerpos contra el dextrano. No se observó irritación o intolerancia local después de la administración intravenosa.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:
3 años.

Periodo de validez una vez abierto el envase:

Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente.

Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:

Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ferinject se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen:

2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales

10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales

20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento.

Cada vial de Ferinject es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Ferinject debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor France

100-101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris La Défense Cedex

Francia

Tel. +33 (0)1 41 06 58 90

Fax +33 (0)1 41 06 58 99

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69771

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: abril de 2008

Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2015