



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Médicas



**“EVALUACIÓN DEL HIERRO ENDOVENOSO COMO
TERAPÉUTICA DE LA ANEMIA FERROPÉNICA
MODERADA/SEVERA”**

**Tesis para acceder al título de
Doctor en Medicina**

Médica Norma Alejandra Larregina

Director: Prof. Dr. Gustavo H. Marín

Codirectora: Prof. Dra. Nélica Nora Polini

**Cátedra de Farmacología Básica
Facultad de Ciencias Médicas (UNLP)**

Unidad de Hematología (HMALL)

2.013

Autoridades

Decano

Prof. Dr. Jorge Guillermo MARTINEZ

Vicedecano

Prof. Dr. Enrique PÉREZ ALBIZÚ

Secretaria de Asuntos Académicos

Prof. Dra. Ana Lía ERRECALDE

Secretario de Ciencia y Técnica

Prof. Dr. Gustavo Juan RINALDI

Secretario Médico Asistencial

Prof. Dr. Pedro Rodolfo ESTELRRICH

Secretario de Relaciones Institucionales

Prof. Dr. Julio César HIJANO

Secretario del Departamento de Postgrado

Prof. Dr. David COSTI

A Gabriel y Torcuato
A mi madre
A la memoria de mi padre

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento:

- ✚ Al Dr. Gustavo Marín por permitirme realizar esta tesis bajo su dirección y que la distancia no fuera un obstáculo en nuestro objetivo.
- ✚ A la Dra. Nélide Nora Polini por la invaluable paciencia, firmeza y cariño que me permitieron realizar este trabajo de tesis.
- ✚ A los Dres. Juan Tentoni y Paula Bermúdez por su colaboración permanente con las prácticas de laboratorio y un incondicional apoyo en la tarea de tesista.
- ✚ A la Dra. Nélide Winzer, docente del Departamento de Matemática de la UNS, por su asesoramiento estadístico.
- ✚ A todo el personal de la Unidad de Hematología del Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero.
- ✚ A las autoridades del Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, en cuyo ámbito se desarrolló éste trabajo de tesis.
- ✚ Al laboratorio IACA, por su desinteresada colaboración con determinaciones analíticas.
- ✚ Por último a mi esposo e hijo por el amor y la paciencia con que supieron acompañarme en este camino.

ÍNDICE

Resumen	8
Introducción	9
1. Aspectos epidemiológicos	10
2. Aspectos fisiopatológicos	11
3. Metabolismo del hierro	13
4. Absorción del hierro	14
5.a. Almacenamiento y transporte del hierro	17
5.b. Déficit de hierro	21
6. Aspectos relacionados con el tratamiento de la anemia por déficit de hierro	21
Fundamentación	26
Hipótesis y objetivos	29
Materiales y Métodos	31
Tipo de estudio y diseño	32
Cálculo del tamaño muestral	32
Población	33
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión	34
Descripción de la población objetivo	34
Grupos de estudio	36
Períodos de estudio	37
VARIABLES ANALIZADAS	37
Seguimiento	37
Toma de muestras	38
Métodos de análisis de parámetros sanguíneos	38
1.Hemograma	38
2. Reticulocitos	39

3. Ferritina	39
4. Ferremia	39
5. Capacidad total de saturación de transferrina	40
6. Receptor soluble de transferrina	40
7. Inmunoglobulina A sérica	40
8. Antigliadinas IgG e IgA	40
9. Antitransglutaminasa IgG e IgA	41
10. Antiendomiso IgG e IgA	41
Método para el análisis de costos	41
Instrumento de recolección de datos para el cálculo de costos	43
Tratamiento estadístico de la información	43
Consideraciones éticas	44
Resultados	45
Población	46
Características generales	46
Análisis de las variables	49
Hemoglobina	49
Hematocrito	53
Reticulocitos	57
Ferritina	60
Otros parámetros	64
Tolerancia al tratamiento recibido	65
Abandono de tratamiento	65
Segundo tratamiento	66
Necesidad de consultas no programadas	67
Número de interacciones	67

Análisis de costos	67
Discusión	72
Conclusiones	79
Bibliografía	81
Apéndice I	91
Apéndice II	93
Apéndice III	95
Apéndice IV	97

RESUMEN

La anemia ferropénica es una de las enfermedades carenciales más frecuentes a nivel mundial, con un alto impacto en la calidad de vida de la población.

El objetivo principal de esta tesis fue evaluar las relaciones beneficio/riesgo y costo/efectividad de la administración de hierro endovenoso en adultos con diagnóstico de anemia ferropénica atendidos en un hospital público. Como objetivos secundarios nos planteamos evaluar la efectividad del tratamiento con hierro endovenoso frente a la medicación oral clásica, la adherencia y los efectos adversos de ambas vías. Analizamos las ventajas y desventajas de la vía endovenosa en pacientes sin cobertura social.

Se incluyeron en este estudio 507 pacientes con anemia ferropénica moderada/severa (hemoglobina menor o igual a 8,0 g/dL), de los cuales el 75% fueron mujeres, se asignaron aleatoriamente 349 pacientes a tratamiento oral y 158 al tratamiento endovenoso con valores similares de hemoglobina y hematocrito. Al compararse los dos grupos en las semanas 4 y 12 de iniciados los tratamientos se observaron valores mayores en la hemoglobina, hematocrito y ferritina en el grupo tratado con hierro parenteral. Se comparó el porcentaje de reticulocitos al inicio y a los 15 días, no hallándose diferencias significativas, debido a una temprana respuesta eritropoyética. Cuando analizamos la tolerancia al tratamiento en ambos grupos, encontramos con un 95% de certeza y un error del 6% que la vía intravenosa fue la mejor. Este último grupo también demostró un requerimiento menor de segundo tratamiento con una diferencia altamente significativa con respecto al grupo de vía oral. Al analizar los costos totales del gasto en salud, encontramos que hay una diferencia altamente significativa a favor del uso de hierro IV ($p < 0,0001$).

Los resultados del trabajo realizado permiten considerar a la vía intravenosa como una forma de administración eficaz, segura y globalmente menos costosa para un subtipo de pacientes con anemia ferropénica cuyos valores de hemoglobina inicial son menores a 8,0 g/dL.

INTRODUCCIÓN

“El granulocito es un guerrero capaz de sucumbir en la cúspide de su vigor; la plaqueta puede morir en forma dramática intentado, con sus dedos, cohibir una hemorragia; el eritrocito es un nómada empobrecido que empieza con poco y termina con menos.”

W.N Valentine

1.Aspectos Epidemiológicos

La anemia es un problema de salud frecuente y grave que fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la disminución de los niveles de hemoglobina por debajo de 13,5 g/dL para varones y de 12,0 g/dL para mujeres; esta condición se da junto con un descenso en el recuento de eritrocitos y del hematocrito. Los síntomas clínicos van a ser el resultado de una deficiencia en el transporte de oxígeno a los tejidos ^(1,2). El concepto de anemia como enfermedad es influenciado por el nivel socio-cultural ⁽³⁾.

Una de las patologías nutricionales mejor descrita a nivel mundial es la anemia por deficiencia de hierro (Fe), afectando a un alto porcentaje de individuos, en especial a poblaciones de riesgo como son los niños y las mujeres embarazadas. En salud pública se proponen constantemente programas para su control, intentando disminuir las consecuencias, el gasto asociado a la misma y un uso óptimo de los recursos hemoterapéuticos.

Para el hematólogo es importante conocer y analizar en detalle las causas de anemia como la deficiencia de hierro, que en muchos casos se relacionan con diversas patologías patrimonio de otras especialidades. Con un trabajo conjunto e interdisciplinario se logra optimizar el diagnóstico y tratamiento reduciendo el gasto en salud, mejorando la reinserción laboral y calidad de vida.

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 2.000 millones de personas padecen anemia, incluyendo tanto a las formas heredadas como a las carenciales ⁽⁴⁾. De estas últimas la más común es por deficiencia de hierro, predominante en países subdesarrollados. La OMS habla de un 50% de la población con anemia por deficiencia de hierro, si bien también influye la falta de vitamina B12 y ácido fólico ⁽³⁾. Los grupos mas afectados por anemia ferropénica son mujeres embarazadas (18%), niños en edad escolar (17%), mujeres no embarazadas (12%) y los ancianos (12%). En países no industrializados, la prevalencia de este tipo de anemia aumenta al 44% en embarazadas y niños en edad escolar; al 42% en

preescolares y al 51% en los ancianos constituyendo en este último grupo un factor de riesgo independiente para la mortalidad cardiovascular ^(5 a 9).

Estudios realizados en la Argentina mencionan a la deficiencia de hierro entre las carencias más frecuentes, que afecta no sólo a la hemopoyesis sino a otros órganos y funciones produciendo trastornos no hematológicos, desde los primeros meses de vida ⁽¹⁰⁾.

Corroboramos que tanto la anemia como el déficit de hierro se han estudiado largamente en los niños y las embarazadas. No obstante esa extensa bibliografía, poco se ha publicado respecto a la prevalencia de anemia ferropénica y/o déficit de hierro en la población adulta ⁽¹⁰⁻¹²⁾. La escasez de trabajos epidemiológicos y científicos en este grupo etario llama la atención, debido a que la anemia tiene un impacto negativo en la productividad de los individuos y ocasiona una pesada carga para el sistema social global. Existen algunos estudios que deben analizarse con cautela, debido a que los grupos incluidos en los estudios epidemiológicos no son comparables respecto a sus condiciones socioeconómicas, edad o sexo. Aún con estas salvedades, puede aseverarse que en Argentina, según el lugar de residencia, existe entre un 13% y un 29% de la población estudiada con disminución de los depósitos de hierro sin anemia manifiesta. En la provincia de Buenos Aires, esta cifra es de 26,3% ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

2. Aspectos fisiopatológicos

La anemia ferropénica se debe a una eritropoyesis deficiente por falta de hierro (asimilación insuficiente y/o disminución de sus reservas), que cursa con hiposideremia, saturación de transferrina baja, ferritina sérica disminuida y aumento del receptor soluble de transferrina. Continúa siendo la causa de consulta hematológica más frecuente, con gran impacto sobre el desarrollo físico, psicológico y desempeño laboral, que muchas veces es subestimado por la adaptación de los pacientes. Su presencia se debe a un aporte limitado de Fe en los alimentos o a pérdidas excesivas debidas a diferentes patologías ^(5,17).

La deficiencia de hierro no causa anemia en forma rápida, se desarrolla progresivamente en cuatro fases ampliamente descritas en la literatura ⁽¹⁸⁾:

✚ **Deficiencia de hierro pre latente:** comienzan a descender los depósitos del sistema monocítico-macrofágico, permaneciendo intactos los depósitos de los macrófagos de la médula ósea. La hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hto), el recuento de hematíes (RBC), la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), el hierro plasmático (Fe), la transferrina (TRF) y el porcentaje de saturación de TRF, muestran valores normales. Los descensos de hierro se traducen por descenso de la ferritina sérica y aumento del receptor soluble de transferrina (RST). Se ha comprobado que los estados ferro-deficitarios se corresponden con marcado aumento del pool global del receptor ⁽¹⁹⁾.

✚ **Deficiencia de hierro latente:** los niveles de ferritina sérica, así como los depósitos de hierro de los macrófagos de la médula ósea continúan disminuyendo, hasta hacerse casi nulos. A pesar del aumento en la absorción intestinal de hierro, la ferremia empieza a disminuir alcanzando valores inferiores a 60 microgramos por mililitro ($\mu\text{g/mL}$), con un aumento paralelo de la TRF y descenso de la saturación de transferrina.

✚ **Anemia manifiesta:** se instala un cuadro de anemia cuando la Hb es de menos de 12,0 g/dL en mujeres no gestantes y menos de 13,0 g/dL para varones, definición sugerida por un comité de expertos de la OMS aproximadamente hace 40 años ⁽¹⁾. La sintomatología que la caracteriza es astenia, adinamia, anorexia, cefalea, palpitaciones, calambres musculares, alteraciones epiteliales, digestivas y neurológicas.

✚ **Anemia severa:** hay una profundización de la sintomatología descrita en la anemia manifiesta, con imposibilidad para desarrollar las actividades habituales.

Como se describió anteriormente, más de la mitad de los casos de anemia son debidos a un déficit de hierro. La absorción, la pérdida o el metabolismo del mismo son afectados por diferentes estados fisiológicos o patológicos ⁽²⁰⁾.

3. Metabolismo del hierro

El hierro (Fe) es uno de los elementos más abundantes en la Tierra después del oxígeno, silicio y aluminio. Constituye el 5% de la corteza terrestre. Es un elemento químico esencial para la vida; forma parte de los citocromos necesarios para los mecanismos de óxido-reducción, de enzimas como catalasas y peroxidasas, forma complejos con porfirinas dando el grupo Hem, el cual se fija a la molécula de oxígeno en forma reversible (hemoglobina y mioglobina) ⁽⁹⁾.

En el inicio de la vida sobre la Tierra, el Fe fue un componente esencial y los organismos más primitivos lo utilizaban como parte de su sistema de generación de energía. La incorporación de sales de hierro ferroso (Fe^{++}) se llevaba a cabo por asimilación y difusión a través de las biomembranas. Con la aparición del oxígeno (O_2) en la atmósfera, el Fe se convirtió en férrico (Fe^{+++}) (potencialmente tóxico) obligando a los microorganismos a desarrollar complejos sistemas de transporte, quelación y depósito para su posterior utilización. En distintas situaciones los microorganismos interfieren con el transporte de Fe, en todos los casos lo hacen por inducción o represión de la síntesis de eritropoyetina (Epo), que finalmente regulará la producción de eritrocitos. El factor de transcripción HIF (Hypoxia-Inducible Factor 1- α) regula a nivel transcripcional a las proteínas sensibles a la hipoxia; siendo este probablemente uno de los escalones evolutivos más importantes ⁽²¹⁻²³⁾.

En el cuerpo humano existen entre 3 a 5 gr de hierro (40-50 mg/ Kg), dos tercios como hemoglobina y el resto se distribuye entre la mioglobina, los citocromos, las catalasas y las peroxidasas.

Tabla I: Distribución del hierro en el adulto.

Tipos de hierro	Concentración mg Fe/kg	
	Hombre	Mujer
Hierro funcional		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina	5	4
Enzimas Hem	1	1
Enzimas No Hem	1	1
Hierro circulante		
Transferrina	<1 (0,2)	<1 (0,2)
Hierro de depósito		
Ferritina	8	4
Hemosiderina	4	2
Total	50	40

Fuente: Crichton R, Danielson B, Geisser P. Iron therapy 3ª ed 2006

El hierro se encuentra en dos formas: Fe^{++} o reducido y Fe^{+++} u oxidado. Durante su metabolismo está permanentemente en estado de óxido-reducción generando energía. En condiciones normales, existe un equilibrio entre absorción y eliminación. La absorción depende de la biodisponibilidad, del aporte de la dieta, de la tasa de eritropoyesis y de los depósitos.

Una dieta occidental promedio contiene 20 a 30 mg de hierro hem y no hem, es el equivalente a 5-6 mg de hierro cada 1.000-1.500 calorías. Es dependiente en general de alimentos de origen animal. El hierro en la dieta está formado en su mayor parte por sales férricas que forman complejos de oxihidróxido férrico que precipita a pH fisiológico. El ácido gástrico mantiene al hierro en estado ferroso facilitando la absorción.

4. Absorción de hierro

Se absorbe en el duodeno y la primera porción del yeyuno. El jugo gástrico facilita la absorción de los compuestos férricos pero no tiene acción

sobre los ferrosos ni sobre el hierro no hemínico. El 90-95% del mismo está en estado férrico, éste es tóxico para el organismo y debe unirse rápidamente a diferentes proteínas transportadoras y de almacenamiento ⁽²⁴⁾

La tasa de absorción es de 1 a 2 mg/día que equivale al 10% del aporte dietario; esto no siempre es tan exacto sino que va a ser mayor en aquellos individuos con deficiencia de hierro. A su vez se demostró que el Fe absorbido era dependiente de sustancias inhibidoras o facilitadoras presentes en los alimentos. En los alimentos de origen vegetal (cereales, té, café) encontramos los fitatos, los tanatos y la fitoferritina que son inhibidores; por otra parte también hay sustancias que promueven la absorción como el ácido cítrico, málico, oxálico y ascórbico, que pueden duplicarla ^(9; 25-26).

En la Figura 1 puede observarse el esquema simplificado del mecanismo de la homeostasis del hierro:

- ✚ **Absorción espontánea de Fe^{++}** : por acción de la proteína transportadora de metales divalentes (DMT1) el hierro atraviesa la membrana del enterocito. Este mecanismo también lo utilizan el manganeso, zinc, cadmio y plomo. La DMT1 es producto de gen SLC11A2 ⁽²⁷⁾.
- ✚ **Absorción facilitada del Fe^{++}** : dado que en muchas circunstancias no hay compuestos reductores del Fe^{+++} , éste anión es captado por una reductasa intestinal (el citocromo b duodenal, Dcytb), que lo convierte en Fe^{++} permitiendo su pasaje por la membrana. Estos dos sistemas son de baja eficiencia comparados con los del hierro hemínico, sin embargo, como la mayoría de los alimentos son no hemínicos este mecanismo aporta entre el 65 y el 75% del Fe.

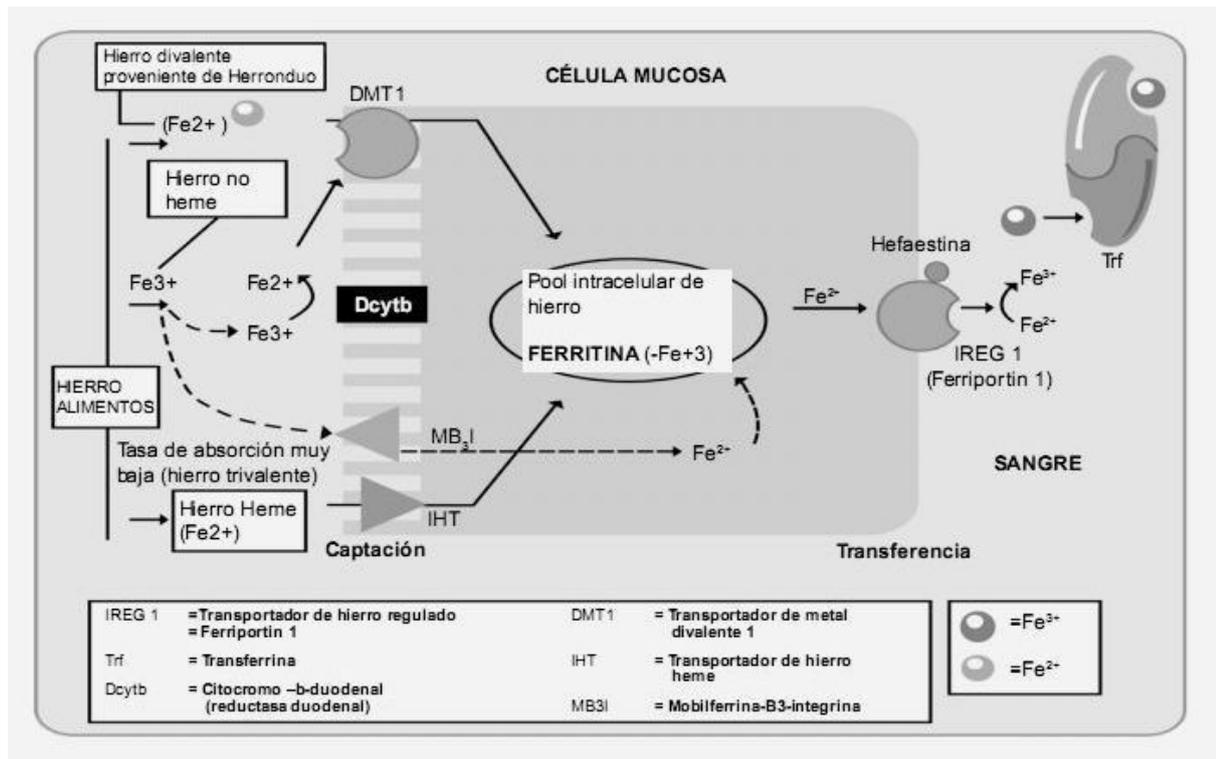


Figura 1: Mecanismo de absorción del hierro. Modificado de AM J hematol 2.005; 76:225-31. Blood Cells Mol Dis 2.002; (29-1):384-99. ArzneimForschDrugRes 2.005;5 (7):376-81.

- + **Absorción de Fe hemínico:** el hierro hem en su forma ferrosa, es transportado por un receptor, el transportador de hierro hem (IHT). Del ribete en cepillo del enterocito, pasa la molécula completa y luego se separa el hierro del hem, como Fe^{++} para sumarse al pool lábil. Este sistema aporta entre el 20 y el 30% del Fe del pool de absorción.
- + **Absorción directa del Fe^{+++} :** las mucinas secretadas por el intestino se unen formando mucina- Fe^{+++} que son reconocidas por un receptor heterodimérico formado por mobilferrina y β_2 integrina que las internaliza. Luego las incorpora a la paraferitina con actividad feroreductasa y pasará al citosol, para formar el pool de Fe lábil ⁽²⁸⁾.

El hierro luego de atravesar la pared celular puede seguir dos caminos, uno ser depositado como ferritina (en forma férrica), y el otro ser transportado al polo vascular del enterocito por la ferroportina 1. Esta última posee a su vez una enzima oxidativa, la hefaestina que lo transforma en Fe^{+++} para ser unido a la transferrina.

5 a. Almacenamiento y transporte del hierro:

La ferritina es una proteína de almacenamiento, su mayor concentración está en las células del hígado y del sistema reticuloendotelial. La apoferritina, es una estructura proteica de 24 subunidades cilíndricas (Figura 2), de 44 kDa, cada una interactúa mediante secuencias de aminoácidos altamente conservadas en la naturaleza desde los anfibios hasta los mamíferos. Encierra un compuesto de óxido férrico, ésta cavidad interna se comunica con el exterior por canales hidrofílicos con uniones para el Fe que juegan un importante rol en el influjo y eflujo del mismo. Existen 2 subunidades: la isoferritina H, que predomina en el corazón, eritrocitos, linfocitos y monocitos; y la isoferritina L que se encuentra en el hígado y bazo. El gen de la subunidad H se encuentra en el cromosoma 11 y el de la L en el cromosoma 19. La presencia de la subunidad H podría estar en relación con el requerimiento de Fe de las células, además inhibe la proliferación de las UFC-E a nivel del proeritroblasto en tanto que la L se vincula con el depósito.

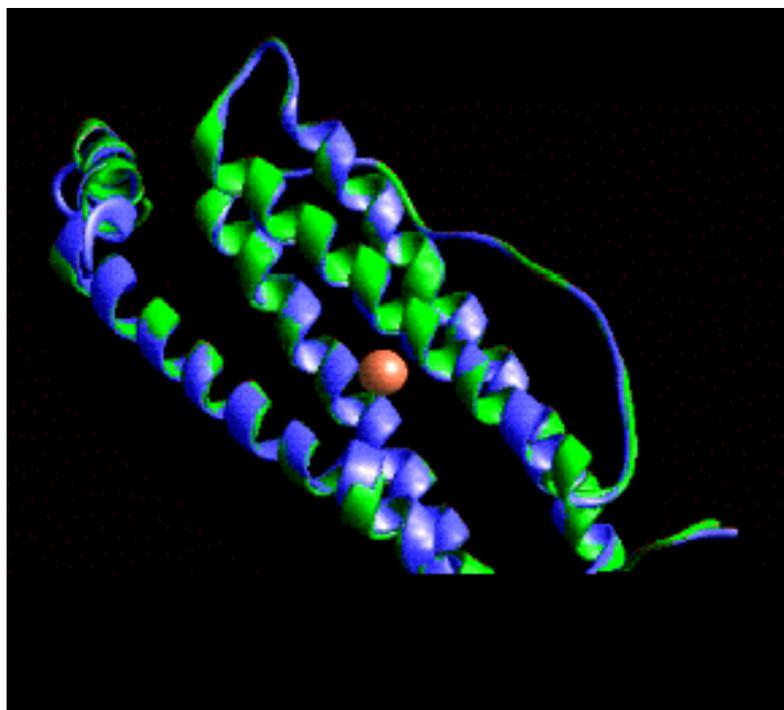


Figura 2: Molécula de ferritina.

El principal regulador de la síntesis de ferritina es el Fe quelable presente dentro de la célula, también tienen importancia el factor de necrosis tumoral (TNF), la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) y la insulina. La ferritina es una proteína intracelular asociada a los ribosomas, cuando el Fe aumenta el ácido ribonucleico (RNA) es procesado y decodificado para la síntesis de ferritina. Este proceso depende de una estructura en LOOP denominada Iron Responsive Elements (IRE), que es bloqueada por una proteína específica cuando la concentración de Fe desciende. El bloqueador recibe distintos nombres IRE-binding protein (IRE-BP), iron regulatory factor (IRF), y ferritin repressor protein (FRP), con evidencias de semejanza con la aconitasa mitocondrial. El receptor de transferrina presenta varios LOOP-IRF, es capaz de unir varios IRE-BP compitiendo con los que regulan la síntesis de ferritina. La unión del IRP con el RNA del receptor de transferrina estabiliza al mensajero, favoreciendo la síntesis de transferrina y RST indispensables para la introducción de Fe a la célula. Todo este mecanismo llamado regulación postranscripcional del metabolismo de Fe es disparado por una única variable, la cantidad de Fe intracelular libre. La ferritina sérica es muy baja en comparación con la de depósito intracelular, hay una estrecha relación entre la concentración de la ferritina circulante y el nivel del Fe de depósito. Se acepta que cada $\mu\text{g/L}$ de ferritina sérica es equivalente a 8 mg de Fe de depósito, a excepción de valores muy altos en donde se pierde la linealidad (ej: pacientes politransfundidos). Los valores medios en circulación son mayores a 25 ng/mL en mujeres y 30 ng/mL en hombres. La hemosiderina es un compuesto amorfo insoluble que se encuentra en el sistema reticuloendotelial, son agregados de ferritina insolubles, fósforo, nitrógeno, porfirinas y otros pigmentos ⁽²⁹⁻³⁰⁾.

La transferrina es la proteína transportadora por excelencia.

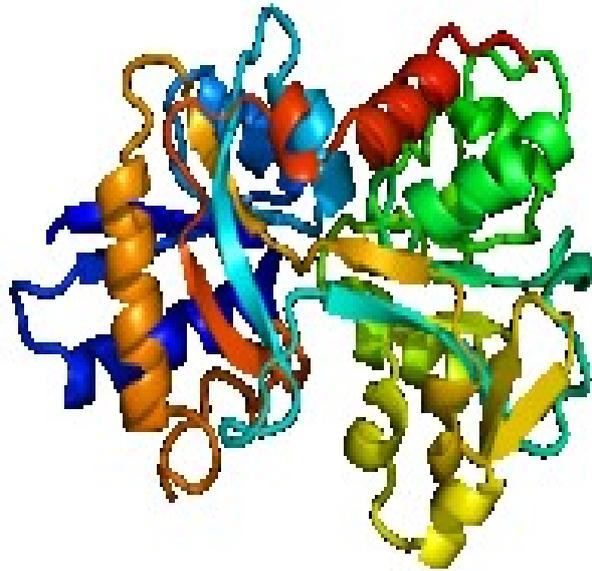


Figura 3: Molécula de transferrina

Fue descubierta en 1.947 por Laurell, es una betaglobina plasmática de 80 Kd contiene en su estructura dos sitios activos a los que se pueden unir dos moléculas de Fe^{+++} (Figura 3). Su saturación es variable entre el 20 y el 45%, siendo cedido a los eritroblastos entre el 70 al 90% ^(24,31). La serotransferrina, ovotransferrina y lactotransferrina son los componentes más importantes de los ferrotransportadores. El gen de la transferrina está localizado en el cromosoma 3. El Fe es transportado por la transferrina como monoférrica ó C y diférrica ó N según los sitios de unión que tenga saturados, siendo el promedio un 30%. Ingresa a la médula ósea en un 90%, para ser transferido a la serie eritroide, especialmente los normoblastos y reticulocitos. Una fracción se dirige a las mitocondrias para la síntesis de hemoglobina y la restante es almacenada como ferritina.

Hay dos tipos de receptores: RST-1 y el RST-2. El primero ubicado en el eritrón, el cual capta por endocitosis a la transferrina en un proceso de invaginación, en presencia de DMT-1 liberando Fe^{++} dentro del eritroblasto; siendo su número inversamente proporcional a los depósitos de hierro. El otro receptor RST-2 se encuentra en el hígado e interviene en la regulación y homeostasis del hierro.

La regulación de los niveles de hierro depende del bloqueo mucoso en el enterocito por acción de la ferroportina, los niveles de hierro del depósito y la secreción de eritropoyetina.

A partir de 2.001, con el descubrimiento de la hepcidina, se logró un

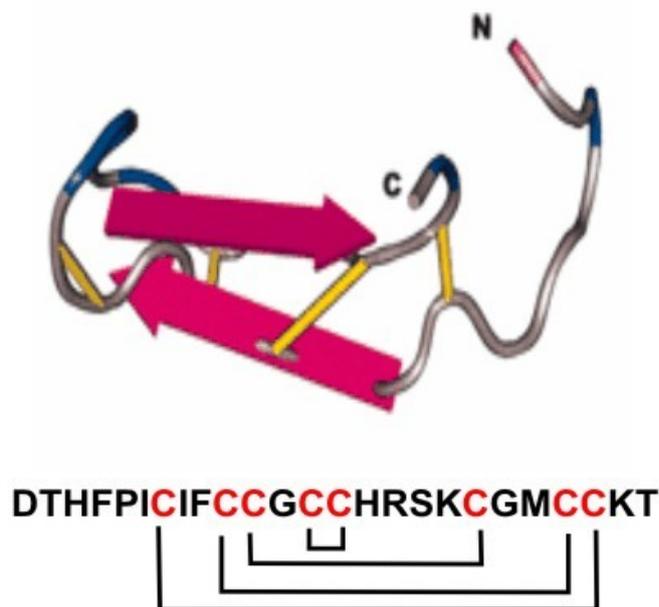


Figura 4: Molécula de hepcidina.

gran avance en el conocimiento de los mecanismos regulatorios. Es un péptido de 19 aminoácidos, codificado en el cromosoma 19 (Figura 4). Se sintetiza en el hígado y en el riñón. Es considerada una hormona reguladora de la homeostasis del hierro. Su síntesis responde a la demanda eritropoyética, a la transferrina, a la hipoxia, a los depósitos de Fe y a los estados inflamatorios. Controla y coordina la absorción intestinal y el almacenamiento ⁽²⁸⁾. Tiene la capacidad de unirse y formar complejos estables con la ferroportina, dicha unión activa la endocitosis del complejo hepcidina-ferroportina al citosol del enterocito y del macrófago donde será degradado. Niveles altos de hepcidina disminuyen la absorción de hierro por disminuir la actividad de la ferroportina 1, DMT-1 y Dcytb. También bloquea a los transportadores de hierro del hígado y del sistema retículo-endotelial evitando la liberación. En la anemia de las enfermedades crónicas los niveles de hepcidina se hallan elevados porque predomina la respuesta inflamatoria de los linfocitos T Helper (Th2), asociada con aumento de citoquinas (IL-6).

En contrapartida, en la hemocromatosis hereditaria están los niveles bajos. Se postula que el gatillo para la síntesis de hepcidina es el RST-2, presente en el hígado, así como los genes que codifican para el receptor de la hemocromatosis juvenil (HJV) y hereditaria (HFE). La hepcidina es por lo tanto, una hormona de producción hepática que tiene como blancos al hepatocito, enterocito y macrófago ⁽³²⁻³⁵⁾.

5 b. Déficit de hierro:

En el humano el nivel de hierro del organismo es mantenido en un ideal balance homeostático gracias a los mecanismos de absorción y eliminación naturales. Cuando es mayor el egreso que el ingreso, debemos actuar con el tratamiento mas efectivo, seguro y mejor tolerado ⁽³⁶⁾.

El hierro puede estar disminuido por:

- ✚ Pérdidas fisiológicas: por hemorragias menstruales.
- ✚ Hemorragias digestivas: por hemorroides, úlcera gástrica o duodenal, hernia de hiato, pólipos, neoplasias, colitis ulcerosa, parásitos o angiodisplasia.
- ✚ Hemorragias respiratorias o genitourinarias.
- ✚ Síndrome de mala absorción.
- ✚ Otras causas de pérdida: alteraciones de la hemostasia, donantes voluntarios y enfermos en hemodiálisis.
- ✚ Aumento de las demandas: niños o embarazadas.
- ✚ Pobre aporte dietario.⁽⁹⁾

6. Aspectos relacionados con el tratamiento de la anemia por déficit de hierro:

Desde la antigüedad al hierro se lo relacionó con la salud, es así que en el papiro de Eber (Egipto 1.500 A.C.) se describe su utilidad en ungüentos para la calvicie. En Grecia (1.200 A.C.) se mezclaba con vino para el tratamiento de la impotencia masculina. En la India, 500 años después, Súsruta, un médico contemporáneo a Buda mencionaba los

efectos benéficos del hierro para la salud. En el siglo XVI se describió la clorosis o enfermedad verde, en relación a la deficiencia de hierro y Sydenhan fue el primero en utilizarlo como medicamento específico para la misma. En 1.832 el médico francés Pierre Bland inició el tratamiento por vía oral mediante una píldora de sulfato ferroso y carbonato de potasio ⁽²⁵⁾. Cien años después, Castle y colaboradores demostraron la utilidad del hierro inorgánico en forma parenteral para el tratamiento de la anemia ⁽³⁵⁾.

Los cambios a lo largo del tiempo, en el tratamiento de la deficiencia de hierro se deben a la toxicidad de las diferentes sales, y al mejoramiento de la farmacodinamia de los diferentes preparados que busca adecuar a cada situación la mejor forma de administración ⁽³⁷⁾.

La administración oral de Fe es la forma fisiológica más apropiada para corregir la carencia, constituyendo el tratamiento de elección por su efectividad, seguridad y costo. Entre las sales orales se encuentran el sulfato ferroso y el hierro polimaltosato, este último más estable pero sin diferencias en la absorción. Sin embargo, entre 15 al 30% de los pacientes presentan intolerancia gástrica ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Según otros autores los pacientes tienen buena tolerancia al sulfato ferroso, pero entre el 10 al 40% de ellos tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea o constipación que interfieren con la adherencia al tratamiento ⁽⁴¹⁾. Los pacientes que no pueden recibir Fe oral son aquellos que tienen intolerancia y/o alguna enfermedad digestiva, los que no adhieren al tratamiento prolongado por incapacidad (económica o psíquica) y los que les resulta insuficiente para compensar pérdidas agudas importantes.

El sulfato ferroso es la forma más común de administración, se indica entre las comidas, en dosis de 150-200 mg por día y en niños de 3 a 5 mg/kg/día. El fumarato ferroso y el hierro polimaltosato reducen los efectos adversos y la interacción con los alimentos o medicamentos. El tiempo de respuesta a la terapia oral es de 15 semanas, por esto es poco aconsejable en pacientes con anemia severa que requieran rápida corrección de los

síntomas ⁽⁴²⁾. El sulfato ferroso tiene la capacidad de producir radicales hidroxilos y peróxido de hidrógeno, tóxicos celulares que interfieren con la cadena respiratoria mitocondrial y a partir de allí alteran la viabilidad celular, deteriorando la mucosa digestiva, siendo ésta una de las causas de los síntomas antes descritos ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

Como tratamiento de segunda línea existen las diferentes preparaciones parenterales tanto de uso intramuscular como endovenosas. El hierro parenteral se reserva para quienes tienen intolerancia, necesitan una rápida respuesta, tienen mala adherencia al tratamiento o tienen pérdidas que excedan a la velocidad de reposición oral ⁽⁴⁵⁾. Hay dos vías alternativas, la intramuscular que tiene la dificultad de la administración con riesgos de infección, hematomas en el sitio de aplicación y la biodisponibilidad errática. La otra alternativa para reponer Fe y corregir la anemia sin llegar a la transfusión de glóbulos rojos es el uso endovenoso ⁽⁴⁶⁾.

Con respecto a la vía intramuscular, que supone la administración de grandes cantidades de hierro en distintos días, promediando alrededor de 10 a 15 aplicaciones. Se observó un 40-70% de abandono de esta alternativa de tratamiento por: intolerancia, falta de constancia cuando el período de tratamiento es largo y rechazo a la vía intramuscular debido a la formación de manchas, abscesos, atrofia muscular y sarcomas en el sitio de colocación ⁽⁴⁷⁾.

Se clasifican de acuerdo a sus características cinéticas como: lábiles ó estables, y termodinámicas como: débiles o fuertes. Las diferencias entre los grupos se refieren a cambios farmacocinéticos, efectos secundarios y toxicidad.

Tipo I: complejos que incluyen al hierro dextrán de uso endovenoso, molécula estable de PM 100.000 daltons, con una vida media de 4 días, que es captado por el sistema reticuloendotelial. Son capaces de reaccionar con anticuerpos específicos y causar anafilaxia en el 30% de los casos con un 1% de episodios fatales. Tienen la ventaja de poder administrarse en una sola dosis.

Tipo II: complejos de estabilidad intermedia, como el hierro hidroxisacarato, también endovenosos; cuyo PM es de 34.000 daltons, y su vida media de 90 minutos. Tienen las ventajas de su rápida disponibilidad para la eritropoyesis, y de no tener polímeros biológicos por lo que las reacciones anafilácticas son raras. Muestran respuesta terapéutica a las 8 semanas. Luego de su administración se produce un rápido intercambio con las proteínas transportadoras y el sacarato es eliminado en un 95% por orina en las primeras 24 hs. Ha sido utilizado en Europa desde hace más de 50 años para el tratamiento de anemia en insuficiencia renal, colitis ulcerosa, prematuros, embarazadas, postoperatorios, insuficiencia cardíaca y programas de autotransfusión ⁽⁴³⁾.

Tipo III: complejos lábiles y débiles con masa molecular menor a 50.000 daltons, y de uso intramuscular; como hierro gluconato, citrato y sorbitol; el primero ha sido vinculado a necrosis hepática y los otros dos son de muy rápida excreción renal, por lo que tienen baja biodisponibilidad ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Desde 1.949 se utiliza en Europa hierro endovenoso asociado a sucrosa, con más frecuencia que en el resto del mundo, de ahí la mayor cantidad de publicaciones. En 1.977 aparece el primer trabajo de asociación Fe-gluconato; algunos años más tarde se asoció con dextrán de alto peso molecular, logrando un producto más efectivo pero altamente tóxico. Los nuevos preparados tienen una estructura similar a la ferritina, la molécula de Fe⁺⁺⁺ queda rodeada de carbohidratos, carentes de antigenicidad, que lo estabilizan y gradúan la liberación ⁽⁵¹⁾.

Otra forma de presentación de hierro endovenoso lo constituye la carboximaltosa férrica que libera pequeñas cantidades de Fe a circulación, es tomada por los macrófagos para que el Fe siga su camino metabólico normal. Tiene una vida media de 16 horas, puede administrarse en dosis altas por su estabilidad. No atraviesa la placenta, ni la barrera hematoencefálica ni pasa a la leche materna.

El hierro unido a sacarosa se aplica en forma inyectable a bajas dosis 100 a 200 mg/día o bien se tiende a unificar con dosis altas de 500 mg/día.

Esto último tiende a disminuir la utilización de recursos hospitalarios, logrando efectividad y rapidez en la corrección de la anemia. En definitiva, su administración debe ser reglada por el hematólogo ⁽⁵²⁾.

Si bien cada producto se administra de manera diferente, la velocidad de recuperación no siempre es la misma, dependiendo esto de la gravedad del cuadro. Existe la fórmula de Ganzoni ⁽⁵³⁾, para calcular la cantidad de hierro a reponer. No obstante, hay algunas diferencias en los productos, por ejemplo el sacarato permite dosis máximas de 300 mg mientras que el hierro carboximaltosa hasta 1.000 mg. La cantidad determinada se debe diluir en solución salina. En aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida se debe realizar profilaxis con antihistamínicos. El tiempo de administración puede variar entre quince minutos a dos horas.

El uso de todas estas preparaciones no es inocuo, se han descrito diferentes reacciones adversas leves como son prurito, palpitations, cefalea que mejoran con la suspensión transitoria de la infusión, moderadas son urticaria y disnea, y grave es el caso de las reacciones anafilácticas con hierro dextrán. Un punto de discusión, es la administración en pacientes con infección, por la posibilidad de crecimiento bacteriano con el aporte de Fe ⁽⁵⁴⁾. El hecho que de 4.600.000 pacientes que recibieron hierro sacarato durante el período 1.992-2.005 sólo se reportaron 108 reacciones de hipersensibilidad, lo convierte en una elección válida y segura ^(52,54-57).

Los pacientes con intolerancia digestiva al hierro oral, incapacidad de ingestión, necesidad de mejorar la hemoglobina a corto plazo, negativa por parte del paciente a recibir hierro oral o intramuscular, síndrome de mala absorción, severa deficiencia de hierro (Hb<9,0 g/dL) que necesita rápida resolución como en el embarazo y deficiencia de hierro funcional en pacientes en diálisis o donantes de sangre tienen indicado el uso de hierro endovenoso, por presentar una respuesta rápida, no requerir hospitalización y una recuperación rápida de la ferropenia ⁽²⁸⁾.

FUNDAMENTACIÓN

“El conocimiento es problema de la ciencia y esta no admite ni la menor deshonestidad ni la menor presunción; lo que exige es ciertamente lo contrario: honestidad y modestia.”

Mao Tse Tung

La anemia ferropénica es considerada una de las enfermedades con mayor prevalencia en el mundo. Los bajos niveles de hemoglobina tienen consecuencias nocivas para los individuos, para la salud pública y para el sector productivo.

En los más jóvenes, la anemia ferropénica y el déficit de hierro se trasuntan en alteraciones del comportamiento ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾, del sistema inmune ⁽⁶²⁻⁶⁷⁾ y del rendimiento académico ^(59,68). En los pacientes adultos de sexo femenino en edad fértil, se ha establecido una asociación entre la anemia y el déficit de hierro (factor de riesgo obstétrico Nesbith, en madres con un valor de hemoglobina menor de 8,0 mg/dL durante la gestación). En el resto de los adultos, las consecuencias de presentar anemia o déficit de hierro se asocian a la disminución de la capacidad física, la irritabilidad, el mayor riesgo de accidentes, traumatismos e ingresos hospitalarios, todos aspectos que poseen un impacto negativo en la calidad de vida.

También la anemia ferropénica representa un grave inconveniente para la salud pública ya que los individuos que presentan anemia moderada a severa están expuestos al riesgo de ser transfundidos, y a las consecuencias asociadas a ésta práctica, requieren además de un soporte del sistema de salud para garantizar el acceso a las unidades de glóbulos rojos a transfundir. Igualmente, ante la falta de disponibilidad de unidades de sedimento globular que históricamente posee nuestra provincia de Buenos Aires, la necesidad de transfundir a pacientes con anemia ferropénica moderada/severa se constituye en un problema sanitario, que se suma al de sobre-utilización de camas hospitalarias.

Finalmente, un adulto que posee un valor de hemoglobina menor a 8,0 g/dL presenta un menor rendimiento laboral y un impacto negativo en las actividades diarias, lo cual incrementa el ausentismo laboral, y es responsable de un menor rendimiento en sus tareas habituales; aspectos que afectan al sector productivo.

Resulta entonces importante tanto para los individuos como para la salud pública y el sector productivo, que los casos de anemia moderada y

severa del adulto, sean tratados adecuadamente y que este tratamiento garantice resultados positivos en los plazos más cortos posibles.

Se puede aseverar que la vía oral como tratamiento de la anemia ferropénica es considerada la forma de administración más adecuada para el tratamiento de la anemia ferropénica. No obstante, su grado de intolerancia y la pobre adhesión al tratamiento, hacen que la efectividad sea limitada y que completar el tratamiento sea imposible en aproximadamente el 50% de los casos ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Por otro lado, existe un elevado porcentaje de pacientes con anemia moderada o severa debido a un déficit de hierro, que reciben tratamiento con dicho mineral por vía oral en forma repetida, y que aun cuando cumplen estrictamente con el tratamiento indicado por vía oral, y no presentan intolerancia ni mala absorción, no alcanzan nunca a normalizar las cifras de hemoglobina y permanecen anémicos por muy largos períodos de tiempo, con consecuencias negativas para su desempeño laboral y su calidad de vida ⁽⁴¹⁾.

Para este tipo de situaciones resulta importante, no solo confirmar que la vía parenteral puede resultar una alternativa válida, sino también determinar que características específicas tienen aquellos pacientes que se beneficiarían con dicho tratamiento.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano”

I. Newton

HIPÓTESIS

La administración de hierro intravenoso es una alternativa eficaz, segura y costo efectiva en relación a la vía oral, para el grupo de pacientes con anemia moderada/severa tratados en el sector público de salud.

OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Evaluar las relaciones de beneficio/riesgo y costo/efectividad de la administración del hierro endovenoso en adultos con diagnóstico de anemia ferropénica usuarios del sector público de salud.

2. Objetivos Específicos:

- ✚ Evaluar la efectividad del hierro endovenoso versus la presentación oral en pacientes con anemia moderada/severa.
- ✚ Determinar el cumplimiento de la totalidad del tratamiento tanto en la presentación oral como en la endovenosa.
- ✚ Establecer los efectos adversos del hierro y la relación beneficio/riesgo, según el tipo de administración.
- ✚ Analizar las ventajas y desventajas de cada vía de administración cuando son utilizadas en pacientes usuarios del sector público.
- ✚ Determinar la relación costo/efectividad de cada tipo de administración de hierro.

MATERIALES Y MÉTODOS

“Casi todo lo que realice será insignificante, pero es muy importante hacerlo”

M.Gandhi

Tipo de Estudio y Diseño:

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado a dos ramas ⁽⁶⁹⁾ estratificado por edad, sexo, y nivel de pobreza (medido por las necesidades básicas insatisfechas –NBI-).

Luego de comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y contrastar con los criterios de exclusión; la asignación a cada brazo fue realizada a los 7 días de la primera consulta por la empleada administrativa de la Unidad, después de obtener los resultados de los estudios complementarios de laboratorio que permitieron confirmar dichos criterios. Para la asignación de ramas se utilizó un software randomizador (SAS Proc Plan) el cual realizó una asignación separada (utilizando bloques aleatorios permutados) para cada estrato (edad, sexo, NBI), atribuyéndoles las letras VO o IV según correspondiera a tratamiento oral o endovenoso.

Esta asignación de grupo permitió controlar el efecto de las variables edad, sexo y condiciones socioeconómicas, por considerarlas importantes tanto en la presencia de la anemia ferropénica como en la respuesta al tratamiento. La edad y el sexo se determinaron mediante la fecha de nacimiento y el registro del ítem “sexo” del documento legal que portara el individuo al momento de la consulta. Las condiciones socioeconómicas se determinaron con una encuesta (Anexo I) que evaluó las necesidades básicas insatisfechas (según INDEC), siendo suficiente la presencia de uno de estos ítems para considerar al paciente NBI.

Cálculo del tamaño muestral:

Para el cálculo muestral se tuvieron en cuenta los niveles de hemoglobina inferiores a 8,0 g/dL.

Se utilizó la siguiente fórmula ⁽³⁶⁾

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2}{d^2}$$

Donde:

n: sujetos necesarios en cada uno de los grupos.

Z_{α} : valor Z correspondiente al riesgo deseado.

Z_{β} : valor de Z correspondiente a la potencia deseada.

S^2 : varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo I.

d: valor mínimo de la diferencia.

El contraste de hipótesis diseñado fue unilateral, destinado a probar que el tratamiento endovenoso resulte mas efectivo, con una seguridad del 95% ($\alpha=0,05$), una potencia del 80% ($\beta=0,20$).

Así calculado, se obtuvo un valor mínimo para cada rama de tratamiento de 116 individuos es decir un número necesario para comprobar o descartar hipótesis de 232 pacientes en total. No obstante, en el estudio se sobrepasó largamente este número.

Población:

Criterios de inclusión:

Pacientes que consultaron con anemia ferropénica de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- ✚ Pacientes adultos mayores de 18 años que concurrieron al Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero de Bahía Blanca, con diagnóstico de anemia ferropénica.
- ✚ Criterios de laboratorio: Hb <8,0 g/dL, Hto<24%, ferremia < 40 μ g/dL, saturación de transferrina <15%, ferritina <10 ng/mL y receptor soluble de transferrina mayor de 9,9 nmol/L.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron a los pacientes menores de 18 años, los que presentaron descompensación hemodinámica secundaria a la anemia, los que requirieron soporte transfusional de urgencia, los pacientes con alergia al medicamento, descompensación durante el tratamiento, abandono del mismo y controles incompletos, también a los pacientes con diagnóstico de mala absorción o con anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitrasglutamidasas positivos.

Descripción de la población objetivo:

La población incluida corresponde a pacientes de la ciudad de Bahía Blanca. La misma está ubicada geográficamente al sudoeste de la provincia de Buenos Aires (Figura 5). Es un centro urbano de tamaño intermedio. Según el censo 2.001 la población de Bahía Blanca ascendía a 284.776 habitantes, de los cuales el 48% son varones y 52% mujeres. No varió la pirámide poblacional, ya que las tasas de mortalidad y natalidad se han mantenido estables en los últimos 10 años.

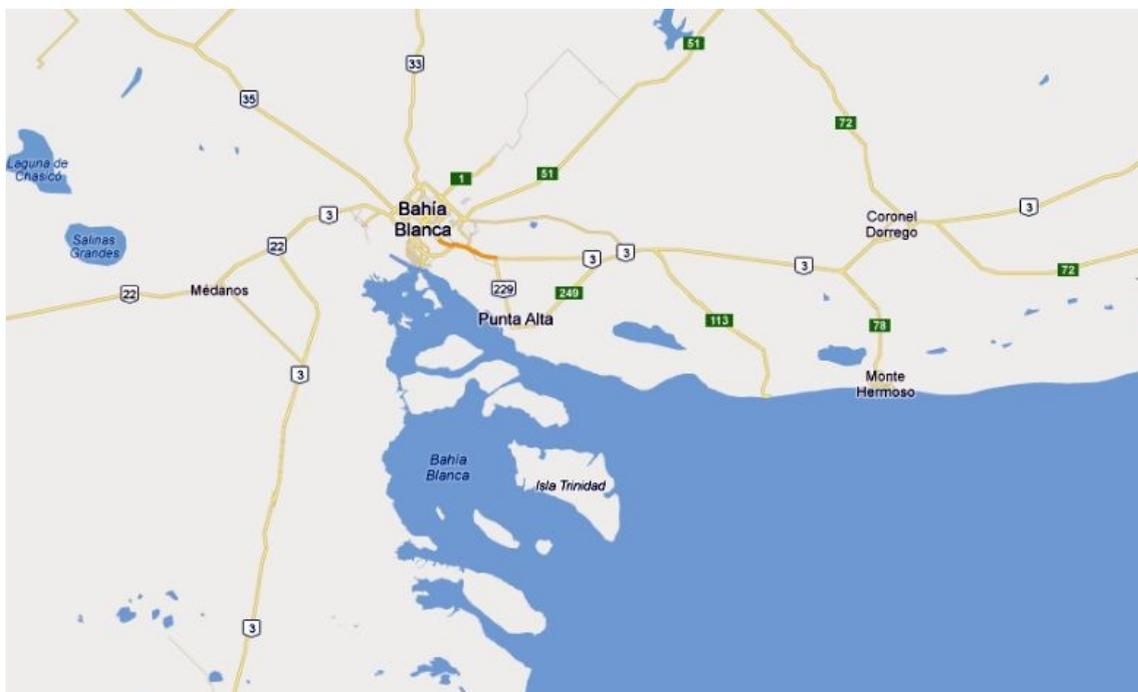


Figura 5: Ubicación geográfica de la ciudad de Bahía Blanca.

En los últimos años el deterioro de las condiciones de empleo se ha traducido en empeoramiento de la calidad de vida, con un 35% de la población sin cobertura de salud ^(70,71). Entre 1.998 y 2.003 la incidencia de la pobreza aumentó del 26 al 47,8% y la indigencia del 6,9 al 27,7%. La pobreza es tanto una causa como una consecuencia de la precariedad de la salud. Este grupo poblacional está más expuesto a riesgos personales y ambientales, peor nutridos y con menor acceso a la asistencia sanitaria, por lo tanto el riesgo de morbilidad y discapacidad es mayor ⁽⁷²⁾.

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero de la ciudad de Bahía Blanca. El mismo fue creado frente a la gran demanda que había surgido por una epidemia de cólera en 1.888, durante la intendencia de Luis Caronti, y aprobado por el presidente del entonces Concejo Deliberante Dr. Leónidas Lucero. Años de progreso y cambios hacen que en 1.997 asuma el perfil de emergencias y se lo denomine desde entonces como se lo conoce hasta la fecha ⁽⁷³⁾.

Tiene un perfil de emergencias, desarrolla actividades sanitarias y asistenciales para la población en términos de universalidad, accesibilidad y equidad con el claro propósito de asegurar una prestación de calidad, impulsando también la complementación de los efectores tanto de gestión pública como privada con el fin de optimizar los recursos de salud.

Se encuentra estratégicamente ubicado, con fácil acceso desde todos los sectores, debido a la llegada de 7 líneas de colectivos urbanos (Figura 6).

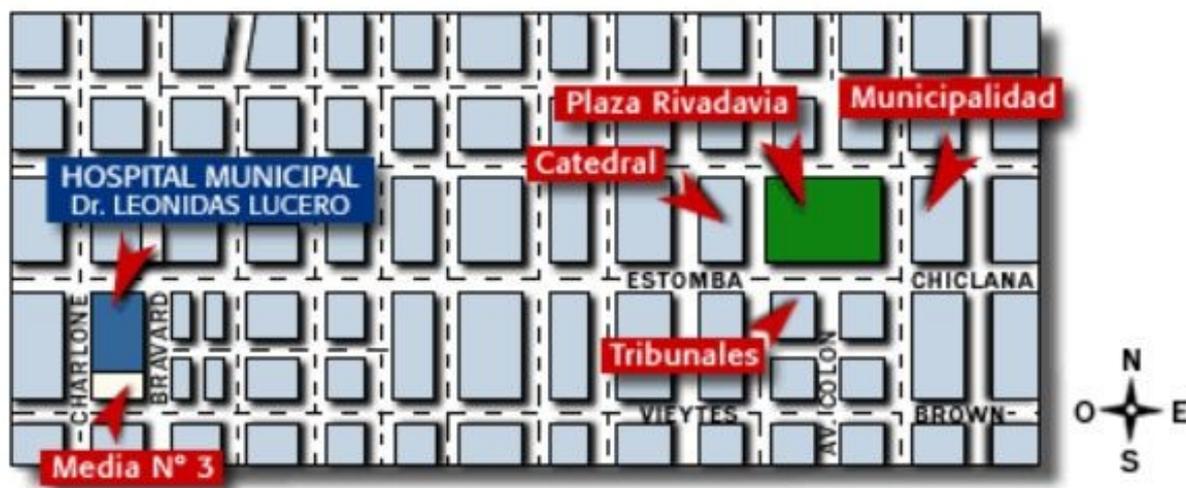


Figura 6: Ubicación del Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero.

Los pacientes concurren a la consulta en la Unidad de Hematología y Hemoterapia que funciona desde el año 1.999 en este nosocomio. El equipo de salud está formado por: una médica especialista en Hematología y Hemoterapia, tres doctores en bioquímica (un de los cuales asiste como consultor), cuatro técnicas de Hemoterapia, una empleada administrativa y en el último año se sumó una médica concurrente. La unidad recibe pacientes derivados de las 54 salas de atención primaria de la ciudad, de los otros servicios del hospital y de médicos externos. Se atienden un promedio de 250 consultas ambulatorias por mes de hematología en general.

Grupos de Estudio:

Luego de la asignación aleatoria, los pacientes ingresaron a dos grupos de intervención:

Grupo I: ferroterapia oral, en dosis de 180 mg de sulfato ferroso diario, durante un lapso de 90 días.

Grupo II: tratamiento endovenoso, con 200 mg semanales, una infusión de 1 hora, por 5 semanas.

Período de Estudio:

El presente estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre el 1 de enero de 2.009 al 31 de diciembre de 2.012.

VARIABLES ANALIZADAS:

Las variables edad, sexo, y condiciones socioeconómicas (NBI) fueron asignadas aleatoriamente de manera que existió un equilibrio para cada grupo en relación a las mismas. El resto de las variables fueron hemoglobina; hematocrito; reticulocitos; ferritina; ferremia; saturación de transferrina; receptor soluble de transferrina; recuperación de las cifras normales de Hb para sexo y edad; tolerancia; abandono de tratamiento; complicaciones relacionados con el tratamiento, días de internación, tasa de re-consulta, tipo de tratamiento recibido y costo total (directos e indirectos) del tratamiento. Los parámetros del estudio se evaluaron antes de la asignación del grupo y en la semana 4 y 12.

SEGUIMIENTO:

Los pacientes incorporados a ambos grupos de estudio, fueron evaluados en forma clínica y analítica en la semana 4 y 12 de iniciado el tratamiento, realizando en ese momento una evaluación clínica y un estudio de laboratorio completo.

Se tomó el registro de cualquier otro tipo de consulta (presencial o telefónica) y práctica hospitalaria que realizaran los pacientes incluidos en el estudio.

TOMA DE MUESTRAS:

Las extracciones de sangre se realizaron siempre con un ayuno de 8 horas, entre las 8 y 10 horas a.m. Las muestras se obtuvieron por punción venosa en la vena del pliegue del codo. Se utilizaron jeringas plásticas descartables de 10 mL de capacidad y agujas BD 21 GX1¹/₂, 0,8 x 38 mm (origen Brasil).

La muestra se distribuyó de la siguiente manera:

- ✚ Tubos de plástico con anticoagulante (EDTA K₃), de 3 mL de capacidad, para la determinación de hemograma y el recuento de reticulocitos.

- ✚ Tubos de plástico sin anticoagulante con perlas aceleradoras de la coagulación, para la obtención de suero. Fue separado por centrifugación en dos tubos plásticos con tapa: a) el primero se almacenó a -4° C para la determinación del receptor soluble de transferrina, anticuerpos anti-transglutaminasa, anti-endomisio, anti-gliadina e IgA total. b) el segundo se procesó en el día determinando las concentraciones de ferremia, saturación de transferrina y ferritina.

Métodos de análisis de parámetros sanguíneos:

1. Hemograma:

El hemograma se realizó con un método automático, empleando un contador hematológico ADVIA® 2.120i, Siemens, España. Se determinó al momento de la inclusión, en la semana 4 y 12 del tratamiento, para evaluar la respuesta a los dos esquemas de tratamiento. Las muestras fueron procesadas dentro de la hora de la extracción.

2. Recuento de reticulocitos:

Se trataron partes iguales de sangre y azul brillante de Cresil diluido al 1% en citrato de sodio, colorante supravital que puso en evidencia la sustancia gránulo-filamentosa de los hematíes inmaduros. Se incubó 30 minutos a 37°C en Baño María. Posteriormente se realizaron dos extendidos. Por microscopía óptica se determinó el número de reticulocitos, expresando el resultado por cada cien hematíes maduros.

3. Ferritina:

Se realizó por inmunoenzimometría empleando equipos diagnósticos RADIM (Roma) Italia. Se utilizaron dos anticuerpos monoclonales que reconocen epitopes diferentes, uno adsorbido a la pared del posillo y el segundo conjugado con peroxidasa de rábano. Durante la primera incubación la ferritina presente en el suero del paciente, se une a ambos anticuerpos formando un complejo terciario, posteriormente se realizó un lavado para eliminar la porción no unida. La actividad residual de la enzima se puso en evidencia mediante el agregado de un sustrato cromogénico y se leyó en un fotolorímetro Metrolab 1.600 DR, Argentina, a 450 y 405 nm. El resultado se expresó en nanogramos por mililitro (ng/mL) ^(74,75).

4. Ferremia:

Se determinó por un ensayo cuantitativo colorimétrico sin desproteinización. Se empleó el equipo comercial Fer-Color (Wiener, Rosario, Argentina). Basado en la liberación del ión férrico de la transferrina en buffer succinato pH 3,7 y en presencia de ácido mercaptoacético como reductor. Luego el ión ferroso reacciona con la piridil bis-fenil triazina sulfonato (PBTS) dando un complejo magenta que se mide a 550 nm. Se leyó en un fotolorímetro Metrolab 1.600 DR. Argentina, en tubos previamente lavados con ácido clorhídrico p.a. al 15%. El resultado se expresó en microgramos por decilitro ($\mu\text{g}/\text{dL}$) ⁽⁷⁶⁾.

5. Saturación de Transferrina:

Se utilizó un ensayo cuantitativo colorimétrico para la determinación de la capacidad total de fijación de hierro del suero. Se empleó el equipo comercial Fer-Color Transferrina (Winner, Rosario, Argentina). Basado en la saturación de la transferrina con Fe^{+++} en exceso. Luego el ión férrico no unido se precipita con carbonato de magnesio. En el sobrenadante se determina el hierro según la técnica de ferremia detallada anteriormente. La capacidad total de fijación de hierro (CTFH) se expresa como los microgramos de hierro con que se encuentra saturada. Valor de referencia 250-400 $\mu\text{g/dL}$. La saturación se calcula dividiendo el valor de hierro sérico por la capacidad total y se multiplica por cien. Valor de referencia 20 - 55 %.

6. Receptor soluble de transferrina:

Se determinó mediante un método cuantitativo inmunoturbidimétrico en suero, con un autoanalizador de química clínica, marca Roche, modelo MODULAR Pa, Roche Diagnostics GmbH, D-68.298. Mannheim. Alemania. Los resultados se expresaron en nanomol por litro (nmol/L)⁽⁷⁷⁾.

7. Inmunoglobulina A sérica:

Se determinó por nefelometría empleando un autoanalizador IMMAGE-Beckman, Immunochemistry System, 200 S Kraemer Alud, Brea, CA 92.621, USA. Los resultados se expresaron en mg/dL ⁽⁷⁸⁾.

8. Antigliadinas IgG e IgA:

Se determinaron por enzimo inmuno análisis, utilizando un equipo Bindazyme. The Binding Site. Birmingham U.K. Se utilizó un lector de microplacas Multiskanex, Labsystems, Finlandia. Los resultados se expresaron en UI/L, con un valor de referencia de gliadina IgG 10 unidades internacionales por litro (UI/L) e IgA 4 UI/L^(79, 80).

9. Anti-transglutaminasas IgG e IgA:

Se determinaron por enzimo inmuno análisis Orgentec Diagnostika GMBH Postfach 100.352 D55.134 Mainz. Germany; en un autoanalizador ALISEI, Calenzano, Firenze, Italia. Se incubó la dilución del suero del paciente en fase sólida con el antígeno transglutaminasa recombinante humana, se reveló con un segundo anticuerpo marcado con peroxidasa de rábano, se leyó a 450 nm. Los resultados se expresaron un UI/L, con un valor de referencia de 10.

10. Anti-endomisio IgG e IgA:

Se determinaron por inmunofluorecencia indirecta para la detección de anticuerpos, el suero se incubó sobre un segmento de tercio distal de esófago de mono (IMMCO) y luego se agregó un segundo anticuerpo anti IgG humana con FITC (isotiocianato de fluoresceína). En un autoanalizador DAS AP 16 Plus, Roma, Italia. Se observó por microscopía de fluorescencia con lámpara halógena. Los resultados se expresaron en título, con un valor de corte de 10.

Método para el Análisis de Costos:

Para el análisis del costo total, se identificaron el volumen de los recursos movilizados y el costo unitario correspondiente a cada recurso para cada uno de los dos grupos en estudio (I y II).

Las estimaciones del costo relacionado tanto a las consultas externas, prácticas e internaciones se centraron en dos tipos de costos:

a) costos recurrentes directamente asociados con la atención o el tratamiento de la anemia.

b) costos indirectos para el sistema de salud como para el propio paciente.

Entre los costos directos se consideraron el costo por tiempo del profesional y no profesional interviniente en la consulta, el número de

consultas promedio realizadas por los pacientes incorporados a cada grupo de tratamiento, el costo de las prácticas hospitalarias realizadas en promedio a cada grupo, los costos por día de internación y los procedimientos empleados en la atención de los pacientes, siguiendo los criterios establecidos por Themes y Diez ⁽⁸¹⁾.

El análisis de los costos indirectos para el sistema de salud involucró los costos unitarios facilitados por la Dirección del Hospital Leónidas Lucero.

Para el análisis del costo total que insumió cada visita, práctica o la internación por paciente y posteriormente por grupo de pacientes según tipo de tratamiento aportado; se determinó el tiempo promedio insumido en cada una de ellas por parte de cada profesional y el valor/hora insumido por el no profesional en dicha visita o práctica.

Con respecto a los costos de los servicios necesarios para brindar la atención o práctica (ejemplo: luz, agua, gas); éstos se calcularon mediante la ecuación Laspeyres:

$$I_{\frac{t}{o}} = \frac{\sum_{i=1}^n P_{it} Q_{io}}{\sum_{i=1}^n P_{io} Q_{io}} \times 100$$

Donde:

$I_{\frac{t}{o}}$ = índice en el periodo "t" respecto al periodo base "o".

P_{it} = precio del servicio o artículo "i" en el período "t".

P_{io} = precio del servicio o artículo "i" en el período "o".

Q_{io} = unidades consumidas (hs, vatios, m²) del servicio "i" en el período "o".

n = número total unidades.

Finalmente, del cálculo promedio para cada grupo, se analizaron las estadísticas presentes entre las dos modalidades de tratamiento.

Instrumento de recolección de datos para el cálculo de costos:

Se recabaron los datos completos de los pacientes a partir de: la historia clínica, las hojas de atención diaria, el registro de laboratorio y la base de datos de la farmacia, a través de un programa desarrollado en Microsoft Visual Basic 6 y almacenados en Microsoft Access 2.000.

Los datos relativos a las prácticas de cálculo de costos y a los componentes de costos de los medicamentos y servicios ambulatorios, de hospitalización y de laboratorio, fueron capturados a través de una plantilla desarrollada en Microsoft Excel XP. Se identificaron las fuentes de cada ítem de costo (tablas de costo, bases de datos administrativas del sistema municipal de salud, precios de servicios subcontractados; costo de los servicios generales).

Asimismo, se calculó y sumó a los costos totales, los costos relacionados al transporte de paciente para el traslado desde su domicilio hasta el hospital, tanto para visitas regulares/programadas como para las realizadas en forma espontánea.

Por último se consideró el lucro cesante por ausentismo asociado tanto a las consecuencias de la enfermedad como a la atención de la misma; así como también las horas laborales perdidas como resultado de la consulta ambulatoria o internación en el Hospital, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Valor por hora de trabajo (en pesos al 30-11-2012)} = \frac{\left(\frac{\text{Sueldo base x 28 días}}{30} \right)}{180}$$

Tratamiento Estadístico de la Información:

Se utilizó una planilla de cálculo Excel (Microsoft) donde se volcaron los siguientes datos de cada paciente: antecedentes; etiología; edad; hemoglobina; hematocrito; reticulocitos; ferritina; ferremia; saturación de transferrina; receptor soluble de transferrina; recuperación de las cifras

normales de Hb para sexo y edad; costo total del tratamiento; abandono de tratamientos; efectos adversos, complicaciones relacionados con el tratamiento, en condiciones basales y el mismo tipo de planilla para el segundo tratamiento.

Para su procesamiento se utilizó el paquete estadístico InfoStat, un software, empleado para el análisis estadístico de aplicación general. Cubre tanto las necesidades elementales para la obtención de estadísticas descriptivas y gráficos para el análisis exploratorio, como métodos avanzados de modelación estadística y análisis multivariado.

Los resultados se analizaron teniendo en cuenta dos factores: tratamiento y tiempo, con medidas repetidas sobre el factor tiempo. Se planteó un modelo de Varianzas distintas en cada tiempo. Luego se realizaron las comparaciones de a pares entre todas las medias con el test de las diferencias mínimas significativas, LSD de Fisher. Para las medidas repetidas se seleccionó un modelo de correlación de simetría compuesta. En el caso del recuento de los reticulocitos se aplicó el mismo paquete estadístico que para todas las variables pero considerando Errores Independientes debido a que no se detectó correlación entre las observaciones⁽⁸²⁾.

Consideraciones Éticas:

Los pacientes con anemia ferropénica pueden ser tratados por distintas vías: con hierro oral o parenteral (intramuscular y endovenoso), y con transfusiones de glóbulos rojos sedimentados. En este trabajo de tesis se pretendió evaluar la efectividad y los efectos adversos del tratamiento con hierro endovenoso. El protocolo se realizó cumpliendo con los requisitos reglamentarios de la buena práctica clínica y la declaración de Helsinki⁽⁸³⁾. Los pacientes dieron su consentimiento escrito (Anexo II). Recibiendo un cuadernillo con información sobre el ensayo (Anexo III) y sus derechos. Este protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Municipal Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina. (Anexo IV).

RESULTADOS

*“Nessuna umana investigazione si po dimandare vera scienza s’essa non
passa per le matematiche dimostrazione”*

Leonardo Da Vinci

POBLACIÓN

Características generales:

De las 11.000 consultas a nuestra Unidad en el lapso de tiempo en que se desarrolló este trabajo de tesis, se seleccionaron 507 pacientes con anemia ferropénica moderada/severa ($Hb < 8,0$ g/dL), que cumplieron con todos los criterios de inclusión/exclusión, de los cuales 361 fueron mujeres y 146 varones (Figura 7).



Figura 7: Distribución de la población según el sexo.

Luego se analizaron las consultas iniciales (ambos grupos) según los siguientes intervalos etarios:

- ✚ menores de 30 años,
- ✚ entre 31 y 50 años, y
- ✚ mayores de 51 años,

observándose en la Tabla II, que la mayor proporción de consultas correspondió a la fracción comprendida entre 31 y 50 años; concentrándose el mayor número en el sexo femenino.

Tabla II: Distribución de los pacientes según sexo y edad.

Intervalo de edad	Varones	Mujeres	Total
Menor de 30 años	9	73	82
Entre 31 y 50 años	101	232	333
Mayor de 51 años	36	56	92
Total	146	361	507

En la Figura 8 a y b, se muestran los porcentajes distribuidos según el sexo y la edad considerando ambos grupos. Como puede observarse en los varones hay mayor proporción de consultas entre 31 y más de 51 años, en cambio en las mujeres este porcentaje es mayor entre las menores de 30 y hasta los 50 años.

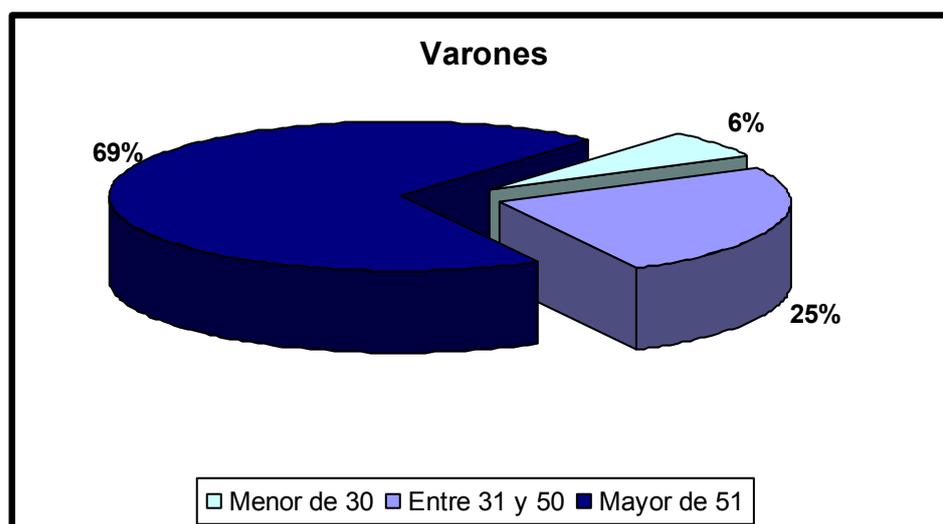


Figura 8a: Distribución de la población (%) según los distintos intervalos etarios (sexo masculino).

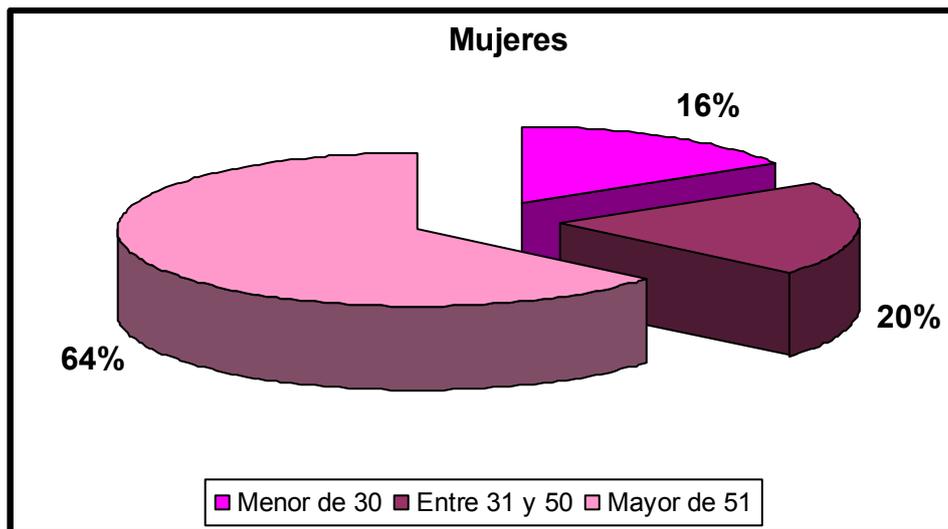


Figura 8b: Distribución de la población (%) según los distintos intervalos etarios (sexo femenino).

Luego de la asignación aleatoria de los pacientes, a cada grupo de estudio según la vía de administración del hierro, cada unidad de análisis (individuos incorporados al estudio), quedó asignada al momento del diagnóstico de la siguiente forma:

Grupo I: 349 pacientes que recibieron el tratamiento por Vía Oral (VO).

Grupo II: 158 pacientes que fueron tratados por Vía Intravenosa (IV).

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

HEMOGLOBINA

Evolución de los resultados con ambos tratamientos:

La hemoglobina (Hb) es la variable más importante para evaluar la respuesta al tratamiento. La misma fue medida en todos los pacientes en tres tiempos diferentes: en la semana 0 (al diagnóstico), en la semana 4 y en la semana 12 del tratamiento.

Para ambos tratamientos los valores de Hb se comportaron en forma homogénea con respecto al tiempo. Por ello se calcularon los parámetros estadísticos descriptivos de centralización y dispersión (Tabla III)

Tabla III: Evaluación de la Hb con los parámetros de centralización y dispersión.

HEMOGLOBINA								
Tiempo Semanas	Trat	n	Media g/dL	D.E. g/dL	E.E.	CV %	Mín g/dL	Máx g/dL
0	VO	349	7,206	0,649	0,035	9,007	4,1	8,9
0	IV	158	7,136	0,649	0,052	9,094	4,7	8,7
4	VO	349	11,781	1,292	0,069	10,967	6,2	13,5
4	IV	152	12,732	1,301	0,106	10,218	7,5	14,8
12	VO	347	12,016	1,271	0,068	10,576	6,6	14,8
12	IV	151	13,238	1,293	0,105	9,766	6,1	14,8

Los valores medios de Hb fueron semejantes en el tiempo 0 (al diagnóstico), y discretamente menores en los pacientes tratados con VO en la semana 4. Sin embargo en la semana 12, aquellos pacientes que recibieron hierro IV mostraron niveles promedio de Hb mayores a 1,0 g/dL. respecto a aquellos tratados por VO, aspecto que se puede objetivar en la Figura 9.

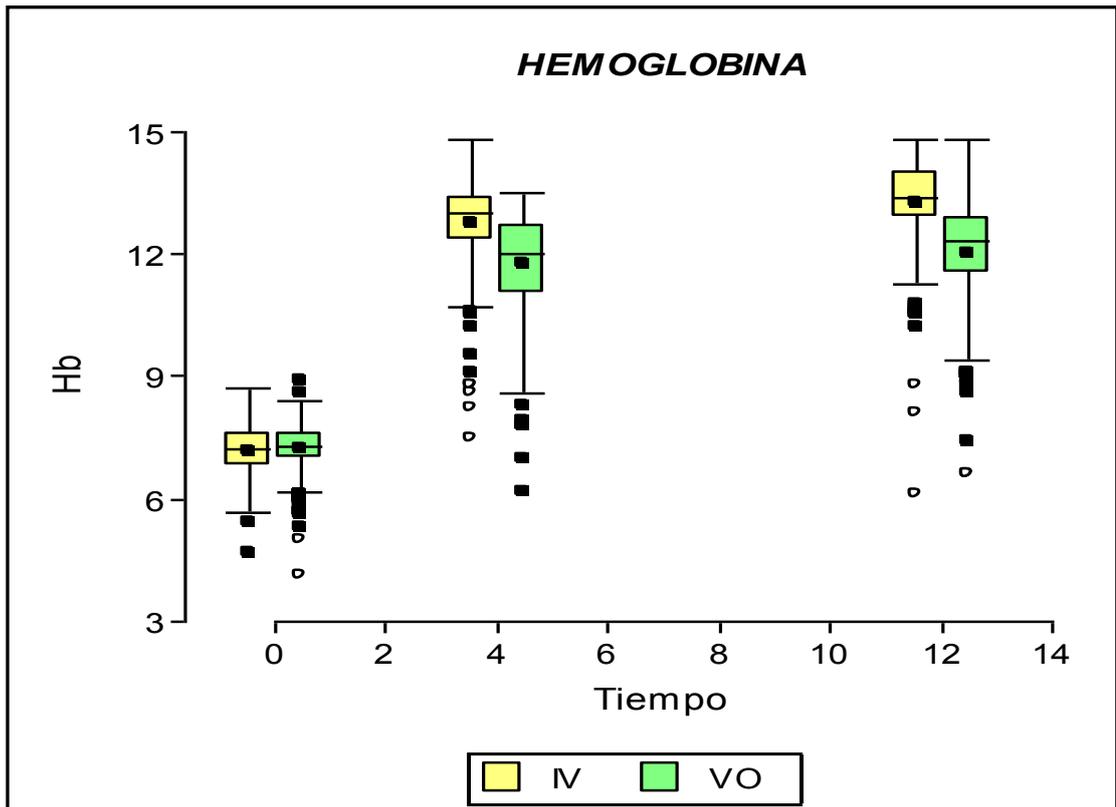


Figura 9: Variación de los valores de Hb en los distintos tiempos con ambos tratamientos.

Los resultados se analizaron teniendo en cuenta dos factores: tratamiento y tiempo, con medidas repetidas sobre el factor tiempo. Se planteó un modelo de Varianzas distintas en cada tiempo.

Luego se realizaron las comparaciones de a pares entre todas las medias con el test LSD de Fisher. Para las medidas repetidas se seleccionó un modelo de correlación de simetría compuesta (Tabla IV).

Tabla IV: Análisis de la varianza de la Hb durante el tratamiento.

Fuente de Variación	Grados de Libertad	F	p
Tratamiento	1	4,8956	0,0271
Tiempo	2	7145,72	<0,0001**
Tratam/tiempo	2	81,6129	<0,0001**

CMerror=0,4915

Tiempo	Varianzas
0	0,4915
4	0,8629
12	0,8661

La interacción altamente significativa entre los tratamientos y los tiempos indica que las diferencias de los primeros no fueron las mismas en los distintos momentos. Este resultado era previsible porque en el tiempo 0 (al diagnóstico) no debería haber diferencias. En cambio, en las semanas 4 y 12, las diferencias podían esperarse. De acuerdo a los objetivos planteados se hicieron luego las comparaciones entre las medias (Tabla V).

Tabla V: Comparación entre los valores medios al 5%.

Tratamiento	Tiempo/semanas	Medias g/dL	E.E.	Resultados
VO	0	7,20	0,0376	a
IV	0	7,12	0,0571	a
VO	4	11,81	0,0661	b
IV	4	12,75	0,1002	c
VO	12	12,02	0,0663	d
IV	12	13,24	0,1005	e

Las medias en el tiempo 0 (al diagnóstico) no difieren significativamente entre ellas (a).

En ambos tratamientos se detectaron diferencias entre la Hb en el momento inicial y las observadas, en promedio, en las semanas 4 y 12. Se graficaron los promedios de la variable en función del tiempo, en los tres momentos del tratamiento (Figura 10).

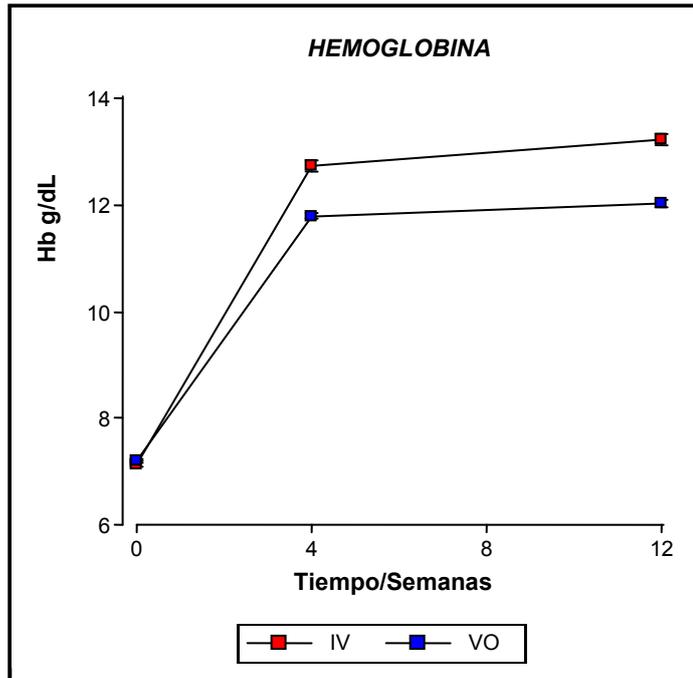


Figura 10: Variación del valor de la Hb en los tres tiempos, para ambos tratamientos.

Salvo en el momento inicial, tanto en la semana 4 como en la semana 12 se detectaron diferencias significativas entre los tratamientos, resultando los valores medios de Hb mayores para el IV que para el VO (Figura 11).

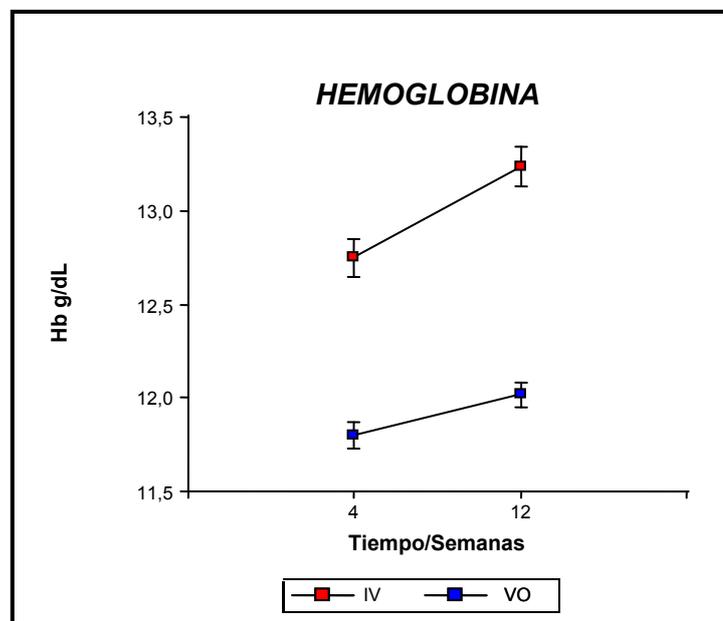


Figura 11: Variación del valor de la Hb a las 4 y 12 semanas, para ambos tratamientos

HEMATOCRITO

Evolución de este parámetro con ambos tratamientos:

Según la OMS, el hematocrito (Hto) es una determinación poco sensible y su valor es secundario en el diagnóstico de la anemia. No obstante, como aun es considerado como un parámetro predictor de eficacia en distintos trabajos científicos realizados en pacientes anémicos, fue también analizado en el presente estudio. En el tratamiento estadístico realizado, se encontraron resultados similares a los hallazgos de la variable Hb.

Como podemos observar en la Tabla VI y en la Figura 6 los valores de Hto también se comportaron en forma homogénea con respecto al tiempo.

Tabla VI: Evaluación del Hto con parámetros de centralización y dispersión.

HEMATOCRITO								
Tiempo	Trat	n	Media %	D.E. %	E.E.	CV %	Mín %	Máx %
0	VO	349	24,18	2,19	0,12	9,06	15,7	30
0	IV	158	24,02	2,17	0,17	9,02	18	28,6
4	VO	349	36,98	4,28	0,23	11,58	15,7	43,2
4	IV	152	39,99	3,37	0,27	8,42	25	46,3
12	VO	347	37,77	4,48	0,24	11,87	15,7	45
12	IV	151	41,41	3,57	0,29	8,63	25	48

Al igual que para la Hb los valores medios del Hto fueron semejantes en el tiempo 0 (al diagnóstico), y discretamente menores en los pacientes tratados por VO tanto en la semana 4 como en la semana 12, con respecto a los que recibieron hierro IV (Figura 12).

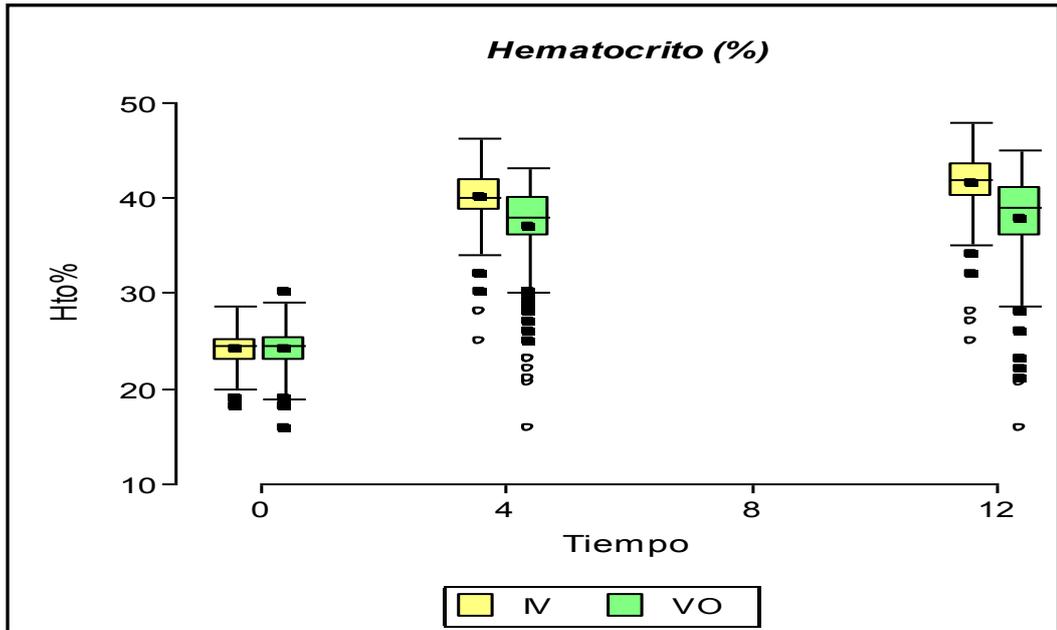


Figura 12: Variación de los valores del Hto en los distintos tiempos, con ambos tratamientos.

Tabla VII: Análisis de la varianza del Hto durante el tratamiento.

Fuente de Variación	Grados de Libertad	F	p
Tratamiento	1	4,31	0,038
Tiempo	2	5534,24	<0,0001**
Tratam/tiempo	2	71,16	<0,0001**

CMerror=5,7121

Tiempo	Varianzas
0	5,712
4	14,991
12	16,508

Tabla VIII: Comparación entre los valores medios al 5%.

Tratamiento	Tiempo/semanas	Medias %	E.E.	Resultados
VO	0	24,18	0,13	a
IV	0	24,02	0,19	a
VO	4	36,98	0,21	b
IV	4	40,01	0,31	c
VO	12	37,78	0,22	d
IV	12	41,44	0,33	e

Las medias en el tiempo 0 (al diagnóstico) no difieren significativamente entre ellas (a).

En ambos tratamientos se detectaron diferencias entre el Hto en el momento inicial y los observados, en promedio, en las semanas 4 y 12. Se graficaron los promedios de la variable en función del tiempo, en los tres momentos del tratamiento (Figura 13).

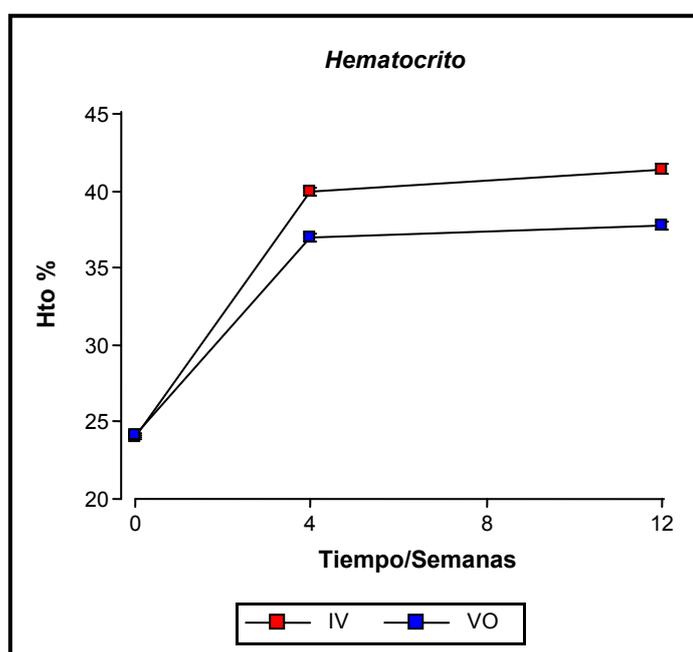


Figura 13: Variación del valor del Hto en los tres tiempos, para ambos tratamientos.

Salvo en el momento inicial, tanto en la semana 4 como en la semana 12 se detectaron diferencias significativas entre los tratamientos, resultando los valores medios de Hto mayores para el IV que para el VO (Figura 14).

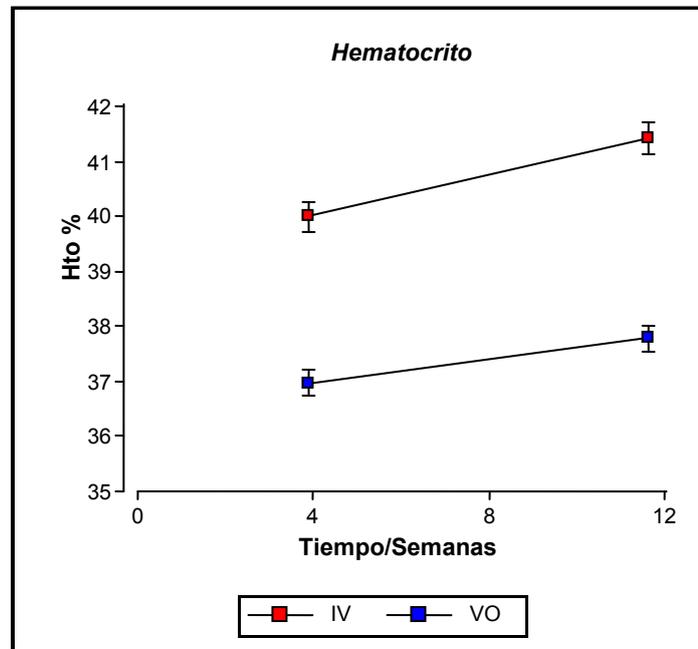


Figura 14: Variación del Hto a las 4 y 12 semanas, para ambos tratamientos.

RETICULOCITOS

Evolución en el recuento de reticulocitos con ambos tratamientos:

En los pacientes con anemia ferropénica el aumento del recuento de los reticulocitos es la expresión de la respuesta medular al tratamiento con hierro. Esta variable fue medida en el tiempo 0 (al diagnóstico) y a los 15 días. Los valores encontrados en el tratamiento estadístico también fueron homogéneos con respecto al tiempo, por lo que se calcularon los valores de centralización y dispersión, como vemos en la Tabla IX y en la Figura 15.

Tabla IX: Evaluación del recuento de reticulocitos con parámetros de centralización y dispersión.

RETICULOCITOS								
Tiempo	Trat	n	Media %	D.E. %	E.E.	CV %	Mín %	Máx %
0	VO	349	0,56	0,42	0,02	76,37	0	3,14
0	IV	158	0,58	0,59	0,05	102,17	0	4,0
12	VO	347	2,35	1,0	0,05	42,69	0,1	5,6
12	IV	150	2,67	1,07	0,09	39,9	0,5	5,6

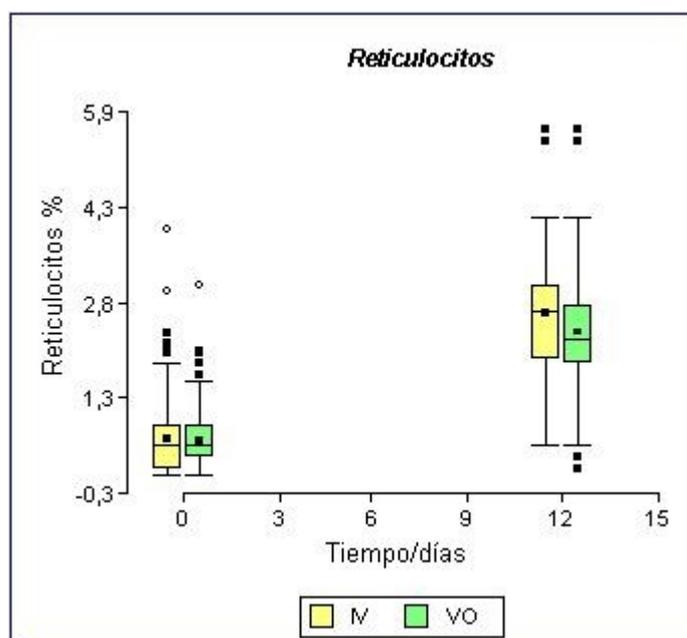


Figura 15: Variación del recuento de reticulocitos en los distintos tiempos, con ambos tratamientos.

Se aplicó el mismo paquete estadístico que para las variables anteriores pero considerando Errores Independientes debido a que no se detectó correlación entre las observaciones (Tabla X).

Tabla X: Análisis de la varianza del recuento de los reticulocitos, al diagnóstico y a los 15 días.

Fuente de Variación	Grados de Libertad	F	p
Tratamiento	1	1368,164	<0,0001*
Tiempo	1	2,98	0,0846
Tratam/tiempo	1	7,377	0,0067

Tiempo	Varianzas
0	0,232
15	1,049

Al detectarse una interacción altamente significativa se compararon las cuatro medias entre sí con una prueba LSD de Fisher al 5% (Tabla XI).

Tabla XI: Comparación entre los valores medios al 5%.

Tratamiento	Tiempo/días	Medias %	E.E.
VO	15	2,353	0,055
IV	15	2,672	0,084
VO	0	0,556	0,026
IV	0	0,576	0,038

La evolución en el recuento de los reticulocitos a los 15 días fue significativa para ambos tratamientos (Figura 16).

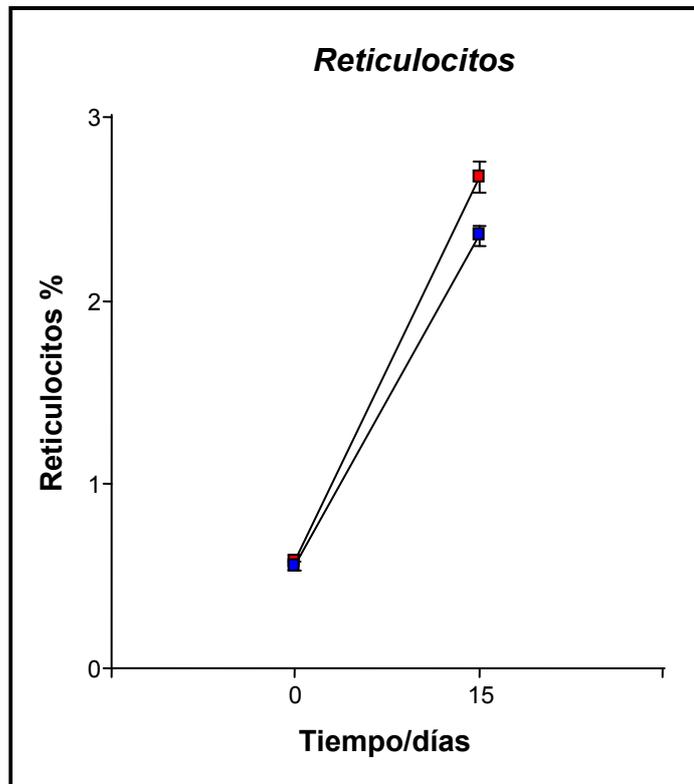


Figura 16: Evolución en el recuento de los reticulocitos al tiempo cero y a los 15 días, para ambos tratamientos.

FERRITINA

Evolución de la concentración con ambos tratamientos:

En el estudio de la anemia ferropénica, se considera a la ferritina como un indicador de los depósitos de hierro. El estudio de ésta variable mostró los siguientes resultados (Tablas XII, XIII, XIV y Figura 17).

Tabla XII: Evaluación de la ferritina con parámetros de centralización y dispersión.

FERRITINA								
Tiempo	Trat	n	Media ng/mL	D.E. ng/mL	E.E.	CV ng/mL	Mín ng/mL	Máx ng/mL
0	VO	349	12,78	8,28	0,44	64,81	1,0	78
0	IV	158	12,82	8,39	0,67	65,41	1,0	63
4	VO	343	57,73	44,04	2,38	76,28	2,8	234
4	IV	146	95,62	33,53	2,77	35,06	14	187
12	VO	347	128,91	64,15	3,44	49,76	3,0	332
12	IV	151	147,86	55,9	4,55	37,81	16	310

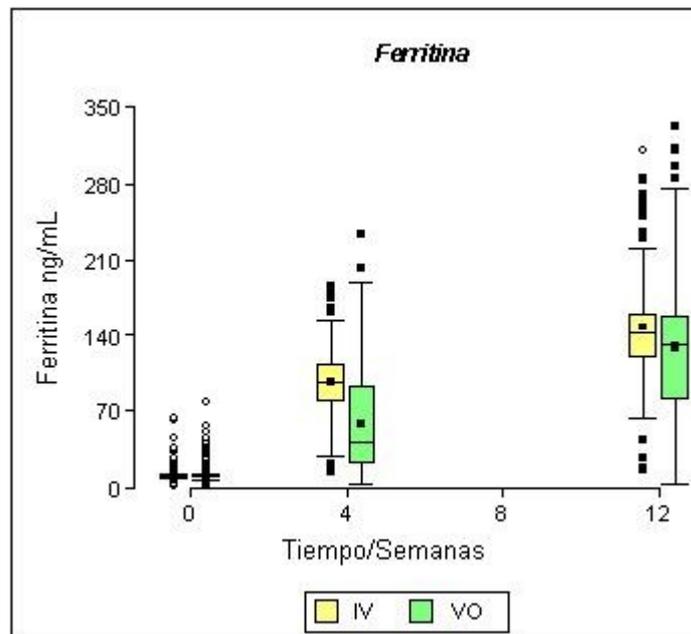


Figura 17: Dispersión de los valores de ferritina en los tres tiempos, para ambos tratamientos.

Tabla XIII: Análisis de la varianza de la ferritina durante el tratamiento.

Fuente de Variación	Grados de Libertad	F	p
Tratamiento	1	3,93	0,0477
Tiempo	2	1.359,18	<0,0001**
Tratam/tiempo	2	45,78	<0,0001**

CMerror=69,0561

Tiempo	Varianzas
0	69,056
4	1.692,047
12	3.812,235

Tabla XIV: Comparación entre los valores medios de la ferritina al 5%.

Tratamiento	Tiempo/semanas	Medias ng/mL	E.E.	Resultados
VO	0	12,78	0,45	a
IV	0	12,82	0,66	a
VO	4	57,73	2,22	b
IV	4	95,62	3,41	c
VO	12	128,91	3,32	d
IV	12	147,86	5,03	e

Las medias en el tiempo 0 (al diagnóstico) no difieren significativamente entre ellas (a).

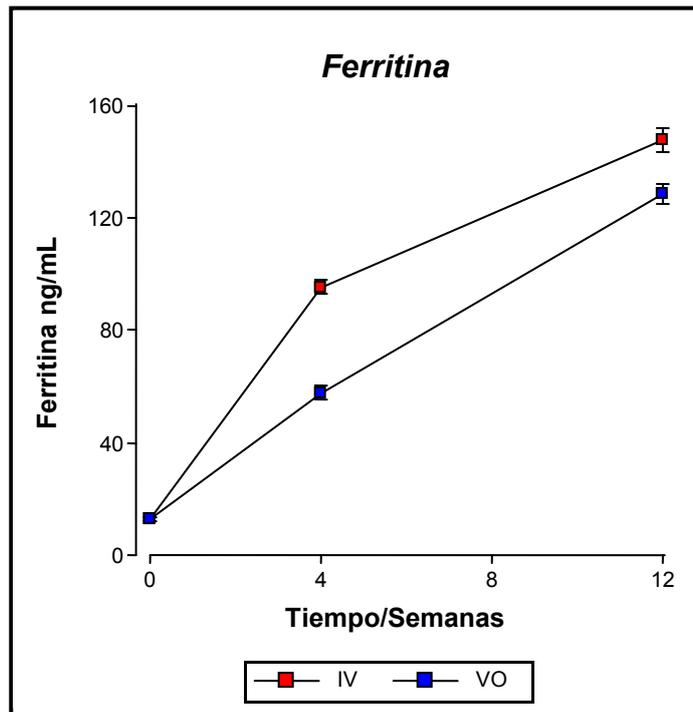


Figura 18: Variación de la ferritina en los tres tiempos, para ambos tratamientos.

Como las varianzas son muy disímiles entre el tiempo 0 y los otros dos se hizo un análisis empleando sólo los resultados obtenidos de las semanas 4 y 12 del tratamiento (Tabla XV y XVI).

Tabla XV: Análisis de la varianza de la ferritina en las semanas 4 y 12 del tratamiento.

Fuente de Variación	Grados de Libertad	F	p
Tratamiento	1	78,27	<0,0001**
Tiempo	1	542,26	<0,0001**
Tratam/tiempo	1	9,17	0,0025

CMerror=1.695,792

Tiempo	Varianzas
4	1.695,792
12	3.815,533

Tabla XVI: Comparación entre los valores medios de la ferritina al 5%.

Tratamiento	Tiempo	Medias	E.E.	Resultados
VO	4	57,73	2,22	a
IV	4	95,62	3,41	b
VO	12	128,91	3,32	c
IV	12	147,86	5,03	d

Corroboramos los hallazgos observados en las tablas anteriores, es decir que ambos tratamientos aumentaron las cifras de ferritina, pero en la semana 12, los valores de la misma fueron significativamente mayores para el modo de administración intravenoso (Figura 19).

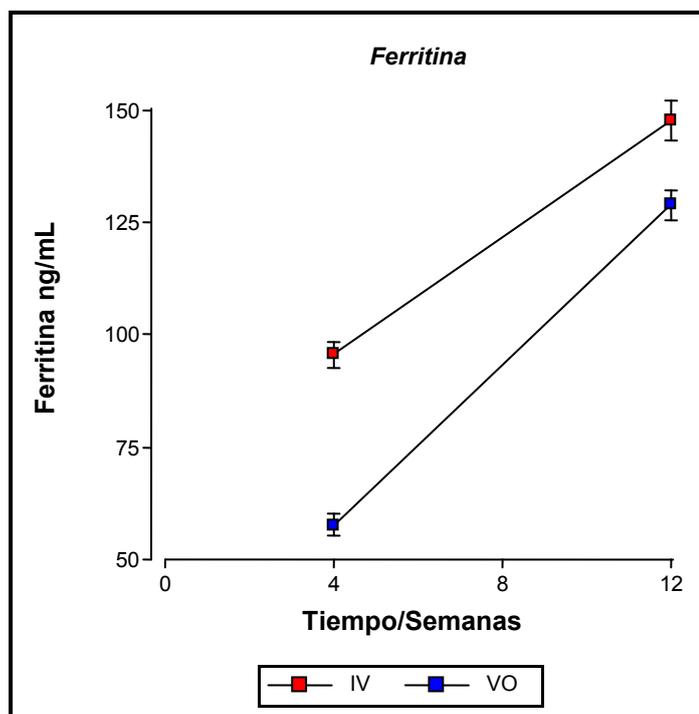


Figura 19: Variación de la ferritina a las 4 y 12 semanas, para ambos tratamientos.

OTROS PARAMETROS ANALIZADOS

A continuación se muestran los resultados de los parámetros estadísticos descriptivos de centralización y dispersión de ferremia, saturación de transferrina y receptor soluble de transferrina al inicio del estudio. (Tablas XVII, XVIII y XIX).

Tabla XVII: Evaluación de la ferremia con parámetros de centralización y dispersión al diagnóstico.

FERREMIA								
Tiempo	Trat	n	Media µg/dL	D.E. µg/dL	E.E.	CV %	Mín µg/dL	Máx µg/dL
0	VO	349	52,47	19,48	1,04	37,12	2	110
0	IV	158	48,56	21,96	1,75	45,22	1	112

Tabla XVIII: Evaluación de la saturación de transferrina con parámetros de centralización y dispersión al diagnóstico.

SATURACIÓN DE TRANSFERRINA								
Tiempo	Trat	n	Media %	D.E. %	E.E.	CV %	Mín %	Máx %
0	VO	349	15,71	6,04	0,32	38,43	2	41
0	IV	158	15,04	7,05	0,56	46,88	1	37

Tabla XIX: Evaluación del receptor soluble de transferrina con parámetros de centralización y dispersión al diagnóstico.

RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA								
Tiempo	Trat	n	Media nmol/L	D.E. nmol/L	E.E.	CV %	Mín nmol/L	Máx nmol/L
0	VO	349	4,94	2,69	0,14	54,52	1,4	31,9
0	IV	158	5,5	3,08	0,25	56,02	1,9	23,7

La información es sólo al diagnóstico en donde no mostraba diferencias en ambos grupos, no fue realizada en los controles posteriores (semana 4 y 12) por no ser necesaria para evaluar efectividad.

TOLERANCIA AL TRATAMIENTO RECIBIDO

En la Tabla XX se describen las frecuencias y la proporción de pacientes en cada categoría de tolerancia al tratamiento recibido.

Tabla XX: Análisis de tolerancia para ambos tratamientos.

TOLERANCIA							
TRATAMIENTO	Buena	%	Regular	%	Mala	%	Total
VO	287	82,23	33	9,45	29	8,30	349
IV	143	90,50	7	4,43	8	5,06	158
TOTAL	430		40		37		507

Tabla XXI: Estudio estadístico de las frecuencias de tolerancia.

Estadístico	Valor	gl	p
Chi Cuadrado Pearson	5,93	2	0,0516
Chi Cuadrado MV-G2	6,42	2	0,0404

Estos valores permiten afirmar con el 95% de certeza y un margen de error menor al 6%, que la tolerancia es mejor cuando se aplica el tratamiento IV respecto al tratamiento VO.

ABANDONO DEL TRATAMIENTO

Se observó un porcentaje de abandono diferente entre ambas formas de administración. Los pacientes que recibieron VO abandonaron su tratamiento inicial en un 21,9%, mientras que en aquellos que lo recibieron por vía intravenosa fue sólo del 4,6%, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,0001$).

SEGUNDO TRATAMIENTO

A continuación se realizó un análisis de la necesidad de administración de un segundo ciclo de tratamiento en los pacientes incluidos en este estudio. En la Tabla XXII se observó la frecuencia y porcentaje de pacientes que requirieron la administración de un segundo tratamiento.

Tabla XXII: Análisis de la necesidad de un segundo tratamiento.

Segundo Tratamiento			
	NO	SI	Total
VO	263	86	349
IV	145	13	158
Total	408	99	507

Tabla XXIII: Estudio estadístico de las frecuencias de segundo tratamiento.

Estadístico	Valor	gl	p
Chi Cuadrado Pearson	18,65	1	<0,0001
Chi Cuadrado MV-G2	21,1	1	<0,0001

Con un valor estadístico sumamente elevado ($p < 0,0001$) y un error menor al 1%, se puede afirmar que la necesidad de administrar un segundo tratamiento en los pacientes incluidos en este estudio, fue menor en aquellos individuos tratados por vía intravenosa que sus pares tratados por vía oral.

NECESIDAD DE CONSULTAS NO PROGRAMADAS

En el caso de la vía oral existieron en promedio $9,6 \pm 3,9$ consultas por paciente, mientras que en el grupo de tratamiento intravenoso (incluyendo su visita al hospital de día para la administración del medicamento) fueron de $6,4 \pm 3,2$ hallándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). Considerando las consultas realizadas por cualquier motivo relacionado con la enfermedad de base, de aquellos pacientes pertenecientes a ambos grupos de estudio; desde su incorporación hasta la finalización del período de observación.

NÚMERO DE INTERNACIONES

Teniendo en cuenta el registro de internaciones realizadas por cualquier motivo en los pacientes de ambos grupos estudiados se observó una cifra de $6,9 \pm 2,5$ en el grupo de tratamiento oral, versus $5,3 \pm 4,0$ en el grupo de IV ($p=0,06$). La duración de las internaciones fueron de $11,4 \pm 9,2$ días de estadía para el Grupo I y de $7,7 \pm 3,9$ días para el Grupo II, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$).

ANÁLISIS DE COSTOS

Para el análisis de costos que insumieron las visitas, prácticas o internaciones efectuadas por cada paciente, se determinaron los costos directos e indirectos, tal cual se describió en Materiales y Métodos.

Los valores al 30 de noviembre de 2.012 de los sueldos básicos mensuales del personal fueron los siguientes: administrativo: \$ 3.513 (30 hs. /semanales); médico y bioquímico: \$5.208 (36 hs/ semanales); farmacéutico: \$ 5.690 (40 hs/semanales) y enfermero: \$4.340 (30 hs/ semanales). A estos valores se le sumaron aportes y cargas sociales. Las prácticas resultaron en un valor nominal promedio por procedimiento hematológico de \$ 22 y por práctica de laboratorio \$ 17.

Posteriormente, se calcularon los costos totales promedio (directos e indirectos) que requirió cada paciente según el grupo de tratamiento

asignado. El costo total (Ct) se calculó con la suma de los costos fijos y variables provenientes de los costos directos (Cd) en la atención y aquellos indirectos (Ci). En la Tabla XXIV se pueden observar los resultados de los costos totales insumidos en los Grupos I y II.

Tabla XXIV: Costos totales de tratamiento insumidos en cada grupo.

Descripción del recurso	Grupo I	Grupo II	p
Costos Directos de atención final (por paciente atendido en pesos)			
Sueldos personal médico	344,1	205,1	0,0006
Sueldos personal enfermería	195,7	217,2	0,07
Sueldos personal bioquímico	42,9	24,8	0,08
Sueldos personal farmacia	22,8	20,2	0,7
Sueldos personal administrativo	65,5	49,5	0,09
Insumos varios no médicos	10,7	38,1	0,04
Medicamentos	325,3	130,3	<0,0001
Descartables	82,9	101,2	0,07
Prácticas bioquímicas	323,3	256,0	0,06
Prácticas médicas (endoscopias, imágenes)	98,1	31,5	0,03
Alimentación (hospital día e internación)	24,4	26,6	0,8
Costos indirectos de atención (transferencias de otros servicios)*			
Servicios públicos	102,0	85,2	0,09
Servicios generales Hospitalarios	78,5	58,1	0,06
Insumos generales Hospitalarios	31,1	25,7	0,6
Gastos personal sectores generales	152,3	114,4	0,08
Gastos intermedios y finales	88,7	76,0	0,3
Costos indirectos del paciente			
Transporte	55,4	38,4	0,0007
COSTO TOTAL (por paciente sin lucro cesante)	2.043,7	1.498,3	<0,0001
Lucro cesante	266,8	135,1	0,002
COSTO TOTAL (completo por paciente)	2.310,5	1.633,4	<0,0001

*** Criterios seguidos para el análisis de los costos indirectos (Hospitalarios)**

Teléfono	Nº de Aparatos ó nº de pasos
Agua	Nº de Grifos ó nº de pasos
Electricidad	Nº de puntos luminosos ó nº de pasos
Seguros e impuestos	M ² de superficie
Alquileres	M ² de superficie
Amortización edificios	M ² de superficie
Mantenimiento edificios	M ² de superficie
Administración General-Dirección	Plantilla de cada sección
Gestión de enfermos	Número de enfermos atendidos
Limpieza	M ² de superficie
Lavandería	Kg. de ropa lavada
Calefacción	Nº de radiadores o de pasos
Taller (propio L. Lucero)	Tiempo dedicado
Mantenimiento y conservación	% del valor de los activos

En la Figura 20 y 21 se observan las diferentes variables analizadas en relación a los costos directos e indirectos para ambos grupos.

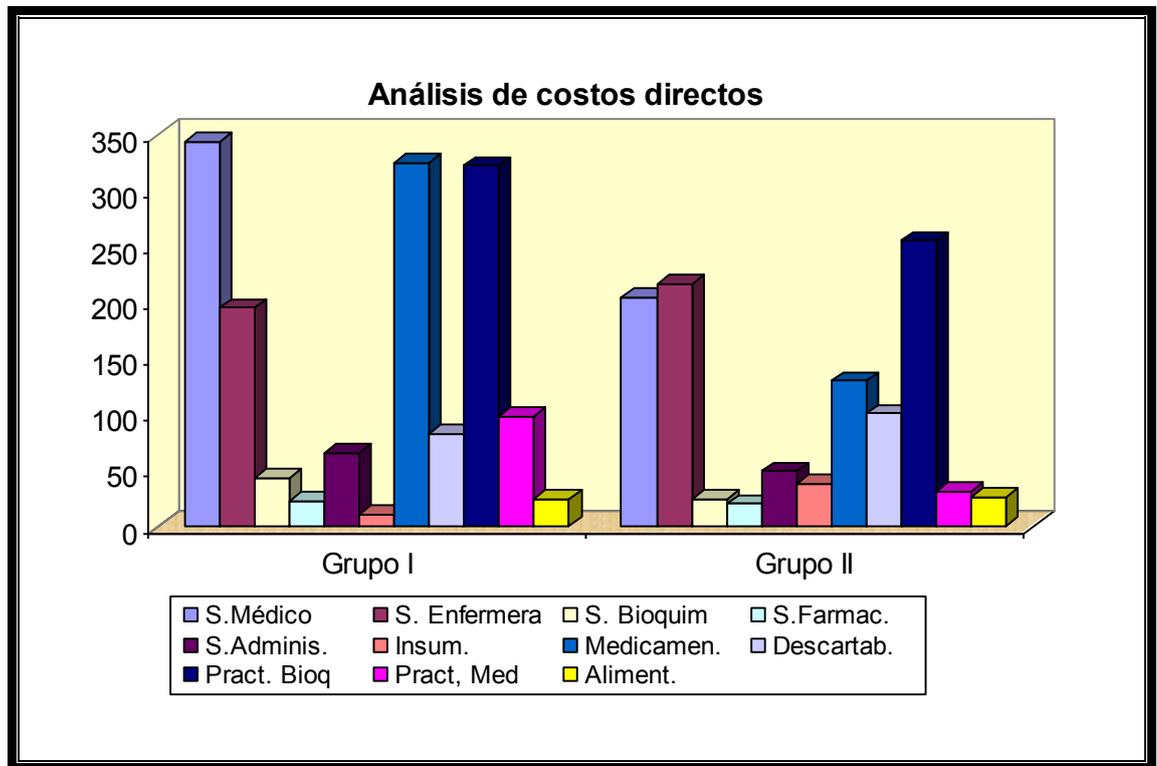


Figura 20: Análisis de costos directos (Grupo I y Grupo II).

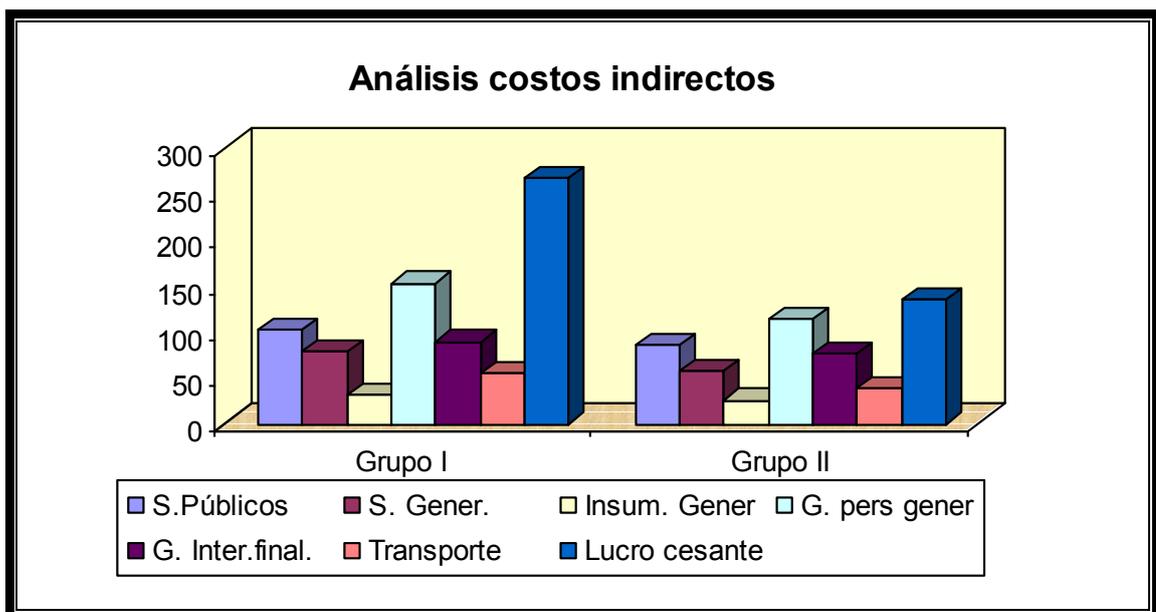


Figura 21: Análisis de costos indirectos (Grupo I y Grupo II).

Como ya se mencionó el total de consultas promedio por paciente realizadas en el Grupo I fue de $9,6 \pm 3,9$ mientras que para el Grupo II fue de $6,4 \pm 3,2$. Las extracciones sanguíneas para control de estudios hematológicos y de laboratorio (incluyendo ambulatorias e internaciones) fueron de $15,6 \pm 5,2$ en el Grupo I mientras que para el Grupo II fue de $8,8 \pm 3,2$ ($p=0,02$).

En el Grupo I de tratamiento con hierro VO los costos directos de atención fueron \$ 1.535,7 representando el 66,4% del costo total. En el Grupo II tratados con hierro IV fue de \$ 1.100,5 el 67,3%. Cuando analizamos lo relativo a sueldos, al Grupo I le correspondió el 43,7% del costo directo y al Grupo II el 46,9%.

En relación a los costos indirectos para el grupo de hierro oral, el monto incluyendo el lucro cesante ascendió a \$ 774,8 (33,5% del costo total) y para el grupo de tratamiento endovenoso fue de \$ 532,9 (32,6% del costo total).

Cuando se compararon los costos totales (Tabla XXIV) con y sin lucro cesante incluido se observó una diferencia altamente significativa a favor del Grupo II ($p<0,0001$).

El porcentaje de los costos totales que correspondió a medicamentos fue del 14% para el Grupo I y del 7,9 % para el Grupo II, donde también se halló una diferencia altamente significativa a favor del tratamiento endovenoso ($p<0,0001$).

El costo por paciente en el grupo de hierro vía oral fue de \$128,4 y en el de tratamiento por vía endovenosa fue de \$131,1; no hallándose diferencias significativas.

En la Figura 22 observamos las barras comparativas de costos directos, indirectos y totales para ambos tratamientos.

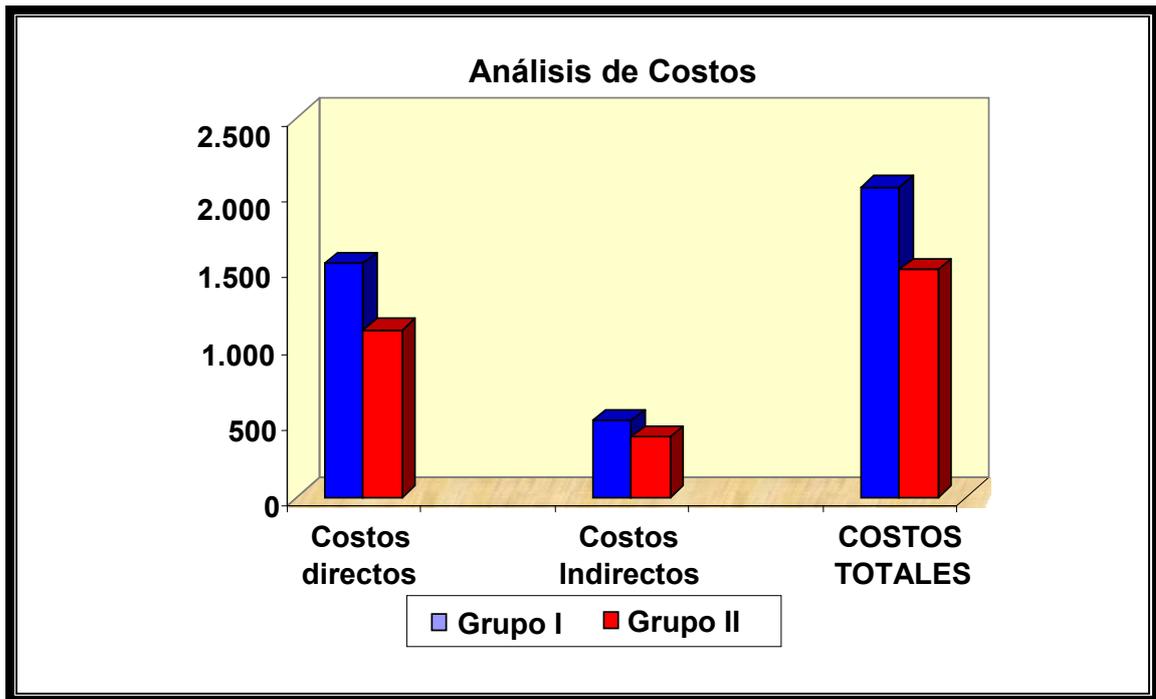


Figura 22: Análisis de costos totales.

Tabla XXV: Distribución de costos según el grupo asignado.

Descripción del recurso	Grupo I	Grupo II
Costos directos de atención final (por paciente atendido)		
Sueldos personal médico	29,1	29,5
Sueldos personal enfermería	15,1	28,3
Sueldos personal bioquímico/farmacéutico	4,0	8,0
Sueldos personal administrativo	6,5	7,0
Sueldos otro personal (mantenimiento, limpieza)	9,0	10,1
Descartables Insumos y prácticas	21,4	17,3
Medicamentos	19,2	8,0
Costos indirectos de atención (transferencias de otros servicios)*		
Servicios públicos y otros	20,6	22,3
Costos indirectos del paciente		
Transporte y otros	3,5	0,6

DISCUSIÓN

“El objeto de la medicina es el de prevenir la enfermedad y prolongar la vida; lo ideal de la medicina es eliminar la necesidad de un médico”

William J. Mayo

La anemia ferropénica es una de las enfermedades carenciales más frecuentes en el mundo, mucho más en países subdesarrollados ^(5 a 9). Mundialmente llama la atención la escasez de trabajos epidemiológicos y científicos sobre anemia ferropénica en población adulta, considerando que la misma tiene un impacto negativo en la productividad de los individuos y ocasiona una pesada carga a la sociedad y al sistema de salud ⁽¹³⁻¹⁶⁾. En Bahía Blanca como en el resto de nuestro país hay datos aislados. Hay un estudio efectuado sobre 8.738 pacientes con microcitosis de nuestra ciudad en donde se demostró que el 99,1% eran ferropénicos ⁽⁸⁴⁾.

La anemia es clínicamente relevante cuando afecta la calidad de vida y la capacidad de trabajo, esto nos coloca ante la necesidad de desarrollar mejores estrategias para un rápido y seguro tratamiento de la misma, atentos a la relación costo/ beneficio en un hospital público como en el que se desarrolló este trabajo, en donde aproximadamente el 50% de la población no tiene cobertura social.

Cuando se habla de calidad de vida una de las variables más importantes es la salud. En principio la persona que no tiene cobertura social, es la más expuesta a los riesgos tanto por falta de prevención como de accesibilidad al tratamiento. En Bahía Blanca hay un 37% de la población sin cobertura específica de salud o cobertura social, cifra que se agrava si en el análisis incluimos las viviendas sin agua potable, llegando a cifras cercanas al 40% en áreas como Villa Miramar, Villa Serra, Villa Talleres y barrio Saladero. Estos datos fueron obtenidos de un análisis de calidad de vida realizado en nuestra ciudad en donde se concluyó que hay 85.000 habitantes en nuestro radio urbano con baja y muy baja calidad de vida, con falencias importantes en el servicio de agua potable, acceso a educación y salud; lo que los convierte en un grupo más vulnerable sobre el que hay que trabajar para tratar de lograr su inclusión ⁽⁸⁵⁾.

Los inconvenientes tanto para los pacientes con anemia ferropénica, como para el sistema de salud son numerosos y complejos. Se trasuntan en un bajo rendimiento laboral, un lucro cesante creciente, y frecuentes

reingresos e internaciones debidas a la necesidad de realizar estudios complejos, a las complicaciones y a los repetidos controles.

El tratamiento de la anemia ferropénica se basa en primer lugar en corregir la causa desencadenante, y restaurar los niveles de hierro administrando diferentes sales de hierro, de uso oral o parenteral. En la mayoría de los casos el tratamiento se inicia en forma oral, el cual es específico, efectivo y económico. La forma de suministrar es de 100 a 200 mg/día. El grado de absorción es variable y se deben completar 3 a 6 meses de tratamiento para saturar los depósitos, esto acarrea problemas de tolerancia que obligan a modificar la prescripción y en muchos casos es causal de abandono de tratamiento. Actualmente disponemos de diferentes formulaciones endovenosas de uso seguro y rápida respuesta. El hierro sacarato es el mas utilizado en los distintos ensayos clínicos, con vasta experiencia a nivel mundial, siendo los inconvenientes mas comunes las repetidas venopunciones y el desplazamiento hacia un centro asistencial para cada aplicación ⁽⁴²⁾.

En nuestro Hospital se utilizan tres formas farmacéuticas de tratamiento (vía oral, intramuscular y endovenosa), las cuales son provistas por el Municipio para todos aquellos pacientes sin cobertura social que concurren a la consulta. En los últimos 12 años observamos una buena respuesta con el uso de hierro sacarato intravenoso y planteamos la hipótesis de reducir costos finales con el uso sistematizado del mismo, en una población de estas características.

En este trabajó se incluyó un total de 507 pacientes en un período de 4 años, de los cuales dos tercios fueron mujeres, consideradas una población más vulnerable durante la edad fértil. Es importante remarcar que en las mismas, las consultas van en aumento hasta la quinta década, en cambio en los varones el mayor número (94%) es después de los 30 años.

En relación a la respuesta completa (corrección de la anemia y de los depósitos de hierro), se alcanzó un 80,8% en el caso de los pacientes tratados con hierro oral y un 89,2% con hierro endovenoso.

Cuando analizamos la respuesta desde las distintas variables, observamos que la hemoglobina, la principal variable en el diagnóstico de la anemia, mejora con ambos tratamientos en las semanas 4 y 12, con una diferencia altamente significativa a favor de la población tratada con hierro endovenoso. En la semana 4 los pacientes del Grupo II tenían una diferencia de un gramo de hemoglobina con respecto a los del Grupo I.

La variable hematocrito, si bien es menos exacta, también mostró diferencias significativas a favor del tratamiento IV, con valores en la semana 4 que superaban el 40%, situación que permite considerar que el paciente se ha reestablecido. Ambas variables, hemoglobina y hematocrito, son imprescindibles al momento de definir conductas de tratamiento de la enfermedad de base, tanto conservadoras como quirúrgicas.

Al analizar el recuento de reticulocitos, a los 15 días de cada tratamiento, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Esto era de esperar si consideramos a la variable como una expresión de respuesta medular temprana.

Con respecto a la ferritina en nuestro estudio no hubo diferencias al momento del diagnóstico. En las semanas 4 y 12 se encontraron diferencias altamente significativas a favor de la forma IV. Esto nos permitiría asumir que la forma intravenosa es efectiva y más rápida si nos basamos en la respuesta de la semana 4.

Si bien a priori, un tratamiento endovenoso parecería ser menos conveniente y más oneroso que el tratamiento oral; este estudio demostró que la recuperación de los valores de hemoglobina, hematocrito y ferritina es más rápida en el tratamiento intravenoso. En el caso de la ferritina la respuesta es máxima a las 4 semanas pero se sostiene aún después de la semana 12.

En el estudio de la anemia ferropénica también se deben incluir las determinaciones de ferremia, saturación de transferrina, y en los últimos años se ha agregado al receptor soluble de transferrina. Estos parámetros,

fueron medidos solo al inicio para completar el diagnóstico de anemia ferropénica, no existiendo como era previsible diferencias en los dos grupos.

Cuando se trata de evaluar diferentes tratamientos es importante analizar la tolerancia. Para este estudio la misma se ha considerado buena, regular o mala en función de la información del paciente en los controles y/o por el abandono del tratamiento. Es un indicador importante al momento de decidir una forma farmacéutica, dado que en muchos casos la intolerancia se refleja en la ineficiencia del tratamiento, observando en nuestro caso que hay una diferencia a favor del Grupo II que recibió hierro intravenoso, con 90,5% de buena tolerancia versus 82,2% en el Grupo I tratado por vía oral. Según Beris P et al. menos del 0,5% de los pacientes que reciben hierro intravenoso presentan efectos secundarios mientras que estos pueden ser de hasta el 40% en los que reciben hierro VO ⁽⁸⁶⁾. En los pacientes incorporados al estudio, la utilización de sales de hierro oral, ampliamente prescritas, provocó intolerancia digestiva y aumentó la dispepsia en un elevado número de los mismos, síntomas que coinciden con los citados por otros autores ⁽⁸⁷⁾.

Si bien resulta claro que la absorción de hierro se realiza en forma incompleta y que seguramente las diferencias observadas con la vía IV se deben a la menor biodisponibilidad de la vía oral, este hecho no puede atribuirse directamente a una mala absorción crónica de los individuos ya que fue descartada la enfermedad celíaca, una de las formas mas comunes.

Las causas de esta respuesta pueden deberse a: defectos en la absorción desconocidos hasta el momento, aspectos del pH gástrico o duodenal que no permiten tener una fracción no ionizada óptima, a interacciones medicamentosas o alimentarias y falta de adherencia cuando el hierro es administrado oralmente.

En el estudio efectuado se puede observar que en el Grupo I (VO) hubo un número significativamente mayor de pacientes que requirieron un segundo tratamiento. Este aspecto resulta importante en lo que respecta al tratamiento de la anemia ferropénica, ya que el mismo se basa en dos

pilares: la reposición de hierro y el tratamiento de la enfermedad de base causante del déficit. Si alguna de las conductas terapéuticas no son efectivas se deben repetir con el consiguiente aumento de los costos y de la cronicidad, lo cual se refleja en la calidad de vida del enfermo.

Asimismo, se demostró que existe una menor tasa de recurrencia a la consulta, menor tasa de re-tratamiento y un promedio inferior de internaciones. Paradójicamente, si bien la aplicación IV requiere de una internación breve en el hospital de día, existió una mayor tasa de internación en el grupo de vía oral durante el período de estudio. Esto se debe habitualmente a la lentitud en normalizar los valores de hemoglobina observada en la rama de vía oral, lo que amerita la internación para efectuar estudios complementarios.

Al analizar el gasto en salud, que es uno de los puntos más importantes en el desarrollo de este trabajo, encontramos que hay una diferencia altamente significativa a favor del uso de hierro IV, en los costos totales.

Los costos tanto en recursos humanos como en prácticas bioquímicas son similares para cada una de las vías si se considera como unidad a cada consulta. No obstante, el número de veces que concurren los de VO, el tiempo de seguimiento (12 semanas versus 4), la necesidad de controles de laboratorio a realizarse en cada visita, hacen que los costos sean superiores en la VO.

Al considerar costos se debe considerar la cantidad de veces que concurren los pacientes a control, el tiempo de traslado hasta el hospital, la espera para ser atendidos y controlados, hace que se pierdan más horas/días de trabajo en las 12 semanas de los pacientes tratados por VO, esto se reduce a 4 semanas en los pacientes tratados con IV.

Por otra parte sabemos que los pacientes tratados con hierro IV requieren mayor atención en el momento que consultan, pero la menor frecuencia con que realizan las consultas, los controles y la menor tasa de regreso y e internaciones, hace que la carga de trabajo del personal de la Unidad sea menor en un período completo de tratamiento.

CONCLUSIONES

*“Un hombre libre es aquel que, teniendo fuerza y talento para hacer una cosa,
no encuentra trabas a su voluntad”*

Thomas Hobbes

- ✚ La administración de hierro por vía IV demostró ser más eficaz que la VO en términos de recuperación de los valores de Hb, Hto, y niveles de hierro en los pacientes que concurren al Hospital Municipal.
- ✚ En el tiempo se evidenció que la recuperación completa fue de 4 semanas para la vía IV y de 12 para la VO.
- ✚ No se objetivaron efectos adversos severos clínicamente relevantes con la infusión de hierro IV en los pacientes incluidos en este estudio.
- ✚ La buena tolerancia a la administración de hierro fue superior en la vía intravenosa respecto a la vía oral (90,5% versus 82,2 %) respectivamente.
- ✚ Las tasas de internaciones por causas asociadas a la anemia, al estudio de la misma o a las complicaciones derivadas de ella o del tratamiento brindado, fueron 1,3 veces superiores en la VO que en la IV.
- ✚ La duración de las internaciones fue de 1,5 veces (3,7 días más promedio), en el grupo de tratamiento oral respecto al endovenoso.
- ✚ Los costos del tratamiento completo brindado en forma IV fueron 29,30 % menores a los de administración por vía oral.

Los resultados del trabajo realizado permiten considerar a la vía intravenosa como una forma de administración eficaz, segura y globalmente menos costosa para un subtipo de pacientes con anemia ferropénica cuyos valores de hemoglobina inicial son menores a 8,0 g/dL.

BIBLIOGRAFÍA

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”

Albert Einstein

1. WHO (World Health Association) Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group Technical Report Series nº 405. Geneva: World Health Organization; 1.968.
2. Huch R and Breymann Ch. Pathophysiology of erythropoiesis. Cap 2, 24-9, en Anaemia in pregnancy and puerperium. 2nd ed. Uni-Med Science, Bremen.2.006ç.
3. Ailinger R, Moore J, Pawloski L, Zamora Cortés L. Concepts of anemia among low income Nicaraguan women. Rev Latino Am Enfermagem 2.009, 17:147-52.
4. WHO. Disease Control Priorities Project. Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. Risk: Iron-deficiency anemia 2.003.
5. WHO/UNICEF/ONU. Iron deficiency anaemia: assessment prevention and control. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2.001 (WHO/NHD'01.3) ([http: www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf](http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf).accesse 27 July 2.004.
6. Moy R J. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. Clin Lab Haem 2.006, 28:291-8.
7. Hercherg S, Preziosi P, Galan O. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr 2.001, 4:537-47.
8. Mozaffarian D, Nye R, Levy W. Anemia Predicts Mortality in Severe Heart Failure. J Am Coll of Cardiol 2.003; 41:1.933-9.
9. De la Prieta R, Alonso J, Cánovas A, Madrazo S, Ugalde Y, Aguirre C. Anemias Ferropénicas (I) Gac Med Bilbao 2.002, 99:38-40.

10. Marín G, Fazio P, Rubbo S, Baistrocchi A, Sager G, Gelemur A. Prevalencia de Anemia en el Embarazo y análisis de sus Factores Condicionantes. *Atención Primaria* 2.001; 29 (3): 158-63.
11. Marx JJ. Iron deficiency in developed countries: prevalence, influence of lifestyle factors and hazards of prevention *Eur J Clin Nutr* 1.997, 51:491-4.
12. De Maeyer E. and Adiels-Tegman M. The prevalence of Anaemia in the World. *World Health Statistics Quarterly* 1.985, 38:302.
13. Buys M, Guerra L, Martin B, Miranda C, Torrejon I y cols. Prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en escolares jujeños de 12 años. *Medicina* 2.005, 85:126-30.
14. Proyecto de Tierra del Fuego. Diagnóstico basal de la salud y nutrición. CESNI. Edición Fundación Jorge Macri. 1.995.
15. Meier P , Nickerson J, Olson K, Berg R and Meyer J. Prevention of Iron Deficiency Anemia in adolescent and adult pregnancies. *Clin Med and Reserch* 2.003, 1:29-35.
16. Marín G, Rivadulla P, Negro L. Estudio poblacional de prevalencia de anemia en población adulta de Buenos Aires, Argentina. *Aten Primaria*. 2.008;40:133-8.
17. Verduga Vélez I Implicancias clínicas de la deficiencia de hierro. *Awgla* 2.007; 3:17-9.
18. Gompakis N, Economou M, Tsantali C, Kouloulas V, Keramida M, Athanasiou- Metaxa M. The Effect of Dietary Habits and Socioeconomic Status on the Prevalence of Iron Deficiency in Children of Northern Greece. *Acta Haematol.* 2.007, 117(4):200-4.

19. Dirren H, Decarli B, Lesourd B, Schlienger J, Deslypere J, Kiepuski A. Nutritional status: haematology and albumin. Euronut SENECA investigators. *Eur J Clin Nutr.* 1.991, 45 Suppl 3:43-52.
20. Moreno Chulilla J, Romero Colas M y Gutiérrez M. Classification of anemia for gastroenterologist. *World J Gastroenterol.* 2.009; 15:4627-37.
21. Semeza G. Regulation of oxygen homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Physiology* 2.009;24:97-106.
22. Lazarowski A. Repasemos el metabolismo del hierro (parte I) XX Congreso Argentino de hematología. Programa de Educación. 2.011,15:49-68.
23. Donato H, Rosso A, Buys C, Rossi N, Rapatti C y Matus M. Anemia ferropénica. Normas de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Ped.* 2.001; 99:162-7.
24. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2.008; 112: 219-30.
25. Rodríguez R. Anemia y rendimiento físico. *Rev Awgla* 2.007; 3:70-4.
26. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *Am J Clin Nutr* 1.989;49:140-4.
27. Dunn L, Rahmanto Y and Richardson D. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in Cell Biology* 2.007; 17:93-100.
28. Molero León S. Mecanismo de absorción de hierro: estado actual. *Rev Awgla* 2.007;3:10-3.
29. He QY and Mason AB. (2.002) Molecular aspects of release of iron from transferrin, in *Molecular and Cellular Iron Transport* (ed. D.M. Templeton), Marcel Dekker, New York and Basel: 95-124.

30. Madrazo González Z, García Barrasa A y Refecas Renal A. Anemia, Hierro, Transfusión y alternativas terapéuticas. Revisión desde una perspectiva quirúrgica. *Cir Esp*. 2.010; 88:358-68.
31. Ganz T. Molecular Control of Iron Transport. *J Am Soc Nephrol* 2.007;18: 394-400.
32. Bergamaschi G, Marcopoulus K, Albertini R, Di Sabatino A, Biaggi F, Ciccocioppo R, Arbustini E and Corazza G. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2.008;93:1.785-9.
33. Wilkins S, Frazer D, Millard K, McLaren G and Anderson G. Iron metabolism in the hemoglobin-deficit mouse: correlation of diferric transferrin with hepcidin expression. *Blood* 2.006;107:1.659-64.
34. Goddard A, James M, McIntyre A, Scout B: British society of gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Good* 2.011; 60: 1.309- 16.
35. Heath C, Strauss M, Castle W. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia: (The parenteral administration of iron). *J Clin Invest* 1.932;11:1.293-312.
36. Chandler G, Harchowal J, Macdougall I. Intravenous iron sucrosa: Establishing a safe dose. *Am J Kid Dis* 2.001;96:63-6.
37. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Design, Development and Therapy* 2.011;5:51-60.
38. Hudson J and Comstock T. Considerations for optimal iron use for anemia due to chronic kidney disease. *Clin Ther* 2.001; 23: 1.637-71.
39. Borbolla J, Cicero R, Dibildox M, Sotres R et al. Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Rev Mex Pediatr* 2.000; 67: 63-7.

- 40.Reynoso-Gómez E, Salinas-Rojas V y Lazo-Langner A. Eficacia y seguridad de la infusión total de hierro en el tratamiento de la anemia ferropriva en adultos no gestantes. Rev Invest Clin 2.002;54:12-20.
- 41.Mearin F, Balboa A, Castells A, Domínguez E, Esteve M, García-Erce J, Perez Gisbert J et al. Anemia Ferropénica y uso de hierro endovenoso en patología digestiva. Gastroenterol Hepatol 2.010;33 :605-13.
- 42.Abello V, Solano M, Ramírez C, Sanabria A. Hierro sacarato endovenoso para el tratamiento de anemia ferropénica en adultos intolerantes al hierro oral. Acta Med Colomb 2.004; 29:322-7.
- 43.Lyn P. Restless Legs Síndrome: Pathophysiology and the Role of Iron and Folate. Altern Med Rev 2.007;12:101-12.
- 44.Crichton R, Danielson B, Geisser P. 2.006. Iron Therapy with special emphasis on intravenous administration. (3ª Ed. Bremen). Iron therapy and oxidative stress; 40-55.
- 45.Abello V. Anemia Ferropriva: Manejo con hierro parenteral. Rev Awgla 2.007; 1:56-7.
- 46.Nucifora E. Manejo de hierro endovenoso: indicaciones, administración, complicaciones. Rev de la Sociedad Argentina de Hematología 2.011; 15:82-7.
- 47.Fielding J. Does sarcoma occur in man after intramuscular iron? Scand J Haematol Suppl 1.977 ; 32 :100-4.
- 48.Bailie G, Lane P, Clark J, Stang P, Lane C. Safety surveillance of intravenous iron preparation-relative rates of hipersensitivity reactions reported in the USA. J Am Soc Nephrol 2.003;14:458A.
- 49.Perewunyk G, Huch R, Huch A, Breyman C. Parenteral iron therapy in obstetric: 8 years experience with iron-sucrosa complex. Br Tour Nutr 2.002; 88:3-10.

50. Ortiz Serrano R. Anemia Severa de Origen Ginecológico: Pautas de Manejo. *Rev Awgla* 2.007; 1:25-7.
51. Nissim J. Intravenous administration of iron. *Lancet* 1.947; 28:49-51.
52. Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M and Schaefer R. A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer[®]) vs iron gluconate (Ferrlecit[®]) in haemodialysis patients treated with rHuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 2.001;16:1.239-44.
53. Gisbert J, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle J, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: Hematological response and quality of life improvement. *Imflam Bowel Dis* 2.009;15:1.485-91.
54. Lyseng-Williamson K, Keating G. Ferric carboximaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2.009; 69:739-56.
55. Martini A, Ravelli A, Di Fuccia G et al. Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1.994 ;344 :1.052-4.
56. Breyman Ch, Major A, Richter Ch, et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia : a pilot study . *J Perinat Med* 1.995 ;23 :89-98.
57. Macdougall I. Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. *Kidney Int* 1.999;55 (suppl 69):61-6.
58. Oppenheimer S. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2.001; 131: 616-33.
59. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr* 2.011; 141: 740-6.

- 60.Chang S, Wang L, Wang Y, Brouwer ID, Kok FJ, Lozoff B, Chen C. Iron-deficiency anaemia in infancy and social emotional development in preschool-aged Chinese children. *Pediatric* 2.011;127:927-33.
- 61.Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Robot B, Escribano J, Arijia V. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev* 2.011; 87:165-9.
- 62.Muñoz C, Ríos E, Olivos J, Brunser O, Olivares M. Iron, copper and immunocompetence. *Br J Nutr* 2.007, 98 (suppl1):24-8.
- 63.Wintergerst E,Maggini S, Hornig D. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2.007;51:301-23.
- 64.Cunningham-Rundles S, McNeeley D, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2.005;115:1.119-28.
- 65.Ahluwalia N, Sun J, Krause D, Mastro A, Handte G. Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. *Am J Clin Nutr.* 2.004;79:516-21.
- 66.Rivera M, De Souza A, Araujo-Jorge T, De Castro SL, Vanderpas J. Trace elements, innate immune response and parasites. *Clin Chem Lab Med* 2.003 ;41 :1.002-5.
- 67.Lönnerdal B. Nutritional roles of lactoferrin. *Curr Opin Clin Metab Care* 2.009; 12:293-7.
- 68.Madan N, Rusia U, Sikka M, Sharma S, Shankar N. Developmental and neurophysiologic deficits in iron deficiency in children. *Indian J Pedatric* 2.011;78:58-64.
- 69.Rubio Terres C Diseño Estadístico de ensayos clínico. *Med Clin* 1.996;107:303-9.

70. Formiga N, Prieto M, Medus S. Vulnerabilidad, accesibilidad y calidad de vida. Los adultos mayores en la ciudad de Bahía Blanca. <http://www.gesig-proeg.com.ar> ISSN 1.852-8.031. Fecha de acceso :14 de agosto de 2.012.
71. Prieto MB. Fragmentación socio-territorial y calidad de vida urbana en Bahía Blanca. http://www.fuentesmemoria.fahce.unlp.edu.ar/art_revistas/pr_3.746.pdf. Fecha de acceso: 14 de agosto de 2.012.
72. Plan de salud 2.007-2.011 Municipalidad de Bahía Blanca. www.bahiablanca.gov.ar/salud/doc/plandesalud_2.007-2.011.pdf. Fecha de acceso: 14 de agosto de 2.012.
73. Recchi E. Bahía Blanca: Su historia en historias. 2.000:21-51.
74. Arosio P, Pizzocolo G, Iacobello C, Ghielmi S, Albertini A. Ferritina: biochimica e metodi di determinazione. The Ligand Quarterly 1982,1:42-9.
75. Revenant M. "Sandwich" Enzyme Immunoassay for Serum Ferritin with Polipropilene test Tubes as the Solid Phase. Clin Chem 1.983, 29:681-3.
76. Dixon K. Routine clinical measurements of transferrin in human serum. Ann Clin Biochem 1.973,10:127.
77. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. Clin Chem 1.997; 43: 1.641-6.
78. Rodríguez Molina J, Sequí Navarro J, Villar Guimerans L y el Grupo de Trabajo de Inmunoquímica. Análisis de parámetros inmunoquímicos y paraproteínas. Informe del III Taller de Inmunoquímica de la Sociedad Española de Inmunología. Inmunología 2.006; 25: 57-66.
79. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze M, Nusslé D et al. Antigliadin and antientomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child 1.991,66:941-7.

80. Grodzinsky E, Jansson G, Skogh T, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr* 1.995, 84:294-8.
81. Temes JL, Díaz JL y Parra B. *Coste por proceso hospitalario*. Interamericana McGraw-Hill; 1.994.
82. Di Rienzo J, Casanoves F, Balzarini M, Gonzalez L, Tablada M, Robledo C. *InfoStat versión 2.011*. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
83. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journal. *N Eng J Med* 1.991;324:424-6
84. Larregina NA, Reimer E, Suldrup N, Sebastián L, Zavatti J, Polini NN. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2.004; 38:465-9.
85. Prieto M. Fragmentación socio-territorial y Calidad de vida urbana en Bahía Blanca. *Geograficando* 2.008; 4:193-214.
86. Beris P, Muñoz M, García-Erce J, Thomas D, Maniatis A and Van der Linden P. Perioperative anaemia management: Consensus Statement on the role of intravenous iron *Br J Anaesth* 2.008;100:599-604.
87. Donato H, Rapetti M, Morán L y Cavo M. Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2.007;105: 491-7.

ANEXO I

PROVINCIA DE BUENOS AIRES
MINISTERIO DE SALUD

ENCUESTA SOCIAL UNICA

Causa del estudio social

A) IDENTIFICACION:		1) Fecha:		
		Día	Mes	Año
2) Apellido y nombre:		3) H. C. N°:		
4) Domicilio: Calle:		N°:		Tel.:
Localidad:		Partido:		Provincia:
Antigüedad de residencia en el mismo:		Procedencia:		
5) Lugar y fecha de nacimiento:				
Nacionalidad:				
6) Año de ingreso al país:		7) Radicación legalizada:		8) L. C. <input type="checkbox"/> L. E. <input type="checkbox"/> C. I. <input type="checkbox"/>
		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> En tr. <input type="checkbox"/>		D. U. <input type="checkbox"/> N°
9) Estado civil:		10) Nivel educacional: Analfabeto <input type="checkbox"/>		
		Alfabeto <input type="checkbox"/> Prim <input type="checkbox"/> Sec. <input type="checkbox"/> Üniver. <input type="checkbox"/>		
11) Profesión u oficio:		12) Ocupación actual:		
Lugar de trabajo:		Domicilio:		Horario:
13) Ingreso: Mensual		14) Pensionado <input type="checkbox"/> Jubil. <input type="checkbox"/>		Ingreso:
Jornal		Afiliado N°		
15) Obra social o mutual:		Cuenta con servicio médico:		
Afiliado N°		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
16) Motivos que dificultaron su utilización:				
B) VIVIENDA:				
17) Urbana <input type="checkbox"/>		18) Propia <input type="checkbox"/>		19) Independiente <input type="checkbox"/>
Rural <input type="checkbox"/>		Alquil. <input type="checkbox"/>		Compartida <input type="checkbox"/>
		Amarl. <input type="checkbox"/>		20) Material de Construcción:
		Cedida <input type="checkbox"/>		21) Estado de conservación
22) N° de dormitorios:		23) Ventilación:		B <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
		B <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		24) Iluminación:
				B <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
				25) Aseo y orden:
				B <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
26) Dormitorio del paciente:			27) Cama del paciente:	
Individ. <input type="checkbox"/> Compartida <input type="checkbox"/>			Individ. <input type="checkbox"/> Compartida <input type="checkbox"/>	
Edad			Edad	
Con: Sexo			Con: Sexo	
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
28) Servicios Sanitarios y Otros:				
Provisión Agua:				
Corriente <input type="checkbox"/>				
Inodoro <input type="checkbox"/> Molar <input type="checkbox"/>				
Letrina <input type="checkbox"/> Desagües: Cloaca <input type="checkbox"/> Bomba <input type="checkbox"/> Grifo público <input type="checkbox"/>				
Ducha <input type="checkbox"/> Bañera <input type="checkbox"/> Lavatorio <input type="checkbox"/> Pozo negro <input type="checkbox"/> Cámara séptica <input type="checkbox"/>				
Grifo <input type="checkbox"/> Cocina <input type="checkbox"/> Heladera <input type="checkbox"/>				

Ferm. 70

C) COMPOSICION DEL GRUPO FAMILIAR Y COHABITANTES:

Nº	29) Apellido y nombre	30) Vínculo	31) Edad	32) Nacionalidad	33) E. Civil	34) N. Educac.	35) Ocupación	36) Ingresos	37) Ahorros

D) ASPECTO MEDICO:

Nº	38) Salud	39) Enfermedad que padece	40) Lugar de atención	41) Mutual

E) OBSERVACIONES:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

F) DIAGNOSTICO SOCIAL

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

G) SOCIALTERAPIA:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

H) Firma y aclaración de firma del Trabajador Social actuante:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio:

“EVALUACIÓN DEL HIERRO ENDOVENOSO COMO TERAPÉUTICA DE LA ANEMIA FERROPÉNICA MODERADA/SEVERA”

Nombre y Apellido del paciente:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Dirección:

Teléfono:

DNI:

1.- Propuesta del ensayo: evaluar la eficacia y seguridad del hierro sacarato endovenoso como tratamiento de los casos graves de anemia ferropénica. Se sabe que hay otras formas de administración de hierro con una respuesta terapéutica mas lenta, y que las transfusiones de glóbulos rojos corrigen rápidamente los síntomas de anemia no exentas de complicaciones. Por esto se prueba una vía de administración rápida.

2.-Procedimiento: se administrará hierro sacarato endovenoso (Venofer ®), diluído en solución salina, en infusión de 30 minutos, por lo que usted deberá concurrir al centro donde se atiende en forma periódica. La provisión de droga para su tratamiento se le entregará en forma gratuita, así como los análisis de sangre que se le realicen.

En este protocolo hay un cuadernillo que su médico le entregará informándolo sobre las características del trabajo clínico y sus derechos.

Este protocolo fue revisado y aprobado para su realización por los comités de ética y docencia de los centros dónde se realiza.

3.-Aceptación: la aceptación para participar en este protocolo por parte del paciente es voluntaria, la no aceptación no traerá ningún perjuicio para el paciente que podrá recibir el tratamiento convencional para esta entidad. Si el paciente una vez que esté participando del protocolo quisiera abandonarlo

lo puede hacer en el momento en que disponga sin ningún perjuicio o penalidad.

Habiendo leído y comprendido los puntos arriba mencionados doy mi consentimiento a la Dra. Alejandra Larregina para que me incluya en el estudio, el cual será conducido de acuerdo con los principios desarrollados en la Declaración de Helsinki.

Firma, aclaración y número de documento.

ANEXO III

Parámetros de Seguridad

Fenómeno indeseado (FI)

Es cualquier cambio adverso, nocivo o patológico, en comparación con el estado previo, que tiene lugar durante un estudio (o tratamiento) tanto si se considera relacionado como no con el medicamento o con el placebo. Esto incluye fases de estudio sin medicación, tales como placebo, de depuración, o de seguimiento. Todos los FI deben documentarse independientemente de la relación causal, debe hacerse en una hoja con parámetros de seguridad, los datos no anotados correctamente comprometen el análisis.

La determinación de la gravedad e intensidad la debe llevar a cabo el investigador considerando las siguientes definiciones:

Gravedad: es mortal o pone en peligro la vida, provoca lesiones u obliga a hospitalizar al paciente, o a prolongar el tiempo de internación, las anomalías congénitas se consideran siempre graves.

No graves: los que no cumplen con lo anterior.

Efectos esperados (conocidos): son los que se encuentran en la información del medicamento, independientemente de su causalidad.

Efectos inesperados (desconocidos) cuando no está en el grupo anterior.

Intensidad: todos los fenómenos indeseados deben valorarse de acuerdo a:

- ✚ Leve: no afecta la actividad diaria.
- ✚ Moderada: cuando afecta las actividades diarias.
- ✚ Severo: cuando no puede realizar las actividades diarias.

Se debe mencionar que un fenómeno indeseado severo no necesita ser de naturaleza grave y que un fenómeno indeseado grave no necesita, por definición, ser severo: independientemente de su intensidad, todos los fenómenos indeseados graves deben informarse como está descrito.

Desenlace: debe declararse el desenlace de cada FI según la siguiente clasificación:

- ✚ Completamente recuperado
- ✚ Aun no completamente recuperado
- ✚ Empeoramiento
- ✚ Lesiones permanentes
- ✚ Fallecimiento
- ✚ Persiste
- ✚ Desconocido

Causalidad: la evaluación de la existencia de una posible correlación causal entre la medicación relevante y un FI debe ser llevado a cabo aparte por el investigador, usando la siguiente calificación:

- ✚ No valorable
- ✚ Sin relación
- ✚ Improbable
- ✚ Posible
- ✚ Probable
- ✚ Muy probable

Durante la evaluación deben considerarse los siguientes puntos:

¿Existe una correlación temporal comprensible entre la administración de la medicación relevante y la aparición del FI?

¿Existía el FI antes del tratamiento y con la medicación no tuvo lugar un empeoramiento?

Se deben describir las reacciones que tienen lugar después de reducir la dosis o de interrumpir la administración y luego de volver a administrarla.

¿Se atribuye el FI a otra causa que lo explica razonablemente?

¿Se conoce ya el FI para el medicamento correspondiente (prospecto adjunto)? ¿Puede explicarse en base al mecanismo de acción del medicamento? ¿Puede atribuirse el FI a la medicación concomitante?

¿Qué interacciones deben tenerse en cuenta?

ANEXO IV



COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA

Fecha de registro CCIS: 17/09/10. Nro de registro: 017/2010.

Folio: 54. Libro Actas: N° 1

Hospital Municipal de Agudos "Dr. L. Lucero"

Fax: 0291-4598484 -interno 2381

E-mail: bioetica@hmabb.gov.ar

Estomba 968 - (8000) BAHIA BLANCA

Bahía Blanca, 29 de Diciembre de 2008

Investigador Principal

Dra. Alejandra Larregina

S/D

Ref: "Evaluación del hierro endovenoso como terapéutica de la anemia ferropénica moderada/severa"

Los integrantes del Comité Institucional de Bioética en sesión ordinaria han tomado conocimiento y analizaron el proyecto enviado.

Siendo que los fundamentos del proyecto expresan en forma clara los objetivos del trabajo, manteniendo la confidencialidad de los datos obtenidos, con el voto unánime de los integrantes presentes se aprueba el documento analizado por cumplir con los principios Bioéticos sustentados por este Comité Institucional de Bioética.

Asimismo solicitamos que el Investigador Principal notifique al Comité Institucional de Bioética, todas las novedades referidas al Proyecto de Investigación

Atentamente

Lic. ANALÍA OCAMPO
M.P. 887
SUBCOORDINADORA
COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA
HOSPITAL MUNICIPAL de AGUDOS "Dr. L. LUCERO"

Nota: Los Códigos Nacionales e Internacionales en los que se basa el accionar de este Comité Institucional de Bioética son:

- Código de Nuremberg.
- Guías Éticas Internacionales para la Investigación médica en seres humanos (CIOMS).
- Declaración de Helsinki y sus modificaciones.
- Precepto de Buenas Prácticas Clínicas en la investigación médica (GPC).



COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA

Fecha de registro CCIS: 17/09/10. Nro de registro: 017/2010.

Folio: 54. Libro Actas: Nº 1

Hospital Municipal de Agudos "Dr. L. Lucero"

Fax: 0291-4598484 -interno 2381

E-mail: bioetica@hmabb.gov.ar

Estomba 968 - (8000) BAHIA BLANCA

- Declaración de Lisboa-Derecho de los pacientes.
- Disposición 6677/10 del ANMAT.
- Disposiciones reglamentarias de la CCIS
- Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO 1997).
- Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (UNESCO 2003).
- Ley Nº 25.326 de Protección a los datos personales.
- Ley 11044 y su Decreto reglamentario 3.385 (Provincia de Buenos Aires).
- Dictamen 046/2011 de la CCIS sobre investigación con muestras biológicas.

**COMITE INSTITUCIONAL
DE BIOETICA**
HOSPITAL MUNICIPAL DE AGUDOS "DR. L. LUCERO"