

Concentraciones séricas de ferritina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y anemia

Dalila Huerta Vargas,* Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga,* Juan Agustín Parra Rojas,**
Germáraficon Vargas Ayala***

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales causas de enfermedad renal crónica en nuestro país. Existe una prevalencia a nivel nacional de diabetes mellitus tipo 2 de 7%; de éste, alrededor de 40% presenta enfermedad renal crónica. La anemia es una consecuencia de la enfermedad renal crónica por deficiencia de eritropoyetina y se encuentra anemia normocítica-normocrómica predominante a partir del estadio 3 de la función renal. Otra causa de anemia en nuestro país es la deficiencia de hierro con prevalencia mayor a 30% y, en adultos mayores, de 50%. Muchos estudios han demostrado que la anemia incrementa el riesgo cardiovascular y el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica es eritropoyetina para alcanzar concentraciones de Hb entre 11 a 12 g/dL; sin embargo, antes de este tratamiento se recomienda dar tratamiento con hierro a pacientes con ferritina sérica menor a 100 pg/mL por lo que se diseñó este estudio.

Objetivo. Cuantificar las concentraciones de ferritina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad renal crónica en cada uno de los estadios de la función renal y establecer si existe deficiencia. *Hipótesis.* Las concentraciones de ferritina en los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica y diabetes se encuentran alteradas de acuerdo con el estadio de la función renal. *Diseño del estudio.* Transversal analítico.

Material y métodos. Se determinó una muestra de 50 pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. Se analizaron 10 pacientes, en cada estadio de la función renal de acuerdo a KDOQI. Una vez que aceptaron participar en el estudio se tomaron muestras para medición de Hb, Hto, VCM, HCM, glucosa, urea, cr y ferritina. Se registraron peso y talla de todos los pacientes y se estimó la tasa de filtrado glomerular con la fórmula de Cockcroft-Gault. *Análisis estadístico.* Se utilizó estadística descriptiva, porcentajes y promedios; las variables se analizaron con prueba de t o χ^2 de acuerdo con el tipo de variables. Se realizaron prueba de correlación y coeficiente de determinación con una significación estadística de 0.05.

Resultados. De los pacientes incluidos 27 fueron mujeres y 23 hombres con una media de edad de 55.18 años. En estadio 1, el promedio de Hb fue de 14.6 g/dL; en el estadio 2 el promedio de Hb fue de 11.3 g/dL; en estadio 3 el promedio de Hb fue de 11.11 g/dL, en estadio 4 el promedio de Hb fue de 10.29 g/dL y en estadio 5 de 8.26 g/dL, valor de $p = 0.05$. El coeficiente de correlación con nivel de significación de 0.01. Las concentraciones de ferritina se encontraron con un promedio de 155 (valor mínimo de 6 y máximo de 1 563); 30 (60%) pacientes con deficiencia de ferritina: valores menores a 100 pg/mL y una correlación con nivel de significación de 0.01.

Conclusiones. Se concluye que en los pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica se encuentra disminución de las concentraciones de ferritina, lo que puede contribuir al grado de anemia.

Palabras clave: diabetes mellitus, ferritina, anemia, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Introduction. Diabetes mellitus type 2 is a major cause of chronic kidney disease in our country. A national prevalence of type 2 diabetes mellitus 7%, and of these about 40% have chronic kidney disease. Anemia is a consequence of chronic kidney disease erythropoietin deficiency, finding a predominantly normochromic normocytic anemia from stage 3 renal function. Another cause of anemia in our country is iron deficiency finding a prevalence greater than 30% in adults 50%. Many studies have shown that anemia increases cardiovascular risk and treatment in patients with chronic kidney disease with erythropoietin to achieve Hb levels between 11 to 12 g/dL, however, before this treatment is recommended to treatment with iron patients with serum ferritin below 100 pg/mL, so we designed this study.

Objective. Quantify ferritin levels in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in each of the stages of renal function and whether there are deficiencies. *Hypothesis.* Ferritin levels in patients with anemia secondary to chronic kidney disease and diabetes are altered according to stage of renal function. *Study design:* Transversal analytic.

Material and methods. We determined a sample of 50 patients with diabetes and chronic kidney disease patients by analyzing 10 at each stage of renal function according to KDOQI. Once accepted to participate in the study samples were taken for measurement of Hb, Hct, MCV, MCH, glucose, urea, Cr and ferritin. Weight and height was performed in all patients and estimated glomerular filtration rate with Cockcroft-Gault formula. *Statistical analysis.* Descriptive statistics were used percentages and averages, the variables were analyzed with chi square test according to the type of variables. Test was performed and correlation coefficient of determination with a statistical significance of 0.05.

Results. Of the patients 27 were women and 23 men, average age of 55.18 years. In stage 1, the average Hb was 14.6 g/dL in stage 2, the average Hb was 11.3 g/dL, stage 3 the average Hb was 11.11 g/dL, the average stage 4 Hb was 10.29 g/dL in stage 5, 8.26 g/dL, $p < 0.05$. The correlation coefficient with significance level of 0.01. Ferritin levels were found in an average of 155 with a minimum of 6 and a maximum of 563, 30 (60%) patients with ferritin deficiency with values below 100 pg/mL with a significant correlation of 0.01.

Conclusions. We conclude that in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease is decreased ferritin levels which may contribute to the degree of anemia.

Keywords: diabetes mellitus, ferritin, anemia, chronic kidney disease.

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico, progresivo e incurable, con una frecuencia en aumento, relacionado con complicaciones agudas y crónicas que pueden llevar al paciente a la muerte.^{1,2} Es un padecimiento crónico de las células encargadas de producir insulina; en la diabetes mellitus 2 dichas células se ven alteradas, lo que resulta en dos características importantes de la enfermedad: resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, causantes de sus principales manifestaciones clínicas: poliuria, polidipsia y pérdida de peso; además de relacionarse con las implicaciones a largo plazo con complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. Lo anterior explica por qué la diabetes mellitus 2 se considera como una de las principales causas de: amputación de miembros inferiores, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y ceguera.³⁻⁵

La enfermedad renal crónica constituye una de las principales causas de muerte en el mundo industrializado y cada vez se incrementan las cifras de pacientes que ameritan tratamiento sustitutivo de la función renal debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como la dia-

betes mellitus que, de acuerdo con ENSANUT 2006, la prevalencia en nuestro país es de 7% (7.3% en mujeres y 6.5% en hombres).^{6,7} Por lo tanto se incrementa la prevalencia de enfermedad renal crónica ya que, al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hasta 13% de la población ya tiene enfermedad renal crónica.

La anemia es común en la diabetes y en la enfermedad renal crónica, contribuye grandemente al pronóstico del paciente. Estudios observacionales indican que concentraciones bajas de hemoglobina (Hb) pueden incrementar el riesgo de progresión de enfermedad renal y de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En una revisión publicada en 2009 se hizo hincapié en la prevalencia clínica, causas y consecuencia de la anemia; se comentaron los riesgos y beneficios de tratamiento; se estableció el tratamiento de la anemia basado en estudios clínicos en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica que no requieren diálisis. La NFK define anemia en enfermedad renal crónica como un nivel de Hb < 13.5 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres. Se estima que uno de cada cinco pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica estadio 3 tiene anemia y ésta empeora severamente conforme avanza los estadios de enfermedad renal crónica y en aquellos con proteinuria. Por ejemplo, en un estudio observacional prospectivo a 5 años en una clínica de diabetes en Australia la anemia se encontró en enfermedad renal temprana y la declinación de las concentraciones de Hb fue más común en aquellos con niveles altos de albuminuria.^{8,9} Esta distribución de Hb en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica es similar a aquellos sin diabetes, pero en promedio, los niveles de Hb son bajos. Por esta razón se recomienda medir creatinina sérica, albumina urinaria y estimar la tasa de filtración glomerular e identificar y cuantificar la tasa de excreción de albumina en pacientes con diabetes y anemia. La anemia en pacientes con diabetes y ERC es el resultado de uno o varios mecanismos; deficiencia de vitaminas como son folato y B₁₂ son relativamente infre-

* Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

** Médico Adscrito de Medicina Interna. Hospital General Balbuena. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

*** Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia. Dra. Dalila Huerta Vargas. Calle Azulco 18, Colonia Pedregal de Santo Domingo, Delegación Coyoacán, CP 04369, México, Distrito Federal. Correo electrónico: dahlia@hotmail.com
Recibido: 5 octubre 2011. Aceptado abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Huerta Vargas D, Hernández Arriaga NJ, Parra Rojas JA, Vargas Ayala G. Concentraciones séricas de ferritina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y anemia. *Med Int Mex* 2012;28(4):313-318.

cuentas y las guías de práctica clínica no recomiendan medir de forma rutinaria estos niveles séricos. Las principales causas de anemia en enfermedad renal crónica es deficiencia de hierro y eritropoyetina y la baja respuesta de la acción de eritropoyetina. La deficiencia de hierro en la población general es una causa común de anemia y es prevalente en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. En estos mismos pacientes la deficiencia en la alimentación, la baja absorción intestinal y hemorragia gastrointestinal puede dar como resultado anemia por deficiencia absoluta de hierro. Un análisis reciente de la NHANES IV sugiere que más de 50% con estadios de la ERC 2 a 5 tienen deficiencia de hierro absoluta o relativa. En enfermedad renal crónica ambas deficiencias, absoluta y relativa, son comunes.^{10,11} La deficiencia absoluta de hierro se define como una disminución de hierro en los tejidos por concentraciones de ferritina sérica < 100 ng/mL o una saturación de transferrina < 20%. La anemia por deficiencia funcional de hierro es definida como hierro tisular adecuado con concentraciones de ferritina > 100 ng/mL y una reducción en la saturación de hierro. Además, es más común y está fuertemente asociado con alta regulación de citocinas inflamatorias y alteraciones en la respuesta tisular de eritropoyetina, los cuales pueden inhibir el transporte de hierro desde los tejidos a los eritroblastos. Otros mecanismos implicados son el incremento en las concentraciones de citocinas inflamatorias como IL-6, la producción y secreción de hepcidina, una proteína hepática que inhibe la absorción intestinal de hierro, y alteraciones en el transporte desde el sistema reticuloendotelial a médula ósea. En suma, la eritropoyetina con transporte de hierro normal desde macrófagos de la sangre está alterada; alteración exacerbada por deficiencia relativa de hierro.¹²

Planteamiento del problema y objetivo

A escala mundial, así como en México, la diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública con prevalencia nacional de 7% de acuerdo con la encuesta ENSANUT 2006. Como se establece en la literatura 44% de estos pacientes presentará complicaciones renales y en ellos la anemia se hace evidente a partir de la etapa 3 de la función renal de acuerdo con las guías KDOQI; esto debido a la disminución en la producción de eritropoyetina renal.

En anemias por deficiencia, de acuerdo con la encuesta ENSANUT 2006, se encontró anemia por deficiencia de hierro (5.3% en hombres y 17.3% en mujeres) en la población entre 20 y 49 años; estas cifras se incrementaron

en personas de 50 años o más, en donde se encontró una prevalencia nacional de anemia de 13.9% en hombres y de 31.4% en mujeres. El objetivo de este estudio es cuantificar las concentraciones de ferritina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica (en cada uno de los estadios de la función renal) y establecer si existe deficiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, analítico, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que incluyó pacientes en los diferentes estadios de la función renal. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2010 a junio de 2011. Se realizó en el Hospital General de Ticomán y en el Hospital General de Xoco de Secretaría de Salud del Distrito Federal, previa firma de consentimiento informado del paciente. Se registraron peso y talla de todos los pacientes, se realizaron biometrías hemáticas, glucosa, urea y creatinina. Se calculó la tasa de filtrado glomerular de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault. La medición de ferritina sérica se realizó en el laboratorio AIMSA.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes sin tratamiento sustitutivo para la función renal (diálisis o hemodiálisis).
- Mayores de 18 años.
- De cualquier género.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con infección durante la recolección de la muestra.

Pacientes no incluidos:

- Pacientes que hubiesen recibido transfusiones en los tres meses previos.
- Pacientes con hemorragia.
- Pacientes en tratamiento con suplementos de hierro.
- Pacientes en tratamiento con eritropoyetina.

Análisis estadístico

Análisis de media, Correlación lineal se usa para describir la relación entre dos variables numéricas y ordinales. El cálculo de la correlación incluye un ordenamiento inicial por grado o posición de valores de cada una de

las variables, de menor a mayor. La interpretación de coeficiente de correlación oscila entre 1 y -1 indicando 1 que existe una correlación directamente proporcional y -1 una correlación inversamente proporcional. Coeficiente de determinación. Se determina por la elevación al cuadrado del coeficiente de correlación e indica que tan fuerte es la correlación. Para el análisis de los datos se utilizó en programa estadístico SPSS versión 19.

Cálculo del tamaño de la muestra

Fórmula para el cálculo de la muestra en estudios transversales

$$N = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Donde:

$Z^2 = 1.96^2$ ya que la seguridad es de 95%.

P: proporción esperada (30%) = 0.3

q = 1 - p; en este caso 1 - 0.3 = 0.97

d = magnitud de las diferencias que uno pretende probar (se estimaron las diferencias del 15%)

Sustituyendo:

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.3)(0.97)}{0.15^2} = \frac{3.84(0.291)}{0.0225} = \frac{1.117}{0.0225} = 49.6$$

N = 50

Por lo que se analizaron 50 pacientes, 10 en cada estadio de la función renal de acuerdo con las guías KDOQI.

RESULTADOS

Se estudió un total de 50 pacientes del Hospital General de Xoco, 27 mujeres (54%) y 23 hombres (46%) con edad promedio de 55.18 años (mínimo 28, máximo 76 años) como se muestra en la figura 1.

Los 50 pacientes estudiados se dividieron en 5 grupos, de 10 pacientes cada uno, de acuerdo con el estadio de la función renal en que se encontraban. De acuerdo con el estadio de la función renal se encontró que en los pacientes con estadio 1 el promedio de Hb fue de 14.6 g/dL; en el

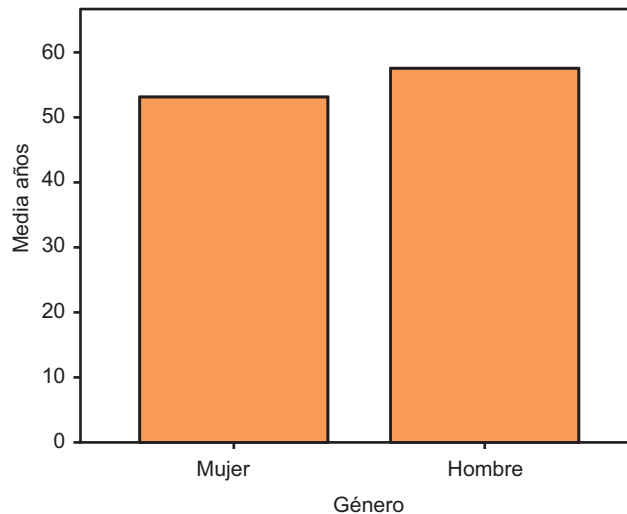


Figura 1. Promedio de edad de acuerdo con el género.

estadio 2 promedio de 11.3 g/dL; en estadio 3 promedio de 11.11 g/dL, en estadio 4 promedio de 10.29 g/dL y en estadio 5 promedio de 8.26 g/dL ($p = 0.05$). Coeficiente de correlación de -0.821, con un coeficiente de determinación de 0.674; nivel de significación 0.01 (figura 2).

Las concentraciones de ferritina tuvieron un promedio de 155 con un valor mínimo de 6 y uno máximo de 1 563. De los pacientes con deficiencia de ferritina 30 (60%) con valores menores a 100 pg/mL. La correlación de la concentración de ferritina de acuerdo con la concentración de Hb fue directamente proporcional con una correlación de Spearman de 0.297, con un coeficiente de determinación de 0.88 y nivel de significación de 0.05 (figura 3). De acuerdo con el estadio de la función renal las concentraciones de ferritina encontradas fueron: en estadio 1 un promedio de 125.20; estadio 2 de 311.55; estadio 3 de 171.90; estadio 4 de 60.60 y estadio 5 de 110.49 con una $p = 0.05$. Se encontró un coeficiente de correlación de -0.381, con un coeficiente de determinación de 0.145 y una correlación significativa de 0.01.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el proceso de transición epidemiológico en que se encuentra México las enfermedades crónicas degenerativas se han incrementado significativamente. Como se comenta en apartados anteriores la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementando pau-

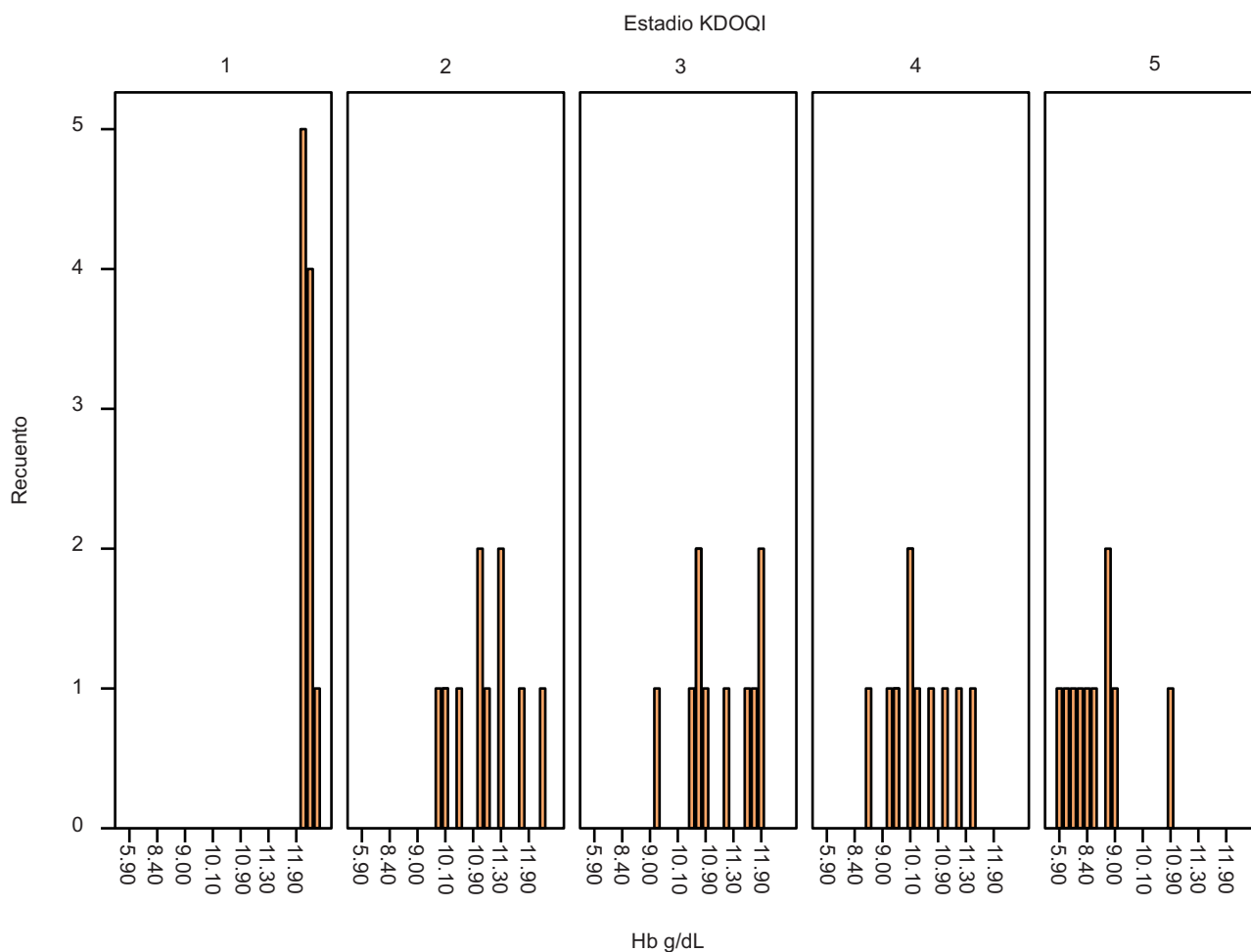


Figura 2. Concentración sérica de hemoglobina de acuerdo con el estadio de la función renal.

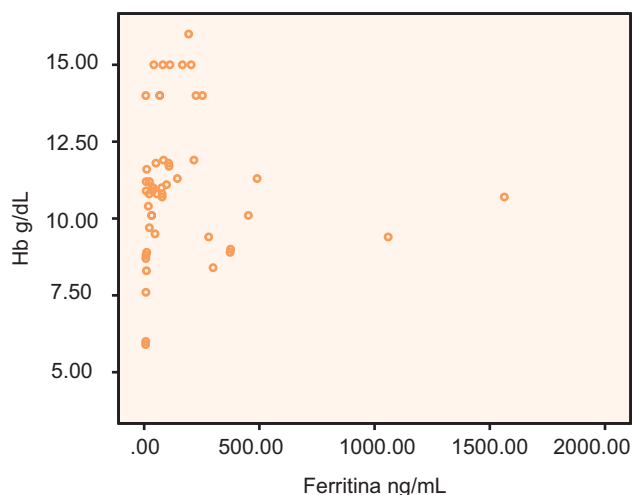


Figura 3. Correlación entre concentraciones de ferritina y hemoglobina.

latinamente por cambios en los estilos de vida como son sedentarismo y hábitos inadecuados de alimentación, agregados a los factores genéticos. La anemia, sin embargo, es una enfermedad que no se ha logrado corregir a través de los años, principalmente por deficiencias en las reservas de hierro y que se incrementa o se exagera al presentarse anemia de la enfermedad crónica.

De acuerdo con lo revisado en la literatura la anemia secundaria a enfermedad renal crónica no se debe a deficiencia de hierro sino a disminución en la síntesis de eritropoyetina por los riñones; sin embargo, para corregir esta anemia es importante determinar, antes, si existe o no deficiencia de hierro, transferrina o ferritina. Una vez corregido ese déficit se ofrece tratamiento para la anemia por deficiencia de eritropoyetina.

De ahí la importancia y trascendencia de este estudio. En la ENSANUT 2006 observamos que la anemia sigue

siendo un problema de salud pública en todos los grupos de edad, pero se observa que se incrementa en las edades extremas de la vida, niños y adultos mayores de 50 años.

En los estudios revisados se encontró que la anemia se presenta a partir del estadio 3 de la enfermedad renal crónica de acuerdo con KDOQI. En nuestros resultados se encuentra que la anemia se presenta desde el estadio 2 de la enfermedad renal crónica y se observa una relación inversamente proporcional entre estadio de la función renal y concentración de Hb, con diferencia estadísticamente significativa.

En las concentraciones de ferritina existe una diferencia estadísticamente significativa en los grupos con un intervalo de confianza de 95%. Por eso es muy importante la medición de este parámetro en nuestros pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica, independientemente del grado de anemia que presenten.

Debido a que la anemia es un factor de riesgo cardiovascular agregado a la diabetes y a la enfermedad renal crónica la corrección de aquella, de forma adecuada, puede mejorar la calidad de vida y el pronóstico de nuestros pacientes. Es importante plantearnos que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica tienen elevadas probabilidades de deficiencia de ferritina y que ésta debe corregirse antes de que la anemia se manifieste por concentraciones bajas de hemoglobina y hematocrito o por signos y síntomas.

CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados se puede concluir lo siguiente: existe un alto porcentaje de deficiencia de ferritina en nuestros pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica, independientemente del estadio de la enfermedad renal crónica en que se encuentren. El grado de anemia es directamente proporcional a los niveles de ferritina y, como se observa en la literatura, la concentración de hemoglobina es inversamente proporcional al estadio de la función renal en que se encuentran los pacientes. Por ello es importante determinar las concentraciones de ferritina en estos pacientes.

Por lo anterior se considera que este estudio tiene gran importancia y que abre la puertas a estudios posteriores

tomando en cuenta este antecedente. Se sugiere realizar perfil de hierro completo en estudios posteriores para tener una mejor evaluación de los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica.

Finalmente, considerando las tres entidades clínicas, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y anemia, es recomendable evaluar la respuesta al tratamiento con hierro vía oral o intravenoso antes de iniciar tratamiento con eritropoyetina en anemia de leve a moderada.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(1):S13-67.
2. Alpizar SM. Guía para el manejo integral del paciente diabético. 2ª ed. México: Alfil, 2007:83.
3. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
4. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes Care* 2000;49:1399-1408.
5. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S79-S83.
6. De La Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de Atención Primaria en España; Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27(3):300-312.
7. ENSANUT México 2006.
8. Toto RD. Heart disease in diabetic patients. *Semin Nephrol* 2005;25:372-378.
9. New JP, Aung T, Baker PG, Yongsheng G, Pylypczuk R, Houghton J, et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:564-569.
10. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, the CREATE Investigators. Normalization of Hb level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084.
11. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E, et al. Canadian randomized trial of Hb maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799-811.
12. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148-156.