

Depósitos óseos de hierro y aluminio en la insuficiencia renal crónica: Tratamiento con desferrioxamina

J. A. Sánchez Tomero; M. A. García, J. Rico, A. Alegre, J. Martín, J. R. Gómez y J. M. Tabernero

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

RESUMEN

Depósitos de hierro y aluminio en la insuficiencia renal crónica: tratamiento con desferrioxamina.

Debido a una liberalización de la política transfusional y al uso de hierro parenteral, un número importante de pacientes en diálisis tienen sus depósitos saturados con hierro. La utilización de desferrioxamina fue capaz de disminuir dichos depósitos condicionando además una mejoría en la anemia.

SUMMARY

Bone concentration of iron and aluminium in chronic renal failure: effect of desferrioxamine therapy.

Both liberalization in transfusional policy and use of intravenous iron have led to an increased incidence of iron overload in dialysis patients. The use of desferrioxamine was able to removed iron from bone and also to improve the anaemia.

Introducción

La génesis de la anemia renal es multifactorial y uno de los factores es el déficit de hierro. Actualmente encontramos frecuentemente pacientes con sobrecarga de hierro debido al tratamiento con hierro parenteral y a la liberalización de la política transfusional. En este trabajo evaluaremos el estado de los depósitos de hierro en un grupo de pacientes con IRC y sospecha de sobrecarga de hierro, y estudiaremos el efecto de la desferrioxamina (DFX) sobre los depósitos y la evolución de la anemia.

Material y métodos

Se estudian 14 pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) (media, 61 ± 27 meses) y edad entre veinte y setenta y un años (media, $44,07 \pm 7,71$ años). Requerían transfusiones frecuentes ($6,13 \pm 2,60$ en el año previo) y los parámetros de control del metabolismo del hierro (Fe), sideremia, capacidad de fijación de la transferrina (CFT), índice de saturación (IS) y ferritina sérica (FS) eran compatibles con sobrecarga de Fe.

Se recogieron muestras de sangre basalmente y a la seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas de tratamiento con DFX (4 g/semana infundidos en las dos últimas horas de HD durante veinticuatro semanas). La sideremia se determinó por espectrofotocolorimetría, la transferrina, por inmunodifusión radial; la hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM y CHCM, mediante un contador Coulter, y la FS, mediante Enzimo-inmunoensayo (Abbot Lab, FerrizimT^M)¹.

La biopsia ósea se obtuvo con aguja de Jamshidi en cresta iliaca, basalmente y al finalizar el tratamiento. El cilindro óseo era pesado, digerido en 1 c.c. de NO_3H al 60 % y diluido al 1/10 en agua desionizada. El Fe se determinó por espectrometría de absorción atómica (EAA) de llama (normal, 20-130 $\mu\text{g/g}$. de tejido). La determinación semicuantitativa de Fe en médula ósea se realizó sobre una extensión del cilindro teñida con azul de Prusia, estableciéndose una graduación en cruces según el porcentaje de campos visualizados a gran aumento ($\times 400$) que presentaban tinción positiva para el Fe.

La cinética se estudió en dos grupos de seis pacientes; un grupo recibió 4 g. de DFX en las dos últimas horas de la HD previa al estudio (cuarenta y ocho horas antes) y el segundo grupo no recibió DFX. La HF fue realizada con monitral y membrana de PAN, con Q_B de 250 ml/min. y PTM de 100 mmHg. Se tomaron muestras horarias del ultrafiltrado y de sangre de la línea arterial, basal y al final de cada hora para determinar Fe. El análisis estadístico de los resultados demostró que el proceso de eliminación de Fe por hemofiltración se ajustaba a una

cinética de primer orden, por lo que se calcularon los siguientes parámetros cinéticos:

a) Constante de hemofiltración (K_H) (h^{-1}):
— K_H (plasma): por regresión lineal de los datos de concentración plasmática/tiempo.

— K_H (hemofiltrado): por regresión lineal de los datos de velocidad de hemofiltración/tiempo.

b) Vida media de eliminación ($T_{1/2H}$) (h), a partir del valor de K_H :

$$T_{1/2H} = 0,693/K_H$$

c) Aclaramiento de hemofiltración (Cl_H) (ml/min.), a partir de la concentración en hemofiltrado y plasma y de la velocidad de formación del líquido hemofiltrado:

$$Cl_H = Q_B \cdot C_H/C_B$$

Donde Q_B es el flujo de sangre, C_H es la concentración en el líquido hemofiltrado y C_B es la concentración en plasma.

Método estadístico: Se calculó el valor de la tendencia central y de dispersión, empleando la media aritmética y la desviación estándar. Se comprobó el grado de ajuste de la distribución de frecuencias a una distribución normal teórica mediante el test de Lilliefors-Kolmogorov. En los casos con un buen ajuste a la distribución normal se empleó el test de Student, empleando un nivel de significación mínimo del 5 %. Se realizó un estudio de correlación lineal bivariante entre las diferentes variables, empleando el método de ajuste de mínimos cuadrados. Los test se realizaron con un paquete estadístico estándar, con un ordenador Apple IIe.

Resultados

Como se observa en la tabla I, los enfermos presentaban una elevación de sideremia, IS, FS y Fe en hueso elevado con CFT descendida. El tratamiento con DFX produjo importantes modificaciones. La hemoglobina subió ($p < 0,02$) desde $7,5 \pm 1,05$ g. % a $8,5 \pm 1,31$ μg . %. No hubo cambios en el hematócrito. La HCM aumentó ($p < 0,0002$) desde $28,44 \pm 1,61$ pg a $31,71 \pm 2,05$ pg. La CHCM subió ($p < 0,00002$) desde $30,54 \pm 2,02$ g/dl. a $34,07 \pm 0,82$ g/dl. El VCM no se modificó.

La sideremia subió ($p < 0,03$) desde $161,85 \pm 51,83$ $\mu\text{g/dl}$. hasta $214,92 \pm 84,08$ $\mu\text{g/dl}$. La CFT descendió ($p < 0,003$) desde $246,28 \pm 59,25$ $\mu\text{g/dl}$. a $182,57 \pm 44,48$ g/dl. El IS aumentó ($p < 0,001$) desde $62,5 \pm 17,23$ % a $89,42 \pm 19,73$ %. Algunos pacientes presentaron un IS del 100 %, apareciendo Fe libre en plasma que oscilaba entre 6-170 $\mu\text{g/dl}$.

La FS inicial era 1.315 ± 873 ng/ml. (normal, 30-300 ng/ml.) y el Fe óseo determinado por EAA, de $530,48 \pm 501,5$ $\mu\text{g/g}$. de tejido. Tras el tratamiento

la FS subió de forma no significativa a $1.409,64 \pm 1.097,43$ ng/ml. Determinación del Fe óseo por EAA mostró un descenso ($p < 0,004$) desde $530,48 \pm 5.601,5$ a $265,38 \pm 1522,23$ µg/ de tejido. El Fe en médula mediante tinción de Perl's experimentó un descenso no significativo, desde $2,35 \pm 0,49$ cruces a $2,07 \pm 0,82$ cruces.

Las necesidades transfusionales no disminuyeron, precisando $6,28 \times 2,72$ transfusiones en el año previo y $5,83 \pm 3,41$ al año siguiente.

Resultados de la cinética del hierro

Los pacientes que recibieron DFX tenían inicialmente sideremias, CFT e IS superiores a los controles debido a la movilización del Fe de los depósitos hacia el plasma. El tratamiento con DFX y HF produce una pérdida de hierro en el ultrafiltrado de $4.474,16 \pm 2.1939,72$ µg., superior ($p < 0,03$) a la de los controles, que fue de $1.547,64 \pm 1.611,20$ µg. El aclaramiento de hierro por HF fue similar ($46,44 \pm 21,04$ ml/min. en el grupo tratado y $49,31/97$ ml/min. en el grupo control).

Discusión

Los niveles de Fe óseo por EAA eran superiores a los normales, lo que confirma que estos pacientes tenían un aumento del Fe óseo que debía corresponder a hierro medular. No obstante, la tinción de Perl's mostraba un Fe de $2,35 \pm 0,49$ cruces, sólo ligeramente superior a la normalidad. Existía una correlación positiva y significativa ($p < 0,007$) entre Fe óseo medido por EAA y por tinción. Por lo tanto, ambos parámetros pueden reflejar la situación de los depósitos óseos de Fe en la IRC.

No había correlación entre sideremia y Fe óseo medido por EAA o por tinción, lo que indica poca sensibilidad de la sideremia para evaluar los depósitos óseos de Fe en la IRC, hecho previamente descrito^{3, 4}. La CFT es un mal parámetro para medir los depósitos de Fe en la IRC, como ya ha sido

descrito^{4, 5}. El IS se correlacionó positivamente con el Fe óseo por EAA ($p < 0,02$) y el número de transfusiones ($p < 0,008$), por lo que el IS puede indicar sobrecarga de hierro, aunque su comportamiento es variable y la relación se pierde cuando el IS es inferior al 20 %⁶.

La FS no se correlacionaba con el Fe óseo, medido por EAA o por tinción, lo que podría indicar que la FS no mide adecuadamente el depósito de Fe óseo en la IRC. Pueden discrepar FS y Fe óseo cuando éste es bajo⁷; sin embargo, nuestros pacientes tenían aumentado el Fe óseo, por lo que incluso con depósito elevado la correlación no es buena, resultado similar al de otros autores^{2, 8, 9}. Probablemente la FS sea un buen parámetro para evaluar los depósitos globales de Fe y el hígado sea el órgano que mejor los presente en la IRC⁸. La FS sería mejor índice de Fe hepático que de Fe medular en la IRC. La FS mediría mejor los depósitos globales de Fe, como se desprendería de la correlación existente entre FS y número de transfusiones en el año previo ($p < 0,009$), y, por tanto, la sobrecarga de Fe por esa vía, resultado previamente descrito^{3, 6}.

Se administraron 4 g. de DFX a la semana, ya que se ha demostrado que una dosis superior no produce mayor eliminación de Fe, tanto en HD como en HF¹⁰. La sideremia subió ($p < 0,03$) con respecto a los niveles basales, lo que indica que la DFX movilizaba Fe de los depósitos y que éste era eliminado con la diálisis. El aumento de la sideremia saturaba la transferrina hasta un valor del $89,42 \pm 19,73$ %, saturación que en algunos casos era total, apareciendo Fe libre en el plasma. Después del tratamiento la sideremia se correlacionaba positivamente con el Fe óseo, medido por EAA ($p < 0,005$) o por tinción ($p < 0,01$), lo que indica que la DFX moviliza de forma efectiva el Fe óseo. Un IS elevado al final del tratamiento podría indicar el balance entre movilización y eliminación y mostraría que la eliminación no ha logrado todavía compensar la salida de Fe de los depósitos y que se debe continuar el tratamiento.

El Fe movilizado se pierde en parte durante la diá-

Tabla I

	Pre-DFX	Post-DFX	
Hb g. %	$7,50 \pm 0,29$	$8,50 \pm 0,35$	$p < 0,02$
HCM pg.	$28,44 \pm 0,43$	$31,71 \pm 0,54$	$p < 0,0002$
CHCM g/dl.	$30,54 \pm ,54$	$34,07 \pm 0,22$	$p > 0,00002$
Fe µg/dl.	$161,85 \pm 13,85$	$214,00 \pm 22,47$	$p < 0,03$
CFT µg/dl.	$246,28 \pm 15,83$	$182,57 \pm 11,88$	$p < 0,003$
IS %	$62,50 \pm 4,60$	$89,42 \pm 5,27$	$p < 0,001$
FeO µg/g. Tj	$530,48 \pm 134,04$	$265,38 \pm 40,68$	$p < 0,04$
FS ng/ml.	$1.315,00 \pm 233,5$	$1.409,00 \pm 293,3$	NS
FeTi	$2,35 \pm 0,13$	$2,07 \pm 0,22$	NS
Trf.	$6,28 \pm 0,72$	$5,85 \pm 0,91$	NS

lisis, dirigiéndose posiblemente el resto hacia el hígado y otros órganos. La redistribución de Fe podría explicar la evolución de la FS. Durante el estudio se produjo en nuestra unidad un brote de hepatitis no-A no-B, aumentando las transaminasas e algunos pacientes tratados con DFX. Este brote de hepatitis podría haber condicionado el aumento de la FS en alguno de los pacientes².

La DFX disminuyó ($p < 0,04$) el Fe óseo medido por EAA, pero no el medido mediante la tinción de Perl's; sin embargo, existía una correlación significativa entre ambos parámetros, tanto pre ($p < 0,007$) como post-DFX ($p < 0,02$). Debido a la existencia en la IRC de zonas de mielofibrosis, por el hiperparatiroidismo secundario, el método de Perl's puede reflejar menos adecuadamente los niveles de Fe en hueso que la determinación cuantitativa^{7, 8}. La determinación del Fe óseo por EAA es un método objetivo y fiable de medida del nivel de los depósitos óseos de Fe, como también han afirmado otros autores². La FS y el Fe óseo tuvieron un comportamiento diferente tras la DFX, lo que indica que la DFX moviliza adecuadamente el Fe medular, pero que posiblemente los depósitos corporales globales no disminuyeron significativamente.

El tratamiento con DFX produjo una mejoría de la anemia, como se aprecia por el aumento significativo de hemoglobina, HCM y CHCM. Es preciso ser cauteloso con este resultado, debido a que la DFX moviliza simultáneamente aluminio y este metal puede actuar desfavorablemente en la evolución de la anemia renal¹¹. En estos mismos pacientes se demostró que el contenido de aluminio en hueso estaba elevado, a pesar de tener unos niveles plasmáticos normales y que la DFX disminuía significativamente los niveles de aluminio óseo¹².

La administración de DFX produce una eliminación de Fe de 4 mg. por sesión de HF con membrana de PAN, mientras que en los controles era de 1,5 mg., pérdidas que son inferiores a las encontradas por otros autores¹³. El aclaramiento de Fe por HF era similar en pacientes que recibían DFX ($46,44 \pm 21,04$ ml/min.) y en los controles ($49,31 \pm 36,97$ ml/min.), resultados similares a los de Rembold¹⁴ e inferiores a los de Baldamus¹⁵, que obtiene un aclaramiento de 105 ± 21 ml/min. El aclaramiento similar entre tratados y no tratados puede explicarse porque la cuantía de la pérdida es proporcional al nivel de Fe circulante, que a su vez depende, al dar la DFX, del nivel de los depósitos. La cinética del Fe es diferente a la del aluminio, debido a que la fracción de Fe libre en plasma es en condiciones normales nula, mientras que el aluminio se encuentra en un 20-30 % libre y la DFX au-

menta la fracción ultrafiltrable y, por tanto, el aclaramiento por HF.

En resumen, la DFX produce una movilización significativa del Fe de los depósitos, objetivándose una disminución del Fe óseo. Parte del Fe movilizado se elimina a través de la membrana de PAN. La FS permanece elevada al final del tratamiento, lo que nos hace suponer que la pérdida no haya sido suficiente y que se haya producido una redistribución del FE movilizado.

Bibliografía

1. Miles LEM, Lipschit DA, Bieber CP y Cook JD: Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Analytical Biochem* 61: 209-229, 1974.
2. Van de Vyver FL: Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 26:45-458, 1984.
3. Marco-Franco JE, Alarcón A, Morey A, Piza C, Bestard J, Mairata S, Galmes A y Dalmau M: Serum ferritin in haemodialysis. *Nephron* 32:57-59, 1982.
4. Fong TP, Smith EC, Thomas W y Westerman MP: Diagnostic significance of bone marrow biopsy in chronic renal disease. *Nephron* 12:81-83, 1974.
5. Muller-Wiefel DE: The assessment of iron stores in children on regular dialysis treatment. *Contr Nephrol* 38:141-152, 1984.
6. Moreb J, Popovtzer MM, Friedlaender MM, Konijn AM y Hershko C: Evaluation of iron status in patients on chronic hemodialysis: Relative usefulness of bone marrow hemosiderin, serum ferritin, transferrin saturation, mean corpuscular volume and red cell protoporphyrin. *Nephron* 35: 196-200, 1983.
7. Van de Vyver FL: Patterns of iron storage in patients with severe renal failure. *Contr Nephrol* 38:153-166, 1984.
8. Ali M, Fayemi AO, Rigolosi R, Frascino J, Marsden T y Malcolm D: Hemosiderosis in hemodialysis patients. An autopsy study of 50 cases. *JAMA* 244:343-345, 1980.
9. Tabernero JM, Rodríguez JL, Sánchez Martín S, Macías JF, Rodríguez J, Bondía A y De Castro S: Estudio de los depósitos de hierro en la insuficiencia renal crónica. *Rev Clín Esp* 147:159-162, 1977.
10. Ciancioni C, Poignet JL, Naret C, Delons S, Mauras Y, Allain P y Man NK: Concomitant removal of aluminium and iron by haemodialysis and haemofiltration after desferrioxamine intravenous infusion. *Proc EDTA-ERA* 21: 469-473, 1984.
11. Elliot HL, Dryburg F, Fell GS, Sabet S y MacDougal AI: Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br Med J* 1:1101-1103, 1978.
12. Sánchez Tomero JA, Martín J, Gómez JR y Tabernero JM: Depósitos óseos de aluminio en la IRC y tratamiento con desferrioxamina (en prensa).
13. McGonigle RJS, Keogh AM, Weston MJ, Parsons V y Crofts MAJ: Iron status in chronic hemodialysis patients. Treatment of transfusional iron overload with desferrioxamine. *Dialysis and Transplantation* 13:214-219, 1984.
14. Rembold CM, Krumlovsky FA, Roxe DM, Fitzsimmons E y Del Greco F: Treatment of hemodialysis hemosiderosis with desferrioxamine. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28:621-626, 1982.
15. Baldamus CA, Schmidt H, Scheuermann EH, Werner E, Kaltwasser JP y Schoeppe W: Desferrioxamine treatment for aluminium and iron overload in uraemic patients by haemodialysis as haemofiltration. *Proc EDTA-ERA* 21:382-386, 1984.