

ORIGINALES

Utilización del Gluconato Férrico intravenoso en pacientes en hemodiálisis: distribución compartimental

M. J. García Cortés, F. J. Borrego, M. C. Sánchez Perales, S. García Marcos, P. Serrano, J. Borrego, A. Liébana, P. Pérez del Barrio y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades. «Ciudad de Jaén». Jaén.

RESUMEN

La utilización de la rHuEPO en los pacientes en hemodiálisis y la disminución de transfusiones ha dado lugar a un aumento de la frecuencia de la ferropenia. Su profilaxis ha adquirido importancia, desarrollándose fórmulas que permiten predecir las necesidades de hierro. Sin embargo estas no tienen en cuenta el aprovechamiento variable del hierro administrado, lo que dificulta su dosificación.

Objetivo: Valorar el aprovechamiento del hierro intravenoso, administrado como Gluconato Férrico, analizando su distribución en los compartimentos Fe depósito y Fe hemoglobínico.

Pacientes y métodos: Un total de 49 pacientes en hemodiálisis con Ferritina < 200 ng/ml fueron tratados con hierro IV durante dos meses según el siguiente protocolo: I. Ferritina < 50 ng/ml: la dosis total de hierro fue de 1.500 mg en 24 dosis (3/sem). II. Ferritina > 50 ng/ml: la dosis final fue de 500 mg en ocho dosis (1/sem). Se determinaron: hemoglobina, IST y Ferritina. Los de hierro (DFe) se calcularon aplicando la fórmula de Cook modificado por Anastassiades:

$$DFe = 400 * (\ln(\text{Ferritina}) - \ln(50)).$$

El hierro incorporado a la Hb se obtuvo asumiendo que el incremento de 1 g de Hb requiere 150 mg de hierro. Todos los parámetros se cuantificaron al inicio y al finalizar el estudio.

Resultados: Se produjo un incremento significativo de todos los parámetros estudiados: Hb (g/dl) (de $9,51 \pm 1,54$ a $10,31 \pm 1,64$ $p < 0,001$), ferritina (ng/ml) (de $80,4 \pm 81,7$ a $223,1 \pm 104,3$ $p < 0,001$) e IST (%) (de $21,3 \pm 9,9$ a $26,2 \pm 9,0$ $p < 0,01$). Los DFe también aumentaron de forma significativa (de $17,3 \pm 462,3$ a $557,2 \pm 83,5$ $p < 0,001$).

Se administró un total de $915,8 \pm 457,4$ mg de hierro. Comprobamos la utilización de $119,6 \pm 238,7$ mg (15%) en incrementar la Hb y $574,6 \pm 507,4$ (57%) en aumentar los depósitos. El 28% restante ($221,5 \pm 423,1$ mg) no pudo ser cuantificado. Teniendo en cuenta que el estudio tuvo una duración de dos meses, esto supone una cantidad diaria de 3,69 mg de hierro, cifras que se admiten como posibles pérdidas en pacientes en hemodiálisis.

Conclusiones: Más de un 70% del hierro IV administrado como Fe-Gluconato-

Recibido: 10-IX-97
En versión definitiva: 20-II-98
Aceptado: 20-II-98

Correspondencia: Dra. M.^a José García Cortés
C/. Manuel Caballero Venzalá, 2, 6.º C
23009 Jaén

Na se aprovecha incrementando los depósitos de hierro e incorporándose a la hemoglobina.

Palabras clave: **Hierro parenteral. Anemia. Depósitos de hierro.**

PARENTERAL IRON: COMPARTIMENTAL DISTRIBUTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

Iron deficiency is the most important cause of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. In order to avoid it we need to know iron stores, iron required to achieve target hemoglobin and efficacy of iron administered.

Objective: *To assess the distribution of sodium-ferric-gluconate (Na - Fe - gluconate) given intravenously.*

Patients and methods: *Forty nine hemodialysis patients with initial serum ferritin < 200 ng/ml or transferrin saturation (TS) < 20% were treated with Na-Fe-gluconate during the period of two months. Patients with ferritin < 50 ng/ml received 1,500 mg divided in 24 IV doses, patients with ferritin > 50 received 500 mg divided in 8 doses. Hemoglobin, ferritin, TS and iron stores were measured at base line and they were revised two months later. Iron stores were estimated by the empirical formula of Cook modified by Anastasiades:*

Iron stores = 400 [Ln(ferritin i)- Ln(50)]*

Iron needed for new hemoglobin synthesis was calculated on the basis that a rise of 1 g/dl in circulating hemoglobin uses 150 mg of iron.

Results: *All the variables measured increased significantly at the end of the study. A total amount of 915.8 ± 457.4 mg of iron was administered; 119.9 ± 238.7 mg (15%) were used for hemoglobin synthesis and 574.6 ± 507.4 mg (57%) increased iron stores; 221.5 ± 423.1 mg (28%) was not accounted for. It could be due to dialyser and gastrointestinal losses characteristic of hemodialysis patients.*

Conclusion: *More than 70% of iron administered as sodium-ferric-gluconate was accounted for as increased iron stores or was used for hemoglobin synthesis.*

Key words: **Iron stores Iron supplements Anemia.**

INTRODUCCION

La utilización de Eritropoyetina (EPO) en los pacientes en hemodiálisis y la consecuente disminución del número de transfusiones ha dado lugar durante los últimos años, a un incremento en la incidencia de ferropenia en la población urémica¹⁻⁴. Esta complicación constituye la causa más frecuente de resistencia al tratamiento con EPO¹⁻⁴. Por este motivo la prevención del déficit de hierro ha adquirido gran importancia, generalizándose el aporte del mismo en los pacientes en diálisis. Su finalidad terapéutica consiste básicamente en incorporarse a la hemoglobina (Fe-hemoglobínico) y restablecer los depósitos de hierro (Fe-depósito)^{4,5}. Pero no todo el hierro que se administra se distribuye de este modo, pudiendo almacenarse en zonas no accesibles a la eritropoyesis^{4,6,7}. Por este motivo su aprovechamiento se ha descrito como variable e incompleto⁶.

El conocimiento del grado de utilización del hierro administrado facilitaría su dosificación y minimizaría los riesgos de toxicidad.

El objetivo de nuestro trabajo es valorar el aprovechamiento del hierro intravenoso, administrado como Gluconato Férrico, analizando su distribución en los compartimentos Fe-depósito y Fe-hemoglobínico. Para ello estudiamos las variaciones de los depósitos de hierro y del hierro incorporado a la hemoglobina ocasionadas por la ferroterapia en un grupo de pacientes en hemodiálisis en situación estable.

PACIENTES Y METODOS

Selección de pacientes:

Los criterios que debían cumplir los pacientes para ser incluidos en el estudio fueron los siguien-

tes: 1) Estar en programa de hemodiálisis durante un tiempo igual o superior a tres meses, 2) tener niveles de ferritina sérica < 200 ng/ml, 3) no presentar procesos inflamatorios o infecciosos, ni episodios hemorrágicos durante el mes previo y 4) no presentar hipersensibilidad conocida al Gluconato Férrico.

Métodos:

Administración del Gluconato Férrico: Todos los pacientes recibieron Gluconato Férrico durante 2 meses. La dosificación se calculó en función de la ferritina sérica:

Administramos 187 mg de hierro semanales distribuidos en tres dosis a los pacientes con ferritina < 50 ng/ml y 62,5 mg a la semana en una sola dosis si la ferritina al inicio del tratamiento era superior a 50 ng/ml. La dosis total de hierro recibido por paciente fue de 1.500 mg para los pacientes con Ferritina basal < 50 y de 500 mg para el resto de los pacientes.

El fármaco se diluyó en 200 cc de suero salino administrado en perfusión continua durante la última hora de diálisis.

Protocolo: El seguimiento fue de dos meses y todas las determinaciones se realizaron al comienzo y al finalizar el estudio. En los pacientes tratados con EPO la dosis de ésta se modificó para mantener cifras de Hemoglobina próximas a 10 g/dl.

Parámetros de Laboratorio: Se determinaron hemoglobina (Hb), Ferritina e Índice de Saturación de Transferrina (IST).

Determinación de los depósitos de hierro (DFe): La cuantificación de los depósitos de hierro se realizó aplicando la fórmula de Cook modificada por Anastassiades. En ella 400 es una variable empírica, Ln(Ferritina) es el logaritmo natural de la ferritina y 50 es el límite inferior de ferritina que permite mantener la eritropoyesis en pacientes urémicos.

$$DFe = 400 * (\ln(\text{Ferritina}) - \ln(50))^5$$

Determinación del hierro incorporado a la Hb: El hierro incorporado a la hemoglobina se obtuvo considerando que el incremento de 1 g de Hb requiere 150 mg de hierro.

$$\text{Fe-Hemoglobínico} = 150 * (\text{Hbf} - \text{Hbi})^{1,2,4}$$

Análisis estadístico: Las variables se muestran como la media aritmética ± desviación standard. Para la comparación de medias se utilizó el test de la t de Student para datos pareados. (Programa estadístico: Sigma Horus Hardware, S.A. Madrid.)

RESULTADOS

Pacientes: El estudio se realizó con un total de 49 pacientes (24 hombres y 25 mujeres) con una edad media de 54,1 ± 16,1 años y 68,3 ± 55,0 meses en hemodiálisis. 37 pacientes seguían tratamiento con EPO, 37 tenían pautado hierro oral y 5 intramuscular. La ferroterapia se suspendió antes de comenzar el estudio, pasando a utilizarse la vía IV en todos los pacientes.

Parámetros de laboratorio (Tabla I): Se produjo un incremento significativo de todos los parámetros estudiados: Hb (g/dl) (de 9,51 ± 1,54 a 10,31 ± 1,64 p < 0,001), ferritina (ng/ml) (de 80,4 ± 81,7 a 223,1 ± 104,3 p < 0,001) e IST (%) (de 21,3 ± 9,9 a 26,2 ± 9,0 p < 0,01).

Tabla I. Parámetros estudiados al inicio y al finalizar el estudio.

	Inicial	Final	Sig.
Hb (g/dl)	9,51 ± 1,54	10,31 ± 1,64	p < 0,001
Ferrit (ng/ml)	80,4 ± 81,7	223,1 ± 104,3	p < 0,001
IST (%)	21,3 ± 9,9	26,2 ± 9,0	p < 0,001
D. Fe (mg)	-17,3 ± 462,3	557,2 ± 83,5	p < 0,001

Hb: Hemoglobina. Ferrit: Ferritina. IST: Índice de Saturación de Transferrina. D. Fe: Depósito de hierro.

Depósito de Hierro (compartimento depósito) (Tabla I, fig. 1): Los DFe (mg) también aumentaron de forma significativa (de -17,3 ± 462,3 a 557,2 ± 83,5 p < 0,001). En el momento de comenzar el estudio la media de los DFe era un valor negativo (-17,3 ± 462,3), este valor indica que es necesario aportar esta cantidad de hierro (17,3 mg), antes de que se empiece a acumular como depósito. Al finalizar el estudio los depósitos habían incrementado hasta 557,2, lo que indica que fueron utilizados

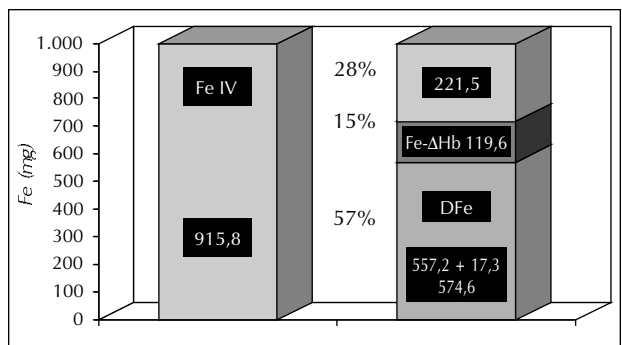


Fig. 1.—Representación gráfica del aprovechamiento del Hierro IV administrado. (DFe: Depósitos de Hierro, FeΔHb: Hierro incorporado a la hemoglobina, Fe IV: Hierro intravenoso administrado.)

574,6 mg (557,2 + 17,3) de hierro para restablecer los depósitos de hierro.

Hierro incorporado a la Hemoglobina (compartimento funcional) (fig. 1): El incremento de la hemoglobina supuso el consumo de 119,6 mg de hierro, aplicando la fórmula especificada en el apartado Material de Métodos.

Aprovechamiento del hierro administrado (fig. 1): Se aportaron un total de $915,8 \pm 457,4$ mg de hierro IV durante los dos meses, de los cuales se cuantificó la utilización de 694,2 mg (72%) en los siguientes compartimentos: 574,6 \pm 507,4 mg (57%) se almacenaron en el compartimento depósito y 119,6 \pm 238,7 mg (15%) en el compartimento hemoglobínico o funcional. Nos restan 221,5 \pm 423,1 mg de hierro (28%) que no hemos sido capaces de cuantificar.

DISCUSION

El número creciente de pacientes ferropénicos en diálisis es un hecho constatado^{1,2,8}. El déficit de hierro constituye uno de los principales factores involucrados en la patogenia de la anemia en la Insuficiencia Renal y supone, en la actualidad la causa más importante de resistencia a la EPO^{2,3,7}, con las consecuencias clínicas y económicas que conlleva. Esto ha dado lugar a que se desarrollen fórmulas^{4,5,9} y se elabora un nomograma^{4,7} que permite conocer las necesidades de hierro en función de la concentración de ferritina y de la hemoglobina que se desee obtener, con el fin de calcular el aporte y evitar así el déficit de hierro. La ferroterapia por tanto, forma parte del tratamiento habitual de los pacientes en diálisis. Si bien la vía oral es una forma segura de administrar hierro, son varios los autores que describen resultados más favorables con el hierro intravenoso^{1,2,10,11}.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vía intravenosa no garantiza el aprovechamiento total de la dosis administrada^{4,6,7}. Se considera útil o aprovechable el hierro que se incorpora a la hemoglobina (compartimento hemoglobínico) o se almacena en lugares fácilmente accesibles para la eritropoyesis (compartimento depósito) y que será liberado cuando las necesidades aumenten. Este hierro puede medirse, aunque indirectamente, utilizando fórmulas basadas en la relación de los depósitos de hierro con la ferritina^{4,5,7,9}. Pero no todo el hierro administrado se distribuye en estos compartimentos, no siendo posible la cuantificación de parte de lo administrado. Van Wyck^{4,7} estimó esta cantidad en más de un 50% para el hierro dextrano. Este podría corresponderse con pérdidas sanguíneas pequeñas pero

constantes propias de los pacientes en hemodiálisis^{4,7}. Pero el hierro también puede depositarse en tejidos inaccesibles a la eritropoyesis, aumentando el riesgo de citotoxicidad^{12,13} y ocasionando, si el depósito es excesivo, una complicación clínica ya descrita en la ferroterapia intravenosa, como es la hemosiderosis^{5,7,8}, y que ha obligado a utilizar con cautela esta vía de administración.

El conocimiento de estos hechos es pues importante para calcular la dosificación una vez valoradas las necesidades, de modo que se consigan únicamente los efectos beneficiosos de este tratamiento, evitando los indeseables.

Debido al riesgo a las reacciones anafilácticas descritas con la utilización de hierro dextrano, otras formas de hierro, entre las que se encuentra el Gluconato Férrico se han convertido en las más usuales^{10,11,14,15}. Por este motivo nos planteamos estudiar la distribución de esta sal de hierro administrada vía IV y cuantificar su aprovechamiento.

Para determinar los depósitos de hierro utilizamos la modificación de la fórmula de Cook que realizó Anastassiades⁵. En ella se asume una relación exponencial entre los depósitos de hierro y la ferritina sérica. En su fórmula original, Cook⁹, considera que en la población general, la ferritina mínima necesaria para que se lleve a cabo la eritropoyesis es 12 ng/ml. Posteriormente Van Wyck⁴ asume, que en paciente con insuficiencia renal cifras de ferritina superiores a 30 ng/ml descartan ferropenia, introduciendo cambios en la fórmula de Cook. No existe unanimidad en la literatura sobre cual es la ferritina ideal en pacientes con insuficiencia renal, pero la concentración mínima más aceptada, capaz de asegurar la eritropoyesis en esta población es de 50 ng/ml^{2,5,14,15}. Estos son los valores adoptados por Anastassiades y la modificación que incluye en la mencionada fórmula.

Nuestros resultados demuestran que más de un 70% del hierro administrado como Gluconato Férrico se utiliza, bien incrementando la Hb (15%) o restituyendo los depósitos de hierro (57%).

El hecho de que sólo un 15% fuera incorporado a la hemoglobina se justifica por tratarse de pacientes con cifras de Hb iniciales aceptables para la población en diálisis y próximas a nuestro objetivo, el cual modulamos modificando las dosis de EPO. Es decir, son pacientes en situación estable y en fase de mantenimiento con respecto al tratamiento de la anemia. Esto coincide con los resultados obtenidos por Roe y col.⁶, que concluyen que en ausencia de resistencia severa a la EPO y si se ha alcanzado el hematocrito diana, la biodisponibilidad del hierro se manifiesta principalmente con un incremento de ferritina, por el contrario, si el hematocrito es inferior

al deseado y hay EPO suficiente el aporte de hierro se manifiesta principalmente aumentando la eritropoyesis, con el consiguiente incremento de la serie roja, sin modificaciones o incluso disminución de la ferritina.

Van Wyck y col.⁴ únicamente pudieron cuantificar un 50% del hierro dextrano administrado, considerando que el resto podría estar depositado en tejidos inaccesibles para la eritropoyesis. Comparando con nuestros resultados, una mayor cantidad de Gluconato Férrico estaría disponible para ser utilizado. No obstante Van Wyck^{4,7} cuantifica los depósitos de hierro, aplicando el logaritmo decimal de la ferritina, en lugar de logaritmo natural, como originariamente describiera Cook⁹, lo cual puede infravalorar los depósitos de hierro, y explicar las diferencias con nuestros resultados. Sin embargo, posteriormente ha realizado un nuevo estudio⁶ comparando dos tipos de hierro dextrano que difieren en su peso molecular y aplicando tanto la fórmula original de Cook, como la que él describiera previamente⁴. En todos los casos y cualquiera que sea el peso molecular, la utilización del hierro dextrano no supera el 50%. Lo cual parece confirmar que el Gluconato Férrico ofrece un mayor aprovechamiento.

Un 28% del hierro que administramos (221,5 mg) no pudo ser cuantificado, teniendo en cuenta que el estudio tuvo una duración de dos meses, esta cantidad supone 3,69 mg de hierro al día, la cual puede ser atribuida a pequeñas pérdidas hemáticas que se consideran inherentes al paciente en hemodiálisis^{2,4,8}, debidas a mínimo sangrado gastrointestinal, extracciones sanguínea periódicas, restos hemáticos en líneas y dializadores... El hecho de que sólo un pequeño porcentaje no se cuantifique y este pueda justificarse por pérdidas hemáticas, nos permite deducir que el riesgo de almacenamiento en zonas no accesibles para la eritropoyesis es mínimo, con la consiguiente seguridad en su administración.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio podemos concluir que el Gluconato Férrico IV, administrado según el protocolo que hemos descrito, consigue un aprovechamiento de más de un 70% de la dosis administrada, cumpliendo con los objetivos terapéuticos con un mínimo riesgo de toxicidad. Este protocolo se basa principalmente en una dosificación del hierro IV en función de los niveles plasmáticos de ferritina. La prevención del déficit de hierro exige, por lo tanto, la monitorización estre-

cha de la ferritina sérica y la valoración de las necesidades de hierro.

BIBLIOGRAFIA

1. MacDougall I, Hutton D, Cavill I, Coles G, Williams J: Treating renal anaemia with recombinant human erythropoietin: practical guidelines and a clinical algorithm. *Br. Med. J* 300: 655-9, 1990.
2. Schaefer RM, Schaefer L: Management of iron substitution during r_HuEPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis* 3 (3): 71-75, 1992.
3. Fernández AM: Valoración actual del tratamiento con eritropoyetina en hemodiálisis, en «Eritropoyetina y anemia». Barcelona. Ed. Boehringer Mannheim. Pp. 97-127, 1992.
4. Van Wyck D, Stivelman J, Ruiz J, Kirilin L, Katz M, Ogden D. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int.* 35: 712-716, 1989.
5. Anastassiades E, Howarth D, Howarth J y cols.: Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol. Dial Transplant.* 8: 846-853, 1993.
6. Roe DJ, Harford AM, Zager PG y cols.: Iron utilization after iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia; A prospective analysis and comparison of two agents. *Am J Kidney Dis* 28 (6): 855-860, 1996.
7. Van Wyck D: Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during Erythropoietin replacement therapy: strategies for assessment and management. *Sem. Nephrology* 9 (1): 21-24, 1989.
8. Grützmacher P, Tsobanelis T, Roth P y cols.: Effect of recombinant human erythropoietin on iron balance in maintenance hemodialysis: theoretical considerations, clinical experience and consequences. *Clin. Nephrology* 38. Sup. 1: 92-97, 1992.
9. Cook J, Skikne B, Lynch S, Reusser M: Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 68.3: 726-731, 1986.
10. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A: Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: Assessments of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 57: 175-182, 1991.
11. García Cortés MJ, Sánchez Perales MC, Borrego Utiel FJ, Serrano Angeles P, Pérez del Barrio P, Liébana Cañada A, Borrego Hinojosa J, García Marcos S, Pérez Bañasco V: Estudio de la eficacia del hierro parenteral en pacientes en hemodiálisis tratados con Eritropoyetina. *Nefrología XVII*, 5: 424-429, 1997.
12. Geisser P, Baer M, Schaub E: Structure/Histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42 (II): 1439-1452, 1992.
13. Fernández Real JM: El hierro como factor de riesgo cardiovascular. Interacción con los factores de riesgo clásico. *Med. Clin. (Barc)* 105: 617-619, 1995.
14. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Sureda A, Ortuño J: Sodium ferric gluconate complex given intravenously for iron deficiency in hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 35: 87, 1991.
15. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Sureda A, Ortuño J: Intravenous Fe-Gluconate-Na for Iron-Deficient Patients on Hemodialysis. *Nephron.* 60: 121, 1992.