

¿INFLUYE LA VELOCIDAD DE PERFUSIÓN DEL HIERRO SACAROSA (VENOFER) EN LA FERROCINÉTICA EN EL PACIENTE CON IRC EN HEMODIÁLISIS?

Antonia Alfaro Cuenca^{**}, Berta Gallego Jordán^{**}, Mónica Martín Piñero^{**}, Esther Romero Espinosa^{*}, Virginia Sidrach de Cardona García^{*}

^{*}Nefroclub Carthago Fresenius Medica Care Cartagena. (Murcia).

^{**}Hospital Santa María de Rosell Cartagena. (Murcia).

INTRODUCCIÓN

La anemia es la complicación más frecuente en el paciente con insuficiencia renal crónica (1,2). Su tratamiento con estimulantes Eritropoyéticos es eficaz si existen depósitos corporales de hierro suficientes para estimular la eritropoyesis (3,4).

Las guías del tratamiento de la anemia en la IRC recomiendan mantener niveles de ferritina > 100 ng/ml y la saturación de transferrina > 20%. La administración de hierro endovenoso permite alcanzar estos niveles de forma segura y con mínimas molestias para el paciente (5,6)

Es importante evitar la sobrecarga celular de hierro (ferritina > 300 ng/ml) y déficit funcional de hierro (IST < 20%) (7,8), que puede aparecer con la administración de hierro endovenoso debido a que la demanda de hierro por la eritropoyesis es mayor que la capacidad de los tejidos de liberar bien la transferrina. Esta sobrecarga juega un papel importante en numerosos estados patológicos. Produce una variedad de efectos negativos que incluyen hemosiderosis, disfunción cardíaca y hepática, morbilidad cardiovascular e infecciones (9,10). Y el déficit funcional de hierro es la causa más común de hiporrespuesta a los factores estimulantes eritropoyéticos (11,12).

En nuestra unidad, para asegurar unos niveles adecuados de hierro en nuestros pacientes se administraba hierro gluconato (Ferrlecit®) por vía intravenosa con resultados satisfactorios.

Actualmente, este tratamiento ha sido sustituido por hierro sacarosa (Venofer®) como única presentación de hierro intravenoso en nuestro país.

Iniciamos el nuevo tratamiento realizando el reajuste de la dosis según la casa comercial, sin embargo, ésta no concreta con exactitud el tiempo que se precisa para la perfusión del mismo durante una sesión de hemodiálisis, indicando que su administración "puede realizarse durante la mitad de una sesión" (13,14).

Por tanto, diseñamos el presente estudio para establecer en nuestra unidad un procedimiento de administración del hierro Venofer® segura y eficaz.

OBJETIVOS

- Comprobar si la forma de administrar de Venofer® influye en la sobrecarga y el déficit funcional de hierro.
- Determinar la forma de administración más segura y eficaz del hierro sacarosa (Venofer®) en pacientes en hemodiálisis estables de hemoglobina y factores eritropoyéticos.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes (Criterios de inclusión)

Pacientes mayores de 18 años, con IRC en programa de hemodiálisis durante más de 6 meses, en tratamiento con 1 ampolla de Venofer® cada 15 días (100mg). Sin modificación significativa de los parámetros del hierro y niveles de hemoglobina, sin variación de dosis del factor estimulante eritropoyético (darbepoetina) y sin transfusiones sanguíneas 12 semanas antes del estudio.

Diseño del estudio

Estudio prospectivo aleatorio de 18 semanas de duración dividido en tres periodos de 6 semanas cada uno. En cada periodo se realizan tres administraciones de Venofer® (1 ampolla/15 días), utilizando en cada periodo un tiempo de infusión diferente:

– **1º periodo:** El hierro se administra durante la última hora de diálisis.

– **2º periodo:** El hierro se administra en las dos últimas horas de la sesión (indicado por la casa comercial).

– **3º periodo:** El hierro se administra durante toda la sesión.

En todos los periodos, el hierro se diluye en 100 cc de SF 0,9% y se infunde a través de la rama venosa del circuito extracorpóreo.

Se realizan controles de hierro sérico, ferritina, IST y transferrina a las 48h, 7 días y 15 días de cada una de las administraciones; y a los 7 y 15 días hemoglobina y hematocrito. Y se registran las posibles complicaciones asociadas a la administración de hierro.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa spss 11.0 para Windows (Chicago Inc). Las variables cuantitativas se expresan como media, rango y desviación estándar; y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables. Aplicando la "t" de Student para el contraste de muestras relacionadas y la prueba de Wilcoxon para muestras no relacionadas. Para muestras independientes se utiliza la U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Análisis de la muestra:

Se seleccionan un total de 30 pacientes de los cuales finalizan el estudio 19(3 éxitos, 2 transplantados, 4 ingresos, 2 transfusiones).

Todos los pacientes se dializan tres veces por semana, con un tiempo medio por sesión de 232.9±12.9 min; 17 pacientes se dializan con helixona (89.5%) y 2 con polisulfona (10.5%); el 78.9% utiliza un líquido de diálisis normal en calcio (15) y el 21.1% utiliza uno bajo en calcio (4); 15 pacientes tienen un Qd de 500 ml/min. (78.9%) y 4 tienen un Qd de 800 ml/min. (21,1%); con flujos sanguíneos medios de 321.6±28.7ml/min.

En la Tabla I se resumen las características demográficas y basales de los 19 pacientes que finalizan el estudio.

Eficacia:

En el *gráfico 1* se muestra la evolución de los niveles de hemoglobina en los distintos periodos del estudio. En la administración del hierro intravenoso durante la última hora hay un aumento de la hemoglobina (12.50±1.01) con respecto a la basal (12±0.88) con significación estadística (p 0.023). En la administración del hierro intravenoso durante las dos últimas horas y durante toda la sesión se aprecia una disminución de la hemoglobina no significativa.

En la *Tabla II* están reflejadas las transferrinas basales y finales de cada uno de los periodos sin diferencias significativas en ninguno de ellos.

En el *gráfico 2* se observa la evolución de la ferritina sérica a lo largo del estudio en los tres periodos encontrando que en el periodo I (1 hora) no hay diferencias significativas al comparar la ferritina basal (227.18 ± 82.20) con la final (228.4 ± 109.63). En el segundo periodo (2 horas) hay un aumento de ésta con significación estadística (Basal: 228.14 ± 109.63 ; final: 270.51 ± 114.41 ; $p < 0.026$); y en la administración durante toda la sesión los niveles de ferritina aumentan (323.17 ± 308.18) con respecto a los basales (270.51 ± 114.41) sin significación.

El *gráfico 3* refleja la evolución del índice de saturación de transferrina (IST) a lo largo del estudio en los tres periodos. En la administración en la última hora se produce un aumento significativo del IST (basal: 25.98 ± 6.71 ; final: 29.58 ± 6.71 ; $p < 0.038$). En el segundo periodo (2 horas) hay un descenso significativo (basal: 29.58 ± 11.58 ; final: 24.55 ± 12.56 ; $p < 0.002$). Y por último en la administración durante toda la sesión no hay cambios significativos de IST final (24.21 ± 4.81) con respecto al basal (24.55 ± 12.56).

La *Tabla III*, muestra las variaciones porcentuales de los niveles de ferritina por paciente a las 48 horas, 7 y 15 días en las tres formas de administración de Venofer®.

Cuando se realizó la comparación de los tres puntos de evaluación (48 horas, 7 y 15 días) entre el periodo 1 y 2, se encontró un aumento de los niveles de ferritina en la administración en 2 horas con significación estadística en las 48 horas y 7 días ($p < 0.018$ y 0.030 , respectivamente).

Al realizar la misma comparación para los periodos 1 y 3, también se encuentra un mayor aumento de la ferritina en la administración de Venofer® durante toda la sesión, pero en este caso, sin diferencias significativas.

Finalmente al comparar el periodo 2 con el 3 no encontramos diferencias significativas.

La variación porcentual por paciente del IST se muestra en la tabla IV.

Al realizar la comparación entre el periodo 1 y 2 en los puntos de evaluación se encuentran diferencias significativas en los 7 días ($p < 0.020$), con aumento en la variación porcentual de los niveles de IST en la administración en 1 hora, sin embargo en la administración en 2 horas esta variación es negativa. Y al comparar los periodos 1-3 y 2-3 no encontramos diferencias significativas.

La administración intravenosa de hierro sacarosa fue bien tolerada por todos los pacientes del estudio, no apreciándose efectos adversos durante las distintas formas de perfusión.

DISCUSIÓN

Una suplementación de hierro intravenoso regular en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis permite mantener buenos parámetros de ferrocínica (15) y puede aumentar la respuesta eritropoyética a la r-HUEPO, disminuyendo así los requerimientos de la dosis (16). Para ello es importante una adecuada regulación de la dosis administrada y una correcta forma de administración.

Con la utilización de Venofer® se reajustaron la dosis de nuestros pacientes según indicaciones de la casa comercial, pero a la hora de instaurar una pauta de administración intradiálisis surgieron dudas sobre la influencia del tiempo la perfusión de Venofer® en la eficacia y seguridad de tratamiento.

Sin embargo, no hemos encontrado recomendaciones concluyentes de la casa comercial Venofer®, ni estudios que comparen diferentes velocidades de perfusión intradiálisis.

En nuestro estudio, hemos encontrado diferencias en la ferrocínética dependientes del tiempo de perfusión de Venofer®.

Los niveles de hemoglobina aumentan significativamente en la administración de Venofer® en la última hora, sin embargo al administrar el hierro en dos horas (recomendado por la casa comercial) se aprecia una disminución de éstos aunque sin significación estadística. Lo mismo sucede con la administración durante toda la sesión.

Las dosis de darbepoetina de los pacientes permanecen estables a lo largo del estudio. Por tanto, la administración del hierro intravenoso en la última hora mejora los niveles de hemoglobina aunque sin disminuir las dosis de darbepoetina, probablemente debido al corto seguimiento del estudio.

Los niveles de ferritina aumentan con significación en la administración durante las dos últimas horas de sesión. Con la administración en la última hora la ferritina permanece estable. Y con la administración durante toda la sesión hay un aumento pero sin significación. Lo que nos lleva a pensar que con la administración recomendada por la casa comercial (2 horas) hay un aumento en los depósitos tisulares, además la vida media de eliminación del plasma del hierro es mayor en esta administración, ya que este aumento se mantiene a los 15 días, sin embargo en la administración en la última hora, a partir de los 7 días disminuyen los depósitos.

En la administración en dos horas, se produce un aumento de las variaciones porcentuales de los niveles de ferritina por paciente, tanto si la comparamos con la administración en una hora (con significación estadística) como durante toda la sesión (ns). Esto confirma el aumento de los depósitos tisulares en la perfusión en dos horas.

En cuanto a los niveles de IST, en la administración en la última hora mejoran significativamente, por el contrario en las dos últimas horas se produce una disminución significativa. Y en la perfusión durante toda la sesión el IST no sufre cambios con respecto al basal. Parece lógico decir que a la vista de estos resultados la administración de Venofer® en una hora mejora la biodisponibilidad del hierro, empeorando en la administración durante las dos últimas horas.

Al comparar la variación porcentual por paciente entre la administración en una hora y en dos horas encontramos diferencias significativas en los 7 días, produciéndose un aumento en los niveles del índice de saturación de transferrina del 8% en la perfusión en una hora, por el contrario en la de dos horas se produce una disminución del IST del 3%. Esto confirma la mayor biodisponibilidad de hierro con la administración en una hora, y la peor disponibilidad en las dos horas.

En conclusión de los resultados obtenidos en nuestro estudio se desprende que la administración de Venofer® en la última hora mejora los niveles de hemoglobina basales y la biodisponibilidad del hierro con una disminución de los depósitos tisulares. Con la administración recomendada por la casa comercial (2 horas) disminuyen los niveles de hemoglobina (ns), aumentan los depósitos tisulares en un 11% y disminuye la biodisponibilidad del hierro en un 3%. La administración durante toda la sesión se mantiene neutra, no existiendo variaciones significativas en ninguna de las variables estudiadas.

En ninguna de las tres administraciones aparecieron efectos adversos relacionados con la administración del hierro. En la bibliografía consultada (17) parece que dosis mayores de 250 mg son las que se asocian a una mayor incidencia de efectos adversos. La administración de 100 mg por dosis de hierro sacarosa ha sido bien tolerada por nuestros pacientes, independientemente de la velocidad de su administración.

Se necesitan estudios posteriores con un mayor número de muestra que confirmen estos resultados.

CONCLUSIONES

La administración más eficaz del hierro sacarosa Venofer® en pacientes con IRC en hemodiálisis es la perfusión intravenosa por goteo durante la última hora de sesión. Sin producir efectos adversos sobre el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Gallego J., Ramos B., López de Novales E. Tratamiento con hierro intravenoso e infección en hemodiálisis. *Rev Nefrología* 2002; 1 (XXII): 89-90.
2. Bruzzzone ME. Anemia por déficit de hierro en el paciente en hemodiálisis crónica. *Rev Nefrología, Diálisis y Transplante renal* 1999; 47: 11-20.
3. Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con eritropoyetina de la anemia en la IRC. Hiporrespuesta a la eritropoyetina. En: Llach, Valderrábano. *Insuficiencia Renal Crónica* (2ª edición). Madrid: Norma; 1997: 462-463.
4. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia a la eritropoyetina. En: Lorenzo Sellarés L, Torres Ramirez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Transplante renal*. Madrid: Harcourt Brace; 1997: 580-581.
5. Reyero AM, Marrón B, Manrique MP, Casado S, Ortiz A. Administración mensual de hierro intravenoso en diálisis peritoneal: una pauta eficaz, segura y cómoda. Libro de comunicaciones del XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica 1999; 155-159.
6. Martínez C, Castellanos T, San Vicente J. Aporte endovenoso de hierro en diálisis peritoneal: Una alternativa factible. Libro de comunicaciones del XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica 2000; 97-100.
7. Nissenson AR. Hyporesponsiveness to erythropoietin: Overview. *Perit Dial Int* 1996; 16: 417-420.
8. Targn DC, Huang TP. Hyporesponsiveness to erythropoietin. *Perit Dial Int* 1997; 17: 99-100.
9. Ali M, Fayemi A, Rigilosi R, Francisco J, Marsden T, Malcolm D, hemosiderosis in hemodialysis patients. *Rev Jama* 1980; 244: 343-345.
10. Tomson CR. Erythropoietin: What problems remain in 1994?. *Rev Nephrol dial transplant* 1994; 9: 344-345.
11. López- Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia a la eritropoyetina. En: Lorenzo Sellarés L, Torres Ramirez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Transplante renal*. Madrid: Harcourt Brace; 1997: 580-581.
12. Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con eritropoyetina de la anemia en la IRC. Hiporrespuesta a la eritropoyetina. En: Llach, Valderrábano. *Insuficiencia Renal Crónica* (2ª edición). Madrid: Norma; 1997: 465-470.
13. Prospecto de Venofer®, solución inyectable.6 Instrucciones para el personal sanitario.
14. Vifor (International) Inc. Uso clínico de hierro sacarosa, inyección intradiálisis. En: Springer C. *Monografía del producto. Nuevo enfoque en la terapia con hierro intravenoso (hierro sacarosa)*. Suiza 2000:51.
15. Sánchez Sancho M, Ridaio N, Valderrábano F, El tratamiento médico del enfermo en Hemodiálisis. En: Valderrábano F. *Tratado de Hemodiálisis*. Barcelona. Médica Jims; 1999:385-402.
16. Valderrábano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Rev kidney Int* 1996; 50: 1373-1391.

17. Martínez Ruiz C, Castellanos Tornos T, Etayo Los Arcos A, San Vicente Sancho J. Comparación de la nueva formulación de hierro endovenoso (Venofer®) con respecto a la anterior (Ferrlecit®). Libro de comunicaciones del XXVIII Congreso nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Palma de Mallorca 2003; 152-155.

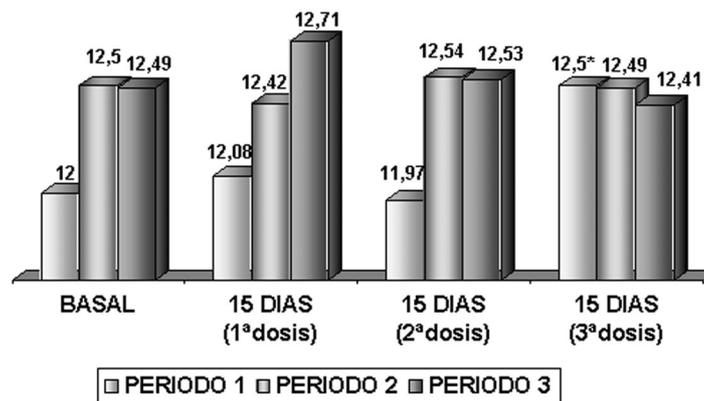
TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla I. Características demográficas y basales.

Pacientes seleccionados	30
Pacientes que completan las 18 semanas del estudio	19
Permanencia en hemodiálisis, meses	38.3 (rango 7-168)
Edad, años	67.6 (rango 31-82)
Sexo, n (%)	
Hombres	8 (42.1%)
Mujeres	11 (57.9%)
Causas de insuficiencia renal, n (%)	
Desconocida	6(31.6%)
Diabetes	2 (10.5%)
Hipertensión	7 (36.9%)
Glomerular	3 (15,8%)
Hematocrito*	35.30 ± 4.27
Hemoglobina*	12 ± 0.88
Hierro*	56.58±18-69
Transferrina*	192 ± 43.48
Ferritina*	227.18 ± 82.20
IST*	25.98 ± 6.71
Dosis darbepoetina *	42.63 ± 28

Los resultados estadísticos están basados en los pacientes que completan las 18 semanas de tratamiento. * Los datos aparecen como media ± desviación estándar.

GRAFICO 1: Evolución de los niveles de hemoglobina (mg/dl) por periodo.



* p 0.023

TABLA II: Evolución de la transferrina (mg/dl) en cada periodo.

	BASAL	FINAL	P
PERIODO 1	192.14±43.48	187.53±45.95	ns
PERIODO 2	187.53±45.95	190.11±41.70	ns
PERIODO 3	190.11±41.70	184.84±38	ns

GRAFICO 2: Evolución de la ferritina sérica en los distintos periodos.

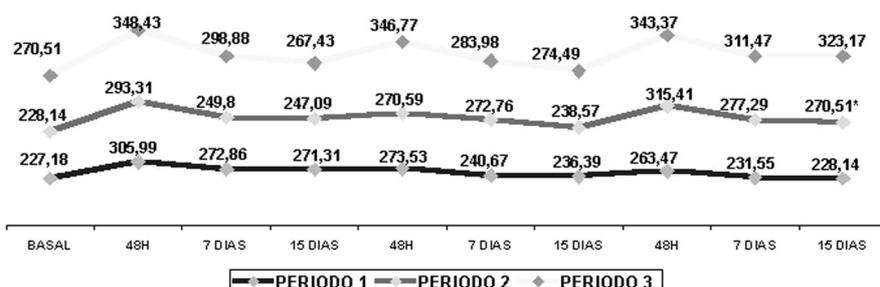


GRAFICO 3: Evolución del IST (%) en cada uno de los períodos.

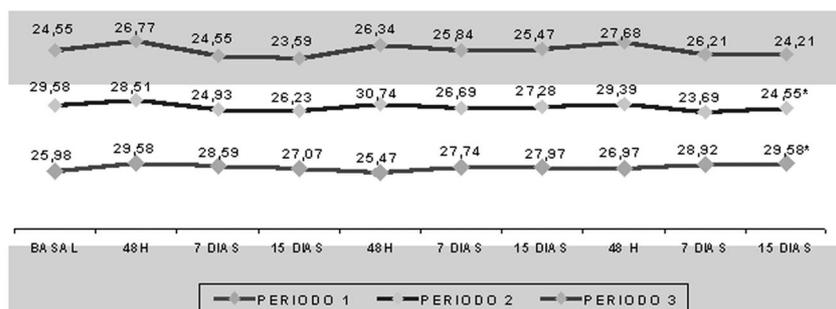


Tabla III: Variación porcentual de los niveles de ferritina (ng/ml) por paciente en los tres puntos de evaluación

	48 H	7 DIAS	15 DIAS
PERIODO 1	0,23 ±0,45	0,08±0,42	0,05±0,43
PERIODO 2	0,43±0,43*	0,22±0,27*	0,11±0,33
PERIODO 3	0,38±0,53	0,15±0,40	0,08±0,39

	48 H	7 DIAS	15 DIAS
PERIODO 1	0,07±0,28	0,11±0,39*	0,08±0,32
PERIODO 2	0,14±0,39	-0,07±0,26	-0,03±0,27
PERIODO 3	0,03±0,65	0,01±0,68	0,01±0,75