

# Optimización del uso de eritropoyetina con la introducción de hierro endovenoso en una unidad de hemodiálisis

**Mónica Seco Filgueira\***, **Isabel Calvo Castro\***,  
**Mónica Cunha Mera\***, **Julia Martínez Rodríguez\***,  
**Manuel Rey Varela\***, **Joaquín Rodríguez Seijas\***, **Rocío**  
**Sánchez Bello\***, **Teresa García Falcón\*\***, **Luis Bolaños Cea\*\***.

Unidad de Hemodiálisis. Hospital General  
Juan Cardona. Ferrol (La Coruña).

\*Diplomado Universitario de  
Enfermería. \*\*Nefrólogo.

## RESUMEN

La causa más frecuente de respuesta subóptima al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) es el déficit de hierro, siendo fundamental su corrección antes del inicio del tratamiento, así como el mantenimiento de unos depósitos adecuados.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la repercusión de la introducción del gluconato férrico endovenoso en los requerimientos de rHu-EPO en nuestra unidad de hemodiálisis.

Seleccionamos 12 pacientes que recibían tratamiento con rHu-EPO y Ferrlecit<sup>®</sup> (gluconato férrico), con un seguimiento superior a 12 meses. Analizamos: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), VCH, CHCM, ferritina (Ferr), hierro (Fe), índice de saturación de transferrina (Isat), cociente Hb/rHu-EPO, dosis de rHu-EPO por paciente y semana (EPO U/sem) y dosis de rHu-EPO por kilogramo de peso y semana previos al inicio de Ferrlecit<sup>®</sup> y a los 3,6 y 12 meses.

El gluconato férrico endovenoso fue efectivo para corregir la ferropenia sin efectos secundarios y su utilización permitió optimizar el uso de eritropoyetina, con repercusión directa en términos económicos, ya que la reducción en las dosis semanal de rHu-EPO de un 39% supuso un ahorro de 254.501 pesetas por paciente y año.

## SUMMARY

The most frequent cause of a sub-optimal response to treatment with human recombinant erythropoietin (rHu-EPO) is iron deficiency. This situation must be corrected before starting treatment, and adequate levels need to be maintained.

The objective of our study was to evaluate how the use of intravenous ferric gluconate in our hemodialysis unit affected rHu-EPO dosage requirements.

12 patients who had been undergoing treatment with rHu-EPO and Ferrlecit (ferric-gluconate) for a period of over 12 months were included in the study. The following values were analyzed: hemoglobin (Hb), hematocrit (Hto), VCH, CHCM, ferritin (Ferr), iron (Fe), transferrin saturation index (Isat), Hb/rHu-EPO coefficient, rHu-EPO dosage per patient and week (EPO U/week) and rHu-EPO dosage per kilogram of patient weight and week prior to start of Ferrlecit and at 3, 6 and 12 months.

Intravenous ferric gluconate was effective in correcting the iron deficiency without secondary effects. Its use enabled us to optimize the use of erythropoietin with directly visible economic benefits since the reduction in the weekly dosage of rHu-EPO by 39% represented a saving of 254,501 pesetas per patient per year.

PALABRAS CLAVE: **OPTIMIZACIÓN, ERITROPOYETINA, HIERRO.**

KEY WORDS: **OPTIMIZATION, ERYTHROPOIETIN, IRON.**

Correspondencia: Mónica Seco Filgueira.  
Unidad de Hemodiálisis Hospital General Juan Cardona.  
Polígono de Caranza, s/n. FERROL (La Coruña).

## INTRODUCCIÓN

La anemia es la causa de un importante número de síntomas y limitación funcional que presenta los pacientes

con insuficiencia renal crónica terminal tales como astenia, fatigabilidad fácil, taquicardia, entre otros.

Aunque multifactorial, la causa fundamental de la anemia es una disminución de la producción de eritropoyetina por el riñón enfermo, con lo que esta hormona no puede ejercer su efecto estimulante sobre la producción de hematíes por la médula ósea (1).

El hierro (Fe) constituye un elemento fundamental para la síntesis de hematíes por la médula ósea. Por otra parte, la deficiencia de Fe es un hallazgo relativamente frecuente en enfermos con insuficiencia renal crónica terminal y representa la primera causa de respuesta subóptima al tratamiento con rHu-EPO. Hasta el 40% de los pacientes tratados con esta hormona requieren aportes adicionales de Fe (2).

En cuanto a los suplementos orales de Fe se puede afirmar que debido al alto recambio en la producción y destrucción de hematíes pueden, en ocasiones, ser insuficientes o los altos requerimientos producir intolerancia gastrointestinal. El sulfato ferroso administrado por vía oral es un potente gastroerosivo y, a menudo, ocasiona intolerancia digestiva, manifestada principalmente por gastralgia, náuseas, estreñimiento y molestias abdominales vagas. Además, su absorción está muy influida por la ingestión concomitante de alimentos o antiácidos fijadores de fósforo.

Así pues, en estos casos se opta por la administración de suplementos endovenosos para evitar la progresiva depleción de los depósitos sistémicos. Entre sus beneficios tenemos el asegurar una correcta administración, el evitar los efectos de mala tolerancia digestiva, el permitir conocer exactamente las dosis administradas y el proporcionar un hierro (Fe) inmediatamente disponible para su utilización. Sus efectos secundarios pueden ser inmediatos y tardíos. Puede producir reacciones anafilácticas, en ocasiones graves, que pueden aparecer dentro de los primeros 5 minutos tras la infusión o que pueden retrasarse hasta 45 minutos o más. Las reacciones tardías comienzan a las 4-48 horas tras la infusión y persisten hasta 3-7 días y consisten en linfadenopatías, mialgias, artralgias, cefaleas y fiebre.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la repercusión de la introducción del gluconato férrico endovenoso en los requerimientos de rHu-EPO en nuestra unidad de hemodiálisis, en cuanto a eficacia para corregir la ferropenia sin efectos secundarios y en cuanto a rentabilidad económica.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Revisamos 95 pacientes incluidos en nuestra unidad de hemodiálisis desde septiembre de 1995 con un segui-

miento mínimo de 3 meses. El 61% hombres. La media de edad fue de 55 años y la media del tiempo de diálisis fue de 53 meses.

En marzo de 1996 comenzamos a usar gluconato férrico endovenoso (Ferrlecit<sup>R</sup>, 62,5 mg/ampolla) administrando 1g inicial seguido de una ampolla cada 15 días, con modificaciones según controles. La indicación para su empleo fue la presencia de ferropenia absoluta o funcional a pesar del tratamiento con hierro oral o la intolerancia a éste.

Seleccionamos 12 pacientes que recibían tratamiento con rHu-EPO y Ferrlecit<sup>R</sup> con un seguimiento superior a 12 meses. Analizamos hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), VCM, CHCM, ferritina (Ferr), hierro (Fe), índice de saturación de transferrina (ISat), cociente Hb/rHu-EPO, dosis de rHu-EPO por paciente y semana (EPO U/sem) y dosis de rHu-EPO por kilogramo de peso y semana (EPO U/Kg/sem), previos al inicio del Ferrlecit<sup>R</sup> y a los 3, 6 y 12 meses. Recogimos, asimismo, la aparición de efectos adversos inmediatos (anafilaxia) y tardíos (linfadenopatías, mialgias, artralgias, cefaleas y fiebre).

Los datos se expresan en media  $\pm$  desviación estándar ( $X \pm DS$ ). La prueba de estadística empleada fue la T-student pareada y se aceptaron diferencias significativas cuando la  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se observó que la dosis de EPO por paciente y semana (EPO U/sem), que en la fase pre-Ferrlecit<sup>R</sup> era de  $8061 \pm 3693$ , se redujo a los 3 meses a  $6869 \pm 3655$ , disminuyendo significativamente a los 6 meses a  $5146 \pm 2867$  ( $p < 0,05$ ) y a  $4886 \pm 2674$  ( $p < 0,05$ ) a los 12 meses, lo cual supuso una reducción en la dosis semanal de rHu-EPO de un 39%.

En la etapa pre-Ferrlecit<sup>R</sup> el gasto fue de 645.528 pesetas, reduciéndose a los 12 meses a 391.027 pesetas, lo cual supuso desde el punto de vista económico un ahorro de 254.501 pesetas por paciente y año.

En cuanto a la dosis de EPO por kilogramo de peso y semana (EPO U/Kg/sem) que era antes de comenzar el tratamiento con Ferrlecit<sup>R</sup> de  $122 \pm 56$  pasa a ser de  $106 \pm 52$

Tabla 1. Parámetros hematológicos y ferrocinéticos durante el tratamiento con Ferrlecit<sup>R</sup> (gluconato férrico).

	Pre-Ferrlecit	+3 meses	+6 meses	+12 meses
Hb (g/dl)	9,9 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 1,4*	11,4 $\pm$ 0,9*	10,8 $\pm$ 2,5
Hto (%)	30,1 $\pm$ 3,9	35,4 $\pm$ 4,2*	34,5 $\pm$ 2,6*	31,8 $\pm$ 4,2
Ferr(ng/ml)	152 $\pm$ 121	309 $\pm$ 190,5*	327 $\pm$ 179*	405 $\pm$ 175*
Fe( $\mu$ g/ml)	67 $\pm$ 23	78 $\pm$ 32	71 $\pm$ 15	67,5 $\pm$ 23
Isat(%)	26 $\pm$ 8	34 $\pm$ 14*	30 $\pm$ 11	30 $\pm$ 11

\*  $p < 0,05$  con respecto a pre-Ferrlecit<sup>R</sup>.

a los 3 meses, para alcanzar un valor de  $79,5 \pm 46$  ( $p < 0,05$ ) a los 6 meses y de  $78 \pm 43$  ( $p < 0,05$ ) a los 12 meses.

En la tabla 1 se muestra la evolución de los parámetros hematológicos y ferrocínéticos.

Con respecto al cociente de Hb/rHu-EPO, que tenía un valor de  $0,1 \pm 0,05$  antes de comenzar la administración de gluconato férrico, pasó a ser de  $0,16 \pm 0,1$  a los 3 meses, disminuyendo significativamente a  $0,21 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) a los 6 meses y a  $0,23 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) a los 12 meses.

No se encontraron efectos secundarios inmediatos ni tardíos con la administración de Ferrlecit<sup>®</sup> en ninguno de nuestros pacientes.

### CONCLUSIONES

1.- El gluconato férrico endovenoso fue efectivo para corregir la ferropenia en nuestros pacientes en hemodiálisis, sin efectos secundarios.

2.- Su utilización permitió optimizar el uso de eritropoyetina, con repercusión directa en términos económicos, pues para nuestro volumen actual de pacientes tratados con rHu-EPO y Ferrlecit<sup>®</sup> (38 pacientes), supone un ahorro anual de 9.670.000 pesetas.

### BIBLIOGRAFÍA

1.- Brown GE, Roth GM. The anemia of chronic nephritis. *Arch Intern Med* 1922; 817-840.

2.- Nissenson AR, Nimer SD, Wolkott DL. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: Molecular biology, clinical efficacy and nervous system effects. *Ann Intern Med* 1991; 114: 402-416.

3.- Eschbach JW. Hemetological problems of dialysis patients. In: Replacement of renal function by dialysis. Edited by JF Maher. 1989; Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, pp 851-864.

4.- Donnelly SM, Posen GA et al. Oral iron absorption in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Clin Invest Med* 1991; 14: 271-276.

5.- Hörl WH. How to get the best out of rHu-EPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 2): 85-91.

6.- MacDougall IC. How to get the best out of r-HuEPO.

*Nephrol Dial Transplant*; 1995; 10 (Suppl, 2); 85-91.

7.- Bell JD, Kincaid WR et al. Serum ferritin assay and bone-marrow iron stores in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1980; 17: 237-241.

8.- Blumberg AB, Marti HRM et al. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *JAMA* 1983; 250: 3317-3319.

9.- Rosenberg ME. Role of transferrin measurement in monitoring iron status during recombinant human erythropoietin therapy. *Dial Transplant* 1992; 21: 81-90.

10.- MacDougall IC, Cavill Y et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ* 1992; 304: 225-226.

11.- Golan E, Radnay J et al. Relationship between transferrin saturation index and red cell size and hemoglobin content in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1030.

12.- Wingard RL, Parker RA et al. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 433-439.

13.- Nuwayri-Salti N, Jabre F et al. Hematologic parameters and iron stores in patients on hemodialysis for chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1992; 38: 101-104.

14.- Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070-2076.

15.- Hörl WH, Cavill Y et al. How to diagnose and correct iron deficiency during rHu-EPO therapy a consensus report. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 246-250.

16.- Sepandj F, Jindal K et al. Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 319-322.

17.- MacDougall IC, Tucker B et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694-1699.