

Corregir la anemia en prediálisis con dos tipos de hierro intravenoso. Estudio comparativo entre el hierro gluconato (Ferrlecit®) vs hierro sacarosa (Venofer®)

Jesús Lucas Martín Espejo*
Francisco Barbosa Martín*
M^a Rosa Galeano Macías**
M^a Luisa Soler Junco*

*Enfermeros
**Auxiliar de Enfermería
Unidad de enseñanza de diálisis.
Consultas de prediálisis.
Hospitales Universitarios Virgen
del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Ante el cambio del hierro intravenoso utilizado en los pacientes en prediálisis, hierro gluconato (Ferrlecit®) por hierro sacarosa (Venofer®), con diferencias en la estructura química y peso molecular, decidimos comprobar la efectividad, tolerancia y posible repercusión sobre la función renal de ambos preparados de hierro.

Se han estudiado 58 pacientes, con una edad media de 63,5+15 años, 29 se trataron con hierro gluconato y 29 con hierro sacarosa, con dos protocolos de administración. Estudiamos parámetros hematológicos, función renal y depósitos de hierro, que fueron recogidos al comienzo del tratamiento y un mes después de la última dosis administrada.

La respuesta de los pacientes a los dos tipos de hierro ha sido buena, no mostrando diferencias significativas a favor de ninguno de ellos, con respecto a la evolución de la anemia, a los depósitos de hierro y a la mejoría clínica de los pacientes.

No se ha observado un deterioro importante de la función renal en ninguno de los dos grupos, solo se ha producido un incremento de la creatinina sérica, atribuible a la progresión normal de la enfermedad. El coste del hierro sacarosa es muy superior al del hierro gluconato.

Sólo en un paciente tratado con hierro gluconato se han observado efectos adversos. No obstante, esto no dispensa los cuidados de Enfermería, ante la posibilidad de que se puedan presentar problemas en algún paciente, con cualquier tipo de hierro intravenoso administrado.

PALABRAS CLAVE: HIERRO INTRAVENOSO
PREDIÁLISIS
ANEMIA
CUIDADOS DE ENFERMERÍA

CORRECTION OF PREDYALISIS ANAEMIA WITH TWO FORMS OF INTRAVENOUS IRON. COPARATIVE STUDY OF IRON-GLUCONATE VS. IRON-SACAROSE

Due to the change in the use of intravenous iron in patients in pre-dialysis (from iron gluconate to iron-scarose) and because of their differences in chemical structure and molecular weight, we per-

Correspondencia
Jesús Lucas Martín Espejo
Plaza del Martinete 3-4-I
41007 Sevilla

fomed a study to compare both forms analyzing effectiveness, tolerance and influence on renal function.

We studied 58 patients (mean age, 63,5 +/- 15 yrs). 29 patients were treated with iron-gluconate and 29 with iron-sacarose. We used two different protocols of administration. We studied haematological parameters, renal function, and iron deposits. Determinations were done before starting the treatment and one month after the administration of the last dose.

The patients' response was adequate and there were no statistically significant differences when analyzing parameters such as anaemia, iron deposits and clinical improvement. We did not observe an impairment of renal function. However, we could detect a slight increase of serum creatinine possibly due to the normal progression of the disease.

We only observed adverse effects in one patient treated with iron-gluconate. Despite these results, nurses may carefully monitor the presence of adverse effects regardless of the type of iron administered.

KEY WORDS: INTRAVENOUS IRON
PREDIALYSIS
ANAEMIA
NURSING CARE

INTRODUCCIÓN

Un número importante de pacientes que padecen Insuficiencia Renal Crónica (IRC) presentan anemia debida a múltiples factores, siendo el más importante el déficit en la síntesis de eritropoyetina (EPO), que suele ir en paralelo con el grado de la progresión de la IRC. En la actualidad esta anemia es tratada con EPO en prediálisis (PRE), con una notable mejoría clínica⁽¹⁾. Varios trabajos clínicos no muestran ninguna influencia desfavorable de la corrección de la anemia con EPO en la progresión de la IRC⁽²⁾.

La carne, el pescado (alimentos restringidos en la dieta en PRE) y los cereales son los alimentos con mayor riqueza en hierro (Fe), siendo el que contiene la carne el que se absorbe con más facilidad, ya que atraviesa la

mucosa intestinal por difusión simple. El Fe de los alimentos se absorbe en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. Una dieta normal de 2500-3000 calorías contiene aproximadamente 6 mg de Fe por cada 1000 calorías, lo que significa que los alimentos aportan 15-18 mg de Fe al día; de esta cantidad solo se absorbe el 5-10%, por lo que el Fe aportado diariamente a través de los alimentos es aproximadamente de 1,5 mg⁽³⁾.

Para iniciar el tratamiento de la anemia en PRE se debe hacer una valoración de los depósitos de Fe. Si existiera ferropenia, se debe corregir, ya que a veces esta simple medida correctora puede solucionar una situación de anemia. Hay que considerar que si hay que administrar EPO se produce gran demanda de Fe provocada por el incremento de producción de hematíes; la médula normalmente requiere unos 30 mg Fe al día y con EPO puede requerir hasta el doble. En PRE el aporte de Fe oral tiene ventajas evidentes desde el punto de vista práctico, pero a veces puede ser insuficiente, debido a: mala absorción intestinal, sangrado, algunas dietas pobres en proteínas, anorexia, interacción con otros medicamentos (antiácidos, quelantes del fósforo, etc.) o por la aparición de gastritis o estreñimiento. Además el hecho de que se deba ingerir en ayunas favorece el olvido o abandono por los pacientes⁽²⁾.

El sulfato ferroso oral ha sido útil para la corrección de los depósitos de hierro en PRE pero a menudo provoca intolerancia digestiva, y a veces erosión gástrica⁽⁴⁾, por lo que en determinados pacientes ha sido necesario la utilización de hierro IV.

El déficit de Fe puede producirse por una disminución de las reservas (déficit absoluto) o por una disminución del Fe disponible (déficit funcional). En el primer caso se mide por los niveles de Ferritina y el segundo por el IST (Índice de Saturación de Transferrina)⁽³⁾. No hay estudios en PRE que establezcan la dosis idónea de Fe parenteral (IV) en estos pacientes⁽²⁾. Las Guías Europeas recomiendan mantener la ferritina entre 200-500 ng/ml y el IST al 30-40 %⁽⁵⁾.

La depleción de Fe no sólo causa empeoramiento de la anemia y mala respuesta a la EPO, sino que es responsable por sí misma de síntomas como la disminución de potencia muscular e intolerancia al frío⁽⁶⁾. La administración parenteral de Fe provoca cambios agudos en los análisis del IST y de la ferritina, por lo que ha de transcurrir al menos 1 mes para que los resultados analíticos sean representativos del nuevo estado de las reservas de Fe^(5,7).

La necesidad de tener que cambiar el tipo de hierro IV que estábamos utilizando en nuestros pacientes, que se tenía que obtener como medicamento extranjero, por otro de fabricación nacional con diferencias en su estructura química y peso molecular⁽¹⁾, nos planteó la necesidad de comprobar la eficacia y tolerancia en nuestros pacientes en PRE.

OBJETIVOS

Comparar la respuesta de los pacientes en PRE a dos tipos de hierro IV, valorando los efectos adversos que se pueden presentar con su administración IV y observando su posible repercusión sobre la función renal.

PACIENTES Y METODOLOGÍA

La muestra estaba formada por 58 pacientes, con una edad media de 63,5+15 años (Rango 20-93), de los que 30 eran mujeres. En cuanto a la causa de la insuficiencia renal: 19 (33%) pacientes con nefroangiosclerosis, 10 (17%) pacientes con IRC no filiada, 9 (15%) pacientes con glomerulopatías crónicas, 7 (12%) pacientes con nefropatía diabética, 5 (9%) pacientes con poliquistosis renal, 4 pacientes (7%) con nefropatía túbulo intersticial crónica y 4 pacientes (7%) con enfermedades sistémicas de diversa etiología (dos casos de LES, uno de amiloidosis y uno de síndrome hemolítico-urémico).

Fueron tratados con hierro gluconato (Fe F) 29 pacientes y los otros 29 con hierro sacarosa (Fe V). A todos los pacientes se les administró el medicamento por vía IV, durante un tiempo entre 1 y 2 meses, dependiendo del número de dosis prescritas, realizándose las infusiones en las dependencias anexas a las consultas de PRE. La indicación y el número de dosis se ajustó a los niveles de transferrina, ferritina e IST, que el paciente presentaba antes del tratamiento.

Para la infusión de Fe F, hemos seguido el siguiente protocolo de administración: una dosis de prueba de 25 mg disueltos en 100 cc de Suero Fisiológico (SF) a infundir en una hora, durante la cual se mantenía una vigilancia estrecha por parte de Enfermería, por si aparecían síntomas no deseables. Finalizado el test de prueba si no se observaban efectos adversos, se administraba una dosis semanal de 2 ampollas (124 mg) disuelta en 100 de SF, a pasar en al menos una hora.

El protocolo de administración de Fe V fue: una dosis de prueba de 100 mg disueltos en 100 cc de SF a infundir, los primeros 20 cc en 15 minutos, con vigilancia por parte de Enfermería por si aparecían efectos indeseables; de no existir, el resto de esta primera dosis se infundía en una hora como mínimo. Las dosis posteriores se administraban semanalmente, 1 ampolla (100 mg.) disuelta en 100 cc de SF a infundir en una hora.

El número de dosis, tanto en el Fe F como en el Fe V, era prescrito por el facultativo dependiendo de los depósitos de hierro y transferrina de cada paciente, y se administraba una dosis por semana hasta su finalización. En los pacientes con depósitos de Fe excesivamente bajos, se les administraba el doble de la dosis habitual por semana (240 mg o 200 mg, según el tipo de Fe utilizado), siempre que el nivel de transferrina plasmática fuera superior o igual a 200 mcg/ml (para minimizar el nivel de Fe libre en plasma); en este caso, la solución de SF fue de 250 cc, a infundir al menos en 2 horas.

Estudiamos, al comienzo del tratamiento y un mes después de administrar la última dosis⁽⁷⁾, los siguientes parámetros:

- Hb y Hto
- Sideremia, transferrina, IST y capacidad de captar el hierro
- Creatinina sérica (Cr) y aclaramiento de creatinina (ClCr)
- Proteinuria de 24 horas
- iPTH
- Dosis total de Fe y de EPO
- Incidencia de efectos secundarios
- Número de transfusiones recibidas durante el tiempo que duró el tratamiento con Fe IV

Los datos de los pacientes tratados con Fe F se obtuvieron de forma retrospectiva (entre los pacientes tratados con Fe IV en los últimos 6 meses) y los de Fe V de forma prospectiva. El criterio de selección empleado fue la ausencia de comorbilidad que indujera resistencia a la EPO o aumento de necesidades transfusionales, por lo que se excluyeron pacientes con: infecciones graves, neoplasias conocidas y sangrado evidente.

El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0. Se aplicó la prueba de la T de Student para datos pareados para analizar la evolución de los diferentes parámetros antes y después del tratamiento; para analizar las diferencias según el tipo de Fe empleado se aplicó la T de Student para datos independientes.

RESULTADOS

1. Efectos adversos: un paciente del grupo Fe F presentó hipotensión y malestar general en los primeros momentos de la infusión; tras la interrupción de la infusión desapareció la sintomatología, si bien obligó a la suspensión completa del medicamento. Tres pacientes recibieron transfusiones de sangre durante el periodo de tratamiento: 1 del grupo Fe F y 2 del grupo Fe V.
2. Evolución de los distintos parámetros en cada grupo, antes y después del tratamiento con Fe IV.

a. **Grupo Fe gluconato.** En la tabla 1 se aprecia que en el grupo Fe F aumentan de forma estadísticamente significativa el Hto y la Hb, sin modificación significativa de las unidades de EPO. En la tabla 2, se puede apreciar la evolución de varios parámetros que miden los depósitos de Fe, consiguiendo que aumente la sideremia, el IST y la ferritina, mientras que la transferrina y la capacidad de fijar el Fe disminuye, como era de esperar, con significación estadística. En la tabla 3, se muestra la función renal medida por la creatinina sérica que empeora discretamente, aunque no se refleja dicho empeoramiento en el aclaramiento de creatinina.

| | Pre-Fe IV | Post-Fe IV | p |
|----------------|-------------|-------------|-------|
| Hb (g/dl) | 11,1 ± 1,5 | 12,4 ± 1,6 | 0,001 |
| Hto (%) | 34,4 ± 4,8 | 38,5 ± 5,4 | 0,001 |
| Epo (u/semana) | 7286 ± 7619 | 7125 ± 8528 | ns |

Tabla 1. Evolución anemia en el grupo Fe F.

| | Pre-Fe IV | Post Fe IV | p |
|---------------------------|-------------|------------|-------|
| Sideremia (µg/dl) | 38,3 ± 16,8 | 57,7 ± 39 | 0,03 |
| Transferrina (ml/dl) | 219 ± 51 | 197 ± 41 | 0,008 |
| Capacidad fijar Fe(µg/dl) | 263 ± 63 | 239 ± 52 | 0,01 |
| IST (%) | 15,5 ± 7,2 | 24,1 ± 14 | 0,01 |
| Ferritina (µg/l) | 42,7 ± 33 | 111 ± 56 | 0,001 |

Tabla 2. Evolución depósitos de Fe grupo Fe F.

| | Pre Fe IV | Post Fe IV | p |
|---------------|-------------|------------|------|
| Cr (mg/dl) | 4,46 ± 1,37 | 4,85 ± 1,6 | 0,02 |
| ClCr (ml/min) | 18,3 ± 7,4 | 16,7 ± 7,5 | ns |

Tabla 3. Evolución función renal en el grupo Fe F.

b. **Grupo Fe Sacarosa.** En la tabla 4 se puede ver la evolución de la anemia seguida por el gru-

po Fe V, antes y después del tratamiento con Fe, donde la Hb y Hto aumentan significativamente. Así mismo ha ocurrido con las dosis de EPO. En la tabla 5, se observa la evolución de los depósitos de Fe, donde se puede comprobar que estos han aumentado con significación estadística. De igual manera que en el grupo de Fe F, la transferrina y la capacidad de fijar Fe bajan. En la tabla 6 se puede ver la evolución de la función renal en el grupo Fe V, donde hay un discreto aumento de la Cr sin afectación digna de mención en el ClCr.

| | Pre-Fe IV | Post-Fe IV | p |
|----------------|-------------|-------------|------|
| Hb (g/dl) | 10,6 ± 1,3 | 11,2 ± 1,4 | 0,06 |
| Hto (%) | 32,1 ± 3,4a | 34,1 ± 4,5 | 0,04 |
| Epo (u/semana) | 3965 ± 3122 | 6310 ± 6536 | 0,02 |

Tabla 4. Evolución anemia en el grupo Fe V.

| | Pre-Fe IV | Post Fe IV | p |
|---------------------------|-----------|------------|-------|
| Sideremia (µg/dl) | 49,8 ± 27 | 57,8 ± 32 | ns |
| Transferrina (ml/dl) | 221 ± 47 | 181 ± 43 | 0,001 |
| Capacidad fijar Fe(µg/dl) | 269 ± 60 | 228 ± 73 | 0,007 |
| IST (%) | 19,7 ± 13 | 28 ± 16 | 0,01 |
| Ferritina (µg/l) | 52,4 ± 39 | 117 ± 71 | 0,001 |

Tabla 5. Evolución depósitos de Fe grupo Fe V.

| | Pre Fe IV | Post Fe IV | p |
|---------------|------------|------------|-------|
| Cr (mg/dl) | 5,1 ± 2,2 | 5,4 ± 2,3 | 0,004 |
| ClCr (ml/min) | 19,2 ± 8,6 | 18,3 ± 8,9 | ns |

Tabla 6. Evolución función renal en el grupo Fe V.

3. **Comparación de ambos grupos.** En la tabla 7 se observa que a ambos grupos se les administró la misma dosis media de Fe IV. Encontramos diferencias significativas en la dosis de EPO inicial (3965U+ 3122 vs 7206+ 7494, p= 0,03), pero no en la dosis tras el tratamiento, ni en el cambio de la dosis de EPO, a lo largo del tratamiento. El aumento de los distintos parámetros de Fe fue similar en ambos grupos; estos resultados se reflejan (tabla 8). Al comparar ambos grupos antes y después del tratamiento, los Htos y Hb eran diferentes, pero el incremento del Hto y Hb fue similar (tabla 9). No se han encontrado diferencias en la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina, entre el comienzo del tratamiento con hierro y una vez finalizado este. El resto de los parámetros estudiados

como la proteinuria e iPTH no han demostrado variación significativa cuando se ha comparado los valores iniciales con los del final de tratamiento, ni cuando hemos comparado a ambos grupos entre si, si bien la proteinuria tras el tratamiento fue superior en el grupo Fe F rozando la significación estadística ($p=0,08$).

| | Fe V | Fe F | p |
|------------------|-------------|-------------|------|
| Dosis Fe (mg) | 751 ± 388 | 677 ± 271 | ns |
| Epo 1 (u/semana) | 3965 ± 3122 | 7206 ± 7494 | 0,03 |
| Epo 2 (u/semana) | 6310 ± 6536 | 7125 ± 8528 | ns |
| Modificación Epo | 2571 ± 5102 | 1053 ± 4846 | ns |

Tabla 7. Comparación parámetros anemia entre ambos grupos.

| | Fe V | Fe F | p |
|------------------------------|----------|---------|----|
| Aumento Sideremia (µg/dl) | 8 ± 38 | 19 ± 43 | ns |
| Aumento Cap. Fijar Fe(µg/dl) | 8 ± 18 | 9 ± 17 | ns |
| Aumento IST (%) | 8,3 ± 18 | 9 ± 17 | ns |
| Aumento Ferritina (µg/l) | 65 ± 64 | 68 ± 46 | ns |

Tabla 8. Comparación entre ambos grupos evolución depósitos de Fe.

| | Fe V | Fe F | p |
|-------------------|-----------|-----------|----|
| Aumento Hb (g/dl) | 0,6 ± 1,7 | 1,1 ± 1,3 | ns |
| Aumento Hto (%) | 2 ± 4,9 | 4,1 ± 4,9 | ns |

Tabla 9. Comparación entre ambos grupos evolución parámetros anemia.

DISCUSIÓN

Con la administración de Fe IV a nuestros pacientes en PRE, independientemente de tipo de hierro que se ha utilizado, cuando los depósitos de Fe han sido inferiores de los valores propuestos⁽⁶⁾ hemos conseguido aumentar las cifras de Hto y Hb, con mejoría clínica, como señalan otros autores^(2,6). En el grupo Fe F se ha conseguido un aumento mayor del Hto y Hb que en el grupo Fe V, pero cuando se han comparados ambos grupos entre sí no hay significación estadística. Es cierto que los pacientes del grupo Fe F partían con unos niveles superiores de Hb y una dosis más alta de EPO que el otro grupo, por lo que pensamos que al ir aumentando los depósitos de hierro se favorece el resultado esperado de la EPO sin tener que aumentar la dosis de la misma. En

el grupo Fe V observamos un aumento de la EPO post-tratamiento de Fe IV, partiendo pre-tratamiento de valores muy inferiores al grupo Fe F. Esta diferencia puede explicarse por la aplicación de un nuevo protocolo en el que se espera a tener niveles de Ferritina más elevados antes de elevar la dosis de EPO.

Los dos fármacos se han mostrado igualmente efectivos para aumentar los depósitos de hierro, como se ha observado en otros estudios⁽⁸⁾. En cuanto el efecto que puede tener la administración de hierro IV, sobre la evolución de la función renal en ambos grupos, hemos encontrado un empeoramiento de la Cr sérica con significación estadística, pero sin deterioro de la ClCr, quizás achacable a la progresión normal de la enfermedad, al ser una elevación moderada. Estudios previos en pacientes en PRE han encontrado resultados similares⁽⁹⁾.

En nuestro estudio un sólo paciente del grupo Fe F presentó síntomas indeseables (hipotensión) por el medicamento, que desaparecieron al interrumpir la infusión, pero que obligaron a la suspensión del fármaco; bien es verdad que la población estudiada es pequeña y su uso en nuestra unidad es de menos de un año. No por eso se han relajados los cuidados de Enfermería durante la infusión, y sobre todo en las primeras dosis, porque puede aparecer reacciones sistémicas, según algunos autores⁽¹⁾, y por que la experiencia acumulada con un uso mas prolongado del Fe F nos ha enseñado que un numero pequeño, pero no despreciable de pacientes, no incluidos en este estudio, han presentado sintomatología indeseable al medicamento (hipotensión, artralgias, sabor metálico, diarreas) o a la infusión rápida de éste.

En las entrevistas informales que ha mantenido Enfermería con los pacientes durante las semanas que ha durado el tratamiento, se les ha preguntado sobre la aparición de algún síntoma secundario que se pudiese relacionar con la infusión de Fe IV y sobre su mejoría física subjetiva, a lo que la mayoría de los pacientes, según progresaba el tratamiento, han contestado favorablemente, comentando la disminución de síntomas que tenían antes de comenzar el tratamiento, aunque estos comentarios no se han considerado en este estudio.

A pesar de la efectividad similar de ambos fármacos, un aspecto a valorar es el precio del Fe V, que es 4 veces superior al Fe F (según lista de precios de compra de nuestro hospital), a pesar de ser este ultimo un medicamento de procedencia extranjera.

CONCLUSIONES

1. La respuesta de los pacientes a los dos tipos de hierro ha sido buena, no mostrando diferencias significativas a favor de ninguno de los dos con respecto a la evolución de la anemia y depósitos de Fe.
2. No se ha observado un deterioro importante de la función renal en ambos grupos, sólo un leve incremento de la Creatinina sérica atribuible a la progresión de la enfermedad.
3. El coste del Fe sacarosa es muy superior al Fe gluconato.
4. Pese a la ausencia de efectos adversos no deben relajarse las actividades de vigilancia y control por parte de Enfermería, ante la posibilidad de que se puedan presentar en algún paciente, y con cualquier tipo de hierro IV.

AGRADECIMIENTO

A nuestra compañera Dra. Dña. Maria de los Ángeles Guerrero Risco, por apoyar e incentivar a la Enfermería en la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Aljama P, Arias M., Valderrábano, F y Cols. Insuficiencia renal progresiva. Grupo E. Entheos; 2000.
- 2) Roth D, Smith RD, Schulman G y Cols. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 777-784.
- 3) Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson; 1998.
- 4) Daugirdas TJ, Ing TS. Manual de diálisis. Barcelona: Masson-Little Brown; 1995.
- 5) Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 14 (supl 5):1-36.
- 6) Adamson JW. Normal iron physiology. *Sem Dial* 1999; 12:219-223.
- 7) Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con Epo de la anemia en la IRC. En: Llach F, Valderrábano F, eds. IRC. Diálisis y trasplante renal. 2ª ed. Madrid: Norma; 1997. pag. 449-484.
- 8) Kosch M, Bahner U, Bettger H, Marzkies F et al. A randomised, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer®) vs iron gluconate (Ferrlecit®) in haemodialysis patients treated with rHuEpo. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1239-1244.
- 9) Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, Deutsch V, Irony M et al. The effect of i.v. iron alone in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the prediálisis period. *Clinical Nephrology* 2001; 55 (3):212-219.