

## Efectos beneficiosos del paso de gluconato férrico a hierro sacarosa sobre la anemia en hemodiálisis

J. Lacueva-Moya<sup>a</sup>, A. Antolín-Cariñena<sup>b</sup>,  
C. Santamaría<sup>c</sup>, C. Vicent-Bayarri<sup>a</sup>

### EFFECT ON ANAEMIA OF HAEMODIALYSIS PATIENTS AFTER THE CHANGE FROM IRON GLUCONATE TO IRON SUCROSE

**Summary.** Introduction. *he influence of the change from iron gluconate to iron sucrose for the treatment of anaemia in haemodialysis patients is analysed regarding anaemia parameters, erithropoetin dosage, iron metabolism and economical consequences.* Patients and methods. *We studied 100 stable haemodialysis patients, treated with iron gluconate during more than three months; 63 males and 37 females, average age  $66.10 \pm 13.28$  years and average dialysis time  $56.82 \pm 42.84$  months. The following haematological and iron metabolism parameters were analysed: haemoglobin, hematocrit, ferritin, transferrin saturation index, erithropoetin dosage, iron dosage and cost of iron gluconate administration. The same parameters were analysed after 9 months of usage for iron sucrose. Results. The analytical values during the iron gluconate treatment period in relation with the iron sucrose period were: Haemoglobin  $12.09 \pm 1.16$  vs  $12.42 \pm 0.94$ , hematocrit  $36.26 \pm 3.4$  vs  $38.38 \pm 3.21$ , ferritin  $368.8 \pm 249.8$  vs  $719.4 \pm 326.8$  ( $p < 0.05$ ), transferrin saturation index  $35.67 \pm 12.3$  vs  $46.98 \pm 40.04$  ( $p < 0.05$ ), iron dosage (mg/month)  $263.74 \pm 789.29$  vs  $153 \pm 202.73$  ( $p < 0.05$ ), erithropoetin dosage (U/kg/week)  $120 \pm 75$  vs  $110 \pm 78$  and (U/week)  $7,530 \pm 4,613$  vs  $6,955 \pm 4,771$ . The economical impact during the iron gluconate period in comparison to the iron sucrose period in euros currency was: erithropoetin/month  $284.36$  vs  $262.64$ , erithropoetin/haemodialysis session  $21.85$  vs  $20.20$ ; iron/month  $13.68$  vs  $18.39$ , iron/haemodialysis session  $0.97$  vs  $1.41$ ; total monthly expenditure (erithropoetin + iron)  $297.04$  vs  $281.04$ , total expenditure/ haemodialysis session  $22.85$  vs  $21.62$ . After 18 months, analytical values were the following: haemoglobin  $12.47 \pm 1.24$ , ferritin  $526.4 \pm 238.1$ , iron dosage (mg/month)  $140.584.9$ , erithropoetin dosage (U/kg/week)  $103 \pm 72$  and (U/week)  $6.613 \pm 4.590$ . Also, the economical cost in euro currency: erithropoetin/month  $249.7$ , erithropoetin/haemodialysis session  $19.2$ ; iron/month  $16.9$ , iron/haemodialysis session  $1.3$ ; total monthly expenditure (erithropoetin + iron)  $266.6$ , total expenditure/ haemodialysis session  $20.5$ . Conclusions. *Iron sucrose has ameliorated iron metabolism and anaemia parameters and has diminished iron and erithropoetin consumption. Even though iron sucrose has a higher economical cost in comparison with iron gluconate, if we add erithropoetin to the total therapy cost, the economical impact on the total expenditure per haemodialysis session is diminished.* [DyT 2005; 26: 19-26]*

<sup>a</sup> Centro de Diálisis Cediat-Liria. <sup>b</sup> Centro de Diálisis Cediat-Aldaya. <sup>c</sup> Centro de Diálisis Cediat-Torrente. Alcer-Turia. Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. J Lacueva Moya. Polígono Pla de Rascanya, parcela 19. E-46160 Lliria (Valencia). E-mail: cediat.lliria@alcerturia.org

© 2005, SEDYT

**Key words.** Anaemia. Haemodialysis. Iron gluconate. Iron sucrose.

## Introducción

El hierro corporal total en un adulto oscila entre 2 y 4 gramos; el 75% está en la hemoglobina (Hb) circulante y el 25% restante se almacena en el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo y médula ósea).

La dieta normal en nuestro medio aporta 10-20 mg de hierro diarios y la absorción media es de 1 mg/día, y ésta se favorece por la acidez gástrica. Sufre un transporte activo en el intestino delgado, y el duodeno y la porción superior del yeyuno es el principal sitio de absorción; las células de la mucosa captan el hierro presente en la luz intestinal y luego lo transfieren al plasma acoplándose a la transferrina; el exceso de hierro se almacena posteriormente en el organismo en forma de ferritina o de hemosiderina. Gran parte del hierro que penetra en las células de la mucosa no pasa al plasma, sino que queda atrapado y vuelve a la luz intestinal cuando la célula se descama; este mecanismo se produce de manera inversamente proporcional al estado de los depósitos orgánicos de este metal. Cuando se administran dosis farmacológicas de hierro, este mecanismo regulador de la mucosa se sobrepasa. Sin embargo, en situaciones de necesidad el hombre también absorbe hierro orgánico procedente de la Hb, y este mecanismo es más eficaz que la absorción de hierro inorgánico.

La deficiencia de hierro es muy frecuente en la insuficiencia renal crónica (IRC) debido a una combinación de factores, entre los que destacan: ingesta insuficiente el efecto anoréxico de la

uremia o por dietas con bajo contenido proteico, disminución de la absorción intestinal de hierro por interferencia con los quelantes del fósforo y por efecto directo de la propia uremia sobre el tubo digestivo [1,2].

Cuando los pacientes inician programa de hemodiálisis (HD) periódica la deficiencia férrica puede acentuarse por pérdidas hemáticas debidas a hemorragias digestivas, hemorragias por las zonas de punción, pérdidas continuadas a través de las líneas del circuito extracorpóreo y dializador y analíticas sanguíneas reiteradas [3,4]. Además, las necesidades de hierro por la médula ósea se incrementan con la utilización de la eritropoyetina (EPO) [5,6].

La administración de hierro por vía oral no suele ser eficaz en los pacientes con IRC [7], por lo que la ferrotterapia parenteral se necesita en la mayoría de los pacientes en HD y constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la anemia en HD.

Los derivados férricos por vía parenteral empleados en HD son diversos, como el hierro dextrano y, más habitual en nuestro medio, el gluconato férrico (GF) y, recientemente, el hierro sacarosa (HS) [8-10]. En el presente estudio pretendemos analizar los efectos que ha tenido el cambio de GF por HS y sus efectos sobre la anemia, metabolismo férrico y dosis de hierro y EPO en HD.

## Pacientes y métodos

Estudiamos 100 pacientes con IRC en HD al menos durante seis meses, 'esta-

**Tabla I.** Etiología de la insuficiencia renal crónica.

Nefropatía vascular	19%
Glomerulonefritis	15%
Nefropatía diabética	12%
Nefropatía tubulointersticial	12%
Enfermedad poliquística del adulto	4%
Nefropatía no filiada	34%
Otras	4%

bles' y que recibían tratamiento con GF durante los tres meses previos; 63 eran varones y 37 mujeres, la edad media era de  $66,10 \pm 13,28$  años, con un intervalo entre 23 y 89, y el tiempo medio de permanencia en la técnica de  $56,82 \pm 42,84$  meses, entre 6 y 191. La etiología de la insuficiencia renal se desconocía en 34 pacientes, vascular en 19, glomerulonefritis crónica en 15, tubulointersticial en 12, nefropatía diabética en 12, poliquistosis renal en cuatro y de otras causas en cuatro (Tabla I).

Excluimos los pacientes que presentaban factores de resistencia a la EPO o alguna causa de inestabilización como ingreso hospitalario prolongado, hemorragias u otros.

Analizamos: Hb, hematocrito, ferritina, índice de saturación de la transferrina (IST), dosis de EPO, dosis de hierro y coste durante la administración de GF, y los mismos parámetros tras 9 meses de uso de HS.

También analizamos en ambos períodos, el estado nutricional mediante la albúmina, la dosis de diálisis suminis-

trada por el Kt/V, los niveles de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> y el hiperparatiroidismo secundario a través de la hormona paratiroidea intacta (PTHi).

El coste de la EPO, GF y HS se valoró según las indicaciones de los distribuidores de cada producto.

La forma de administración del GF era una ampolla de 62,5 mg diluido en 100 cm<sup>3</sup> de suero salino 0,9% durante la desconexión de la diálisis y en 3-4 minutos. El HS se administró diluyendo una ampolla de 100 mg en 100 cm<sup>3</sup> de suero salino 0,9%, en infusión lenta durante 30 minutos y en la última hora de la sesión de diálisis.

Transcurridos 18 meses de la terapéutica con HS, se analizaron nuevamente la Hb, ferritina, dosis de EPO y dosis de hierro.

### Análisis estadístico

Los datos se procesaron y analizaron con el programa estadístico SPSS 10.0. Los resultados se expresan en media  $\pm$  DE. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de Student, análisis de la varianza y regresión lineal; la asociación entre variables no cuantitativas se realizó con  $\chi^2$  y el test de Fisher. Consideramos los resultados estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ .

### Resultados

Los datos de laboratorio analizados en el período de GF respecto al de HS fueron: Hb  $12,09 \pm 1,16$  frente a  $12,42 \pm 0,94$ , hematocrito  $36,26 \pm 3,4$  frente a

38,38 ± 3,21, ferritina 368,8 ± 249,8 frente a 719,4 ± 326,8 ( $p < 0,05$ ), IST 35,67 ± 12,3 frente a 46,98 ± 40,04 ( $p < 0,005$ ).

Otros parámetros analizados fueron: ácido fólico 16,8 ± 45,1 frente a 17,8 ± 24,04, vitamina B<sub>12</sub> 598,6 ± 254 frente a 521,1 ± 245,3, Kt/V 1,50 ± 0,3 frente a 1,58 ± 0,3, albúmina 3,86 ± 0,3 frente a 3,70 ± 0,3, PTHi 280,8 ± 270 frente a 336,1 ± 317 (Tabla II).

Las dosis de hierro y EPO utilizadas en el período de GF respecto al de HS eran, respectivamente: dosis de hierro (mg/mes) 263,74 ± 798,29 frente a 153 ± 202,73 ( $p < 0,05$ ), dosis de EPO (U/kg/semana) 120 ± 75 frente a 110 ± 78 y (U/semana) 7.530 ± 4.613 frente a 6.955 ± 4.771 (Tabla III). Mientras que el impacto económico en el período de GF respecto al período HS, expresado en euros, fue el siguiente: EPO/mes 284,36 frente a 262,64, EPO/sesión HD 21,85 frente a 20,20; hierro/mes 12,68 frente a 18,39, hierro/sesión HD 0,97 frente a 1,41; gasto total (EPO + hierro) mensual 297,04 frente a 281,04, gasto total/sesión HD 22,85 frente a 21,62 (Tabla IV).

A los 18 meses de utilización de HS los valores analíticos fueron: Hb 12,47 ± 1,24, ferritina 526,4 ± 238,1. Las dosis de hierro y EPO: dosis de hierro (mg/mes) 140,5 ± 84,9, dosis de EPO (U/kg/semana) 103 ± 72 y (U/semana) 6.613 ± 4.590. Y el coste económico en euros representaba: EPO/mes 249,7, EPO/sesión HD 19,2; hierro/mes 16,9, hierro/sesión HD 1,3; gasto total (EPO + hierro) mensual 266,6, gasto total/sesión HD 20,5 (Tabla V).

**Tabla II.** Parámetros analíticos en el período de gluconato férrico (GF) respecto a hierro sacarosa (HS).

	GF	HS	
Hemoglobina	12,09 ± 1,16	12,42 ± 0,94	NS
Hematocrito	36,26 ± 3,4	38,38 ± 3,21	NS
Ferritina	368,8 ± 249,8	719,4 ± 326,8	$p < 0,05$
IST	35,67 ± 12,3	46,98 ± 40,04	$p < 0,005$
Ácido fólico	16,8 ± 45,1	17,8 ± 24,04	NS
Vitamina B <sub>12</sub>	598,6 ± 254	521,1 ± 245,3	NS
Kt/V	1,50 ± 0,3	1,58 ± 0,3	NS
Albúmina	3,86 ± 0,3	3,70 ± 0,3	NS
PTHi	280,8 ± 270	336,1 ± 317	NS

**Tabla III.** Dosis de hierro y eritropoyetina (EPO) utilizadas en el período de gluconato férrico (GF) y hierro sacarosa (HS).

	GF	HS	
Hierro (mg/mes)	263,74 ± 798,29	153 ± 202,73	$p < 0,05$
EPO (U/kg/semana)	120 ± 75	110 ± 78	NS
EPO (U/semana)	7.530 ± 4.613	6.955 ± 4.771	NS

**Tabla IV.** Repercusión económica, expresada en euros, de los períodos de gluconato férrico (GF) y hierro sacarosa (HS).

	GF	HS
EPO/mes	284,36	262,64
EPO/sesión HD	21,85	20,20
Hierro/mes	12,68	18,39
Hierro/sesión HD	0,97	1,41
Total/mes	297,04	281,04
Total/sesión HD	22,85	21,62
Total = gasto en EPO + gasto en hierro.		

**Tabla V.** Parámetros analíticos y económicos a largo plazo.

	GF	HS 9 meses	HS 18 meses
Hemoglobina	12,09 ± 1,16	12,42 ± 0,94	12,47 ± 1,24
Ferritina	368,8 ± 249,8	719,4 ± 326,8	526,4 ± 238,1
Hierro (mg/mes)	263,74 ± 798,29	153 ± 202,73	140,5 ± 84,9
EPO (U/kg/semana)	120 ± 75	110 ± 78	103 ± 72
EPO (U/semana)	7530 ± 4.613	6.955 ± 4.771	6.613 ± 4.590
EPO/mes	284,36 EUR	262,64 EUR	249,7 EUR
EPO/sesión HD	21,85 EUR	21,85 EUR	19,2 EUR
Hierro/mes	12,68 EUR	18,39 EUR	16,9 EUR
Hierro/sesión HD	0,97 EUR	1,41 EUR	1,3 EUR
Total/mes	297,04 EUR	281,04 EUR	266,6 EUR
Total/sesión HD	22,85 EUR	22,85 EUR	20,5 EUR

Total = gasto en EPO + gasto en hierro. GF: gluconato férrico; HS: hierro sacarosa.

## Discusión

La anemia es casi constante en los pacientes con IRC; su etiopatogenia es multifactorial y su principal causa es una eritropoyesis disminuida consecuencia del déficit de EPO. Por ello, el tratamiento sustitutivo con eritropoyetina humana recombinante (rHu-Epo) es fundamental para el tratamiento de anemia en HD. Diversos factores pueden reducir la respuesta a la EPO, entre los que destacan: hiperparatiroidismo secundario, deficiencia de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación aluminica, infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas y neoplasias. Sin embargo, el déficit de hierro es la causa más frecuente de resistencia respuesta insuficiente a la EPO

[11]. Por ello, los dos pilares fundamentales en el tratamiento de la anemia en HD son la EPO y el hierro.

A la depleción de los depósitos de hierro en la IRC hay que añadir en HD las pérdidas crónicas de sangre asociadas a hemorragias ocultas, sangre retenida en el dializador y líneas del circuito extracorpóreo, accidentes relacionados con el acceso vascular y extracciones reiteradas para análisis de laboratorio; también la disminución de la absorción de hierro de la dieta y el aumento de la demanda de hierro en los pacientes tratados con EPO debido a una mayor tasa de eritropoyesis inducida por esta hormona. En estos pacientes se puede producir un déficit funcional de hierro, aunque los depósitos del mismo sean normales. Puesto que la causa más frecuente de una respuesta subóptima a la EPO es el déficit de hierro, el tratamiento intensivo con hierro por vía parenteral reduce las necesidades de EPO y consigue tasas de Hb más altas.

Al analizar el efecto que ha tenido en nuestros pacientes el cambio de GF a HS observamos un aumento significativo de los depósitos de hierro expresado mediante los valores de ferritina e IST, que en la fase de GF fueron 368,8 ± 249,8 y 35,67 ± 12,3, respectivamente, frente a 719,4 ± 326,8 y 46,98 ± 40,04. A largo plazo los depósitos de hierro con HS se mantienen significativamente más altos: 526,4.

El aumento de los depósitos de hierro ha repercutido en una mejoría en la respuesta a la EPO, expresado mediante un incremento de la Hb 12,09 ± 1,16 frente a 12,42 ± 0,94, que se mantiene a largo

plazo,  $12,47 \pm 1,24$ , así como del hematocrito  $36,26 \pm 3,4$  frente a  $38,38 \pm 3,21$ .

Las pautas de tratamiento de la ferroterapia IV en HD son diversas y los protocolos empleados también [10,12-15]. El cambio de GF a HS en nuestros pacientes ha supuesto un aumento de los depósitos de hierro asociado, además, a una disminución en el consumo mensual de hierro/paciente  $263,74 \pm 798,29$  frente a  $153,0 \pm 202,73$  (mg Fe/mes), que a largo plazo supone  $140,5 \pm 84,9$ , probablemente debido a un aumento de absorción o mejor biodisponibilidad del HS.

El incremento de los depósitos de hierro ha permitido un aumento en la corrección de la anemia y la disminución de la dosis de EPO (U/kg/semana)

$120 \pm 75$  frente a  $110 \pm 78$ , que a los 18 meses es de  $103 \pm 72$ .

Con la disminución del consumo de EPO y hierro se ha reducido también el impacto económico sobre la HD, en el período de HS respecto al de GF.

## Conclusiones

En nuestra experiencia, el HS ha mejorado los parámetros del metabolismo férrico y de la anemia en HD, y ha disminuido las necesidades de hierro y EPO. A pesar del mayor coste económico de la terapéutica con HS respecto al GF, si valoramos conjuntamente el gasto que supone la ferroterapia y la EPO, el impacto económico sobre HD se reduce.

## Bibliografía

1. Gotloib L, Ludicer H, Mines M, Ackerman J. Iron storage in chronic uremic undialysed patients. *Dial Transplant* 1983; 12: 442B-442E.
2. Boddy K, Lawson DH, Linton AL, Will G. Iron metabolism in patients with chronic renal failure. *Cil Sci* 1970; 39: 115-21.
3. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87: 710-3.
4. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistakes and misconceptions. *J Nephrol* 1998; 11: 5-15.
5. Anastassiades EG, Howarth D, Howarth J, Shanks D, Waters HM, Hyde K, et al. Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 846-53.
6. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997; 47: 141-57.
7. Hörl WH, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G. How to diagnose and correct iron deficiency during rhEPO therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 246-50.
8. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 988-91.
9. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Afees T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 300-7.
10. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; 13: 381-4.
11. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA. Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1-12.
12. Sánchez L, Del Pozo C, Torregrosa I, Albero MD, López-Menchero R, Ramos JR. Ferroterapia intravenosa en hemodiálisis: comparación de dos pautas de tratamiento. *Nefrología* 2001; 21 (Suppl 2): 40.
13. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Thompson CR, Baker LR, Raine AE, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694-9.
14. Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM. A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and

safety of iron sucrose (Venofer®) vs iron gluconate (Ferrelecit®) in haemodialysis patients treated with rHuEpo. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1239-44.

15. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous Ferric Saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 413-7.

#### EFECTOS BENEFICIOSOS DEL PASO DE GLUCONATO FÉRRICO A HIERRO SACAROSA SOBRE LA ANEMIA EN HEMODIÁLISIS

**Resumen.** Introducción. Analizamos la influencia del cambio de gluconato férrico (GF) por hierro sacarosa (HS) sobre la anemia, dosificación de eritropoyetina (EPO), metabolismo férrico y repercusión económica. Pacientes y métodos. Estudiamos 100 pacientes estables en hemodiálisis (HD), tratados con GF durante más de tres meses; 63 varones y 37 mujeres, edad media  $66,10 \pm 13,28$  años y tiempo medio en diálisis  $56,82 \pm 42,84$  meses. Analizamos: hemoglobina (Hb), hematocrito, ferritina, índice saturación transferrina (IST), dosis de EPO, dosis de hierro y coste durante la administración de GF, y los mismos parámetros tras 9 meses de uso de HS. Resultados. Los valores en el período de GF respecto al de HS fueron: Hb  $12,09 \pm 1,16$  frente a  $12,42 \pm 0,94$ , hematocrito  $36,26 \pm 3,4$  frente a  $38,38 \pm 3,21$ , ferritina  $368,8 \pm 249,8$  frente a  $719,4 \pm 326,8$  ( $p < 0,05$ ), IST  $35,67 \pm 12,3$  frente a  $46,98 \pm 40,04$  ( $p < 0,005$ ), dosis de hierro (mg/mes)  $263,74 \pm 798,29$  frente a  $153 \pm 202,73$  ( $p < 0,05$ ), dosis de EPO (U/kg/semana)  $120 \pm 75$  frente a  $110 \pm 78$  y (U/kg/semana)  $7.530 \pm 4.613$  frente a  $6.955 \pm 4.771$ . El impacto económico en el período de GF respecto al período HS, expresado en euros, fue: EPO/mes  $284,36$  frente a  $262,64$ , EPO/sesión HD  $21,85$  frente a  $20,20$ ; hierro/mes  $12,68$  frente a  $18,39$ , hierro/sesión HD  $0,97$  frente a  $1,41$ ; gasto total (EPO + hierro) mensual  $297,04$  frente a  $281,04$ , gasto total/sesión HD  $22,85$  frente a  $21,62$ . A los 18 meses los valores analíticos fueron: Hb  $12,47 \pm 1,24$ , ferritina  $526,4 \pm 238,1$ , dosis de hierro (mg/mes)  $140,5 \pm 84,9$ , dosis de EPO (U/kg/semana)  $103 \pm 72$  y (U/semana)  $6.613 \pm 4.590$ . Y el coste económico en euros: EPO/mes  $249,7$ , EPO/sesión HD  $19,2$ ; hierro/mes  $16,9$ , hierro/sesión HD  $1,3$ ; gasto total (EPO + hierro) mensual  $266,6$ , gasto total/sesión HD  $20,5$ . Conclusiones. El HS ha mejorado los parámetros del metabolismo férrico y anemia, y ha disminuido las necesidades de hierro y EPO. A pesar del mayor coste económico de la ferrotterapia con HS respecto al GF, valorado conjuntamente con la EPO, el impacto económico sobre la HD se reduce. [DyT 2005; 26: 19-26]

**Palabras clave.** Anemia. Gluconato férrico. Hemodiálisis. Hierro sacarosa.