

Distribución del hierro en pacientes en hemodiálisis

M. Artamendi, A. Gil Paraiso, F. Rodríguez, M. Sierra, e. Huarte, M. Quemada*, ME Carazo*, A. Sánchez Casajús.

Resumen

Conocer las reservas de hierro en los pacientes en diálisis es necesario para conseguir una respuesta adecuada al tratamiento con eritropoyetina. Analizamos la situación del hierro en nuestros pacientes antes de iniciar tratamiento con eritropoyetina o hierro endovenoso.

Pacientes y métodos: El estudio se realizó en 87 pacientes, 45 hombres y 42 mujeres, con edad media de 56,6±15 años, un tiempo medio en diálisis de 46±49 meses y un Hto < 30%.

Resultados: El Hto fue 24,4±2,8, con Hgb 8±0,9 g/dl y VCM 91,5±7,3 fl. El hierro hemínico (150 x Hgb) fue 1208±142 mg, la ferritina 70,4±31 mcg/dl y el hierro total 1,2 g. A partir de las fórmulas de Cook y Van Wick calculamos unos depósitos de hierro de 301±196 mg y unas necesidades de 524,6±142 mg, con unas reservas programadas deficitarias (-229,4±252 mg). Al estudiar la correlación entre Hgb y ferritina con el tiempo en diálisis y la edad no encontramos diferencias estadísticamente significativas. El VCM se asoció de forma significativa con la ferritina (p<0,05), pero no con la Hgb.

Como **conclusión** nuestros pacientes en diálisis presentan un déficit de hierro con unas necesidades que superan las reservas. Para obtener una buena respuesta al tratamiento con eritropoyetina debemos asegurar unas reservas de hierro adecuadas.

Summary

It is necessary to know the iron reserves of patients in haemodialysis in order to obtain an adequate response to treatment with erythropoietin. We have analyzed the iron reserves in our patients before beginning treatment with erythropoietin or endovenous iron.

Patients and methods: The study was carried out on 87 patients, 45 men and 42 women with a mean age of 56,6 + 15 years, a mean haemodialysis time of 46±49 months and a haematocrit value of < 30%.

Results: The haematocrit value was 24,4±2,8, haemoglobin 8±0,9 g/dl and VCM 91,5±142 mg, ferritin 70,4±31 mcg/dl and total iron 1,2 g. Using Cook's and Van Wick's formulas we calculated iron deposits of 310 ± 196 mg and requirements of

524,6±142 mg with a deficit of programmed reserves of (-229,4±252 mg).

When the correlation between Hgb and ferritin was studied in relation to the time patients had been undergoing haemodialysis and their age no statistically significant differences were found. The VCM was significantly related to ferritin (p<0,05) but not to Hgb.

In conclusion it can be said that our haemodialysis patients have a lack of iron and their needs are greater than their reserves. To obtain a good response to treatment with erythropoietin, patients must have adequate iron reserves.

Introducción

La anemia es un hallazgo casi constante en la insuficiencia renal crónica. La etiopatogenia es multifactorial: el déficit absoluto o relativo de Eritropoyetina (EPO) es el factor principal junto con el acortamiento de la vida media de los hematíes, el incremento de factores inhibidores de la eritropoyesis, el déficit de hierro, la intoxicación por aluminio y el hiperparatiroidismo^{1,2,3,4}.

La aparición de la eritropoyetina recombinante ha permitido un mejor manejo de estos pacientes y la disminución del número de transfusiones⁵, sin embargo ha obligado a un control más estricto de las reservas de hierro, ya que la depleción de éstas debido fundamentalmente a pérdidas gastrointestinales, pérdidas en el circuito de hemodiálisis y extracciones repetidas, se ve agravada por la estimulación de la eritropoyesis secundaria al tratamiento y limita por lo tanto su respuesta⁶.

El estudio de parámetros que reflejen lo más fielmente posible la situación del hierro en los pacientes en diálisis y sus necesidades, ha sido objetivo de distintos trabajos de cara a establecer medidas terapéuticas adecuadas⁷. La ferritina es hasta la actualidad el marcador que mejor se correlaciona con las reservas de hierro. Cook y Van Wick partiendo de los niveles de ferritina y del consumo de hierro para la síntesis de hemoglobina, elaboraron unas fórmulas para el

cálculo de los depósitos tisulares, necesidades de hierro y reservas^{6,7}.

Siguiendo la metodología anterior⁶, realizamos un estudio de las reservas, necesidades y distribución de hierro en nuestros pacientes.

Material y métodos

Se estudiaron 87 pacientes en programa de HD, 45 hombres y 42 mujeres, con una edad media de 57 años, un tiempo de estancia en HD de 46 meses (rango de 1 a 186) y con un Hto inferior al 30%. Ninguno había recibido tratamiento con EPO ni hierro endovenoso.

Se obtuvieron muestras de sangre preHD de mitad de semana y se determinaron los valores de hemoglobina (Hgb), hierro sérico (Fe), ferritina (FER), transferrina, índice de saturación (IS), capacidad de fijación de hierro (CTFiFe) y el volumen corpuscular medio (VCM). Los depósitos de hierro se igualaron a cero cuando la ferritina era inferior a 30 mcg/l.

Teniendo en cuenta que para aumentar la Hgb en 1 g/dl se necesitan 150 mg de hierro en depósito, calculamos el hierro hemínico (HH) según la fórmula: $150 \times \text{Hgb}^6$. El hierro total (HT) lo definimos como la suma de HH, sérico y de depósitos, desechamos el hierro unido a mioglobina y citocromos por considerarlo inapreciable (1,4%).

Para el cálculo de las reservas de hierro utilizamos las fórmulas de Cook y Van Wick^{6,7}:

$$\text{Depósitos Tisulares (mg)} = 400 \times (\log \text{FER} - \log 30).$$

donde 400 es una constante empírica y 30 es el nivel de ferritina por debajo del cual consideramos ausencia de depósitos.

$$\text{Necesidades (mg)} = 150 \times (11.55 - \text{Hgb}).$$

donde 11.55 es el nivel de hemoglobina deseado que corresponde a un Hto de 35% y 150 son los mg de hierro que corresponden a 1 g/dl de Hgb circulante.

A partir de las necesidades y de las reservas calculamos los depósitos netos de hierro esperables una vez alcanzado un valor de Hgb sérica de 11.55 g/dl.

$$\text{Reservas programadas (mg)} = \text{Depósitos} - \text{Necesidades}$$

Para el estudio estadístico se utilizó el paquete estadístico Sigma, realizándose análisis univariante de las variables cuantitativas.

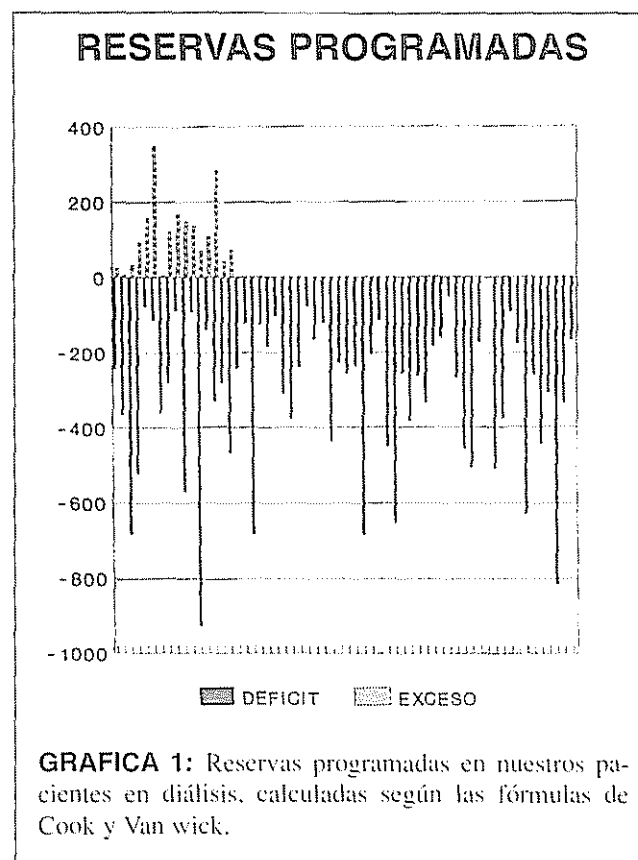
Resultados

Se estudiaron 87 pacientes, 45 hombres y 42 mujeres, de 56 ± 15 años de edad y un tiempo medio de estancia en HD de 46 ± 49.3 meses (rango 1 a 186). Nuestros resultados se reflejan en la tabla 1. El valor del Hto fue $24.4 \pm 2.8\%$, en

todos los casos inferior a 30%, con una Hgb de 8 ± 0.9 g/dl y un VCM de 91.5 ± 7.3 fl. Un hierro hemínico de 1208 ± 142 mg y una ferritina de 294 ± 316 mcg/dl (rango 8 a 1600). El hierro sérico o unido a transferrina fue 70.4 ± 31 mcg/dl con una CTFiFe de 245.9 ± 72 mg/dl y un IS de 29.9%.

VARIABLES	RESULTADOS
HTO (%)	24.4 (2.8)
Hgb (g/dl)	8 (0.9)
VCM (fl)	91.5 (7.3)
Fe hemínico (mg)	1208 (142)
Ferritina (mcg/dl)	294 (316)
Transferrina (mg/dl)	188.8 (53)
CTFiFe (mg/dl)	245.9 (72)
IS (%)	29.9 (15.4)
Fe sérico (mcg/dl)	70.4 (31)
Fe total (g)	1.2
Depósitos T (mg)	301 (196)
Necesidades Fe (mg)	524.6 (142)
Reservas prog. (mg)	-229.4 (252)

TABLA 1: HTO: hematocrito, Hgb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, CTFiFe: capacidad total de fijación del hierro, IS: índice de saturación, Depósitos T: depósitos tisulares, Reservas prog: reservas programadas. Los valores se expresan como media (desviación estándar).



El hierro total fue 1.2 g. Aplicando las fórmulas de Cook, modificadas por Van Wick, obtuvimos unos depósitos tisulares de 301 ± 196 mg, valor inferior a las necesidades de hierro calculadas de $524,6 \pm 142$ mg, de lo que se deducen unas reservas programadas negativas con una media de $-229,4 \pm 252$ mg. De forma que sólo el 23% de los pacientes tendría reservas de hierro una vez alcanzada la Hgb objetivo de 11.55 g/dl (Gráfica 1).

Al estudiar la correlación entre las distintas variables no observamos relación significativa entre el tiempo en diálisis y la Hgb ni la ferritina. La ferritina con la edad tampoco presentó asociación significativa. Se observó relación lineal con una significación de $p < 0,01$ entre ferritina e IS, e inversa respecto a la transferrina y la CTFiFe. En el análisis del VCM no se encontró asociación estadística con la Hgb, pero sí entre el VCM y la ferritina ($p < 0,05$) (fig 1).

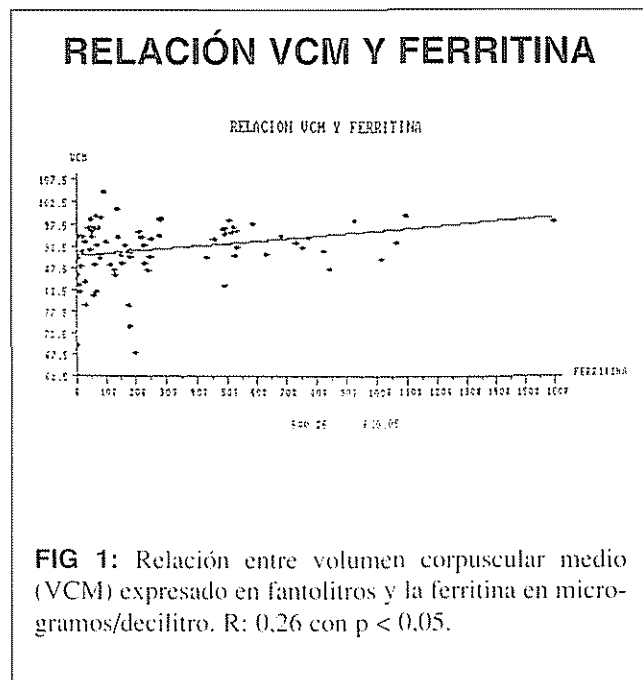


FIG 1: Relación entre volumen corpuscular medio (VCM) expresado en fentolitros y la ferritina en microgramos/decilitro. R: 0,26 con $p < 0,05$.

Discusión

Nuestros enfermos presentaban un déficit global de hierro (1.2 g) respecto a los valores considerados como normales en un sujeto sano⁶, de forma similar a los resultados descritos en otros estudios⁷. Esta situación, reflejo del aumento de las pérdidas de hierro fundamentalmente por el propio circuito de hemodiálisis y alteraciones gastrointestinales, se ve agravada al iniciar tratamiento con eritropoyetina al consumirse más hierro por estímulo de la eritropoyesis⁸.

La ferritina se ha demostrado que constituye un índice fiable de las reservas de hierro, con la limitación de verse sobreestimada si existen procesos inflamatorios intercurrentes⁹. En sujetos sanos existen diferencias en los niveles de ferritina en función del sexo, que tienden a igualarse a

partir de la 5ª década coincidiendo con el comienzo de la menopausia en las mujeres¹⁰. Sin embargo, en nuestros pacientes en diálisis, no hemos encontrado relación significativa en los niveles de ferritina, con la edad y el sexo. La casi constante ausencia de menstruación en las mujeres en diálisis, las frecuentes transfusiones, así como la presencia de procesos inflamatorios intercurrentes podrían explicar nuestros resultados, con un rango de ferritina muy amplio (de 8 a 1600 mcg/dl).

Al analizar cómo influía el tiempo de estancia en diálisis en los valores tanto de hemoglobina como de ferritina, aunque había una tendencia de éstos a disminuir a medida que aumentaba el tiempo en diálisis, ésta no era estadísticamente significativa.

Al igual que en estudios previos⁵, encontramos correlación directamente significativa entre el VCM y la ferritina, de forma que valores de ferritina y VCM bajos traducen una situación de ferropenia. Al estudiar la relación entre hierro hemínico (Hgb) y hierro no hemínico (ferritina) no encontramos significación estadística y la tendencia de la Hgb, según aumentaba la ferritina, era a permanecer constante. Resultados diferentes obtuvieron Van Wick y col⁵ al encontrar que los pacientes con niveles de ferritina más altos presentaban Hto bajo, que se correspondía con una mala utilización de los depósitos o resistencia a la Eritropoyetina postulando como factores condicionantes, el exceso de aluminio, el hiperparatiroidismo o procesos inflamatorios crónicos. Al elaborar el estudio no tuvimos en cuenta estos factores, lo que podría explicar nuestros resultados. Son varios los trabajos que han demostrado el papel del aluminio en la interferencia del transporte de hierro por la transferrina¹¹.

La relación inversa entre la ferritina y la transferrina o la CTFiFe, así como directa con el IS ($p < 0,01$) observada en nuestros pacientes refleja un buen mecanismo regulador en la síntesis de transferrina, sin diferencias con los sujetos sanos¹².

El cálculo de los depósitos de hierro y de las necesidades potenciales para alcanzar el umbral de Hgb fijado en 11.55 g/dl, nos permitió conocer cuál era la situación de nuestros pacientes en diálisis, donde casi un ochenta por ciento de ellos presentaría ausencia de reservas de hierro en el caso de no añadir suplementos.

Como conclusiones podemos decir que:

- 1.— Los pacientes en diálisis presentan un déficit global de hierro, con unas necesidades que superan a sus reservas.
- 2.— Los distintos marcadores del status del hierro deben ser analizados conjuntamente para conocer la situación de las reservas de hierro en los pacientes en diálisis.
- 3.— Para un buen manejo de la anemia en los pacientes en diálisis es necesario garantizar unas reservas de hierro adecuadas.

Bibliografía

1. A. Sánchez Casajús. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. Rev Med Univ Navarra 22-4: 297-303, 1978
2. Brenner and Rector's. The Kidney. Edited by Barry M. Brenner. Fifth edition. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 2170
3. Jeng-yi Huang et al. Effect of body iron stores on serum aluminium level in hemodialysis patients. Nephron 61:158-162, 1992
4. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). Kynedey Int 28: 1-5, 1985
5. Eschbach JW et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined Phase I and II clinical trial. N Engl J Med 316 (2):73-78,1987
6. DB. Van Wyck JC. Stivelman. J. Ruiz. LF. Kirlin. MA. Katz and DA. Ogden. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis associated anemia. Kidney Int 35: 712-716, 1989
7. Goldwasser P. Koutelos T. Abraham S. Avram MM. Serum Ferritin, Hematocrit and Mean Corpuscular Volume in Hemodialysis. Nephron 67: 30-35, 1994
8. Cook JD. Skikne BS. Lynch SR. Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. Blood 68: 726-731, 1986
9. Hematología Clínica. J. Sans-Sabrafes. Ed DOYMA. 2a edición. Barcelona 1988:177- 193
10. Finch CA. Huebers H. Perspectives in iron metabolism. N Engl J Med 306: 1520- 1527, 1982
11. Olaizola. Aluminium uptake and transport: relationship with aluminium and iron metabolism in dialysis patients. Kidney Int 1990, 37: 1611