

# Estudio retrospectivo de pacientes tratados con dos moléculas de hierro IV. Resultados comparativos

R. Álvarez-Lipe<sup>a</sup>, J.A. Abascal-Ruiz<sup>b</sup>, R. Fernández-Santos<sup>b</sup>,  
F. Martín-Marín<sup>a</sup>, L. Girón-Sesé<sup>a</sup>, E.T. Fiat-Gracia<sup>a</sup>,  
J. Cebollada-Muro<sup>a</sup>

## A RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS TREATED WITH TWO IRON (IV) MOLECULES. COMPARATIVE RESULTS

**Summary.** Terminal chronic renal failure is a syndrome that establishes itself slowly and progressively and which gives rise to an irreversible deterioration of kidney functioning. This irreversible deterioration of kidney functioning and the annihilation of the detoxification, endocrinological and metabolic missions of the kidney, which are eventually fatal, make it necessary to resort to haemodialysis. The fundamental aim of this process is the regulation of the water and electrolyte balance in the patient's blood and the removal of the toxic waste it contains. It must be borne in mind that the loss of the endocrine and metabolic functions is not corrected with this therapy and pharmacological treatment accompanied by dietary recommendations will also be required. Of the numerous pathologies that affect different organic systems due to the appearance of chronic renal insufficiency, we have focused our research work on the study of iron metabolism and on the causes and effects of iron deficiency anaemia in patients receiving haemodialysis. We suggest that it can be corrected by the intravenous administration of an iron preparation. For reasons that only have to do with the legal regulations governing the National Health System, while following up our patients we had to change the pharmacological presentation of the iron supplement given to those on haemodialysis. This fact allowed us to study the behaviour of the two molecules and to compare, retrospectively, the results that were obtained. Following up our patients for a year after the application of this legal regulation enabled us to conduct a prospective study of how their condition varied without modifying other types of factors that could affect the results and the evaluation of the effects exerted on iron metabolism and erythropoiesis by treatment with the abovementioned new presentation of iron (IV). In this study we present the methodology that was used, the analysis of the results, their clinical and statistical meaning, and the conclusions that can be drawn from them. We must point out that, in our case, it is still early to establish a strictly economic evaluation of the preparation and the cost-effectiveness it could offer compared to another or in its joint evaluation with Rhu-EPO. Nevertheless, we must highlight the fact that its application in patients in predialysis in our service allowed us to conclude (although only empirically for the time being due to the short series of patients who were treated) that the results obtained in this type of patients are encouraging. [DYT 2004; 25: 93-108]

**Key words.** Haemodialysis. Iron metabolism. Iron (IV) molecules. Regulation of water and electrolyte balance. Renal failure.

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología.  
<sup>b</sup> Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. R. Álvarez Lipe. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. E-mail: ralvarezl@senefro.org

© 2004, SEDYT

## Introducción

La anemia en los pacientes en situación de enfermedad renal crónica terminal y en tratamiento con hemodiálisis es de causa multifactorial, aunque todos los autores están de acuerdo en que el déficit de eritropoyetina desempeña un papel fundamental.

La inadecuada disponibilidad de hierro (Fe) es la causa más común y, en principio, la más fácilmente tratable de una respuesta subóptima a la administración de eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO).

En el caso de un adulto sano el contenido normal de hierro oscila entre 2.000 y 4.000 mg.

Su distribución se realiza en dos compartimentos: un *pool* de almacenamiento, que representa alrededor del 30% del total y se encuentra localizado como ferritina y hemosiderina en las células SER del hígado, bazo y médula ósea y en los hepatocitos.

El *pool* funcional está formado por el hierro que actúa como cofactor de proteínas, como mioglobina, citocromos y flavoproteínas, y el hierro incorporado a la hemoglobina, que significa el 65% del *pool* corporal total.

El valor de la forma de presentación catiónica del hierro en las reacciones biológicas es en gran parte atribuible a la facilidad con que participa en las reacciones de óxido reducción.

El hierro es intercambiado ente los *pool* funcional y de almacenamiento y transportado en el plasma unido a la glucoproteína transferrina.

El 0,1% del total del hierro corporal

total (0,3 mg) circula unido a esta proteína.

La transferrina es reconocida por los tejidos a través de un receptor específico, cuya expresión en la superficie celular aumenta en relación directa con las necesidades tisulares de hierro.

En condiciones normales, la pérdida diaria de hierro es de 1 mg en el hombre y 2 en la mujer premenopáusica.

Entre el 5 y el 10% de hierro que se ingiere por los alimentos se absorbe principalmente en el duodeno y en la parte alta del yeyuno.

La absorción mejora con la acidez gástrica, que estabiliza el hierro en su ión férrico (+++), y los agentes reductores como el ácido ascórbico, que convierte el hierro a su forma ferrosa (++) , más soluble.

En la situación de insuficiencia renal crónica, el metabolismo del hierro puede presentar una deficiencia absoluta de éste por depleción de las reservas corporales, atribuibles a la pérdida crónica de sangre, provocadas entre otras causas por un sangrado intestinal oculto, retenciones en los tubos y filtros de sangre y extracciones para determinaciones de laboratorio.

En pacientes hemodializados tratados con eritropoyetina hay una marcada reducción en la absorción gastrointestinal de hierro, tanto si presentan deficiencia de éste como si no [1].

En estos pacientes podemos encontrar con una deficiencia funcional de hierro, que se presenta cuando el *pool* de reserva de hierro está conservado pero no hay una disponibilidad adecuada de este elemento en relación con la demanda para mantener la eritropoyesis



Figura 1. Estado del hierro en pacientes en hemodiálisis.

en un nivel dado. A este propósito, las normas internacionales NKF-DOQUI recomiendan una detección precoz y rápida de esta situación. [2].

El déficit de hierro altera la respuesta a la epoetina [2] y en especial en los pacientes en hemodiálisis, en los que la pérdida anual de hierro oscila entre los 2-3 g, superior al hierro que se almacena en los depósitos [3].

La necesidad de utilizar marcadores sencillos, fiables y baratos en el control y seguimiento del estado del *pool* de hierro, que reflejen su estado en los distintos compartimientos, en pacientes en situación de insuficiencia renal crónica terminal, sometidos a hemodiálisis y en tratamiento con jul-EPO, es evidente sin ninguna duda.

La monitorización de estos marcadores del metabolismo del hierro en estos pacientes, la correcta interpretación de los análisis que lo componen a la luz de la valoración clínica, es un reto apasionante.

Cada compartimiento dispone de unos marcadores que pueden valorarse de forma objetiva (Fig. 1). Hay otros marcadores, como la tinción de hierro

para medula ósea, que serían evaluables en el primer compartimiento, y la determinación de protoporfirina eritrocitaria y el porcentaje de eritrocitos hipocromos, en el apartado de provisión y utilización de hierro por los precursores séricos.

No hemos monitorizado en este estudio estos dos marcadores: el primero por la naturaleza invasiva del procedimiento y la nula información que sobre el déficit funcional proporciona. En el caso de la protoporfirina eritrocitaria queda establecida que en población en hemodiálisis crónica con alta posibilidad pretest de déficit de hierro, la sensibilidad y especificidad de este marcador no es lineal [4]; Braun et al encontraron que no había reducción en los niveles de protoporfirina (Z-PP) después de la suplementación con hierro endovenoso, y sugirieron una falta de correlación con los depósitos de este elemento [5].

Las dificultades de técnica y métodos de laboratorio y el tener que salirnos de la rutina clínica para la determinación, tanto del receptor sérico de transferrina (ELISA) como del porcentaje de células rojas hipocrómicas y de la determinación del contenido de hemoglobina en el reticulocito (citometría de flujo), hacen que en el presente trabajo no se hayan analizado estos parámetros en la población objeto de estudio.

Una vez determinada la necesidad de establecer un tratamiento con hierro, la pregunta surge de forma natural: ¿hierro por vía oral o suplementación por vía endovenosa?

De acuerdo con la literatura internacional [6-8], en la vía oral, con cualquiera

de las fórmulas disponibles en el mercado, aparte de no haberse demostrado ninguna superioridad clínica en ninguna de las presentaciones, los ensayos clínicos han mostrado resultados muy dispares.

Debemos considerar que la eficacia del tratamiento con hierro oral en el caso de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal estaría afectada por la inadecuada absorción gastrointestinal, quelantes de hierro, antiácidos, etc. [9,10].

De acuerdo con las normas DOQI, es aceptable la vía oral como un intento de suplementación de hierro en el paciente hemodializado, pero es muy poco probable que se logren las metas terapéuticas que se consideran en las normas [2].

Se ha establecido la superioridad de la vía endovenosa sobre la vía oral en pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal crónica terminal, en relación con el aumento de los niveles de valor hematocrito y de reducción de los requerimientos de rHu-EPO.

De las diferentes formas farmacéuticas de hierro para la administración endovenosa, el complejo de hidróxido férrico con dextranos cuya estructura química prevenía la toxicidad celular del hierro libre presentó, en un estudio retrospectivo [11], un 4,7% de efectos adversos, el 0,7% con riesgo vital.

No se tiene constancia de reacciones anafilácticas en el uso en pacientes en hemodiálisis con preparados de hierro endovenoso en sus formas de gluconato férrico y sacarato ferroso. En cambio, sí se han descrito en la literatura como efectos adversos del gluconato férrico episodios de hipotensión, náuseas, vómitos, diarreas y parestesias.

La incidencia de estos episodios es de 0,6/1.000.000, y se relacionan más con la velocidad de infusión y con el hierro libre circulante por la sobresaturación de transferrina [12-16] que con la propia presentación farmacológica.

No se ha descrito ninguna reacción anafiláctica en su uso clínico según el protocolo [17] en el caso de la presentación de hierro sacarosa (complejo de sacarosa e hidróxido de hierro),

## Pacientes y métodos

Para la realización de este estudio descriptivo observacional se seleccionaron los pacientes que estaban en tratamiento de hemodiálisis en el Hospital Clínico de Zaragoza, el 1 de enero de 2002, y se siguió su evolución durante un año.

El total de pacientes fue de 86, de los cuales 51 (59,3%) eran varones y 35 (40,7%) mujeres. La edad al comienzo del estudio estaba comprendida entre los 22 y los 86 años, con una media de  $63,26 \pm 16,06$  años.

Hubo 35 pacientes que no completaron el período de seguimiento (debido a que fallecieron, fueron trasplantados o trasladados a otro centro), por lo que se les excluyó del estudio. Fallecieron un total de 19 pacientes (intervalo de edad: 42-83 años; edad media:  $66,05 \pm 12,81$  años); se trasplantaron a siete (intervalo de edad: 40-65 años; edad media:  $50,71 \pm 7,99$  años) y a nueve se les trasladó a otros centros (intervalo de edad: 25-80 años; edad media:  $58,33 \pm 21,87$  años).

De los 51 pacientes que completaron el período de seguimiento, 31 (60,8%)

eran varones y 20 (39,2%) mujeres. El intervalo de edad de estos pacientes era de 22-86 años, con una edad media de  $64,80 \pm 16,23$  años.

En cuanto a la causa de IRCT de los pacientes que se estudiaron, en 11 fue una nefropatía diabética, cinco fueron diagnosticados de glomerulopatía primitiva, 11 padecían nefropatía intersticial, siete tenían una nefropatía vascular, en cuatro el diagnóstico fue de poliquistosis, dos se debieron a otras causas (amiloidosis primaria y síndrome de Wolfram), y en 11 no se llegó a filiar la etiología de su insuficiencia renal.

Entre los pacientes que se estudiaron, 13 (25,5%) eran diabéticos. De ellos, cinco eran diabéticos tipo I, y los otros ocho padecían una diabetes tipo II.

Se han utilizado los criterios de utilización marcados por las guías DOQI en el uso de la eritropoyetina; a partir de la notificación que realizó la Agencia Española del Medicamento sobre aparición de casos de aplasia pura relacionados con la vía subcutánea, se pasó a utilizar la vía endovenosa.

A partir de una fase de inducción, con controles analíticos mensuales, con una dosis de 4.000 U semanales, aumentábamos ésta en 2.000 U más si no lográbamos al menos un aumento del 5% en los niveles de hemoglobina, y manteníamos la misma si la variación de la hemoglobina estaba entre el 5-10% sobre la cuantificación anterior.

En el caso de que el aumento de hemoglobina fuese superior al 10%, disminuíamos la dosis de eritropoyetina en 2.000 U semanales.

Entre enero y junio se administró

gluconato férrico, y continuamos con hierro sacarosa hasta la actualidad.

La forma de administración es en goteo mediante dilución del hierro en 100 mL de suero fisiológico a infundir en la última media hora de la hemodiálisis.

Para la dosificación nos basamos en los niveles de ferritina sérica. Si la ferritina es inferior a 100  $\mu\text{g/mL}$  infundimos una ampolla semanal, si la ferritina está entre 100 y 300  $\mu\text{g/mL}$  pasamos a una ampolla cada 15 días, y en el caso de niveles de ferritina superiores a 500  $\mu\text{g/mL}$  suspendemos la administración de hierro endovenoso.

En la población objeto de este trabajo se han estudiado un amplio número de variables presumiblemente interrelacionadas entre sí, de forma que es necesario estudiarlas conjuntamente para poder explicar su comportamiento.

El análisis exploratorio de los datos que se obtuvieron comenzó con un cálculo estadístico descriptivo, y en éste se calculó la media, la desviación típica, el máximo, el mínimo y el intervalo (Tabla I). Como procedimiento gráfico exploratorio: los diagramas de caja y de evolución temporal (Figs. 2 y 3).

Para comprobar si las variables de la muestra siguen una distribución normal se han utilizado técnicas gráficas –QQ-Plot e histogramas (Figs. 4 y 5)– y analíticas –test de K-S (Tabla II)–; puesto que en la aplicación del test de la T (Tabla III) asumimos la hipótesis de normalidad, y si ésta no se cumple los resultados no son fiables.

Al trabajar con series temporales recurrimos a este test para analizar la existencia o no de significación estadística

**Tabla I.** Resultados

Estadísticos descriptivos	N		Media	Desv. típ.	Intervalo	Mínimo	Máximo
	Válidos	Perdidos					
Hierro sérico 1	51	35	47,3961	17,15290	69,55	18,14	87,69
Hierro sérico 2	49	37	43,0982	18,03491	84,52	10,03	94,55
Hierro sérico 3	51	35	50,0576	18,64619	83,31	3,35	86,66
Hierro sérico 4	48	38	61,6460	22,46797	134,06	9,39	143,45
Hierro sérico 5	50	36	58,1642	23,54717	125,16	19,22	144,38
Hierro sérico 6	51	35	55,7524	23,12449	128,30	23,54	151,84
Ferritina 1	51	35	312,900	195,6831	1003,9	68,1	1072,0
Ferritina 2	49	37	236,169	160,9624	901,6	63,0	964,6
Ferritina 3	51	35	221,125	174,5680	841,8	26,1	867,9
Ferritina 4	48	38	281,306	193,2244	852,6	55,5	908,1
Ferritina 5	50	36	350,500	229,6605	994,0	61,0	1055,0
Ferritina 6	51	35	441,576	181,3790	875,6	34,4	910,0
Transferrina 1	51	35	161,6992	27,86895	124,69	97,67	222,36
Transferrina 2	49	37	173,6541	28,21312	107,47	121,62	229,09
Transferrina 3	51	35	175,9753	32,74200	201,71	81,72	283,43
Transferrina 4	48	38	177,1906	27,07746	120,12	116,77	236,89
Transferrina 5	50	36	170,5308	29,87549	145,60	86,98	232,58
Transferrina 6	51	35	170,0975	29,37695	130,34	103,93	234,27
Cs transferrina 1	51	35	29,439	9,9777	37,7	16,3	54,0
Cs transferrina 2	49	37	25,159	10,4892	50,1	5,9	56,0
Cs transferrina 3	51	35	28,459	10,8978	49,2	4,1	53,3
Cs transferrina 4	48	38	35,485	13,2173	80,5	4,1	84,6
Cs transferrina 5	50	36	34,944	15,6284	78,4	13,4	91,8
Cs transferrina 6	51	35	33,647	15,2612	83,8	12,4	96,2
Hematíes 1	51	35	3,4308	5,5466	2,89	1,83	4,72
Hematíes 2	49	37	3,4898	4,9178	2,45	2,30	4,75
Hematíes 3	51	35	3,5551	5,0085	2,79	1,94	4,73
Hematíes 4	47	39	3,5072	4,9381	2,55	2,16	4,71

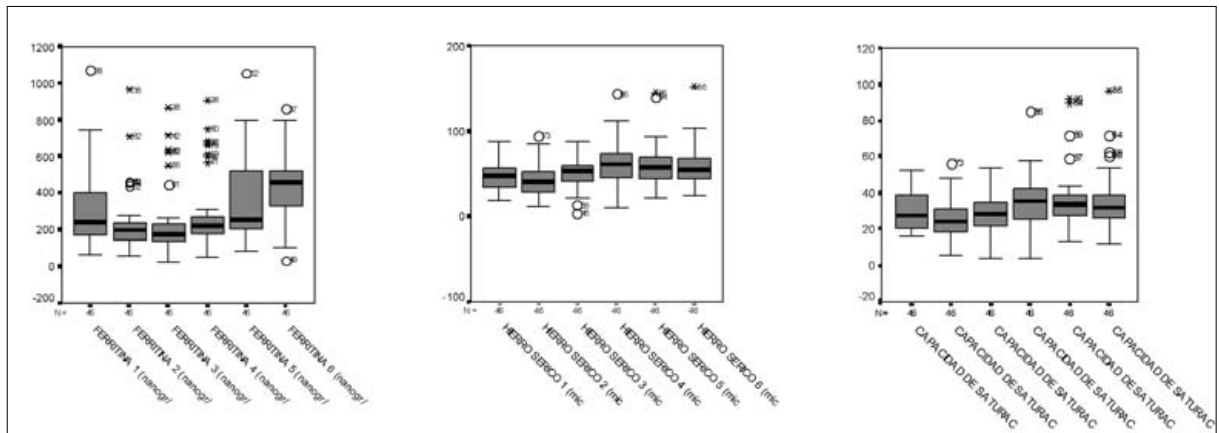


Figura. 2. Diagramas de caja.

Tabla I. Resultados (cont.)

	N		Media	Desv. típ.	Intervalo	Mínimo	Máximo
	Válidos	Perdidos					
Hematías 5	50	36	3,5478	4,2707	1,70	2,72	4,42
Hematías 6	51	35	3,4167	5,0452	2,17	2,40	4,57
Hematocrito 1	51	35	32,337	5,4789	30,0	15,3	45,3
Hematocrito 2	49	37	32,829	4,4914	24,5	20,6	45,1
Hematocrito 3	51	35	33,369	4,8154	27,5	16,8	44,3
Hematocrito 4	47	39	33,191	4,9236	26,8	17,9	44,7
Hematocrito 5	50	36	33,672	3,9350	15,0	26,1	41,1
Hematocrito 6	51	35	32,735	4,6330	19,5	23,8	43,3
Hemoglobina 1	51	35	10,775	1,8577	9,9	5,0	14,9
Hemoglobina 2	49	37	10,951	1,5465	8,3	6,7	15,0
Hemoglobina 3	51	35	11,010	1,5847	8,4	5,8	14,2
Hemoglobina 4	47	39	11,249	1,6933	8,6	5,9	14,5
Hemoglobina 5	50	36	11,278	1,3245	4,9	8,8	13,7
Hemoglobina 6	51	35	10,961	1,5538	6,0	7,8	13,8

en las variaciones de los parámetros que se analizaron.

Se han construido matrices de dispersión y correlación en relación con el

sexo y la edad, para visualizar gráfica y analíticamente las correlaciones entre variables con el fin de darnos una idea de la distribución conjunta (Fig. 4).

En la tabla I se exponen los valores que se obtuvieron para los diversos parámetros que se estudiaron y los controles siguientes que se efectuaron durante el estudio.

Dado que en el control tercero se ha producido un cambio de hierro gluconato por hierro sacarosa, es interesante fijar nuestra atención en las modificaciones analíticas de los marcadores que se estudiaron.

En relación con el hierro sérico, se produce un incremento significativo entre el principio y el final del estudio, pero también se aprecia esta diferencia entre los controles tercero y cuarto coincidiendo con el cambio de molécula ( $p = 0,002$ ). La ferritina también se ha incrementado a lo largo del estudio. ( $p = 0,002$ ), pero en este caso el incremento de ferritina ha sido significativo tanto positiva como negativamente en todos los cortes del estudio (Figs. 2a y 3c). Evidentemente el aporte de hierro intravenoso en los primeros cortes del estudio va dirigido fundamentalmente a implementar los depósitos.

La transferrina no guarda relación con el aporte de hierro, por ello los valores que se obtuvieron para este parámetro en el presente estudio no tienen significación estadística con los incrementos posteriores al tercer control, que corresponden con el cambio de la molécula de hierro IV que se utilizó. Hemos encontrado un incremento de los valores de saturación de transferrina por encima de los valores basales a lo largo del estudio, lo que presumiblemente nos indica un intercambio rápido y competitivo del hierro entre los complejos farmacológicos de

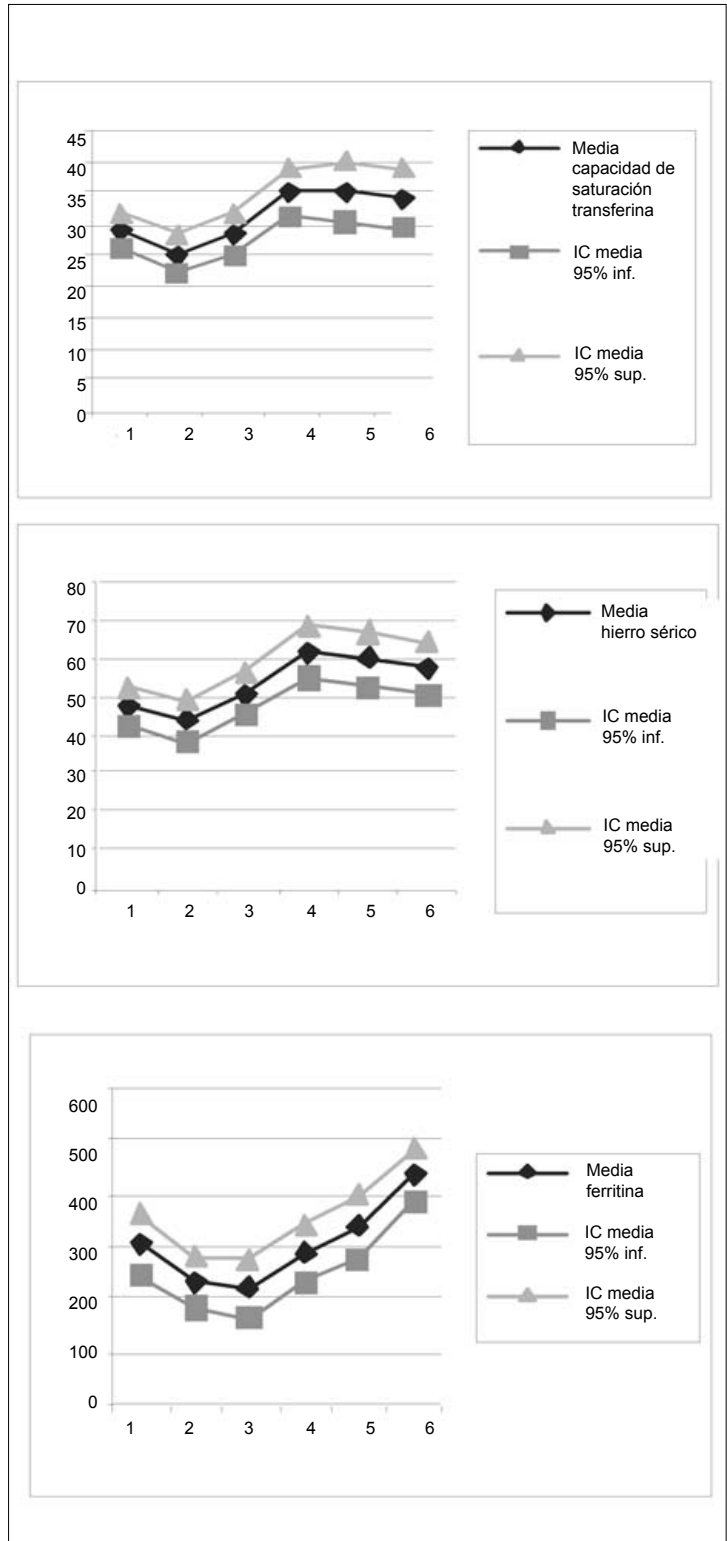


Figura 3. Evolución de las medias a lo largo del estudio



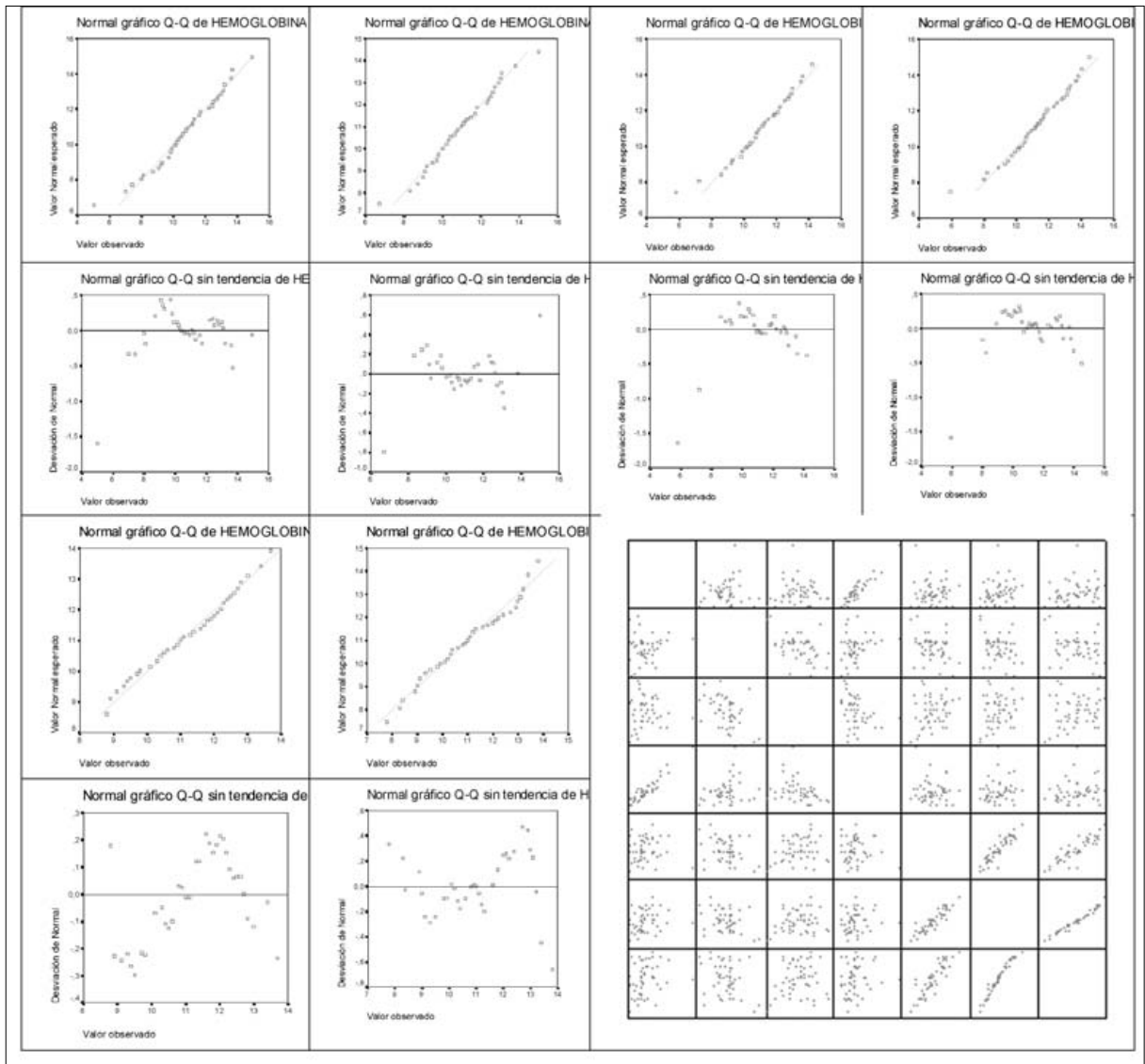


Figura 4.

hierro que se utilizaron y sus proteínas de unión selectiva. La variación estadísticamente significativa en la primera parte del estudio es atribuible por tanto a lo que se ha mencionado anteriormente.

La capacidad de saturación de transferrina sí se ve favorecida por el aporte de hierro ( $p < 0,05$ ). Es llamativo la magnitud del incremento en el paso de hierro gluconato a hierro sacarosa ( $p < 0,01$ ).

## Discusión

Dentro del análisis descriptivo de los datos se tienen en cuenta tanto las medidas de localización como las de variabilidad.

En las medidas de localización hemos incluido el mínimo y máximo para situarnos en el intervalo en que nos movemos, y la media o promedio de la

variable, que es la medida de localización central más importante y la que más se utiliza. Otras medidas de localización son: la mediana, la moda, los cuartiles, etc.

En las medidas de variabilidad se han calculado el intervalo y la desviación típica o desviación estándar. El intervalo es la medida de variabilidad más sencilla de calcular, pero como se ve influida por valores extremos, casi nunca se usa como medida única de dispersión. La desviación típica es la raíz cuadrada positiva de la variancia; su objetivo es darnos una idea de lo dispersos que están los datos; su interpretación es sencilla, ya que las unidades de medida son las mismas que en los datos originales. Otras medidas de variabilidad son: intervalo intercuartílico, coeficiente de variación, etc.

Para ver la evolución de la población a través del tiempo se han realizado diagramas de caja para todas las variables bimestre a bimestre; además, se han trazado gráficos que muestran la evolución temporal de la media con su intervalo de confianza al 95% para cada variable. El diagrama de caja es una forma relativamente reciente de resumir los datos en una gráfica; una de sus utilidades es la identificación de datos extremos o valores atípicos. Consideramos valor extremo aquel que difiere mucho, ya sea por exceso o por defecto del resto de los valores, y consideramos valor atípico el que podría no pertenecer al conjunto de datos por un error de medición o de anotación u otro motivo [18].

Por hipótesis asumimos que la distribución de nuestros datos es normal. Ésta

**Tabla II.** Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

	N	Z de K-S	Sig. asintót. (bilateral)
Hierro sérico 1 (µg/dL)	51	0,708	0,697
Hierro sérico 2 (µg/dL)	49	0,739	0,646
Hierro sérico 3 (µg/dL)	51	0,608	0,854
Hierro sérico 4 (µg/dL)	48	0,707	0,699
Hierro sérico 5 (µg/dL)	50	1,013	0,256
Hierro sérico 6 (µg/dL)	51	0,799	0,546
Ferritina 1 (ng/mL)	51	1,436	0,032
Ferritina 2 (ng/mL)	49	1,764	0,004
Ferritina 3 (ng/mL)	51	1,959	0,001
Ferritina 4 (ng/mL)	48	2,042	0,000
Ferritina 5 (ng/mL)	50	1,852	0,002
Ferritina 6 (ng/mL)	51	0,854	0,459
Transferrina 1 (mg/dL)	51	0,518	0,951
Transferrina 2 (mg/dL)	49	0,649	0,793
Transferrina 3 (mg/dL)	51	0,988	0,284
Transferrina 4 (mg/dL)	48	0,803	0,539
Transferrina 5 (mg/dL)	50	0,418	0,995
Transferrina 6 (mg/dL)	51	0,393	0,998
Capacidad de saturación de transferrina 1 (%)	51	0,898	0,395
Capacidad de saturación de transferrina 2 (%)	49	0,749	0,629
Capacidad de saturación de transferrina 3 (%)	51	0,725	0,669
Capacidad de saturación de transferrina 4 (%)	48	0,640	0,807
Capacidad de saturación de transferrina 5 (%)	50	1,422	0,035
Capacidad de saturación de transferrina 6 (%)	51	1,211	0,107
Hematíes 1 (mill/mm <sup>3</sup> )	51	0,638	0,811
Hematíes 2 (mill/mm <sup>3</sup> )	49	1,065	0,207
Hematíes 3 (mill/mm <sup>3</sup> )	51	1,025	0,244
Hematíes 4 (mill/mm <sup>3</sup> )	47	0,500	0,964

**Tabla II.** Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra (cont.).

	N	Z de K-S	Sig. asintót. (bilateral)
Hematíes 5 (mill/mm <sup>3</sup> )	50	0,710	0,695
Hematíes 6 (mill/mm <sup>3</sup> )	51	0,613	0,846
Hematocrito 1 (%)	51	0,619	0,839
Hematocrito 2 (%)	49	0,379	0,999
Hematocrito 3 (%)	51	0,642	0,804
Hematocrito 4 (%)	47	0,547	0,925
Hematocrito 5 (%)	50	0,699	0,713
Hematocrito 6 (%)	51	0,527	0,944
Hemoglobina 1 (g/dL)	51	0,750	0,627
Hemoglobina 2 (g/dL)	49	0,374	0,999
Hemoglobina 3 (g/dL)	51	0,637	0,812
Hemoglobina 4 (g/dL)	47	0,507	0,959
Hemoglobina 5 (g/dL)	50	0,601	0,863
Hemoglobina 6 (g/dL)	51	0,643	0,802

es la distribución más común y útil en estadística, una justificación de su frecuente aparición es el teorema central del límite (TCL), que establece que cuando los resultados de un experimento se deben a causas independientes que actúan sumando sus efectos, como es nuestro caso, es esperable que los resultados sigan una distribución normal.

La función de densidad de la distribución normal es:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right\}, \quad -\infty < x < \infty$$

El problema de contrastar la normalidad de nuestra población es muy importante, y no existe un contraste óptimo. El test de K-S es el apropiado para nuestro tamaño muestral, como este test es bastante optimista, también hemos contratado la normalidad de forma gráfica.

Todas las variables han superado los test de normalidad excepto la ferritina, y en los gráficos se aprecia que esto se debe a unos cuantos datos extremos. La solución sería eliminar alguno de estos datos, pero para no perder información muestral hemos optado por aplicar una transformación logarítmica. Este tipo de transformación es especialmente útil cuando queremos suavizar los datos sin perder interpretabilidad, ya que por tratarse de una función monótona creciente hace corresponder valores altos de la variable transformada a valores altos de la variable sin transformar y viceversa. Una de las propiedades de la función logarítmica es que necesita un gran incremento de la variable original para producir un incremento moderado de la variable transformada [18-22].

Para comprobar si ha habido incrementos significativos en las variables a lo largo del tiempo se ha utilizado el test de la T. Este test calcula las diferencias entre las mediciones de dos momentos distintos para cada individuo, y contrasta la hipótesis de que esta nueva variable tiene como media cero. Rechazar esta hipótesis significa que la media de la población ha cambiado entre una medición y otra [23-25].

La terapia con hierro endovenoso se considera segura y necesaria para compensar la anemia ferropénica que se pre-

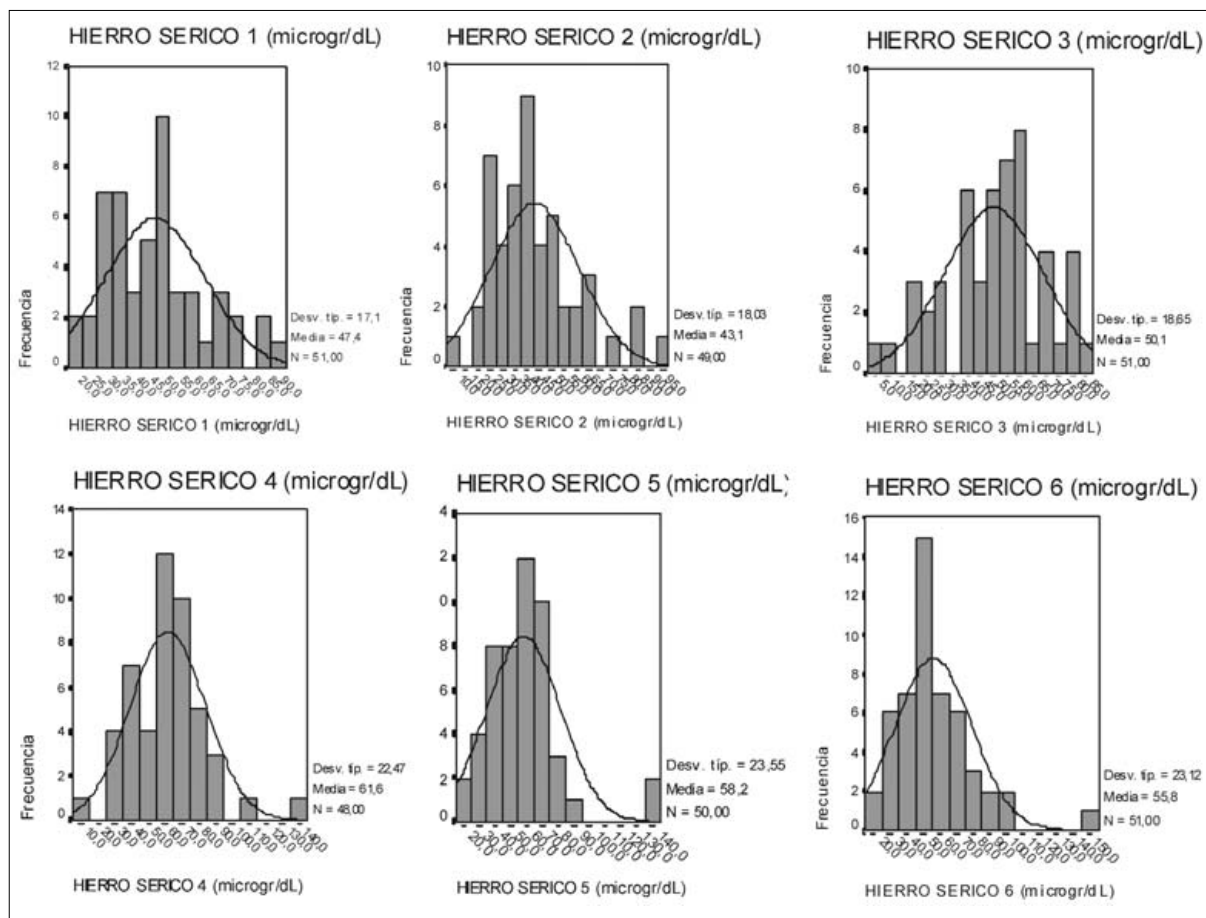


Figura 5. Histogramas con curva normal del hierro sérico.

senta en numerosas enfermedades, particularmente en los pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento con hemodiálisis.

Lograr diagnosticar correctamente a los pacientes con anemia ferropénica en hemodiálisis es una cuestión de gran trascendencia clínica; un alto porcentaje de pacientes urémicos presentan ferropenia [26], y se conoce que el déficit de hierro es la primera causa de falta de respuesta a la eritropoyetina [27].

En nuestro caso, clínicamente ninguno de los pacientes presentaba ningún cuadro de hepatopatía significativa, tumores o in-

fección clínicamente activa, con el fin de evaluar correctamente los marcadores de ferritina y el receptor sérico de transferrina [28,29].

El planteamiento que realizaron Beugin et al [29,30] sobre el papel que desempeña el receptor sérico de transferrina, en su papel como marcador de ferropenia en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, así como su valoración pronóstica en pacientes ferropénicos con función renal normal [31,32], no parece lo suficientemente bien estudiado.

Entendemos que, en el caso de pa-

**Tabla III.**

1→6		
	Inc.	Sig.
Hierro sérico	8,356	0,0080
Ferritina	128,676	0,0016
Transferrina	8,398	0,0668
Capacidad de saturación de transferrina	4,208	0,0380
1→3		
Hierro sérico	2,662	0,3030
Ferritina	-91,775	0,0011
Transferrina	14,276	0,0028
Capacidad de saturación de transferrina	-0,980	0,5323
3→4		
Hierro sérico	10,734	0,0018
Ferritina	62,862	0,0126
Transferrina	-0,219	0,9373
Capacidad de saturación de transferrina	6,725	0,0005
4→6		
Hierro sérico	-5,170	0,0944
Ferritina	155,029	0,00001
Transferrina	-6,105	0,0276
Capacidad de saturación de transferrina	-1,544	0,4092

cientos sometidos a hemodiálisis, sólo el estudio completo del metabolismo del hierro, su biodisponibilidad [33,34] y el adecuado y completo estudio de todos sus marcadores dan una respuesta adecuada. La valoración o juicio de la importancia y trascendencia de cualquiera de ellos sobre los demás puede acarrear errores significativos, en la valoración

de la anemia ferropénica en nuestros pacientes; entendemos que sólo un detallado estudio de análisis multivariante puede indicarnos el papel real y el peso específico que cada uno de los parámetros implicados en el análisis de la anemia ferropénica tiene. Los análisis de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas tampoco aportan, salvo en el caso de la ferritina con una mayor sensibilidad y especificidad que el receptor soluble de transferrina, mayor capacidad diagnóstica [35].

En esta línea de actuación se impone la gestión e interpretación correcta del total de los marcadores de la anemia ferropénica, y más tras la transformación que en la última década ha tenido el control y el seguimiento de la anemia en los pacientes renales, tanto en la fase predialítica como de terapia sustitutiva dialítica [36].

En el seguimiento y control de la evolución de nuestros pacientes no hemos objetivado ningún aumento, en el protocolo que se utilizó, de ingresos ni comorbilidad que se pueda achacar al tratamiento que se empleó [37]; ello no coincide con otros autores [38-40], que consideran un mayor riesgo de infección en estos pacientes, aunque siempre en relación con altas dosis (dosis dependiente).

La seguridad del tratamiento y su ausencia de efectos indeseables, tanto clínicos como de 'sobresaturación' de algún marcador en los resultados analíticos, depende de la dosis y vía de administración que se utilice, experiencia que coincide con nuestros resultados analíticos y manifestaciones clínicas [41].

## Conclusiones

- La administración de hierro endovenoso tanto en su forma de gluconato como de sacarato se comporta de forma eficaz y segura en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica terminal.
- Tras seis semanas de iniciar la administración de hierro sacarato se aprecia una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de hierro sérico, capacidad de saturación de transferrina y ferritina, en relación con el tratamiento con hierro gluconato.
- Los valores de ferritina se han elevado, en los seis controles que se estudiaron, en un 50% con relación a los iniciales.
- A partir del segundo mes de tratamiento con hierro sacarato las cifras de hierro sérico y capacidad de saturación de transferrina se estabilizan dentro de los objetivos del estudio.
- Para la monitorización del tratamiento de la anemia en pacientes con IRC en hemodiálisis es necesario el estudio de todos los parámetros analíticos, ya que su interpretación individualizada puede conducir a errores.

## Bibliografía

1. Kooistra MP, Struyvenberg A, Marx JJH. Low iron absorption in erythropoietin treated hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 453.
2. NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 192-240.
3. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 5): S14-8.
4. Fishbane S, et al. The utility of zincprotoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 426-32.
5. Braun J, Hammerschmidt M, Schreiber M, et al. Is zinc protoporphyrin an indicator of iron deficient erythropoiesis in maintenance haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 492-7.
6. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, et al. An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1997; 48: 34-40.
7. Wingard RL, Parker RA, Ismail N, et al. Efficacy of oral iron therapy in patient receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 433-9.
8. Mac Dougall IC, Tucker B, Thompson J, et al. A randomised controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 228.
9. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J, et al. Reduction of recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
10. Skikne B, Flowers C, Cook J. Serum transferrin Receptor: a Quantitative Measure of Tissue Iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6.
11. Fishbane S, Ungureanu V, Maesaka J, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 529-34.
12. Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2029-43.
13. 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.
14. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Sureda A, Ortuño J. Serious adverse reactions after intravenous ferric gluconate. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 271-2.
15. Navarro JF, Teruel JL, Liaño F, Marcén R, Ortuño J. Effectiveness of intravenous administration of Fe-gluconate-Na complex to maintain adequate body stores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1996; 16: 268-72.

16. Zanen AL, Adriansen HJ, Van Bommel EFH, Posthuma R, DeJong GM. 'Oversaturation' of transferrin after ferric gluconate (Ferlecit) in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 820-4.
17. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Appendix III: use of intravenous iron in patients receiving epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl): S35-6.
18. Peña-Sánchez de Rivera D. Fundamentos de estadística. Madrid: Alianza; 2001.
19. Cánovas GC. Probabilidad y estadística. Aplicaciones y métodos. México: McGraw-Hill; 1998.
20. Wonnacott TH, Wonnacott RJ. Introducción a la estadística. México: Limusa; 1997.
21. Wayne W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. México: Limusa Wiley; 2002.
22. Peña-Sánchez de Rivera D. Estadística. Modelos y Métodos. Vol. I. Fundamentos. Madrid: Alianza; 1997.
23. Everitt B, Dumm G. Applied Multivariate Data Analysis. London: Edward Arnold; 1991.
24. Peña-Sánchez de Rivera D. Estadística. Modelos y Métodos. Vol. II. Modelos lineales y series temporales. Madrid: Alianza; 1997.
25. Anderson DR, Sweeney DJ, Williams TA. Estadística para Administración y economía. México: I.T.P.; 1999.
26. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsah H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anaemia in renal failure patients during the post erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 292-9.
27. Fleming LW, Najma Saleem AK, Goodall HB, Sterwart WK. Bone marrow iron and plasma ferritin in dialysed patients given intravenous iron-dextran. *Clin Lab Haemat* 1984; 6: 23-32.
28. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Ahem K, Nelson M, Koslowe R, et al. total iron binding capacity-estimated transferrin correlated with the nutritional subjective global assessment in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 263-72.
29. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Ljeune F, Rorive G, et al. Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with the anaemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 1993; 8: 2010-6.
30. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Ljeune F, Rorive G, et al. Quantitative assessment of erythropoiesis in haemodialysis patients demonstrates gradual expansion of erythroblast during constant treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1995; 89: 17-23.
31. Suominen P, Punnoneen K, Rajamaji A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzimimetric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anaemic patients. *Clin Chem* 1997; 43: 1641-6.
32. Ahluwalia N, Skikne Bs, Savin V, Chonko A. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of EPO therapy in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 532-41.
33. Kooistra MP, Van Es A, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron metabolism in patients with the anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991; 79: 634-9.
34. Beshara S, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of iron (III) hydroxide-sucrose complex in anaemic patients: a study using positron emission tomography. *Br J Haematol* 1999; 104: 296-302.
35. Fernández A, Molero T, Guindeo MC, Hortal L, Vega N, Perdomo M, et al. Receptor sérico de transferrina en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 1999; 19: 422-7.
36. Macdouglass I. Management of anaemia in renal failure. *Edtna Erca J* 1999; 25: 19-22.
37. Fernández-Gallego J, Ramos B, López de Novales. Tratamiento con hierro intravenoso e infección en hemodiálisis. *Nefrología* 2002; 22: 89-90.
38. Collins A, Beben J, Ma J, Xia H. IV iron dosing patterns and mortality (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 205.
39. Collins A, Beben J, Ma J, Xia H. IV iron dosing patterns and hospitalisation (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 204.
40. Canziani M, Yumiya ST, Rangel EB, Manfredi Sr, Cendoroglo M, Draibe SA. Risk of bacterial infection in patients under intravenous iron therapy: doses vs length of treatment (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 259.
41. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1797-802.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE PACIENTES TRATADOS CON  
DOS MOLÉCULAS DE HIERRO IV. RESULTADOS COMPARATIVOS

**Resumen.** La insuficiencia renal crónica terminal es el síndrome de instauración lenta y progresiva en el que se produce un deterioro irreversible de la función renal. Este deterioro irreversible de la función renal y la anulación de las misiones desintoxicadoras, endocrinológicas y metabólicas del riñón, incompatibles con la vida, hace que sea necesario recurrir al proceso de hemodiálisis, cuyo objetivo fundamental es la regulación hidroelectrolítica de la sangre del paciente y la depuración de sus desechos tóxicos. Debemos considerar que la pérdida de las funciones endocrinas y metabólicas no se corrigen con este tratamiento, por lo que será preciso utilizar una terapia farmacológica acompañada de recomendaciones dietéticas. Dentro de las múltiples patologías que afectan a diversos sistemas orgánicos debidos a la instauración de la insuficiencia renal crónica, hemos centrado nuestro trabajo en el estudio del metabolismo del hierro y de las causas y efectos de la ferropenia en pacientes en hemodiálisis, planteando para su corrección la administración de un preparado de hierro endovenoso. Razones exclusivamente de normativa legal dentro del Sistema Nacional de Salud han hecho que, en el seguimiento de nuestros pacientes, hayamos tenido que cambiar la presentación farmacológica del suplemento de hierro a nuestros pacientes en hemodiálisis. Este hecho nos ha permitido estudiar el comportamiento de ambas moléculas y establecer, de forma retrospectiva, una comparación entre los resultados que se obtuvieron. El seguimiento de nuestros pacientes a lo largo de un año desde la aplicación de esta normativa legal nos ha permitido estudiar de forma prospectiva las variaciones de su estado, sin modificar otro tipo de factores que podrían influir en los resultados y la valoración de los efectos que sobre el metabolismo del hierro y la eritropoyesis tiene el tratamiento con la mencionada nueva presentación de hierro IV. En este trabajo se presenta la metodología que se empleó, el análisis de los resultados, su significación clínica y estadística y las conclusiones que de ellos se infieren. Debemos significar que, en nuestro caso, es aún muy breve el tiempo para establecer una evaluación estrictamente económica del preparado y de la relación coste-beneficio que pudiese presentar con otro y/o en su valoración conjunta con Rhu-EPO. No obstante, debemos significar que su aplicación en pacientes en prediálisis en nuestro servicio nos permite concluir, de momento sólo de forma empírica, por la corta serie de pacientes que se trataron, que los resultados en este tipo de enfermos son halagüeños. [DyT 2004; 25: 93-108]

**Palabras clave.** Hemodiálisis. Insuficiencia renal. Metabolismo del hierro. Moléculas de hierro IV. Regulación hidroelectrolítica