

Anemias Ferropénicas (II)

Iron-Deficiency Anemia (II)

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre

Servicio y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo

Diagnóstico

DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

Los criterios recomendados por la OMS para definir una anemia son tasas de hemoglobina inferiores a 13 mg/dL en varones, 12 mg/dL en mujeres en edad fértil y 11 mg/dL en gestantes. La determinación de la sideremia, ferritina, transferrina (a través de la Capacidad Total de Fijación de Hierro del plasma, TIBC o Total Iron Building Capacity), así como el índice de saturación de la transferrina (sideremia por 100 entre TIBC) proporcionan el diagnóstico presuntivo de anemia ferropénica (1).

Existen otros test analíticos menos extendidos como la Protoporfirina Eritrocitaria Libre (PEL), útil en los estudios de screening de la deficiencia de hierro y la medición de la concentración sérica del Receptor Tisular de la Transferrina (sTfR).

Estudios morfológicos pueden ser necesarios si el origen ferropénico de la anemia no está claro, como el frotis de sangre periférica que puede mostrar datos sugestivos u otros que descarten la ferropenia. Por último, la prueba considerada como gold standard para la valoración de la deficiencia de hierro es de tipo morfológico, la tinción con azul de Prusia (tinción de Perls) del aspirado de médula ósea.

Todos estos test diagnósticos se encuentran alterados de manera particular y diferente en cada uno de los estadios de la anemia por deficiencia de hierro como veremos a continuación:

1. Estadio de depleción de los depósitos

Aquí la ferritina sérica se halla por debajo de su valor normal, 12 ng/mL. La ferritina sérica es una estimación excelente de los depósitos de hierro en un adulto sano; parece haber una correlación excelente

entre las cifras de ferritina sérica y los depósitos: el nº de mg de depósitos totales sería 8-10 x ferrutubenua (ng/mL).

La ferritina, reactante de fase aguda, aumenta su concentración en hepatopatías y enfermedades malignas, así como en infecciones y patología inflamatoria. Estas circunstancias pueden dar un valor aumentado de ferritina en sujetos con deficiencia de hierro. Se ha sugerido que en estas enfermedades la cifra de ferritina se triplica. Una regla sería que esa cifra dividida entre tres menor de 20 ng/mL indicaría ferropenia. Todos los pacientes con ferritina sérica baja tienen deficiencia de hierro con una especificidad del 100%.

2. Eritropoyesis con deficiencia de hierro

En un segundo estadio el aporte de hierro a la eritropoyesis es insuficiente, pero las cifras de hemoglobina permanecen en rangos normales. Generalmente el diagnóstico en esta fase se puede establecer por el aumento de TIBC, y después el descenso de la sideremia, con lo que la saturación de la transferrina desciende (recuérdese que fisiológicamente la TIBC está elevada en mujeres gestantes). Una saturación inferior al 16% parece ser el mejor criterio individual de un aporte defectuoso de hierro a la eritropoyesis. Como resultado, en el frotis de sangre periférica comienzan a aparecer microcitos. No obstante, los índices eritrocitarios de Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) permanecen normales.

En esta segunda fase se eleva la Protoporfirina Eritrocitaria Libre (PEL), protoporfirina presente en el hematíe maduro que no ha fijado hierro. Un valor mayor de mcg/dL indicaría claro déficit. Las ventajas de medir la PEL con respecto a la sideremia y TIBC son que estas tienen variaciones circadianas, variaciones de día en día, descenso premenstrual de la sideremia, etc. Además su determinación es sencilla y no se afecta por enfermedades intercurrentes. Las desventajas son que se eleva en el saturnismo, puede elevarse en otros trastornos de la síntesis del hem y que su sensibilidad y especificidad son significati-

vamente menores que los de la transferrina sérica en adultos.

Otro parámetro de introducción más reciente es la determinación del receptor tisular de la transferrina (TfR) en el suero, derivado de los precursores eritroides de la médula ósea mayoritariamente. Este parámetro se eleva en la deficiencia de hierro en correlación cuantitativamente con la actividad eritropoyética total y en correlación inversa con la disponibilidad tisular de hierro (2). Por eso se eleva también en situaciones que cursen con eritropoyesis aumentada por lo que el descenso de la ferritina sigue siendo más específico que la determinación del TfR. Este parámetro tiene más utilidad en las enfermedades crónicas que elevan la ferritinemia pero que no modifican la concentración de TfR; en una anemia por enfermedad crónica puede cuantificarse la deficiencia de hierro y la proporción de anemia debida al hierro midiendo la concentración sérica de TfR.

3. Anemia ferropénica establecida

En esta fase se acentúan los cambios descritos anteriormente, apareciendo descenso de la hemoglobina por debajo de los valores normales. El segundo hallazgo que puede aparecer en este estadio es el descenso del volumen corpuscular medio (MCB). El recuento de reticulocitos está por debajo de su cifra normal de 50.000 cels./mcL pero el porcentaje de reticulocitos suele permanecer normal. Las plaquetas pueden estar aumentadas en número o normales, y el aspirado de médula ósea mostraría depleción de los depósitos de hemosiderian con hiperplasia eritroide moderada.

La confirmación se produce tras el tratamiento. El incremento normal en la anemia pura por déficit de hierro es de aproximadamente 2 mg/dL o más cada tres semanas de tratamiento. También puede medirse la crisis reticulocitaria que se produce tras 5-7 días después del inicio del tratamiento. En definitiva, no es conveniente iniciar el tratamiento con sales de hierro exclusivamente tras una determinación de hemoglo-

Correspondencia:
Ramiro de la Prieta
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

binemia, pero esto puede ayudar en casos aún dudosos tras la medición de transferrina, sideremia y ferritina (3).

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA. ESTUDIO DIGESTIVO

La anemia ferropénica afecta al 5% de las mujeres y al 2% de los hombres. Generalmente la causa de la misma está subinvestigada; así en un estudio reciente, de 100 pacientes con anemia ferropénica, solamente se investigó la causa de la misma en el 63% de los casos (4).

Un dato que es importante recordar, es que incluso en ausencia de síntomas se encuentran lesiones hasta en un 44% de los casos (5).

Así pues es importante proceder a un estudio digestivo (en ausencia de sangrado evidente de otro origen) en todos los pacientes con anemia ferropénica. Todo esto es aplicable asimismo a los pacientes que se presentan con ferropenia sin anemia.

Las causas de la ferropenia son múltiples. En estudios recientes de 381 pacientes revisados (6), la causa de la misma se encontraba a nivel esófago-gastro-duodenal en el 41% de los casos, intestino delgado en el 3%, colon en el 22%, en un 5% de los pacientes se encontró patología alta y baja y en un 34% de los casos no se identificaron lesiones.

¿Qué estudios digestivos hay que realizar?

Los síntomas digestivos pueden ayudar a la hora de dirigir el estudio digestivo, pero no siempre valen. En la localización de lesiones el valor predictivo positivo de los síntomas para el Tracto Digestivo Superior es del 60%, y de un 35% para el Tracto Digestivo Inferior (7).

Si no hay síntomas, y sobre todo en personas mayores de 50 años, la evaluación debe de empezar por el colon. La colonoscopia, es el método diagnóstico de elección (6). Como alternativa rectosigmoidoscopia más enema opaco. Si la colonoscopia es normal se realizará una gastroscopia.

Si el estudio digestivo alto y bajo es normal y los síntomas abdominales son persistentes o no hay respuesta al tratamiento con hierro, hay que considerar el realizar un estudio del Intestino Delgado. El tránsito intestinal y la enteroclasia tienen un valor limitado. La enteroscopia es más sensible (8).

En zonas con alta prevalencia celiaca se debe de realizar una biopsia rutinaria de Intestino Delgado. Hasta en un 39% de los casos la ferropenia puede ser la única manifestación extraintestinal de enfermedad celiaca, y hasta un 19% de los pacientes son mayores de 60 años (9). En un estu-

dio español de 100 pacientes con anemia ferropénica, la prevaecía de enfermedad celiaca monosintomática (anemia ferropénica) fue del 3.3% (10).

El papel de la evaluación gastrointestinal en mujeres premenopáusicas con anemia ferropénica no está aclarado. Sin embargo en un estudio de 186 casos (11), 23 pacientes (el 12%) tenían lesiones gastrointestinales serias. Los datos clínico predictibles de lesión fueron: hemoglobina <10 gr/dl, presencia de síntomas abdominales, pérdida de peso, test de sangre en heces positivo, historia familiar de neoplasia y edad mayor de 40-50 años.

En algunos pacientes no se encuentran lesiones identificables después de un estudio riguroso. Las posibles causas de ello pueden ser: sangrado no digestivo, déficit nutricional, lesiones no identificables (por ejemplo ectasias vasculares), aclorhidria y atrofia gástrica. Incluso tras una investigación exhaustiva hasta en un 40% de los pacientes mayores de 50 años no se encuentra una causa identificable. En general el pronóstico de estos pacientes es bueno y en más del 70% de los casos remite la anemia (12).

Por último, es importante recordar que no debe de atribuirse nunca la causa de la anemia a lesiones banales (pequeños adenomas, moderadas inflamaciones...)

Tratamiento

1. MEDIDAS DIETÉTICAS

Las fuentes alimentarias de hierro son las carnes, cereales, frutas y verduras. Las fuentes hemínicas de hierro de la dieta (pescados, carnes y aves de corral) tienen mayor biodisponibilidad (30%) que las no hemínicas (verduras, 10%), cuya absorción puede además afectarse por factores intraluminales; el citrato, la vitamina C y las proteínas ricas en cisteína incrementa la absorción de fuentes no animales de hierro como en cereales, verduras, fruta y pan, mientras que los taninos, cafeína (té, vino), salvados ricos en fosfatos y fitatos inhiben la absorción (13).

2. SUPLEMENTOS DE HIERRO ORALES

El inicio del tratamiento con hierro oral debe coincidir con un tratamiento etiológico de la causa subyacente. En algunos casos el aporte de hierro puede demostrarse, como en el caso de nefropatas en hemodiálisis con altas cifras de ferritina que presenten infecciones activas.

Hay diversas formas de suplementación oral de hierro, tanto formas férricas como ferrosas siendo preferibles estas últimas. La forma de uso más común es el sulfato ferroso, en dosis de 150-200 mg de hierro

elemento diarios repartidos en varias tomas durante un periodo de varias semanas hasta corrección de la anemia y después entre 4 y 6 meses más para reponer los depósitos totalmente. No obstante, estudios recientes sugieren que una dosis de 60 mg de sulfato ferroso administrados una o dos veces por semana (con retinol y vitamina C para incrementar la absorción) tienen eficacia similar con menores tasas de efectos secundarios, al menos en las poblaciones de jóvenes estudiados (14). No obstante estas pautas parecen más adecuadas para la prevención que para el tratamiento de la enfermedad establecida. Otros preparados con diferentes proporciones de hierro elemental que el sulfato ferroso (20% de hierro elemental) incluyen sales de hierro trivalente (Fe³⁺) en forma de ferritina, ferroclinato o succinilcaseína férrica. Estas sales férricas tienen peor absorción que las ferrosas y en pacientes con secreción ácida alterada la suplementación puede ser insuficiente. Más formas de suplementación incluyen otras sales ferrosas en forma de ascorbato (13% de Fe elemento), sulfato de ferroglicina (18%), fumarato (33%), glutamato (15%), lactato (12,5%) y sulfato ferroso sesquihidratado (30%). Múltiples estudios sugieren que las reacciones adversas más frecuentes observadas como los síntomas de irritación gastrointestinal dependen de la cantidad total de hierro elemento aportado, con lo que las menores tasas de intolerancia al tratamiento de algunos preparados puede explicarse por su menor contenido en hierro elemental.

Los efectos adversos de la ferrotterapia oral más comunes son los gastrointestinales como náuseas, vómitos, epigastralgia, estreñimiento, diarrea y coloración negra de las heces que no tiene trascendencia. Estos efectos aparecen aproximadamente en el 10% de pacientes. También se describen coloración transitoria de piezas dentales que puede prevenirse o desaparecer con una correcta higiene bucal, erupciones cutáneas maculopapulosas y pruriginosas. En los pacientes que presentan intolerancia oral que disminuye el cumplimiento, pueden variarse las pautas de administración; aunque la máxima absorción de los preparados se produce en ausencia de alimentos (2 horas antes-4 horas después de las comidas), si se administra con las comidas mejora su tolerancia en detrimento de su absorción. También se han empleado formas de liberación tardía que sortean los tramos altos del intestino delgado y disminuyendo la absorción con mejor tolerabilidad.

El sulfato ferroso es, pues, el fármaco de elección y el más barato, su uso es seguro durante la gestación y la lactancia y no son necesarios coadyuvantes para su absorción (AC. Ascórbico).

Las contraindicaciones de la ferrotterapia oral (y parenteral) son todos aquellos

casos donde no se demuestra un origen ferroprivo de la anemia, en la hemocromatosis o en hemosiderosis y cuando existe hipersensibilidad a alguno de los componentes. En este último caso puede aplicarse una terapia de desensibilización a dosis crecientes hasta la máxima dosis que no produzca fenómenos alérgicos. En casos de infección activa la terapia puede tener que demorarse.

Tras el tratamiento deben realizarse controles periódicos. Generalmente se realiza un control analítico a las tres semanas de iniciarse el tratamiento debiendo observarse un incremento de aproximadamente 2 mg/dL (0,1 mg/Dl/día) de la hemoglobina para que la respuesta sea completa. Si coexisten otros tipos de anemia además de la ferropénica el incremento puede ser menor. La causa más importante del fallo terapéutico es el cumplimiento inadecuado del tratamiento, generalmente debido a los efectos secundarios gastrointestinales, y las pérdidas continuadas de sangre que exceden al aporte de hierro. La interacción con otros fármacos que disminuyen la absorción de hierro como lo antiácidos y antiseoretres deben tenerse en cuenta; estos preparados, si se necesitan deben espaciarse 1 hora antes o 2 horas después que los preparados de hierro. Otras causas de fracaso de la ferrotterapia oral son las que producen mal absorción como la enfermedad de Crohn, la Celiaca o la anemia perniciososa con aclorhidria. Por último, el diagnóstico incorrecto de la anemia puede ser causa de fracaso en el tratamiento, debiéndose ampliar el estudio ante esta situación (15).

3. SUPLEMENTOS PARENTERALES DE HIERRO

Si el paciente no responde adecuadamente a la suplementación oral se puede considerar la terapia parenteral (16). Las indicaciones específicas incluyen la intolerancia por vía oral, incumplimiento, malabsorción o pérdidas continuadas de sangre. La severidad de una anemia o la intención de corregirla rápidamente no justifica el uso de preparados parenterales de hierro, ya que independientemente de la vía de administración la médula ósea requiere el mismo período de tiempo para utilizar los suplementos férricos. El ascenso de la hemoglobina no se produce más rápidamente con suplementos por vía parenteral que por vía oral.

Un caso particular lo constituyen las situaciones en las que se precisa una suplementación superior a las dosis que es posible dar por vía oral; es el caso de los enfermos renales en estadio final que están en tratamiento con hemodiálisis y eritropoyetina.

Los preparados más habituales que se emplean son bien intramusculares (hierro dextrano, hierro sorbitol) o intravenosos (hierro dextrano, hierro gluconato, hidroxido

de hierro dextrina). La dosis total administrada durante el período de tratamiento no debe exceder los 2-2,5 g en adultos y la dosis individual está en torno a los 100 mg/dosis; en algunos casos puede administrarse la dosis total por vía intravenosa en inyección muy lenta (varias horas).

Preparados intramusculares:

Su uso es poco común en clínica debido a su absorción impredecible y las complicaciones locales que se observan. La cantidad total de hierro a reponer depende del peso corporal y del déficit previo de hemoglobina. Hay diversas fórmulas que pueden utilizarse para calcular dicho déficit: $\text{déficit (mg)} = (15 - \text{Hb}) \times \text{peso} \times 2,2 + 1000 \text{ mg}$.

Una pauta en adultos puede ser una administración intramuscular (100 mg hierro elemental) diaria durante 10 días.

Efectos adversos de la ferrotterapia intramuscular además de la citada hiperpigmentación son las reacciones de hipersensibilidad, potencialmente fatales por lo que puede realizarse una primera inyección con bajas dosis de hierro para descartar estas reacciones. Además se ha descrito el desarrollo de sarcomas (fibrosarcoma, linfosarcoma, rabdomiosarcoma) en las zonas de administración del preparado intramuscular, años después de las inyecciones.

Preparados intravenosos:

La dosis total por esta vía puede calcularse con las fórmulas antes mencionadas y como hemos dicho puede realizarse una corrección total del déficit en una sesión de varias horas sin exceder el máximo de 2-2,5 g totales en un adulto.

Antes de iniciar la terapia con estos preparados intravenosos se debe hacer una prueba de hipersensibilidad inyectando una dosis pequeña del medicamento que contenga 25 mg de hierro elemental con vigilancia posterior durante al menos una hora. Si esta prueba no produce hipersensibilidad puede administrarse el resto de la dosis.

Los efectos adversos de los compuestos intravenosos de hierro incluyen también reacciones de hipersensibilidad, la hipotensión con fenómenos de "flush", debilidad. La irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos pueden producirse tras uno o dos días de la administración parenteral de hierro-dextrano. Las mialgias se observan con una incidencia inesperadamente alta en los preparados de hierro-dextrano, apareciendo 1-2 días tras la administración.

4. OTROS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La transfusión de derivados de sangre no suele ser un tratamiento de la anemia ferropénica en sí, sino un tratamiento para prevenir las complicaciones de cualquier anemia y evitar la descompensación hemodinámica que se puede producir mientras se inicia el tratamiento con suplementos de hierro o si se produce una nueva anemia por recurrencia de la causa subyacente que origine la deficiencia del hierro.

Referencias bibliográficas

1. Little, DR. Ambulatory management of common forms of anemia. *Am Fam Physician* 1999; 59(6): 1598-1603.
2. Ahluwalia, N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Reviews* 1998; 56(5): 133-141.
3. Frewin, R, Henson, A, Provan, D: ABC of clinical haematology. Iron deficiency anemia. *BMJ* 1997;314:360-363.
4. Lucas Ca, Logan ECM, Logan HFA. audit. Of the investigation and outcome of iron deficiency anaemia in one health district. *J R Coll Physicians Lond* 1996;30:33-5
5. WilcoxCM, Alexander LN, Clark S. Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patient with iron deficiency and no systemic or gastrointestinal symptoms or signs. *Am J Med* 1997;103:405-9
6. Rockey Dc. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1999;341:38-46
7. Jolobe OMP. Does this elderly patient have iron deficiency anaemia, and what is the underlying cause?. *Postgrad Med J* 2000;76:195-198.
8. Landi B, Tkoub M, Gaudric M, Guimbaud R, Cervoni JP, Chaussad S et als. Diagnostic yield of push type enteroscopy in relation to indication. *Gut* 1998; 42:421-5
9. Hankey GL, Holmes GKT. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35:65-7
10. Garrido C, Gaya J, Liompart A, Vaquer P, Sanso A, Riera J et als. Prevalencia de enfermedad celiaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20 (4): 172-4
11. Bini EJ, Micale PI, Weinshel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Am J Med* 1998; 105:281-286
12. Sahay R, Scott BB. Iron deficiency anaemia -How far to investigat? *Gut* 1993;34:1427-8
13. Angeles-Agdeppa I, Schultink W, Sastroamidjojo S, Gross R, Kariadi D. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997;66:177-183
14. Provan, D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *British J Haematology*. 1999; 105 Suppl 1:19-26
15. Murakamy KE, Silverberg Jm, Drugdex editorial staff. (on line) *Micromedex Healthcare series: drugs evaluation: iron*. Sep 2000
16. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology*. *Gut* 2000; 46 Suppl 3-4; IV1-IV5.