

## Anemia ferropénica resistente al tratamiento



### Refractory iron deficiency anaemia

La anemia ferropénica (AF) es el tipo de anemia más frecuente en la población general, especialmente en el sexo femenino<sup>1</sup>. Se caracteriza analíticamente por la disminución o ausencia de los depósitos de hierro, baja concentración de hierro sérico, hemoglobina y/o hematocrito, y baja saturación de transferrina.

El estudio etiológico se basa en valorar un consumo excesivo, las pérdidas fisiológicas o patológicas, el déficit de aporte y una malabsorción por enfermedad gastrointestinal o por medicamentos.

La vía preferente para suplementar el déficit férrico es la oral, recomendándose sulfato ferroso a dosis de 100-200 mg/1-2 veces al día, durante 3-6 meses, que es el tiempo medio habitual para la reposición de los depósitos de hierro del organismo.

Los criterios de valoración de la respuesta al tratamiento instaurado son la crisis reticulocitaria en el día +7 o el incremento en 1 g/dL de hemoglobina en el día +14<sup>2</sup>.

La absorción de hierro depende en gran medida de los niveles de pH en el estómago y el duodeno<sup>3</sup>. Está demostrado que las situaciones de aclorhidria derivada de la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) producen cuadros de déficit de absorción de hierro, y que los pacientes que presentan AF tienen una tasa de respuesta menor al tratamiento frente a aquellos con un pH gástrico normal<sup>4,5</sup>. Según cifras de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>6</sup>, el consumo de IBP en nuestro país ha aumentado en más de un 500%, por lo que cuadros de ferropenia o de descenso de respuesta al tratamiento con hierro pueden ser frecuente en nuestras consultas.

A continuación presentamos un ejemplo de no respuesta al tratamiento con sulfato ferroso en una paciente joven con AF por la toma inadecuada de IBP.

Se trata de una paciente de 33 años, casada y sin hijos. Trabaja en una empresa de asistencia a domicilio para pacientes dependientes. Acude a consulta porque en la última analítica de empresa presentaba valores compatibles con AF, instaurándose tratamiento con una cápsula de sulfato ferroso de 80 mg/día.

Un mes después acude con astenia y somnolencia y la analítica de control solicitada evidenció la escasa respuesta al tratamiento (tabla 1).

En la anamnesis afirmaba que desayunaba y cenaba de forma correcta, pero que por su trabajo tomaba más café del que debiera y que picaba algo a media mañana y no comía. Estos hábitos alimenticios le producían pirosis, por lo que tomaba omeprazol 20 mg/día desde hacía al menos un año de forma intermitente, y desde la prescripción del hierro, a diario e incluso a dosis de 40 mg/día, sin prescripción médica.

La prueba de embarazo fue negativa; su menstruación era regular sin hipermenorrea, patrón 24/4, y tomaba 1-2 días al mes AINE por dismenorrea.

Descartada inicialmente la anemia de origen ginecológico y teniendo en cuenta que una anemia por déficit de aporte hubiera debido mejorar con la aportación externa de hierro,

se optó por el estudio de la anemia de origen gastrointestinal: se realizó estudio de celiaquía, sangre oculta en heces, tacto rectal y estudio de *Helicobacter pylori*, previa retirada del IBP, mediante test del aliento. Todos ellos fueron negativos.

Tras 3 meses de tratamiento la paciente seguía presentando síntomas anémicos y una segunda analítica confirmaba la poca respuesta al tratamiento (tabla 1).

Ante la sospecha de déficit de absorción por causa del IBP, se retiró este y en aquellas ocasiones en que no pudiera suspenderlo, debía tomarlo por la mañana y el sulfato ferroso por la tarde o bien junto con la comida principal del día.

A los 2 meses, un nuevo análisis demostró la normalización de los parámetros de la serie roja y del metabolismo del hierro (tabla 1).

La respuesta al tratamiento apoyó la sospecha de déficit de absorción de origen medicamentoso, recomendándose a la paciente que mejorara su alimentación para reducir sus molestias gástricas. Además, gracias al cese de la ingesta diaria del IBP habían aumentado también sus valores de vitamina B<sub>12</sub>.

El caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Este caso clínico inicialmente parecería típico, dado que es una paciente joven en la que la causa ginecológica, de forma fisiológica, y unos inadecuados hábitos alimenticios podían a priori justificar la anemia que presentaba, si bien, lo habitual es que al realizar un aporte extra de hierro los valores, primero de reticulocitos a las 1-2 semanas y luego la hemoglobina a las 2-4 semanas, mejoraran<sup>2</sup>.

Sin embargo, nos encontramos que tras 4 semanas de tratamiento apenas había mostrado mejoría en sus valores analíticos, por lo que se hacía necesario realizar un estudio completo y secuencial de las posibles causas del déficit de hierro y la resistencia al tratamiento habitual.

Tras el estudio etiológico se descartó la causa ginecológica y la digestiva, y al realizar el tratamiento empírico con sales ferrosas, también la causa nutricional, por lo que se planteaba una AF de origen desconocido en la que el aporte de hierro con sales ferrosas era correcto.

La paciente tomaba un IBP. Esta familia terapéutica se caracteriza por modificar el pH gastrointestinal reduciendo la acidez del mismo, y como bien es sabido, el hierro se absorbe mejor en un medio ácido a nivel de duodeno y yeyuno<sup>3</sup>. Si la paciente tomaba varios cafés al día y también tomaba un IBP, la capacidad de absorción de hierro estaba muy limitada, impidiendo la restauración de los valores normales con el tratamiento adecuado. Diversos autores<sup>4,5,7,8</sup> han publicado artículos apoyando esta idea, aconsejando sobredosificar la dosis de hierro oral o bien aportarlo vía intravenosa para reponer los niveles fisiológicos<sup>9</sup>, pero también hay autores que indican que la toma de IBP durante un corto período de tiempo no tiene que suponer una disminución de la absorción fisiológica<sup>5</sup>. Igualmente, y así se indica en la ficha técnica, la toma de omeprazol<sup>10</sup> puede dar lugar a un déficit en la absorción de otras sustancias como la vitamina B<sub>12</sub>, circunstancia que también ocurre en nuestra paciente.

Es frecuente que algunos pacientes, al tomar aportes de hierro, presenten efectos gastrointestinales, los cuales parecen estar relacionados con la cantidad de hierro ele-

**Tabla 1** Resultados de las analíticas realizadas

	Rangos de normalidad	Analítica de empresa	Analítica de control (un mes)	Analítica de control (4 meses)	Analítica final
Hematíes, mill/mm <sup>3</sup>	3,5-5,1	3,5	3,7	3,9	4,48
Hemoglobina, g/dL	12-15,3	10,5	11	11,5	12,3
Hematocrito, %	36-45	33,7	34,1	35	37,3
VCM, fL	82-98	76	80	81	84
HCM, pg	27-31	23,5	26	26,1	27,5
CHCM, g/dL	30-34	31	32	32,5	33,5
RDW, %	12-15	13,8	14,1	14,4	16,9
Vitamina B <sub>12</sub> , pg/mL	160-950	132	147	150	178
Factor intrínseco, UA/mL	0,5-1,53	1,01	-	-	-
Hierro sérico, µg/dL	37-145	31	34	36	42
Ferritina, ng/mL	15-150	6	8	9	13
Transferrina, mg/dL	200-360	196	200	202	253
Saturación de transferrina, %	20-40	11,56	13,2	15,12	20,44

mental ingerido, por lo que sería recomendable comenzar con menores dosis y progresivamente aumentarlas y no tratarlos con IBP o antiácidos, ya que estos, como acabamos de comentar, modificarán su absorción y la de otras sustancias dependientes de ácido.

Este caso expone que el IBP ha reducido de forma evidente la absorción de hierro en una paciente que presentaba AF, y que el aumento de la dosis de IBP ingerido estaba mediado por la mala tolerancia del hierro prescrito, por lo que intentar reducir o suprimir la toma del agente causal parece la opción más lógica para que pueda absorberse el hierro, y no aumentar la dosis de este, ya que produciría probablemente mayores molestias gástricas. La opción de derivar a Hematología para la administración de hierro intravenoso, en nuestra opinión, quedaría como alternativa si los pacientes no mejoraran tras la toma de sulfato ferroso en ausencia de toma de IBP.

Concluimos que ante un cuadro de anemia refractaria al tratamiento habitual, los médicos deberíamos realizar la anamnesis y las exploraciones o pruebas pertinentes que sean necesarias para descartar las causas patológicas, pero no debemos olvidar la causa iatrogénica, y más cuando una de las causas de inhibición de la absorción de hierro es uno de los medicamentos de mayor uso en nuestro país, como es el grupo de los IBP.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson L, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna., 2, 18.ª ed. México: McGraw-Hill; 2012.
2. Short MW, Domegalski JE. Iron deficiency anemia: Evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87:98-104.
3. Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2th ed. Raven Press: New York; 1987.
4. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J*. 2004;97:887-9.
5. Tempel M, Chawla A, Messina C, Celiker MY. Effects of omeprazole on iron absorption: Preliminary study. *Turk J Haematol*. 2013;30:307-10.
6. Informe de utilización de medicamentos U/AUL/V1/15012014. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación 27/01/2014. [Consultado 20 Ago 2015]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
7. Reynolds JC. The clinical importance of the drugs interactions with antiulcer therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12 Suppl 2:54-63.
8. Hashimoto R, Matsuda T, Chonan A. Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor. *Intern Med*. 2014;53:2297-9.
9. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther*. 2012;19:185-9.
10. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [consultado 20 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Ó. Esteban-Jiménez<sup>a,\*</sup>, C. Navarro-Pemán<sup>b</sup>,  
L. Urieta-González<sup>c</sup> y F. González-Rubio<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Gallur, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Centro de Farmacovigilancia de Aragón, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [oscarej@hotmail.com](mailto:oscarej@hotmail.com)

(Ó. Esteban-Jiménez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerng.2016.10.006>  
1138-3593/

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERNG). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Un falso síndrome de Nelson



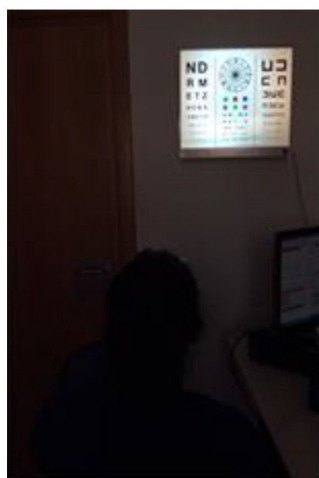
### A false Nelson's syndrome

El incumplimiento terapéutico es un problema frecuente y de gran trascendencia en el devenir de muchas enfermedades vistas en atención primaria. Por ello, es fundamental tenerlo en cuenta en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes.

A continuación se describe un caso clínico de incumplimiento terapéutico con importantes consecuencias en el proceso patológico. Se trata de una mujer de 36 años, de raza blanca, que acude a consulta de atención primaria por hiperpigmentación mucocutánea acompañada de astenia, pérdida de peso y polidipsia. Entre sus antecedentes personales destacan migraña sin aura e hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 75 mg, un comprimido al día. En la exploración física presenta hiperpigmentación en piel, pliegues, mucosas y encías, con exploración del campo visual normal (fig. 1).

Se realiza una analítica con los siguientes hallazgos: hemograma y bioquímica normales, TSH 13,32  $\mu$ UI/ml, T3L 3,25 pg/ml, T4L 0,63 ng/dl, cortisol basal 0,4  $\mu$ g/dl, cortisol en orina 24 h 40,0  $\mu$ g/24 h, insulina basal < 2 mU/l, péptido C 1,06 ng/ml, ACTH 847 pg/ml, anticuerpos antitiroglobulina 564,0 UI/ml (positivo), anticuerpos antimicrosomales (anti-TPO) 64,1 UI/ml (dudoso), anticuerpos antiadrenales positivo alto. Se deriva al Servicio de Endocrinología por sospecha de enfermedad de glándulas suprarrenales. Tras la interconsulta es diagnosticada de insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) y se le pauta tratamiento con hidrocortisona 20 mg, 1,5 comprimidos al día.

La ISP<sup>1,2</sup> se debe a una secreción de hormonas corticopararrenales inferior a las demandas del organismo. Entre sus principales causas destaca la autoinmune como la más frecuente, destruyéndose selectivamente las 3 capas de la corteza adrenal. La clínica aparece cuando se destruye más del 90% de la glándula, siendo esta insidiosa y lentamente progresiva: hiperpigmentación de piel y mucosas, astenia,



**Figura 1** Exploración física donde se observa hiperpigmentación intensa de la piel y las encías, con exploración del campo visual normal.