

Ferropenia resistente al tratamiento con hierro

F. J. ALVAREZ GUIASOLA; H. GONZÁLEZ; ANA BLANCO

RESUMEN: Los autores analizan las diferentes causas del fallo de la respuesta a la terapéutica con hierro oral. Se revisa la respuesta normal a la terapéutica férrica y se señalan las causas más importantes que alteran ésta: fallo o administración irregular, dosis insuficiente, quelación de hierro, diagnóstico incorrecto, no supresión de la causa, coexistencia de enfermedades que interfieren con la absorción o utilización de hierro. **PALABRAS CLAVE:** SIDEROPENIA. RESPUESTA ORAL AL HIERRO.

SIDEROPENIA RESISTANCE TO IRON TREATMENT (SUMMARY): The different reasons of the failure of response to oral iron treatment are revised. The normal response to oral iron therapy is considered and the conditions which interfere with it are pointed out: failure of irregular administration of oral iron, inadequate dose, ineffective preparation, incorrect diagnosis, coexistent disease which interferes with absorption or utilization of iron. **KEY WORDS:** SIDEROPENIA. RESPONSE TO ORAL IRON THERAPY.

Uno de los problemas más frecuentes en la Hematología Pediátrica son las repercusiones hematológicas que conlleva el déficit de hierro. Dicha alteración adquiere extraordinaria importancia en el lactante entre el 5.º a 10.º mes de vida, condicionada su alta incidencia al balance negativo fisiológico y la concurrencia de factores agravantes. A partir del 2.º año de vida la frecuencia disminuye, pero así y todo ocupa un lugar destacado dentro de la patología hematológica sobre todo en áreas en situación socio-económica y sanitaria deprimidas.

En la actualidad y a pesar de la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en la infancia, el diagnóstico de la sideropenia es sencillo con la ayuda de los datos aportados por el laboratorio. Así po-

demostramos distinguir tres estadios en el déficit férrico: ferropenia latente, ferropenia manifiesta y anemia sideropénica (1, 2).

La *ferropenia latente* es el primer estadio en el déficit de hierro, no presenta manifestaciones clínicas y se detecta como único dato de laboratorio un descenso de la ferritina sérica (menor de 10 ng/ml.).

La *ferropenia manifiesta* es un estadio intermedio con manifestaciones clínicas inespecíficas (inapetencia, alteraciones de carácter, fiebre, etc.) y que desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por: sideremia descendida, incremento de la capacidad total de captación de hierro (C.T.C.H.), disminución del índice de saturación de la transferrina (I.S.T.) y descenso de la ferritina plasmática.

La *anemia sideropénica* corresponde a la deplección férrica máxima. Clínicamente se añade a la sintomatología anterior signos de discreta anemia (fatigabilidad, palidez, soplo...). Hemotológicamente se caracteriza por una disminución más o menos marcada de la tasa de hemoglobina y número de hematíes, con un V.C.M. disminuido y C.H.C.M. descendida (anemia microcítica e hipocroma), protoporfirinas libres eritrocitarias (P.L.E.) aumentadas con cifras de reticulocitos variable. La bioquímica hemática demuestra los datos constatados en el caso de la ferropenia manifiesta.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se basa en la supresión de la causa y la administración de hierro a la dosis adecuada (5-7 mg/kg/día de hierro elemento) y durante un tiempo correcto (no menos de 4 meses).

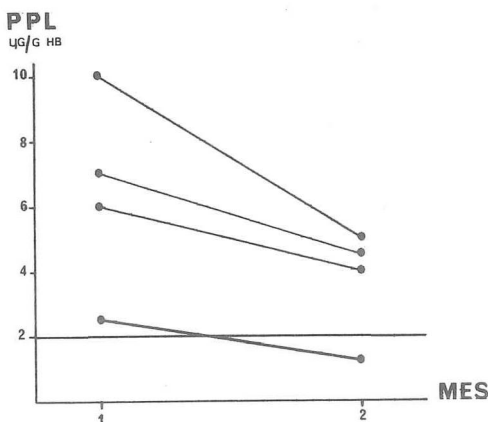


FIG. 1. Concentración de protoporfirinas libres eritrocitarias (PPL) al mes y a los dos meses de tratamiento con hierro oral de la anemia ferropénica

En ocasiones y a pesar del tratamiento, el pediatra se encuentra con que las alteraciones bioquímico-hematológicas no se corrigen. Estos casos son los que denominamos como *ferropenias resistentes al tratamiento*. Podemos pues definir esta situación como la falta de respuesta o respuesta parcial a la terapéutica férrica. Para su valoración es imprescindible conocer la cronología de modificación de los parámetros alterados, en respuesta a la ferroterapia.

En una *respuesta normal*, a la semana de tratamiento obtenemos un incremento de los reticulocitos. A partir de la segunda semana se observa un incremento de la hemoglobina a razón de 1 gr. cada diez días. Después de la cuarta semana se normalizan las protoporfirinas eritrocitarias y no antes del 4.º mes se alcanzan tasas normales de ferritina (Figs. 1, 2) (Tabla I).

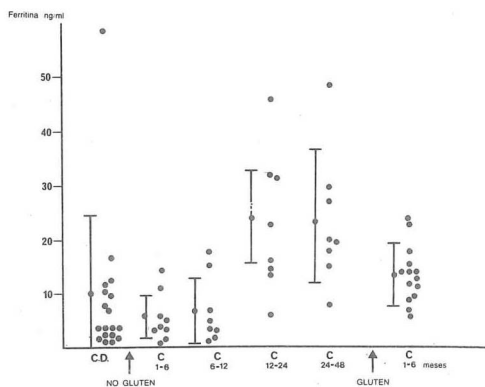


FIG. 2. Normalización de los niveles plasmáticos de ferritina en anemias ferropénicas debidas a enfermedad celíaca y posterior caída del mismo parámetro al introducir el gluten

TABLA I. PARAMETROS DE RESPUESTA A LA TERAPEUTICA FERRICA

2.º a 3.º día: Mejoría clínica.

1.ª semana: Incremento de la cifra de reticulocitos.

2.ª semana: Incremento de la cifra de hemoglobina:

Primeros 10 días 0,25 a 0,4 g/dl/día

Posteriormente 0,1 a 0,15 g/dl/día

3.ª a 4.ª semana: Normalización de las protoporfirinas.

4.º mes: Normalización de la ferritina.

Ante una ferropenia resistente debemos reflexionar sobre las siguientes cuestiones:

- A) Administración de hierro de forma correcta.
- B) Posibilidad de error diagnóstico.
- C) No supresión del agente causal.
- D) Atrapamiento orgánico de hierro.

A) ERRORES EN LA ADMINISTRACIÓN DEL HIERRO

La terapéutica férrica puede resultar ineficaz por: dosis insuficiente, quelación de la dosis administrada e insuficiente duración del tratamiento.

La *dosis* recomendada de hierro se refiere siempre a hierro elemento y en el prospecto de los fármacos utilizados aparece en ocasiones de forma exclusiva la concentración del producto férrico, la cual es mucho mayor que la primera. Si nosotros calculamos la dosis terapéutica (5-7 mg/kg/día) con la concentración del compuesto de hierro la dosis aprovechable de éste será menor (Tabla II).

como los fitatos, fosfatos o carbonatos disminuyendo significativamente su absorción. Dichos quelantes se pueden encontrar en concentraciones variables en las comidas habituales del niño, por lo que se recomienda que el preparado se administre en ayunas para que su efectividad sea máxima. Por el contrario el hierro orgánico no sufre este proceso de quelación.

La *terapéutica* con hierro debe tener por finalidad no solamente corregir el déficit hístico en dicho metal, sino llenar los depósitos férricos que se encuentran depleccionados. Este segundo objetivo no se logra hasta que se observe una normalización total de la tasa de ferritina sérica, lo que no se logra en la mayoría de las ocasiones antes de los cuatro meses de tratamiento. Esta debe ser pues la duración mínima de una terapéutica férrica. La normalización de la hemoglobina o del hierro plasmático no debe de tomarse como parámetro para la supresión del tratamiento.

B) ERROR DIAGNÓSTICO

Ciertas situaciones patológicas pueden simular tanto clínica como biológicamente

TABLA II. DOSIFICACION DEL HIERRO

Producto	Compuesto químico	Concentración del compuesto	Concentración de Hierro elemento
A	Complejo polisacárido	4,494/100 ml.	2,07 g/100 ml.
B	Sulfato ferroso	525 mg/tableta	105 mg/tableta
C	Ferritina	100 mg/vial	20 mg/vial

Para evitar estos errores de dosificación es necesario emplear preparados de hierro sin asociación a vitaminas u otros metales y en los que se especifique la dosis de hierro elemento, sobre la que habrá que hacer el cálculo de la dosis terapéutica diaria.

Los preparados de hierro inorgánico son fácilmente *quelados* por compuestos

un déficit de hierro o incluso coincidir con el mismo, siendo en tales casos la terapéutica férrica ineficaz. Las que con más frecuencia pueden plantear problemas diagnósticos son: Beta talasemia menor, intoxicación con plomo y déficit de cobre, entre otras (Tabla III).

La *beta talasemia* menor cursa con una microcitosis e hipocromia con valores cor-

TABLA III. ALTERACIONES ASOCIADAS A HIPOCROMIA Y MICROCITOSIS

1. Deficiencia de hierro.
2. Alteraciones de la hemoglobina.
3. Alteraciones de la síntesis del hem producidas por tóxicos.
4. Anemias sideroblásticas.
5. Orótico aciduria.
6. Deficiencia de oligoelementos y vitaminas.

pusculares medios (V.C.M.) muy bajos. Si bien en esta enfermedad las tasas de hierro sérico y de ferritina se suelen encontrar normales en ciertas ocasiones de importante déficit de aporte de hierro, como ocurre en algunos lactantes puede coincidir con sideropenia plasmática. En esta situación se observa que la tasa de HbA2 es normal. Cuando se trata con hierro se corrigen los valores plasmáticos incrementándose la A2 hasta valores supranormales pero las alteraciones hematocitométricas no sufren variación. Otras hemoglobinopatías pueden cursar de forma similar tales como: Hb Koln, Lepore, H, E.

La *intoxicación con plomo* debido a la incapacidad de ligar hierro por parte del anillo protoporfirínico puede cursar con microcitosis e hipocromia y con tasas de protoporfirinas libres eritrocitarias elevadas. En este proceso tanto la sideremia como la ferritina se encuentran normales y las tasas de plomo en sangre están elevadas. Idéntica situación la puede producir la pirazinamida y la isoniácida (Fig. 3).

El *déficit de cobre* puede producir una microcitosis con hipocromia asociada generalmente a granulocitopenia (3). En ocasiones a ello puede sumarse un déficit de hierro que completa el cuadro. Dicha concomitancia hace que la terapéutica resulte insuficiente para normalizar los valores hematológicos. Ello puede ocurrir en otras carencias vitamínicas combinadas con la sideropenia tales como la deficiencia de ácido fólico, B12 o hipotiroidismo.

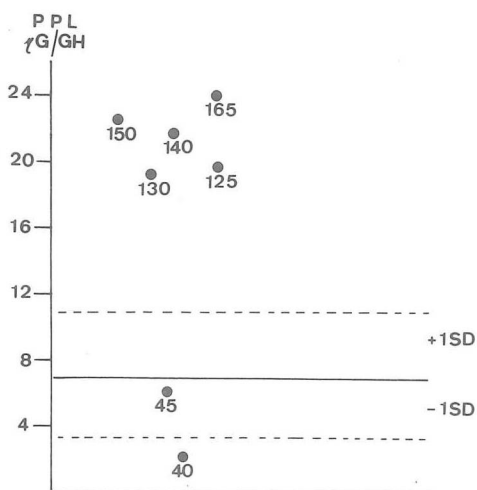


FIG. 3. Niveles de protoporfirinas libres eritrocitarias (PPL) en las intoxicaciones por plomo. En número debajo de cada caso la tasa plasmática de plomo

E) NO SUPRESIÓN DEL AGENTE CAUSAL

Esta eventualidad se suele producir con mayor frecuencia cuando la sideropenia es debida a incremento de las pérdidas generalmente de origen intestinal. Merece destacar aquí como causas más frecuentes: *enfermedad celiaca*, *alergia a la leche de vaca*, *divertículo de Meckel*, *hemosiderosis pulmonar idiopática*, etc.

D) ATRAPAMIENTO DE HIERRO O ALTERACIONES DEL TRANSPORTE PLASMÁTICO DEL MISMO

En este apartado podemos distinguir dos situaciones:

a) *Alteraciones en la movilización de hierro a partir del sistema retículo endotelial.* b) *Alteraciones del transporte plasmático.*

La primera es la que ocurre en las infecciones crónicas, inflamaciones y algunos tumores. En estas situaciones el hierro es blanqueado en el S.R.E. mermando el aporte eritrocitario del mismo. Nos encontramos con una anemia microcítica e hipocrómica con sideremia baja, protoporfirinas elevadas pero ferritina normal o alta. La normalización del cuadro se produce al suprimir la causa y nunca responde a la terapéutica férrica.

Al segundo mecanismo corresponden las alteraciones congénitas de la transferrina plasmática o las adquiridas (hepatopa-

tia). Consideraremos por sus peculiaridades dos situaciones: Atransferrinemia congénita y alteración de la transferrina en la cesión de hierro a los eritoblastos.

La atransferrinemia congénita es caracterizada por una anemia hipocrómica y microcítica severa que se presenta al nacimiento con ausencia de transferrina en el suero. El hierro es absorbido y acumulado en los tejidos dando lugar a una hemocromatosis (4).

La anomalía en la cesión de hierro al hematíe es una alteración molecular de la transferrina que se presenta como una anemia hipocrómica y microcítica. El hierro plasmático se encuentra elevado así como la ferritina condicionando un estado de hemocromatosis (5).

BIBLIOGRAFIA

1. GUISASOLA, F. J. A.; GÓMEZ, C.; VALBUENA, C.; BLANCO, A.: *Sideropenia en la infancia*. Edit. IDEPSA, 1980; pp. 553-560. Barcelona.
2. DALLMAN, P. R.: *Iron deficiency and related nutritional anemias. Hematology of Infancy and Childhood* (Nathan y Oski). Edit: W. B. Saunders Company, 1987; pp. 274-314. Philadelphia.
3. PRASAD, A. S.: *Diagnostic approaches to trace element deficiencies. Trace elements in nutrition of children* (Chandra R. K.) Edit. Raven Press, 1985; pp. 17-39. New York.
4. GOYA, N.: *A family of congenital atransferrinemia*. Blood, 1972; 40: 239-242.
5. STAVEM, P.: *Congenital hypochromic microcytic anemia with iron overload of the liver and hypoferranemia*. Scand. J. Haematol, 1973; 10: 153-158.