

Anemias Ferropénicas (I)

Iron-Deficiency Anemia (I)

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

Introducción

El hierro es un elemento químico esencial para la vida que interviene en una amplia gama de reacciones bioquímicas; forma parte de citocromos necesarios para las reacciones de oxidación y reducción, enzimas como catalasa y peroxidasa, y al formar complejo con la porfirina, el hierro forma el grupo hem, grupo postético de muchas proteínas como la hemoglobina y mioglobina que une el oxígeno de manera reversible. La forma inorgánica del elemento es sumamente tóxica, de forma que existen procesos específicos de asimilación, transporte y almacenamiento regulados de forma precisa por un conjunto de mecanismos que forman parte de la homeostasis del hierro. La utilización de preparados de hierro con fines terapéuticos es conocida desde la época clásica, pero la prescripción específica de sales de hierro fue mérito de Sydenham, quien en 1700 las recomendaba para el tratamiento de la clorosis. Aunque esta enfermedad declinó de forma súbita a principios del siglo XX, fue bien conocida y clasificada como enfermedad hematológica, caracterizada por anemia, hipocromía y deficiencia de hierro (1,2).

Epidemiología

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia, afectando hasta al 30% de la población mundial. La prevalencia es mayor en los países menos desarrollados que en las sociedades más avanzadas (51% frente a 8%), siendo, no obstante, en estas últimas también la mayor causa de anemia. La anemia propiamente dicha tiene una prevalencia aproximadamente del 1 a 2% en adultos en países como Estados Unidos, proporción que aumenta en países en vías de desarrollo (3).

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

Homeostasis del hierro

Por término medio un adulto tiene en su organismo un total de 3-5 g de hierro, de los que dos terceras partes se encuentran formando parte de la hemoglobina. Una dieta occidental normal contiene unos 10-20 mg de hierro diarios de los cuales sólo se absorbe un 5-10% principalmente en duodeno y porción superior del yeyuno. El hierro en la dieta está formado en su mayor parte por sales férricas (Fe³⁺) que forman complejos de oxihidróxido férrico que precipitan a pH fisiológico, lo que contribuye a su baja biodisponibilidad. El pH ácido del estómago mantiene el hierro en su forma ferrosa soluble (Fe²⁺) que facilita su absorción. Otra forma minoritaria de aporte de hierro es el Hem.

Al ser un elemento reactivo y tóxico, el hierro en el organismo se une a varias proteínas para su transporte y almacenamiento. Las principales proteínas encargadas de su manejo son la transferrina, transportador sérico; el receptor de la transferrina, presente en las células que requieren el elemento; y la ferritina, principal forma de almacenamiento del hierro.

En su absorción, proceso aun mal conocido, intervienen proteínas como la producida por el gen HFE y NRAMP-2 (natural resistance-associated macrophage protein) también llamado DCT-1 (divalent cation transporter) que transportan el hierro a través de la membrana plasmática de las células del ribete de cepillo (4). La capacidad del NRAMP-2 para transportar hierro depende de las necesidades corporales. Una vez absorbido se une a la transferrina que lo transporta por el plasma. Las células que necesitan hierro, en su mayor parte las células de la médula ósea, hígado y fibras musculares, expresan en su membrana el receptor de la transferrina al que esta se une. El complejo se internaliza en la célula pero no se degrada, y una vez liberado el hierro el complejo vuelve a la membrana y se disocia dejando la transferrina libre para unirse a nuevos átomos de hierro. Una pequeña proporción del receptor se encuentra de

forma soluble en plasma (el factor sérico de la transferrina) y su concentración puede aumentar en la deficiencia de hierro y en otras patologías que cursan con eritropoyesis aumentada como anemias hemolíticas y policitemia vera.

En su forma intracelular el elemento puede unirse a la apoferritina que es capaz de captar hasta cuatro átomos de Fe²⁺ y oxidarlos a su forma férrica eliminando la toxicidad del hierro siendo un almacén metabólicamente controlado del hierro. También existe una fracción circulante de ferritina que disminuye en la deficiencia de hierro y cuya determinación constituye una valoración indirecta fiable de los depósitos de hierro del organismo.

El organismo trata de conservar permanentemente los depósitos de hierro. No existe ninguna vía catabólica para su eliminación. Las pérdidas diarias de hierro –aproximadamente 1mg/día– se producen por descamación de las células de los tractos genitourinario, gastrointestinal y de la piel. Las pérdidas añadidas durante la menstruación, de unos 20mg al mes y los requerimientos del embarazo –unos 500-1000mg– son factores que contribuyen a la mayor incidencia de la anemia ferropénica en las mujeres en edad fértil.

Causas de la deficiencia de hierro

El organismo dispone de unos depósitos de hierro para hacer frente al aumento de las necesidades, unos 1000 mg. La deficiencia de hierro surge como manifestación tardía de un balance negativo en el metabolismo del elemento. Los factores que pueden influir en dicho balance son muy diversos y a menudo intervienen determinantes etiológicos múltiples. A continuación comentamos los factores causales más importantes en la génesis de la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica.

1. PÉRDIDAS DE HIERRO

1.1. Fisiológicas

La hemorragia menstrual es la etiología más común del déficit de hierro en el sexo femenino. Dado que se ha visto que la información obtenida en la entrevista clínica sobre la cuantía del flujo es poco fiable, se debe interrogar sobre datos que indiquen flujo menstrual excesivo: imposibilidad de controlar el sangrado con tampones; el uso de más de 12 apósitos por período o más de 4 por día; eliminación de coágulos que persisten más allá del primer día y duración del período más de siete días. Cualquiera de estos datos indica flujo menstrual excesivo (1). Hay que señalar que algunos dispositivos intrauterinos aumentan las hemorragias menstruales, y los contraceptivos orales las reducen.

1.2. Patológicas

1.2.1. Hemorragia gastrointestinal

Es la etiología más común del déficit de hierro en varones adultos y ocupa el segundo lugar en términos globales. Cualquier lesión sangrante del tubo digestivo puede ocasionar carencia de hierro, en especial las que provocan hemorragia oculta de pequeños volúmenes de sangre. Las lesiones sangrantes más frecuentes del tubo digestivo son las hemorroides debido a la alta incidencia de esta patología en la población general, hasta el 25% (5). La pérdida hemática por esta causa, oculta o visible en pequeñas cantidades puede ser tolerada durante años por estos pacientes ocasionando depleción de los depósitos de hierro. No obstante, el hallazgo de este padecimiento no debe excluir al clínico de la búsqueda de otras lesiones gastrointestinales.

La hemorragia digestiva por cuadros como úlcera gástrica o duodenal, puede ser masiva u oculta y en alrededor del 25% de los pacientes no produce síntomas.

Ciertos fármacos como el estanozolol, los anticoagulantes, los corticoides, el ácido etacrínico y la aspirina producen hemorragia gastrointestinal, siendo esta última la más frecuente como causa medicamentosa debido a la elevada frecuencia de su uso.

El 15% de los pacientes con hernia hiatal presenta anemia ferropénica (6).

La hemorragia procedente de divertículos colónicos parece ser mayor de lo que se piensa; algunos estudios demuestran una incidencia del 8% en diverticulosis y el 15-

25% en la diverticulitis (1); las pérdidas son leves e intermitentes como en el caso de las hemorroides, y al igual que en este, es necesario descartar otras causas de sangrado gastrointestinal.

Los pólipos adenomatosos también producen hemorragia digestiva.

La hemorragia digestiva podría ser el primer síntoma de una neoplasia del tubo digestivo; el carcinoma de ciego a menudo permanece silente hasta la aparición de anemia ferropríva y con menor frecuencia los tumores de otros segmentos del colon, estómago y ampolla del Váter.

Hasta el 80% de los pacientes con colitis ulcerosa presentan anemia ferropénica (7).

En zonas tropicales la anemia ferropénica puede ser secundaria a parásitos como *Necator americanus* y el *Ancylostoma duodenale* y *Schistosoma mansoni*.

Otras causas de anemia ferropénica dependientes de sangrado gastrointestinal son la esofagitis, las varices esofágicas, gastritis y gastropatía congestiva, la angiodisplasia, y la enfermedad de Rendu-Osler.

1.2.2. Hemorragias Genitourinarias

Aunque en menor proporción que las gastrointestinales, las pérdidas procedentes del aparato excretor pueden producir deficiencia de hierro.

1.2.3. Hemorragias del aparato respiratorio

Las más frecuentes de este grupo son las producidas por las bronquiectasias, y entidades que cursen con hemorragia alveolar. Hay que tener en cuenta a la hora de investigar las causas de una deficiencia de hierro que las pérdidas sanguíneas en estas enfermedades pueden no ser advertidas por el paciente; es más, los esputos hemoptoicos pueden ser deglutidos por el enfermo y la presencia de sangre oculta en heces todavía más el cuadro.

1.3. Otras pérdidas

Los trastornos de la hemostasia, corredores de fondo (8) y la donación regular de sangre (9), podrían ser causa de deficiencia de hierro.

La hemorragia ficticia o pérdida autoinducida de sangre es rara y se observa en personal paramédico, predominantemente mujeres solteras.

La flebotomía con fines diagnósticos es un procedimiento diario en las salas de hospi-

talización pudiendo agravar o desencadenar una anemia ferropénica en sujetos pre-dispuestos.

La anemia de la insuficiencia renal crónica tiene una patogenia y hallazgos clínicos diferentes de la anemia ferropénica pero se acompaña de ésta sobre todo en la enfermedad renal en estadio final en tratamiento con rhEPO. Los requerimientos férricos generados por las dosis farmacológicas de eritropoyetina no pueden cubrirse sólo con la movilización de los depósitos del paciente. Este problema es particularmente importante en los enfermos en hemodiálisis que pierden unos 2g de hierro al año por extracciones de control y por el propio procedimiento de hemodiálisis.

2. AUMENTO DE LAS DEMANDAS DE HIERRO

Como en la Fase de crecimiento rápido neonatal y en la Fase de crecimiento rápido de la adolescencia (10).

3. DISMINUCIÓN DEL APORTE DE HIERRO

3.1. Dieta.

La dieta baja en alimentos como la carne, que se produce en los países subdesarrollados pero también en nuestro medio en grupos etarios como mujeres adolescentes y ancianos, lactantes que no reciben suplementos de hierro, etc. Algunas sustancias de la dieta, como el citrato y el ascarbato, aumentan la absorción del hierro, mientras que otras como los taninos presentes en el té, fitatos y fosfatos inhiben significativamente su absorción.

3.2. Pica (11)

La pica es el apetito compulsivo por las sustancias no nutritivas como almidón, hielo y arcilla o barro. La pica es síntoma de deficiencia de hierro (ver clínica) pero puede ser también la causa o al menos un factor predisponente de la anemia por carencia de hierro ya que muchas de estas sustancias influyen negativamente en la absorción del hierro.

3.3. Malabsorción

La aclorhidria es común en la anemia por deficiencia de hierro, y como ocurre con la pica, puede ser una causa o una consecuencia de la deficiencia del hierro. En la

gastrectomía parcial o total se altera la absorción del hierro por diferentes mecanismos: incremento de la motilidad, se elude el intestino proximal encargado de la absorción del hierro, y por disminución del ácido gástrico que facilita su absorción. Otras patologías gastrointestinales que cursan con malabsorción como por ejemplo el esprúe no tropical o enfermedad celíaca cursan con anemia microcítica e hipocroma; de hecho la anemia ferropénica puede ser la manifestación inicial y predominante de la enfermedad celíaca, especialmente en pacientes con debut tardío de la enfermedad.

Clínica de la deficiencia de hierro

Los síntomas de presentación clásicos de la anemia ferropénica son similares a los de cualquier otra situación hemoglobinopénica: palidez muco cutánea, astenia, debilidad, palpitaciones, irritabilidad, parestesia, disnea de esfuerzo y diversos grados de intolerancia al ejercicio. Los síntomas dependen de la velocidad de instauración de la anemia; en casos de anemia crónica con pérdida muy lenta de sangre, hay mecanismos adaptativos que permiten al individuo tolerar niveles extremadamente bajos de hemoglobina con pocos o ningún síntoma.

Son, en cambio, más específicas las manifestaciones tisulares de la depleción de hierro (12), como alteraciones cutáneo mucosas, piel seca, cabellos quebradizos, uñas frágiles y la estomatosis angular.

Las mucosas digestivas también están afectadas: en el 15-30% de los casos hay glositis atrófica, en el 5% hay disfagia con o sin claras anomalías postcricoides como la membrana postcricóidea (síndrome de Plummer-Vinson)

Otras repercusiones titulares de la ferropenia pueden originar trastornos del crecimiento, alteraciones en la función muscular y el desarrollo cognitivo (13 14).

Síntomas poco comunes como la pica pueden ser más frecuentes de lo que se cree en los déficits crónicos.

La deficiencia de hierro también se ha implicado en la defensa antiinfecciosa; se ha visto que hay una estrecha relación entre la disponibilidad de hierro y la virulencia y capacidad proliferativa bacteriana. Por ello la terapéutica con hierro debe evitarse en los pacientes con infecciones activas (15).

No olvidemos que la deficiencia de hierro también presentará los síntomas propios de la enfermedad causal.

Estadios de la deficiencia de hierro

Las manifestaciones de la deficiencia de hierro ocurren en varios estadios. Existen tres estadios principales (12):

1. DEPLECIÓN DE LOS DEPÓSITOS

En el primer estadio los depósitos férricos (1000 mg en varones y aproximadamente la mitad en mujeres) pueden deplecionarse totalmente sin que aparezca anemia.

2. ERITROPOYESIS CON DEFICIENCIA DE HIERRO

En este segundo estadio, las nuevas pérdidas hepáticas producen disminución de la hemoglobina (sin anemia) que inicialmente es normocítica y con recuento reticulocitario absoluto normal.

3. ANEMIA FERROPÉNICA ESTABLECIDA

Una deficiencia más profunda resulta en la clásica anemia microcítica e hipocroma. La concentración de eritropoyetina está adecuadamente elevada, pero el recuento absoluto de reticulocitos no está elevado ya que la deficiencia de hierro y específicamente la reducción de hierro unido a la transferrina, limita la eritropoyesis.

Referencias bibliográficas

1. Lee RG. Iron deficiency and iron deficiency anaemia. In Wintrobres's Clinical Haematology. 10ª edition. Ed Williams and Wilkins. 1999; 979-1004.
2. Adamson JW. Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición ed McGraw-Hill. Interamericana. Vol. 1. 2001; 781-789.
3. Looker, AC, Dallman,PR, Carroll, MD,Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277:973-976.
4. Provan, D, Weatherall, D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet 2000; 355:1260-1268.
5. Hyams, L, Philpot, J: An epidemiological investigation of hemorrhoids. Am J Proctol 1970;21:177-193.
6. Windsor, CW, Collis,JL. Anemia and hiatus hernia. Thorax 1967;22:73-78.
7. Beal RW: The anemia of ulcerative colitis. Gastroenterology 1963; 45:589-592.
8. Stewart, JG, Ahlquist DA; McGill DB, Ilstrup DM, Shwartz S, Owens RA: Gastrointestinal blood loss and anemia in runners. Ann Intern Med 1984;100:843-845.
9. Simon TL, Garry PJ, Hooper EM: iron stores in blood donors. JAMA 1981; 245(20):2038-2043.
10. Dallman, PR: Changing iron needs from birth through adolescence. In: nutritional anemias, Formon, SJ, Zlotkin, S (Ed), Nestle nutrition workshop series, vol 30, Nestec, Ltd. Vevey/Raven Press, Ltd, New York, 1992;29-56.
11. Moore, DFJr, Sears, DA: Pica, iron deficiency, and the Medical History. Am J Med 1994; 97 (4):390-393.
12. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In Hematology: Basic Principles and Practice. 3ª edition ed Churchill Livingstone. 2000; 397-428.
13. Rowland, TW, Deisroth, MB, Green, GM, Kelleher, JF: The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. Am J Dis Child 1988; 142:165-5.
14. Ballin, A, Berar, M, Rubinstein, U, Kleter Y, Hershkovitz A, Meytes D: Iron state in female adolescents. Am J Dis Child 1992; 146:803-805.
15. Sunder-Plassman, G, Patruta, SI, Horl, WH: Pathobiology of the role of iron in infection. Am J Kidney Dis 1999;34(4) suppl 2: S25-S29.