



Tratamiento de las Anemias Refractarias al Hierro Oral por Causas Digestivas

**Albis Hani de Ardila – Colombia
Unidad de Gastroenterología Pontificia Universidad Javeriana
Hospital San Ignacio y Clínica Reina Sofía de Bogotá**

Si bien es cierto cuando diagnosticamos la anemia ferropénica es importante identificar la causa y la identificación de la causa la hacemos básicamente porque los individuos, los hombres adultos y las mujeres post-menopáusicas tienen una pérdida de hierro diaria de más o menos 1 mg o menos pero aquellos pacientes que tienen una pérdida de 1.500 ó 2.000 mg al día son aquellos pacientes que si van a requerir una evaluación gastrointestinal obligatoria; son aquellos pacientes que no podemos tener en cuenta, los niños, ni las mujeres gestantes o las mujeres en edad reproductiva si no aquellos individuos que tienen una historia de anemias severas, historia de cáncer de colon, aquellos son los pacientes que realmente estudiamos; quizás en los niños y en las mujeres gestantes una sola evaluación de sangre oculta pudiera ser suficiente pero no es lo que hacemos de rutina en nuestros consultorios. Nos excedemos de pronto en los estudios en anemia ferropénica sin enfocar la parte terapéutica. La falla terapéutica la encontramos en mujeres jóvenes y en niños más o menos entre un 20 y un 30% en quienes se encuentra este porcentaje porque los requerimientos de hierro son mucho mayores pero cuando encontramos una falla terapéutica en los individuos, en el hombre adulto, en las mujeres pre-menopáusicas o en otro tipo de población, es cuando posiblemente debemos pensar: ¿qué está pasando? ¿Por qué la refractariedad? ¿Por qué debemos de estudiar a este tipo de pacientes?

¿En qué tipo de pacientes nosotros vemos refractariedad al tratamiento con el hierro oral? Primero, en la infección por *Helicobacter Pylori*, en pacientes con enfermedad Celíaca, en la gastritis atrófica corporal, en la gastrectomía y en el bypass gástrico.

Empezamos hablando del *Helicobacter Pylori* y la anemia ferropénica. Hoy en día se habla mucho de este tema con bastante controversia. Ha habido múltiples estudios publicados y si ustedes miran la fecha de este estudio, este estudio es del año 1998 en el que nosotros encontramos una disminución de la ferritina asociada a la presencia de infección por *Helicobacter Pylori*; en el otro estudio publicado por Milman, vemos que no encontró una correlación entre la disminución de la hemoglobina y la asociación de gastritis por *Helicobacter Pylori* pero si reunimos todos los estudios publicados hasta este momento vemos que la gran mayoría muestran una disminución de la ferritina en los pacientes que tienen una gastritis por *Helicobacter Pylori*.

Otro factor que ha tratado de buscar una relación causa-efecto en los pacientes con anemia ferropénica y *Helicobacter Pylori* es la existencia del efecto de la erradicación

del *Helicobacter Pylori* en estos pacientes pero tristemente en la literatura solo encontramos descripción de casos y series de casos, no encontramos estudios controlados, aleatorizados que nos digan si realmente la erradicación tiene un efecto claro en la anemia ferropénica de estos pacientes.

Estos son 6 estudios que encontramos en la literatura y vemos, por ejemplo, este de Annibale en pacientes en jóvenes y adolescentes, básicamente en mujeres en el que encontramos un grupo de 6 pacientes y el mayor grupo es solamente de 30 pacientes. En el estudio de Annibale encontramos, por ejemplo, pacientes con anemia ferropénica que tenían *Helicobacter Pylori* a quienes se les suministró terapia triple, el tratamiento convencional del *Helicobacter Pylori* que como todos ustedes recuerdan en nuestro medio estamos utilizando inhibidor de bomba de protones y los antibióticos. En este estudio de Annibale no utilizó tratamiento oral con el hierro pero sí comprobó la erradicación en el 89% de los pacientes, les hizo un seguimiento a estos pacientes durante 6 meses y encontró que la hemoglobina que se encontraba en 10.2 subió a 13.

Otra de las personas que quizá más publica es Choe y vemos que tiene 3 estudios. El más reciente es del 2001 pero vemos que el número de pacientes es bastante reducido; en el grupo de 22 pacientes, todos adolescentes, los subdividió en 3 grupos. A un grupo le dio terapia triple y administró hierro oral; a otro grupo le dio triple, no le suministró hierro oral y al otro grupo solamente le suministró hierro oral. Desafortunadamente en este estudio no se comprobó la erradicación del *Helicobacter Pylori* que fuera del número de pacientes, una de las fallas que tiene es la no confirmación de la erradicación del *Helicobacter*. ¿Qué encontró? Le hizo seguimiento a 2 meses a estos pacientes y encontró que los 2 grupos que más mejoraban eran aquellos que habían recibido terapia de erradicación, no encontró lo mismo en aquel grupo que solamente recibió tratamiento con terapia oral de hierro.

Uno busca en la literatura la asociación de *Helicobacter Pylori* con anemia ferropénica y es muy poco realmente lo que hay publicado. En una revisión de Cochrane solamente encontramos este estudio, no hay ningún otro estudio recopilado por Cochrane que nos pueda definitivamente demostrar una evidencia clara de que la erradicación del *Helicobacter Pylori* mejora la anemia ferropénica.

En resumen, estos estudios parecen soportar una relación causa-efecto entre la gastritis con *Helicobacter Pylori* y la anemia ferropénica aunque con limitaciones que ya mostré como es el número de pacientes insuficientes entonces y la documentación de erradicación de *Helicobacter Pylori* ausente; entonces, se requieren estudios prospectivos controlados que comparen la terapia con hierro oral con y sin terapia triple que puedan ser suficiente evidencia para establecer los efectos benéficos de la erradicación.

¿Por qué se presenta? ¿Por qué se trata de buscar la asociación de la anemia ferropénica con la gastritis por *Helicobacter Pylori*? Encontramos solamente un estudio que trata de establecer la asociación de la presencia de *Helicobacter Pylori* con sangrado gastrointestinal oculto y tratan de manifestar que definitivamente la gastritis

por *Helicobacter Pylori* puede presentar o ser una causa del sangrado gastrointestinal oculto, así lo demuestra este estudio de Yip publicado en 1997 que toma una población de Alaska quien realiza endoscopia encontrando en estos pacientes ulceraciones y erosiones asociadas a la presencia de *Helicobacter Pylori* encontrando que era 4 a 10 veces mayor la ferropenia en este tipo de población que en una población americana equivalente.

Competencia del hierro en la dieta. Se sabe claramente que existe una competencia de la absorción de hierro en el huésped y el *Helicobacter Pylori*, así se pregunta uno: ¿por qué algunos individuos hacen deficiencia o hacen anemia ferropénica cuando tienen *Helicobacter Pylori* y otros no? Una de las teorías que han tratado de plantearse es que las cepas del *Helicobacter Pylori* pueden ser diferentes pese a que esto hasta el momento no ha sido confirmado.

El efecto en la secreción gástrica es otro de los estudios, quizá uno de los más completos y de los que más encontramos en la literatura. La secreción gástrica es importante, el Ph intragástrico y la presencia de ácido ascórbico influyen tanto en la solubilidad del hierro como en su absorción.

La corrección de la anemia ferropénica después de la erradicación del *Helicobacter Pylori* sin anemia ferropénica. En los estudios que aquí presentamos, como les digo, son estudios no controlados, no son aleatorizados, sin placebo para poder definir o sacar la conclusión o una recomendación gradual para poder decir que la erradicación del *Helicobacter pylori* sí es importante en la anemia ferropénica.

Este artículo llama la atención porque pregunta: ¿definitivamente es culpable el condenado? ¿Es culpable el *Helicobacter pylori* de la presencia de anemia ferropénica? Definitivamente en este momento no lo sabemos; poder establecer una asociación temporal de la presentación o de la presencia de infección por *Helicobacter pylori* y el momento del desarrollo de la anemia es una cosa crítica que requiere mayores estudios.

Pero hablemos ahora de la gastritis atrófica y de la anemia ferropénica. Este autor que también ha tratado de investigar la presencia de gastritis atrófica en los pacientes con anemia ferropénica, tomó un grupo de 40 pacientes que tenían anemia ferropénica y trató de establecer la presencia de gastritis atrófica; resulta muy llamativo que en el estudio que él nos presenta encontró que el 20% de los pacientes con anemia ferropénica tenían anemia de gastritis atrófica y esto lo confirmó porque en estos pacientes encontró altos niveles de gastrina, anticuerpos antifactor intrínseco y anticuerpos anticélula parietal pero de igual forma a todos les realizó endoscopia, un examen bastante sensible casi con una sensibilidad del 100% y una especificidad que se considera del 80% y pudo comprobar que efectivamente los pacientes con anemia ferropénica podían tener gastritis atrófica.

La secreción gástrica anormal, ya sabemos claramente que sí está asociada a la presencia de *Helicobacter Pylori*, es uno de los factores fundamentales en la gastritis atrófica corporal y en la gastritis por *Helicobacter Pylori*; por eso, se ha tratado de denominar la asociación de estas dos gastritis, gastritis por *Helicobacter Pylori* y la gastritis atrófica corporal con el nombre de gastropatía sideropénica que quizás nosotros nunca la tenemos en cuenta cuando realizamos los estudios de anemia ferropénica. Nos limitamos a estos pacientes cuando remiten a los gastroenterólogos un paciente con anemia ferropénica le realizamos sangre oculta inicialmente, si se trata de pacientes jóvenes pero a los otros siempre les realizamos endoscopia y colonoscopia tratando de buscar una lesión que nos explique un sangrado gastrointestinal de origen oscuro, oculto. Pero debemos pensar ¿se le debe realizar a este tipo de pacientes otro tipo de estudios para poder confirmar si efectivamente la refractariedad en el tratamiento con el hierro es por otra causa?

Miren este estudio de 71 pacientes en el que vemos diferentes causas gastrointestinales de sangrado gastrointestinal. Si vemos aquí, sabemos por ejemplo que las úlceras de Cameron en la hernia hiatal son una causa frecuente de anemia ferropénica, sabemos que el cáncer de colon es otra causa frecuente de anemia ferropénica pero realmente buscamos causas como la gastritis atrófica, buscamos la enfermedad celiaca o buscamos el *Helicobacter pylori*. Si vemos en esta diapositiva, solamente con 71 pacientes vemos que 27% tenía gastritis atrófica, 6% enfermedad celiaca y 18% gastritis por *Helicobacter pylori*.

En este otro estudio, ¿qué condiciones podemos encontrar asociadas a la anemia ferropénica? Podemos notar la hipergastrinemia, la infección por el *Helicobacter pylori* y la enfermedad celiaca, entonces seguimos preguntándonos: ¿realmente a estos pacientes se les debe realizar estudios complementarios fuera de la endoscopia y de la colonoscopia para descartar lesiones sangrantes del tracto gastrointestinal? O ¿debemos buscar lesiones que no son sangrantes?

¿Y qué pasa con la enfermedad celiaca y la ferropenia? En este estudio, probablemente el único publicado, se encuentra que 45% de los pacientes con enfermedad celiaca tienen anemia ferropénica y Bottaro trata de decirnos que a todos los pacientes con anemia ferropénica debemos hacerle una biopsia en el duodeno para poder confirmar o no la atrofia de las vellosidades pero esto tampoco tiene una evidencia clara y la costo-efectividad de este estudio hay que realizarla previamente.

¿Y qué hacemos con el Omeprazol? Un medicamento tan consumido hoy en día en el mundo entero, es un medicamento de venta libre, sabemos que es un potente inhibidor de la secreción gástrica y que puede producir una hipocloridia, ¿será la hipocloridia que produce el omeprazole la que altera la absorción del hierro? En Estados Unidos el consumo diario de hierro en la dieta es de 10 a 20 mg y más o menos el 10% es heme y el 90% es no heme, ¿por qué no todos los pacientes que consumen omeprazol desarrollan anemia ferropénica? Pues en todos los estudios publicados tratando de ver los efectos secundarios del omeprazol no está descrita la anemia ferropénica aunque

algunos pacientes pueden presentar ferropenia, el 90% de la porción no heme seguramente no tiene nada que ver con el Ph gástrico y por eso, estos pacientes pueden no presentar ferropenia cuando ingieren el Omeprazol. Es claro que en los pacientes con anemia ferropénica la culpa es de los médicos, la gran mayoría de los médicos, cuando un paciente consulta por anemia ferropénica, incluyen dentro de su formulación el omeprazol, independiente de que exista o no una causa de sangrado o alguna lesión que requiera la administración de omeprazol.

Este estudio de Sharma y Col. es solamente de 2 pacientes. Es el único estudio publicado y vemos como definitivamente la absorción de hierro está alterada cuando se ingiere omeprazol y en este estudio se demuestra que los 2 pacientes mejoraron al suspender el omeprazol la absorción de hierro.

La gastrectomía es otro de los factores asociados a la anemia ferropénica con una prevalencia bastante alta de un 15% a 54% y esto es debido a que hay una disminución de la secreción de ácido gástrico, normalmente en una gastrectomía esto se presenta por el paso rápido del alimento al intestino, por una exclusión duodenal y por la gastritis alcalina; en estos pacientes, fíjense ustedes muchos de nosotros formulamos hierro oral y definitivamente no se les debe administrar hierro oral, el suplemento debe ser a través de hierro parenteral.

Y el bypass gástrico tan de moda hoy en día, cada vez vemos cuando se inició la cirugía laparoscópica veíamos cómo la colicestectomía era la principal indicación, luego pasamos a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, de hecho se incrementaron las cirugías para reflujo y hoy en día la cirugía para reflujo ha disminuido porque la mayoría de los cirujanos realizan, los laparoscopistas realizan más bypass gástrico; bueno, el bypass gástrico está asociado a una anemia ferropénica, a una prevalencia de anemia ferropénica de un 33 a un 49%, no está tan asociado a la anemia megaloblástica como siempre pensamos deficiencia de vitamina B12 que los últimos estudios demuestran solamente se asocia un 0.8%, entonces es importante tener en cuenta que en estos pacientes el suministro de hierro oral tampoco les va a solucionar su problema, por eso debemos pensar que en la forma parenteral de suplencia de hierro.

Este es un resumen, un algoritmo recientemente publicado de pacientes con anemia ferropénica luego de confirmar la presencia de la misma tanto en mujeres jóvenes, mujeres embarazadas, mujeres post-menopáusicas y en hombres, encontramos que en los niños, si confirmamos el diagnóstico de anemia ferropénica en mujeres embarazadas lo único que tenemos que hacer es suministrar la suplencia que puede hacerse de forma oral, me imagino que ya han hablado de este tema durante todo el congreso, en mujeres jóvenes se debe hacer una historia detallada, si existe o no metrorragia y determinar la presencia de sangre oculta que de salir positiva se sugiere realizar anticuerpos antiendocidio, anticuerpos antitransultraminasa para determinar la presencia de enfermedad celiaca; si estos anticuerpos son positivos estaría indicado realizar la endoscopia con biopsias de intestino delgado para confirmar el diagnóstico, de igual forma en la endoscopia realizar toma de muestras para ureasa o biopsia para

confirmar la presencia de *Helicobacter pylori*. Aquí nos sugieren, en la literatura, la mayoría de los estudios, la serología para *Helicobacter pylori* la cual no aplica en nuestro medio porque nosotros hacemos la biopsia o hacemos simplemente el test de ureasa rápida para confirmarlo.

Y de igual forma en la anemia perniciosa también debemos realizar niveles de gastrina o medir los anticuerpos antifactor intrínseca o anticélulas parietales para confirma el diagnóstico de anemia perniciosa la cual claramente está asociada no solamente a la presencia de megaloblastosis sino también a la presencia de anemia ferropénica y en hombres y mujeres post-menopáusicas se debe realizar el estudio completo de cualquier paciente con anemia ferropénica.

En resumen los pacientes con anemia ferropénica refractaria o inexplicada frecuentemente son referidos para la evaluación hematológica cuando la patología gastrointestinal no se encuentra, se sugieren dos categorías de pacientes en quienes pruebas simples no invasivas pueden ser recomendadas: hombres y mujeres post-menopáusicas con anemia ferropénica en quienes no se ha identificado causa por estudios endoscópicos o radiológicos representan el 6 al 38% de los pacientes y mujeres fértiles y niños o adolescentes quienes son refractarios al hierro oral.

En estos pacientes un estudio para enfermedad celiaca, los anticuerpos antiendomicio y antitransultraminasa que se hacen fácilmente en nuestro medio ó gastritis atrófica autoinmune o tipo A, valorando la gastrina, midiendo niveles de gastrina o anticuerpos anticélula parietal y la biopsia que como les digo, su sensibilidad y su especificidad son bastante buenas y determinar la presencia de *Helicobacter pylori* con anticuerpos IgG que nosotros no los hacemos y la ureasa, de esta forma podemos ayudar a una alta sensibilidad y un efectivo punto de partida para otras investigaciones. El tratamiento siempre debe ser dirigido a corregir la causa de la refractariedad.