



## **Intoxicación Aguda con Hierro**

**Juan Diego Romero - Colombia**  
**Médico Internista**  
**Coordinador Académico del AWGLA**  
**Editor Revista Anemia**

El problema de las intoxicaciones es preocupante. Las intoxicaciones, en general, corresponden al 5% de las consultas a urgencias y a cuidado intensivo; por otro lado, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los programas de educación médica no tenemos un programa formal de toxicología.

Las dos complicaciones que tienen los pacientes intoxicados son, en su orden: 1) escoger una sustancia muy letal para suicidarse y, 2) la iatrogenia a la que se enfrentan los servicios de urgencias. Es muy frecuente que a todos los pacientes se les aplique atropina, sea cual sea la razón por la cual llegó intoxicado, y nos parece que todo es atropina o que todo es lavado gástrico o diuréticos. Realmente, las indicaciones son muy limitadas y las complicaciones derivadas del uso irracional de esas medidas produce complicaciones más graves.

Constituyen el 5% de los ingresos a urgencias, y algo muy importante: para nosotros los internistas y algunas especialidades clínicas, el 25% de las hospitalizaciones médicas están relacionadas con medicamentos. Si recordamos los pisos de medicina interna, estos están llenos de pacientes con sobredosificación de digitálicos, sobredosificación de diuréticos, y el 25% son complicaciones asociadas a los medicamentos; ahora bien, si miramos los servicios de psiquiatría, son el 30% con todos los inconvenientes que esto implica.

### **Aspectos importantes**

El 99% de las intoxicaciones son agudas. En verdad, la intoxicación crónica es laboral, aquí tenemos pocos tóxicos que nos lleven a una intoxicación crónica laboral. La principal es por plomo en la fabricación de baterías. Otra intoxicación frecuente es la neuropatía inducida por organofosforados como sucede en los cultivos alrededor de Bogotá. Es interesante que el 92% de las intoxicaciones sucede en el domicilio, pero la inseguridad que padecemos en varias partes del mundo nos obliga a recomendar que hay que cuidarse y preferir los sitios con mayor seguridad.

El 88% son accidentales y esto va relacionado con que el 40% son producidas por medicamentos que se encuentran en sitios accesibles como la mesa de noche; entonces los niños encuentran inductores del sueño, no hay casa en Bogotá o en Colombia donde no los haya, o consume benzodiazepinas directamente. También puede ingerir el removedor de esmalte, se toma la colonia y bueno, otras muchas cosas que pueden aparecer con colores llamativos y pueden los niños llegar a consumirlos.

Por fortuna, el 84% de las intoxicaciones no son graves; pero en parte la iatrogenia se debe a esto. Ahora bien, la intoxicación leve más frecuente es la etílica, que la hemos vivido todos de alguna forma. Buena parte de las intoxicaciones delictivas que tenemos en nuestro medio son intoxicaciones por escopolamina o inductores del sueño. El 16% son graves, gravísimas, mortales; una intoxicación, por ejemplo con un herbicida, tiene una mortalidad del 75% al 90% por fibrosis pulmonar, o sea que realmente es grave; la mayoría ocurren por vía oral y aquí es donde cobra importancia fundamental el hierro.

### **Formulaciones de hierro**

La industria farmacéutica prepara medicamentos para los niños precisamente para que se los tomen y entre más agradable sea el sabor, pues muchísimo mejor. Algunos sabores son tan agradables que a los niños les queda gustando y se toman todo el contenido, por lo cual vienen las dificultades. El 62% de las intoxicaciones se presentan en niños menores de 6 años y si miramos específicamente la intoxicación con hierro, el 84% de las intoxicaciones con hierro ocurre en niños menores de 6 años; un 10% adicional sucede en niños entre 6 a 19 años, o sea que prácticamente el 95% de las intoxicaciones por hierro ocurren en los niños. El 90.5% de las intoxicaciones con hierro son leves, el 8.5% moderadas y el 0.9% son severas. Por fortuna, la mortalidad de la intoxicación aguda con hierro es del 0.1%, es decir que es muy baja, por lo que para un suicida existen otras opciones.

Quisiera recalcar algunos aspectos fisiológicos que son relevantes en la intoxicación por hierro. El hierro, a través de las reacciones de oxidación-reducción genera radicales libres, y bien importante es que para su absorción tiene un transportador: el transportador de metales divalentes tipo 1 que está en el borde en cepillo del enterocito, el cual se liga perfectamente al hierro en forma ferrosa y lo interioriza dentro del enterocito. Luego hay dos vías para el hierro: una hacia la ferritina y la otra al torrente sanguíneo, para ser llevado por la transferrina hacia sus depósitos de ferritina y hemosiderina.

### **Tamaño molecular**

Hasta ahí la intoxicación o la absorción del hierro es un fenómeno saturable que depende de la cantidad y la velocidad del transportador de metales, sólo que cuando se supera este transportador hay un porcentaje de hierro que puede ingresar en forma de difusión pasiva, y aquí es bien importante una característica del suplemento de hierro con el que se intoxica el paciente: entre más pequeña sea la molécula, mayor facilidad va haber de que se presente la difusión pasiva. En este sentido, las sales ferrosas son las que están a la cabeza en el riesgo de toxicidad porque son moléculas individuales, independientes, de tamaño relativamente pequeño, que podrían cruzar la barrera y ser una fuente de intoxicación.

Las moléculas intermedias, como los hierros aminoquelados, que no son sino la presentación de una sal ferrosa unida a una molécula de aminoácido, son de mayor tamaño y por lo tanto disminuye un poco la intoxicación. Las moléculas que vienen con cobertura de azúcar, como es el caso de la polimaltosa, corresponden a una macromolécula que es muy difícil que se vaya a absorber por difusión pasiva; en ese sentido vemos que entre más pequeño es el tamaño mayor es el riesgo de intoxicación aguda que se puede presentar, y ese es el riesgo que tenemos.

Esto explica también un fenómeno muy interesante. Buena parte de los estudios muestran que al inicio del tratamiento las sales ferrosas elevan durante la primera semana más rápido la hemoglobina, porque tienen algún componente difusor pasivo, pero a las 4 ó 6 semanas, 8 semanas, la elevación de la hemoglobina es similar con los componentes de hierro aminoquelado o con el hierro polimaltosado; sencillamente porque hay un aumento de la difusión pasiva. Pero a medida que aumenta el nivel de hemoglobina, la retroalimentación (feedback) negativa va disminuyendo la absorción.

Hay un segundo mecanismo que es bien importante. Recordemos la capacidad de absorción del hierro. Las dietas nuestras suministran entre 10 a 30 mg de hierro, dependiendo de las condiciones socioeconómicas o de la dieta. Si la dieta es rica en carne, pueden llegar a consumirse 30 mg, pero la absorción no supera del 5% al 10%, entonces la absorción neta es de 1 a 2 mg al día. Cuando el paciente está con niveles de hemoglobina bajos o deficiencia de hierro, esta absorción aumenta y podría llegar a ser hasta del 15%, lo cual también aumenta, por supuesto, la posibilidad de una intoxicación aguda.

Otro aspecto bien importante es que nosotros depositamos hierro en el hígado, pero no en forma diseminada; lo depositamos en forma de ferritina y sólo dentro del sistema retículoendotelial, lo cual puede llegar a hemosiderosis y, si es mayor, a hemocromatosis.

## **Intoxicación**

El umbral de preocupación es cuando se supera la dosis de 20 mg/kg. Ahora bien, es importante destacar varios aspectos. El primero son los efectos corrosivos locales ya que el hierro actúa como un cáustico, produce quemadura, necrosis e incluso perforación intestinal. Los primeros síntomas son vómito y náusea. Adicionalmente, vasodilatación, entre más hierro libre más vasodilatación, lo cual explica la hipotensión arterial. Se incrementa la permeabilidad capilar mediada por las reacciones enzimáticas a nivel de la membrana y produciendo y explicando el tercer espacio libre de edema con el que cursan estos pacientes, lo cual aumenta la hipoperfusión. En forma aguda hay inhibición de las proteasas séricas, especialmente de la trombina, lo cual explica la coagulopatía aguda de los pacientes y las alteraciones y prolongación de las pruebas de coagulación. La coagulopatía aguda por la intoxicación con hierro es totalmente diferente de la coagulopatía crónica que es mediada por difusión hepática, por factores dependientes de vitaminas.

La acidosis láctica, que es tal vez el marcador de la intoxicación aguda con hierro, tiene varias explicaciones. La primera, la hipovolemia, la hipoperfusión. La segunda, hay una vasoconstricción capilar que disminuye la perfusión, pero por otra parte, de forma muy interesante, el hierro a nivel mitocondrial interactúa en la fosforilación oxidativa. Todos recordamos que la fosforilación oxidativa para producir los dos ATP que produce la cadena respiratoria consume hidrogeniones; si bloqueamos la fosforilación oxidativa aumentan los niveles plasmáticos de hidrogeniones; y la tercera parte, muy interesante, que explica la acidosis metabólica de los pacientes es la oxidación de la forma ferroférica del hierro por la cual se generan los radicales libres que aumentan la acidosis metabólica. Finalmente, hay una lesión celular que está mediada por la lesión a nivel mitocondrial.

Entonces es importante considerar la intoxicación aguda con hierro según la concentración de hierro que tiene cada suplemento de hierro. El fumarato ferroso contiene 33%, el cloruro ferroso 28%, el polimaltosado férrico 25%, el sulfato ferroso 20%, el gluconato ferroso 12%, pero también hay que recordar que la mayoría de los hierros no reportan el hierro total sino el hierro elemental y que cuando nos dicen 100 mg de hierro pues ya tenemos 100 mg de hierro elemental, que en el caso de fumarato ferroso equivalen a 330 mg de la sal completa de fumarato ferroso.

Se han realizado interesantes estudios en ratas a las que se les administró succinato de proteína de hierro a dosis letales de 200 mg/kg, sulfato ferroso 230 mg/kg, sulfato ferroso es el que más encontramos en nuestro medio, es el que tiene una dosis letal relativamente baja, gluconato ferroso 429 mg/kg, EDTA férrico 500 mg/kg, fumarato ferroso 630 mg/kg y se encontró que el preparado con mayor tamaño molecular, es decir el hierro polimaltosado, no se puede absorber en forma aguda en forma masiva y por lo tanto se requerirían dosis mayores de 2.000 mg/kg.

## **Cuadro clínico**

Está clásicamente definido el cuadro clínico de la intoxicación con hierro en cuatro fases, lo cual no nos debe llevar a pensar que aquellos en fase I se salvarían y los que están en fase IV morirían, por lo tanto hay varios puntos clave para resaltar: los pacientes se pueden morir en cualquiera de las fases, o sea, la mortalidad puede presentarse en pacientes en estadios 1, 2, 3 ó 4. Hay que recordar que es una urgencia médica en cualquier estadio así como puede llegar a no ser una urgencia

médica en cualquier estadio. Por otro lado, también es importante tener cuenta el tiempo en cada estadio.

### *Estadio I*

Básicamente corresponde a los signos y los síntomas gastrointestinales: náusea, vómito, hematemesis, etc. Se presenta generalmente 6 a 12 horas después de la ingesta y los pacientes también se encuentran hipotensos, pálidos, letárgicos. Además, puede presentarse acidosis metabólica, leucocitosis e hiperglicemia.

### *Estadio II*

Aquí se empiezan a resolver los síntomas gastrointestinales y empieza a presentarse una transición hacia una sintomatología de toxicidad sistémica donde la hipotensión arterial y la acidosis metabólica van a ser las más claramente identificadas. Se presenta generalmente entre 6 a 24 horas, pero podría ser una caja de sorpresas, ya que puede que el paciente sólo tenga síntomas gastrointestinales o una acidosis metabólica muy severa.

### *Estadio III*

El paciente está más grave, empieza a presentar disfunción orgánica múltiple, coma, disfunción renal, disfunción hepática, depresión miocárdica, isquemia intestinal, etc., y la hipotensión y la acidosis son cada vez más marcadas y empieza a presentarse coagulopatía e hipoglicemia.

### *Estadio IV*

Son realmente los sobrevivientes de las intoxicaciones severas, del 0,9% que tienen intoxicaciones severas y el 8,5% que tienen las moderadas, digamos que alrededor del 9,5% son los que nos preocupan. Están las secuelas gastrointestinales, donde lo más importante son las cicatrizaciones que llevan a obstrucciones gástricas e intestinales y básicamente son consecuencias del efecto cáustico o corrosivo del hierro. El reto ante el cuadro clínico y ante un paciente de estos es identificar cuáles tienen criterios de estar en intoxicación moderada a severa.

## **Diagnóstico**

Lo primero es que el cuadro clínico no es complicado. No es difícil de diferenciar de otros pacientes intoxicados y con alteraciones del estado de conciencia, etc. El hierro sérico debe estar por encima de 150 µg/dL y hablamos de una intoxicación leve a moderada, ahora bien, generalmente el 30,8% tiene niveles menores de 300. El 63,3% de los pacientes alcanzan entre 300 y 500 µg/dL y pueden desarrollar una intoxicación moderada a severa, mientras que los pacientes que tienen un hierro sérico mayor de 500 µg/dL tienen una intoxicación severa.

El TIBC debe ser mayor de 435 µg/dL, teniendo en cuenta si se puede solicitar este parámetro que no siempre es factible. En la literatura se reportan dos pruebas de tamizaje que tienen característicamente muy baja sensibilidad, o sea que prácticamente no sirven para nada: si la glicemia es mayor de 150 mg/dL los pacientes pueden tener un hierro mayor de 300 µg/dL y si los leucocitos son mayores de 15.000 el paciente puede tener hierro mayor de 300 µg/dL.

## **Fases**

### *Preclínica*

Desde la exposición al tóxico, que en este caso es el hierro, hasta la presentación de los síntomas. La preocupación básicamente radica en la intoxicación con dosis

masivas ya que con 20 mg/kg existe riesgo de intoxicación severa. Por otro lado, las complicaciones indirectas por agudización de las enfermedades de base y la necesidad de un monitoreo estricto.

### *Clínica*

La fase clínica es desde que se presentan los síntomas hasta el pico de ellos.

### *Fase resolutive*

Desde el pico sintomático hasta la resolución, que puede ser la muerte, alteraciones de la conciencia, inestabilidad hemodinámica, falla respiratoria, deterioro a pesar del tratamiento adecuado, hipotensión, acidosis metabólica, intubación, complicación de enfermedades pre-existentes y lesión sobre órganos vitales y la posibilidad de que estos pacientes deban ser llevados a una unidad de cuidados intermedios.

### **Manejo**

Es importante destacar dos puntos: el primero, los pacientes que tienen clara insuficiencia respiratoria con indicación de asistencia ventilatoria, los que están hipovolémicos y que están un poco desnutridos, hipotensos en quienes se realiza recuperación con solución salina; pero aquí es donde está la duda más grande, o sea, generalmente el paciente intoxicado es sinónimo de lavado gástrico, pero lo primero es que el lavado gástrico no tiene evidencia de disminuir la mortalidad ni la morbilidad en las intoxicaciones. Lo único que tiene evidencia son los niveles plasmáticos de la sustancia, pero no hay ningún estudio que demuestre que esto disminuye la mortalidad de los pacientes; por el contrario, es cuando los pacientes tienen alteraciones del estado de conciencia que les estamos modificando su morbilidad y su pronóstico, cuando no les hacemos el lavado con protección de la vía aérea.

Lo segundo es que la máxima evidencia de lavado gástrico está en la primera hora y casi ningún intoxicado llega en la primera hora; entonces no obtendríamos beneficio. Específicamente respecto a los metales este tiempo va hasta las 4 horas o sea que no hacerle lavado gástrico a un paciente que tenga más de 4 horas de digestión no es ningún pecado, igual podríamos complicar el cuadro clínico. Lo que sí es llamativo es que algunas de las presentaciones o son radio-opacas, y una placa de rayos X, una radiografía de abdomen simple podría mostrar las tabletas en forma de bezoares por lo que hay una indicación quirúrgica, a veces se puede contar con la ayuda del endoscopista y si no, pues la indicación es la intervención quirúrgica. Lo tercero es que no nos afanemos por hacer el lavado gástrico sin asegurarnos dónde está la sonda, porque ningún estudio ha demostrado el beneficio del lavado en ningún tipo de intoxicación.

Lo que sí ha demostrado mucha evidencia del beneficio en la intoxicación es el carbón activado. Éste no es más que una resina que adsorbe la sustancia, pero para el hierro no sirve y en general para los metales no sirve. Ahora bien, el carbón activado básicamente es coger hollín y disolverlo en un vaso de agua, ¿quién se toma eso?, tiene que caerle a uno muy mal el paciente para que uno lo ponga en esas condiciones, realmente tiene que tener unas condiciones muy desagradables.

Uno de los casos donde mayor beneficio hay es con el polietilenglicol, el mismo que se utiliza para preparar a los pacientes para colonoscopia o cirugía gastrointestinal, básicamente se trata de una sustancia hipertónica, y lo que provocamos es una columna hipertónica en el intestino con la cual tratamos de recuperar lo que ya se ha absorbido. Básicamente seguimos un patrón anti-fisiológico, es una sustancia bien agradecida, está en el POS, podemos utilizarla sin ningún problema.

### *Antídoto*

Es la deferoxamina, que es un agente quelante, pero ¿qué es un quelante? Básicamente todos los metales, los metales pesados, son anillos incompletos, en donde lo que hace el quelante es cerrar el anillo e inactivar la toxicidad de la sustancia y esperar a que se elimine en forma espontánea. ¿Cuáles son las indicaciones? pacientes sintomáticos, ya veíamos en fase II, III ó IV, un hierro sérico mayor de 300, y la dosis es de 15 mg/kilogramo en infusión durante 8 a 24 horas. ¿Por qué no se lo ponemos a todos los pacientes que llegan con hierro? porque los eventos adversos pueden empeorar el cuadro clínico del paciente, la hipotensión y se ha descrito síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, o sea que no torturemos a los pacientes siguiéndolos con alguna deferoxamina porque eso no es la panacea ni la cura para todos los pacientes, sino en quienes está indicado.