

AWGLA

Anemia
Working
Group
Latin
America

Guías latinoamericanas

Para el tratamiento
de la Anemia
Ferropénica con
hierro endovenoso



Dra. Elsa M. Nucifora
Instituto Universitario
Hospital Italiano
Buenos Aires
Argentina

Aprobado y Recomendado por el
Anemia Working Group Latin America (AWGLA)
y la Asociación Latinoamericana de Farmacología (ALF)

Contenido

Introducción	3
Metabolismo del hierro	4
Diagnóstico de la anemia ferropénica	5
Tratamiento de la anemia ferropénica con hierro endovenoso	9
Toxicidad	20
Evaluación de la respuesta	21
LECTURAS SUGERIDAS	22



Introducción

El hierro es un elemento imprescindible para la vida. Sin embargo es altamente tóxico, de manera que hay múltiples mecanismos de protección para controlar su tránsito por el organismo. La mucosa digestiva es la primera barrera homeostática, que regula la incorporación de hierro atendiendo a las necesidades. Administrar hierro terapéutico por vía digestiva resulta así la forma segura y fisiológica de reponer las pérdidas. Hay un porcentaje de pacientes que por múltiples razones médicas no pueden recibir hierro oral, o sus necesidades ameritan corregir las pérdidas de manera más rápida de lo que las formas

orales de hierro farmacológico o la dieta puedan hacerlo. Como la ferropenia es muy frecuente en la población de la mayoría de los países, ese pequeño porcentaje de personas que no pueden recibir hierros orales, se transforma en un número significativo de pacientes que deben emplear la vía parenteral para su administración o en casos muy discutidos la utilización de transfusiones de hemoderivados. El manejo de este tipo de individuos es a quienes nos vamos a referir en las páginas siguientes, dedicadas exclusivamente a la forma de corregir la ferropenia con hierro endovenoso.

El Hierro es imprescindible para la vida

Hacer el diagnóstico de anemia ferropénica es la base de un tratamiento exitoso.

La administración efectiva de hierro es el único tratamiento útil para la anemia ferropénica

Metabolismo del hierro

Existen excelentes revisiones sobre este tópico en las cuales se explican en detalle los fenómenos de absorción, distribución, utilización y eliminación del hierro en condiciones fisiológicas. No obstante, es importante recordar que el hierro ingresa al organismo proveniente de los alimentos y que el contenido de hierro en los mismos es muy variable; ciertamente, el máximo aprovechamiento se obtiene del hierro incorporado de las proteínas animales (p.ej. carnes, hígado, vísceras). El hierro contenido en los alimentos de origen vegetal es de absorción más irregular y requiere pasos metabólicos más complejos.

El contenido de hierro de un adulto normal es de unos 4000 mg, donde unos 3000 mg circulan por la sangre y alrededor 800 a 1200 mg están en los depósitos tisulares, la mioglobina y otras enzimas. Las pérdidas diarias son alrededor de 1 mg (producto del recambio

de los enterocitos), al igual que la incorporación externa. La circulación de hierro es un proceso eficaz en el cual la destrucción de los eritrocitos libera el hierro a la transferrina, y éste es incorporado nuevamente a la hemoglobina.

En caso de los eritrocitos senescentes, éstos son fagocitados por los macrófagos y el hierro liberado es entregado luego a la transferrina. Un fenómeno particular del hierro es que su metabolismo se caracteriza por la reutilización y el ahorro del mismo, de ahí que los requerimientos fisiológicos no sean tan altos. En caso de no ser utilizado, el hierro se acumula en los depósitos, unido a la ferritina. El órgano principal de depósito es el hígado. Ahora bien, se plantea que para la liberación del hierro por la ferritina es necesaria la degradación de la misma. En ningún momento el hierro se encuentra libre, ni dentro de la célula ni en la circulación, debido a la alta toxicidad del mismo.

Diagnóstico de la anemia ferropénica

Se diferencian dos conceptos respecto de la falta de hierro:

1. La deficiencia de hierro, corresponde a la reducción de la cantidad total de hierro del organismo, con depósitos agotados y,

2. La eritropoyesis por deficiencia de hierro, en la que la manifestación de falta de hierro para la eritropoyesis puede obedecer a una deficiencia de hierro o una menor oferta del mismo por el plasma o los macrófagos. De hecho, la deficiencia de hierro puede avanzar hacia anemia ferropríva, pero en una variedad de desórdenes puede verse eritropoyesis por deficiencia de hierro, incluso con un aumento del hierro total del organismo. Es el caso de los estados inflamatorios, las infecciones y los tumores, que conforman el cuadro clínico-hematológico característico de la anemia de los trastornos crónicos. Al parecer, las citoquinas producto de la inflamación estimulan la producción de una proteína, la hepcidina, de origen hepático. La hepcidina actúa a nivel de la mucosa intestinal controlando la incorporación de hierro e impide la liberación de hierro de los macrófagos. A esta situación se la conoce también como deficiencia funcional de hierro.

En general, la anemia ferropénica se produce por un aumento de las pérdidas hemáticas, frecuentemente de tipo crónico, que no logran ser compensadas a través de la dieta. En los grupos sociales que pueden acceder a una dieta rica en hierro y donde las carnes están habitualmente presentes, es poco frecuente encontrar un paciente que tenga anemia ferropénica por mala ingesta. No así en comunidades pobres, donde la alimentación frecuentemente es a base de harinas y cereales, y el consumo de productos de origen animal es muy limitado o a veces nulo. Adicionalmente se debe tener en cuenta que existen varias condiciones fisiológicas donde las necesidades están incrementadas, tal como ocurre en los períodos de crecimiento, embarazo, etc.

La alteración de la absorción de hierro se puede presentar en la deficiencia de ácido gástrico fruto de una gastrectomía o el uso crónico de antiácidos, así como en enfermedades extensas del tubo digestivo, como la enfermedad celíaca, la duodenitis y el síndrome de intestino corto. Entre las causas más frecuentes de anemia ferropénica están la pérdida crónica de origen digestivo y la de

origen genital, siendo todas las otras menos frecuentes.

Hoy se sabe que hay causas congénitas de deficiencia en la absorción de hierro en el lumen intestinal que posiblemente se explican por alteración de las enzimas que participan de la absorción. Estas situaciones, por fortuna, muy poco frecuentes, se corresponden en la clínica con pacientes con ferropenia crónica desde la infancia y que no se corrige satisfactoriamente con ningún tipo de aporte de hierro oral. Debido a su rareza, siempre hay que pensar en ellas como última opción, luego de haber descartado las causas más comunes, hasta que exista la posibilidad de diagnosticarlas con estudios precisos.

La anemia ferropénica es un estado tardío de la deficiencia de hierro, por lo tanto es una anemia crónica, con características particulares. Si bien hay datos clínicos que la sugieren en la anamnesis (pica, incremento del sueño, fatiga muscular, etc.) el diagnóstico debe confirmarse por el laboratorio. Morfológicamente, esta anemia es microcítica hipocrómica; es la respuesta de la eritropoyesis frente a la falta de hierro. Es hiporegenerativa, ya que la falta de hierro dificulta la producción eritroidea con elementos hipohemoglobinizados. No hay alteraciones características en el número

y distribución de los leucocitos, pero suele haber incremento del número de plaquetas.

Hay una gama numerosa en determinaciones para el diagnóstico de ferropenia; esto sugiere que no se cuenta con una prueba única definitiva y es necesario conocer la eficacia de las de que se dispone en cada región. Se deben diferenciar aquellas determinaciones útiles en el tamizaje de las pruebas de confirmación que están a nivel de uso del clínico y las que se emplean en estudios experimentales.

Los hallazgos confirmatorios de la deficiencia de hierro en una anemia microcítica hipocrómica pueden darse por una medición de ferritina baja, menor de 12 ng/ml la cual orienta hacia ferropenia, con muy poco o ningún margen de error, considerando que se trate de la población en general, sin especificar patologías particulares en las que estos valores pueden estar modificados. Sin embargo, se debe tener presente que la ferritina puede encontrarse elevada por ser un reactante de fase aguda, y no expresar de forma única o aislada la situación metabólica del hierro. De manera que frente a la sospecha de ferropenia y una determinación de ferritina elevada, la situación diagnóstica es algo más compleja.

COMPORTAMIENTO EN FERROPENIA
<ul style="list-style-type: none">· Sideremia ↓· Transferrina ↑· Saturación de transferrina ↓· Ferritina ↓· Receptor soluble de transferrina ↑· Sideroblastos en médula ósea ↓· Otras determinaciones

Cuadro 1. Diagnóstico de ferropenia en la clínica

Debido a lo anterior, es necesario realizar en esos casos una determinación de transferrina, que ha de estar elevada en la ferropenia y normal o baja cuando se trata de la anemia de los trastornos crónicos. Una transferrina alta contribuye a definir el diagnóstico de ferropenia. Si bien la evaluación de los depósitos de hierro en la médula ósea es una prueba confiable, es un procedimiento invasivo y no exento de imprecisiones; no obstante, está indicado efectuarlo frente a situaciones clínicas complejas.

Los receptores solubles de transferrina elevados tampoco son específicos de anemia ferropénica. De todos modos, en la mayoría de

los casos, el criterio médico y el análisis de las pruebas de laboratorio con los datos generales de la historia clínica y la información sobre el metabolismo del hierro permiten confirmar el diagnóstico en la mayoría de los casos. Por lo tanto, para el diagnóstico de la anemia ferropénica en la práctica clínica es importante tener en cuenta varios aspectos (**Cuadro 1**).

Hay otras determinaciones del laboratorio que no se emplean habitualmente pues requieren de tecnología compleja (ver lecturas sugeridas), que pueden reflejar en forma más confiable la deficiencia de hierro.

Diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica

Para establecer un tratamiento certero, es necesario diferenciar algunos tipos de anemia que pueden tener cierta similitud. Entre las anemias microcíticas, la talasemia menor es una enfermedad con baja frecuencia en nuestro medio. Si bien el diagnóstico de la talasemia se confirma con la determinación de la hemoglobina A2, no es necesario solicitarla en todos los casos, cuando hay elementos de laboratorio que avalan el diagnóstico de estado ferropénico. Es importante considerar que en determinadas situaciones un paciente con rasgo talasémico pueda estar a su vez ferropénico. En estos casos, a pesar del estado talasémico, la ferritina suele estar descendida respecto del rango basal del paciente. Esta situación es factible de apreciar en las pacientes postparto, más notorio en gestaciones múltiples, historia de lesiones del tubo digestivo, patologías sangrantes o aquellas que inducen estados de malabsorción.

En los casos de las anemias de los trastornos crónicos es determinante conocer los datos de ferritina, que se encontrará elevada, la transferrina estará baja, y realizar un análisis en conjunto con los hallazgos clínicos y otros exámenes de laboratorio gene-

ral, como los solicitados en las determinaciones propias de los estados inflamatorios (velocidad de eritrosedimentación, fibrinógeno y otros). Determinaciones más específicas como la hepcidina no están al alcance de la mayoría de instituciones de salud.

Siempre hay que recordar que el diagnóstico de la anemia ferropénica lleva consigo la necesidad de estudiar la etiología de la misma, donde el tubo digestivo suele ser en muchos casos el origen de este tipo de trastornos. Se hace entonces contundente que el tratamiento de la anemia ferropénica se base en dos pilares fundamentales, controlar la causa y efectuar la reposición de las reservas de hierro.

La suplementación por vía oral, cuando es posible, se considera de primera línea terapéutica, y esta vía de administración por lo general respeta la homeostasis fisiológica a través de una absorción regulada, a pesar de la avidez por el hierro. El médico debe dedicar tiempo en educar y conseguir que el paciente comprenda la importancia del tratamiento por vía oral, la dieta indicada, y las medidas generales en pro de reducir las pérdidas y mejorar las reservas, procurando que lo acepte y lo lleve adelante manteniendo la continuidad terapéutica.

Tratamiento de la anemia ferropénica con hierro endovenoso

El tratamiento con hierro en forma parenteral, y precisamente endovenoso, no es nuevo, se cuenta con referencias en la literatura de hace más de 100 años. Sin embargo, su uso no se ha generalizado, ha sido el grupo de nefrólogos quien tomó la delantera en esta terapéutica, dada las bondades del hierro sacarosa a nivel renal.

Cabe hacer una referencia al uso de hierro intramuscular, que aún es empleado. La toxicidad tisular del hierro hace que la administración intramuscular se vea ligada a dos fenómenos indeseables: dolor e inflamación local, y muy relacionado con ello, la pobre biodisponibilidad que con frecuencia se observa. Sin embargo, no siempre es así, y hay buena respuesta en un número significativo de pacientes que no pueden recibir el hierro oral. Existen inconvenientes en su uso derivado de las contraindicaciones de los pacientes con trastornos de la coagulación, como es el caso de las hepatopatías crónicas, donde la medicación intramuscular no es recomendable.

La administración endovenosa de hierro debe obedecer ciertas

reglas, es imposible administrar hierro libre más que en una mínima cantidad, ya que ésta se limita sólo aquella que puede ser ligada rápidamente por la transferrina. Por esto, se desarrollaron moléculas que ligan al hierro para su transporte por la sangre antes de ser depositado en los hepatocitos, ligados a ferritina o llevados por la transferrina a los macrófagos. La aceptación del hierro parenteral para el tratamiento de la ferropenia fue más temprana en Europa que en otros continentes.

La estructura de los preparados de que se dispone para la administración de hierro en forma parenteral es similar: un centro o "core" gelatinoso que contiene el hierro, rodeado de una malla de glucoproteínas (con deferencias según sea el preparado) que lo envuelve; una estructura similar a la de la ferritina y en especial, sin propiedades inmunogénicas. Cuando el preparado ingresa en el torrente circulatorio lleva a la molécula de hierro al tejido retículoendotelial. Las células reticulares tienen receptores de transferrina, por lo que captan el hierro y liberan la misma a la circulación. El temor teórico de la

liberación de hierro elemental a la circulación al ingresar el producto al torrente circulatorio no se ha visto en la realidad; una mínima cantidad de hierro podría liberarse y ser captada directamente por la transferrina, pero no tiene repercusión clínica. Las características de los azúcares que rodean al centro ha de determinar la velocidad de depuración y la frecuencia con que se aconseje la repetición de las dosis.

4.1. Beneficiarios del tratamiento con hierro endovenoso

El primer requisito para tratar a un paciente anémico con hierro endovenoso es confirmar que se trate de una anemia ferropénica (a menos que se esté trabajando con un protocolo de investigación para otras situaciones). Como se

ha promulgado, la fase primaria del tratamiento de la ferropenia debe ser con reposición de hierro por vía oral, de manera que en el tratamiento endovenoso se reúnen las excepciones a esta regla.

La administración parenteral de hierro para la corrección de la anemia ferropénica está indicada en diversas condiciones (Cuadro)

Intolerancia al hierro oral

La intolerancia digestiva al hierro oral es bien conocida. Si bien los compuestos ligados con algunos polisacáridos parecen ser mejor tolerados, hay situaciones en que no es posible continuar el tratamiento. El tema de la tolerancia oral es individual y su manejo requiere en principio dedicación y paciencia por parte del médico

- ◆ Pacientes con intolerancia al hierro oral.
- ◆ Pacientes en quienes la adhesión al fármaco resulte dudosa o que haya riesgo respecto del cumplimiento de la posología.
- ◆ Riesgo de intoxicación
- ◆ Pacientes con alteraciones en la absorción del hierro.
- ◆ Pacientes con enfermedades gastrointestinales en quienes se contraindica su administración en forma oral.

Cuadro. Pacientes en quienes está indicada la administración parenteral de hierro para la corrección de la anemia ferropénica

tratante. Los síntomas atribuibles al hierro administrado en forma oral son variados, desde malestar a nivel del tubo digestivo alto hasta diarrea o constipación. El hecho de la materia fecal de color negro asusta muchas veces a los pacientes, más aún aquellos que han tenido melenas con anterioridad. La intolerancia, que es habitual y exige habilidad y paciencia del médico, se incrementa en situaciones particulares como el embarazo, la gastritis crónica, la hiperemesis y los pacientes muy sensibles. De hecho, la intolerancia digestiva es una de las causas más frecuentes que llevan a la indicación de hierro endovenoso. Expertos en gastroenterología consideran que no debiera administrarse hierro oral a pacientes con enfermedades de la mucosa gastrointestinal, como es el caso de la colitis ulcerosa.

Pobre adherencia a la terapia oral

El malestar que produce la administración oral, o el temor por la coloración oscura de las heces, o, simplemente la disciplina de ingerir un comprimido diario durante varias semanas, hace que un número considerable de pacientes no acepte con facilidad la medicación oral.

Riesgo de intoxicación

Están referidas en la literatura intoxicaciones por la ingesta

accidental de un número de comprimidos de hierro superior al indicado. En otros casos, se conocen intentos de suicidio o ingesta de altas dosis por personas con alteraciones psiquiátricas o con alguna frecuencia en niños

Alteraciones en la absorción del hierro

En el caso de la enfermedad celíaca, la absorción del hierro suele estar bien disminuida y justamente la consulta por anemia ferropénica puede ser la clave del diagnóstico de esta patología. La gastritis crónica, y la infección por *Helicobacter pylori* son ya causas probadas de ferropenia de origen digestivo, que cursan con sangre oculta negativa.

Situaciones clínicas de consideración especial

Los pacientes con hepatopatías crónicas deben ser tratados en forma especial, ellos tienen múltiples motivos para tener macrocitosis; el estado inflamatorio induce a través de la producción de hepcidina y otras citoquinas un aumento de la ferritina, que no se condice con el estado metabólico de la ferropenia. La deficiencia de hierro en ellos se hace evidente en las hemorragias digestivas frecuentes por hipertensión portal, pero no es de esperar microcitosis ni ferritina baja para hacer el diagnóstico.

El otro gran grupo de candidatos a tratamiento se encuentra en la población con coagulopatías que frente a la imposibilidad de ingerir hierro oral, no pueden ser tratados con las formas intramusculares. Integran este grupo los pacientes que reciben anticoagulantes orales (cada vez más numerosos en la población de mayor edad), pacientes con trombocitopenia (alteraciones de la función plaquetaria, etc.) y aquellos con coagulopatías hemorrágicas (enfermedad de Von Willebrand).

La administración endovenosa de una infusión de hierro acorta el período de recuperación hematólogica previa a una cirugía, como en el caso de las histerectomías por leiomiomatosis, tumores, cirugía plástica o trauma, incluidas las fracturas de cuello de fémur que deben ser intervenidas.

Se han descrito varias manifestaciones indeseables con la administración de hierro endovenoso (Cuadro). En la era del hierro dextrán se llegaron a ver cuadros de anafilaxia seguidos de muerte. Sin embargo esa complicación no es frecuente y prácticamente no se ha visto con el uso de hierro ligado a otras azúcares. La complicación más frecuente es leve dolor muscular, artralgiás no intensas a las pocas horas de recibir la medicación, que se resuelven solas o con la administración de analgésicos

comunes. En caso a incrementar la velocidad de administración puede aparecer ligera hipotensión.

Preparados de hierro endovenoso

En las áreas donde más experiencia y difusión del hierro parenteral existe son nefrología, gineco-obstetricia y programas de autotransfusión. Existen tres formas de hierro parenteral: hierro dextrán o dextrano, gluconato férrico sódico y hierro sacarosa, con diferencias en la farmacología y seguridad de los mismos.

Hierro dextrano

Es una solución coloide de oxihidróxido férrico con dextrano polimerizado, que puede ser administrado por vía intravenosa o intramuscular, generalmente su peso molecular es +/- 96.000 Da. Cuando se utiliza por vía intramuscular profunda, es movilizado gradualmente por los linfáticos y transportado al sistema reticuloendotelial (SRE), el hierro es liberado luego de la molécula de dextrano. Una proporción variable (10-50%) se puede fijar localmente en el músculo por varias semanas o meses, especialmente si hubo reacción inflamatoria. La administración intravenosa proporciona una respuesta más adecuada y por esto es la preferida.

La aplicación intramuscular de hierro dextrano únicamente puede

ser iniciada después de realizada una dosis de prueba de 0.5 mL (25 mg de hierro). Si no se presentan reacciones adversas, se puede llevar a cabo la aplicación de la dosis total. Con frecuencia se informan reacciones locales, incluyendo dolor crónico y coloración local de la piel. Una dosis de prueba también debe preceder la administración intravenosa de la dosis terapéutica del hierro dextrano. El paciente debe ser observado durante la administración por si presenta signos de anafilaxis inmediata, y por una hora después de la aplicación para detectar cualquier signo de inestabilidad vascular o hipersensibilidad, incluyendo dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o dolor torácico. Así el paciente reciba hierro dextrano crónicamente, siempre es recomendable una dosis de prueba antes de cada infusión, debido a que la hipersensibilidad puede aparecer en cualquier momento.

Igualmente, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad retardada, especialmente en pacientes con artritis reumatoidea o historia de alergias. Es posible que se presente fiebre, malestar general, linfadenopatías, artralgias, y urticaria días o semanas posteriores a la aplicación. En caso de documentarse hipersensibilidad, se debe abandonar la terapia con hierro dextrano. Sus reacciones anafilácticas críticas constituyen

el riesgo más serio, ocurriendo en cerca del 0.1-1% de los pacientes. Esta condición ha hecho que se prefieran otras formas de hierro parenteral. La reacción puede tener un desenlace fatal aún con tratamiento adecuado, es por este motivo que su utilización en diálisis en varios países en los últimos años ha sido suspendida gradualmente.

Aunque algunos fabricantes han propuesto como alternativa el hierro dextrano de bajo peso molecular, éste presenta idénticos beneficios y efectos adversos al de alto peso molecular; por lo que no se ha demostrado una ventaja clara del uno sobre el otro.

Hierro gluconato

El complejo de gluconato férrico sódico, tiene un peso molecular de aproximadamente 350.000 +/- 23.000 Da, contiene el mismo centro de hidróxido de hierro que el hierro dextrano, pero utiliza el gluconato para estabilizar y solubilizar el compuesto; este carbohidrato también puede tener un potencial anafiláctico. Se ha encontrado que los pacientes presentan disminución de la presión arterial y rubor posterior a la administración del gluconato. Ocasiona una sobre-saturación de la transferrina (mayor al 100%), lo que lleva a un aumento en la toxicidad del hierro debido al

hierro libre. En algunos estudios, los exámenes histotxicológicos con complejos de hierro del tipo lábil y débil como el gluconato de hierro férrico revelan zonas de necrosis severas y extensas en el tejido hepático. Las reacciones anafilácticas con hierro gluconato ocurren con menor frecuencia e intensidad que con hierro dextrano, reportándose hasta en el 0.8% de los pacientes en algunas series.

Hierro sacarosa

El hierro sacarosa también se denomina hierro sacarato o sucrosa, consiste en un complejo de hierro polinuclear similar a la ferritina (complejo proteico de hierro férrico (Fe+3) con hidróxido de sacarosa), en que el ligando de la proteína apoferritina es sustituido por un carbohidrato. Esta sustitución es necesaria debido a que la ferritina posee propiedades antigénicas al ser aplicada por vía parenteral. Contiene el hierro en forma no iónica, como un complejo soluble en agua de hierro (Fe+3) con hidróxido de sacarosa. Los filamentos polinucleares de hierro (Fe+3)-hidróxido se hallan rodeados periféricamente por un gran número de moléculas de sacarosa unidas por enlaces no covalentes. De este modo se forma un complejo férrico de alto peso molecular (PM), aproximadamente 43 kDa, que no es excretado por vía renal. Adicionalmente, la estabilidad del

complejo es óptima lo que asegura que en condiciones fisiológicas no se libere hierro no iónico.

La farmacocinética del hierro sacarosa muestra que se obtienen niveles máximos de hierro alrededor de 538 $\mu\text{mol/L}$ 10 minutos después de la inyección de 100 mg de hierro. El hierro administrado es rápidamente depurado del suero, siendo la vida media de aproximadamente 6 horas. La eliminación renal de hierro es baja, tiene lugar durante las 4 primeras horas después de la inyección y corresponde a menos del 5% de la depuración orgánica total, aproximadamente 20 mL/min. Después de 24 horas, las concentraciones séricas de hierro se reducen a los niveles pre-dosis y se elimina alrededor del 75% de la concentración de sacarosa. Alrededor de 5 minutos después de la inyección, se encuentra un alto nivel de actividad no sólo en el hígado sino también a nivel de la médula ósea, lo cual indica una alta concentración del hierro en estas áreas. Por lo tanto, es posible afirmar que el hierro del hierro sacarosa es utilizado muy rápidamente para la eritropoyesis.

Las propiedades del hierro sacarosa resultan especialmente útiles en pacientes con requerimientos clínicos de rápida liberación de hierro a los depósitos de hierro, en pacientes con anemia por deficiencia de hierro debida a administración

insuficiente de hierro o pérdida exagerada del mismo, que no toleran o que responden insuficientemente a la terapia con hierro oral o en pacientes con malabsorción o mala tolerancia al hierro por vía oral. En los pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina (rHuEpo), la optimización de la eritropoyesis es capaz de reducir significativamente, gracias al hierro, los requerimientos de rHuEpo.

Con hierro sacarosa, el hierro es captado casi exclusivamente por el sistema retículo endotelial (SRE) hepático, el bazo y la médula ósea, lo mismo que por la transferrina y la apoferritina. Es rápidamente metabolizado subsecuentemente y disponible para la eritropoyesis. Como la mayor parte de los depósitos de hierro se encuentran en el SRE, y no en el parénquima, el hierro sacarosa posee la ventaja de no provocar peroxidación lipídica inducida por los radicales de hierro. La baja toxicidad hepática observada con hierro sacarosa quizá se debe a la estabilidad del complejo del hierro sacarosa, lo que se traduce en la ausencia de hierro iónico en la circulación, evitando así una sobrecarga de hierro al sistema de transporte fisiológico del hierro. Estos datos se confirman por la baja incidencia de reacciones adversas y complicaciones después de su aplicación.

En relación con los efectos colaterales potenciales, la menor

masa molecular de hierro sacarosa puede considerarse una ventaja sobre los complejos de hierro del tipo robusto y fuerte. Debido a la ausencia de biopolímeros lentamente degradables, la frecuencia de reacciones alérgicas inducidas por la aplicación i.v. de hierro sacarosa es muy baja. En un estudio que involucró 8100 pacientes/año, con más de 160.000 dosis de 100 mg de hierro sacarosa, no se presentó ninguna reacción adversa que pusiera en peligro la vida, documentando la seguridad de esta forma de presentación. La FDA lo aprobó para su uso en los EE.UU, donde es ampliamente utilizado en los pacientes en diálisis y prediálisis. Recientemente, su uso en ginecología y obstetricia ha mostrado beneficios clínicos importantes, sustentado en gran número de publicaciones que evidencian resultados satisfactorios. Respecto al hierro dextrano y al gluconato, el hierro sacarosa ofrece una mejor tolerabilidad, no se requiere dosis de prueba y la tasa (es decir, la velocidad) de infusión es más rápida.

4.2. Posología del hierro endovenoso

El hierro endovenoso puede administrarse en inyecciones periódicas diarias, procedimiento que poco se ha empleado. Es preferible la administración en dosis únicas o en infusión, porque el paciente recibe una cantidad determinada

DOSIS Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

	V1/2	Frecuencia
Fe/Dextran	30-60 hs	2-7 días
Fe/sacarato	1-8 hs	24 horas
Fe/ sucrosa		

de hierro en un solo procedimiento de infusión.

En la literatura hay varias fórmulas para calcular el requerimiento de hierro si va a trabajarse con dosis únicas. Sin embargo, es útil pensar en la situación particular de cada paciente ya que en la causa de la ferropenia es importante a tener en cuenta si se trata de una situación transitoria que va a ser eliminada en breve (una lesión digestiva que ha de ser resecada) o una situación que ha de prolongarse en el tiempo (sangrado recurrente por Rendu Osler, tumores, etc.). En el primer caso se busca mejorar la situación hematológica para llegar al procedimiento en mejores condiciones

y evitar la transfusión de glóbulos rojos. Una dosis estándar de 300 mg puede ser suficiente. No se aconseja en general, dar una dosis mayor por cada infusión. En el caso de los sangrados crónicos no controlables (miomatosis uterina, angiodisplasias digestivas) es conveniente establecer un programa secuencial de infusiones.

La respuesta clínica y de laboratorio dará una idea de las necesidades posteriores. La frecuencia con que se puede repetir una infusión de hierro depende de la velocidad de depuración o "clearance" del preparado que es a su vez proporcional al tamaño de la molécula. Cálculo de la dosificación: Hay que recalcar que la dosificación

Déficit de hierro total [mg] =

Peso corporal [kg] x (Hb teórica – Hb real) [g/L] x 0,24* + Hierro de reserva [mg]

Hasta 35 kg peso corporal: Hb teórica = 130 g/L;

hierro de reserva = 15 mg/kg peso corporal

A partir de 35 kg peso corporal: Hb teórica = 150 g/L,

hierro de reserva = 500 mg

*factor 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000

(contenido de hierro de la hemoglobina @ 0,34%/volumen sanguíneo = 7% del peso corporal/factor 1000 = conversión de g en mg)

Cantidad total a ser administrada de hierro sacarosa =

déficit total de hierro [mg]

20 mg/mL

debe adaptarse individualmente según el déficit de hierro total, que se calcula con la siguiente fórmula:

Forma de administración

Los pacientes pueden recibir el hierro intravenoso durante su internación hospitalaria, o a través de la atención del Hospital de Día (Hospital en Casa, Home Care), el mismo donde se hacen los tratamientos quimioterapéuticos.

La medicación es preparada en un volumen de 200 a 300 ml de solución salina normal al 0,9%, donde se diluyen 300 mg de hierro sucrosa o sacarosa (tres ampollas 100 mg). La solución adquiere

un color pardo oscuro. Se coloca en la vena periférica y se inicia la administración en forma lenta en los primeros 15 a 20 minutos. Si no hay intolerancia se termina la administración en 2 a máximo 3 horas.

Frecuencia de administración

En casos en que se considera que una dosis no ha de ser suficiente (hemorragias persistentes, como ocurre en la hemorragia uterina anormal por leiomiomatosis uterina o en la enfermedad de Rendu Osler), el paciente es citado una o dos veces por semana. Se hacen programas para dos, cuatro o más infusiones, de acuerdo a las características del paciente.

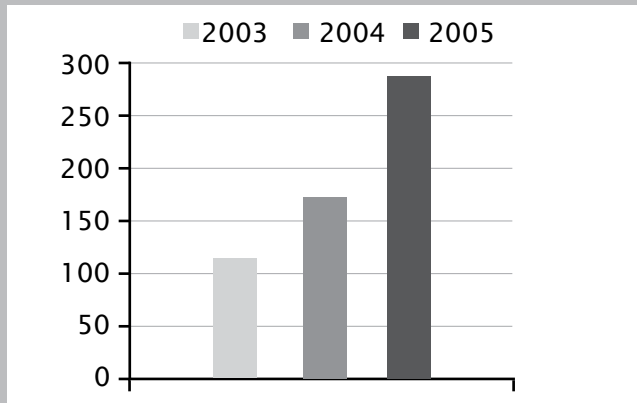
Cantidad necesaria de hierro sacarosa (en mL)

Peso Corporal (kg)	Número total del ampollas de Venofer® a administrar:			
	Hb 60 g/L	Hb 75 g/L	Hb 90 g/L	Hb 105 g/L
5	8	7	6	5
10	16	14	12	11
15	24	21	19	16
20	32	28	25	21
25	40	35	31	26
30	48	42	37	32
35	63	57	50	44
40	68	61	54	47
45	74	66	57	49
50	79	70	61	52
55	84	75	65	55
60	90	79	68	57
65	95	84	72	60
70	101	88	75	63
75	106	93	79	66
80	111	97	83	68
85	117	102	86	71
90	122	106	90	74

Si las dosis total necesaria sobrepasa la máxima dosis única permitida, se debe distribuir la administración. Si no se observa una respuesta de los parámetros hematológicos después de 1 a 2 semanas, se debe revisar el diagnóstico inicial.

INFUSIÓN DE HIERRO ENDOVENOSO PARA TRATAMIENTO DE ANEMIA FERROPÉNICA

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES



Toxicidad

No se han reportado lesiones importantes por extravasación de la solución, relacionado esto con el entrenamiento del personal del sector en el manejo de la administración endovenosa. No se han presentado complicaciones

importantes en los últimos 10 años de referencia y de uso en Latinoamérica. En ningún se ha suspendido la infusión y ningún paciente requirió internación por complicaciones devenidas de la administración del fármaco.

COMPLICACIONES REPORTADAS

- Hipotensión severa (excepcional hipertensión)
- bradicardia
- dolor torácico
- náuseas, vómitos
- diarrea, dolor abdominal
- cefalea
- fiebre
- reacción alérgica, prurito
- mialgias, dolor lumbar.

Frecuencia: hipersensibilidad: Fe/Dextran 0,2-3%
Fe/sacarosa 0,005%

Evaluación de la respuesta

Las manifestaciones del paciente respecto de su estado son importantes, pero no suficientes para evaluar la respuesta a la administración de hierro. La respuesta a la infusión de hierro debe valorarse a través del incremento de los reticulocitos (precoz, aunque no

tan evidente como en el caso de la deficiencia de vitamina B12), la mejoría de los parámetros del hemograma (pero atendiendo a la persistencia o no de las pérdidas). La corrección de la microcitosis requiere mucho más tiempo, por lo menos 3 a 4 meses.

LECTURAS SUGERIDAS

- **Iron Deficiency: A Concise Review**
Jay Umbreit Division of Hematology/
Oncology, Winship Cancer Institute, Emory
University, Atlanta, Georgia American
Journal of Hematology 78:225–231 (2005)
 - **Diagnosis and management of iron-
deficiency anaemia**
James D. Cook* MD, MSc (Med) Department
of Medicine, University of Kansas Medical
Center, 3901 Rainbow Boulevard, Kansas
City, KS 66160, US Best Practice & Research
Clinical Haematology Vol. 18, No. 2, pp.
319–332, 2005
 - **Hepcidin, A New Iron Regulatory Peptide**
Gae“l Nicolas,1 Lydie Viatte,1 Myriam
Bennoun,1 Carole Beaumont,2 Axel
Kahn,1 Sophie Vaulont1 Blood Cells,
Molecules, and Diseases (2002) 29(3) Nov/
Dec: 327–335
 - **Hepcidin—a regulator of intestinal
iron absorption and iron recycling by
macrophages**
Tomas Ganz PhD, MD Best Practice &
Research Clinical Haematology Vol. 18, No.
2, pp. 171–182, 2005
- Hepcidin levels in humans are correlated
with hepatic iron stores, hemoglobin levels,
and hepatic function**
Lénaïck Détivaud, Elizabeta Nemeth, Karim
Boudjema, Bruno Turlin, Marie-Bérenère
Troadeac, Patricia Leroyer, Martine Ropert,
- Sylvie Jacquelinet, Brice Courselaud, Tomas
Ganz, Pierre Brissot, and Olivier Loréal
Blood 2005 106: 746-748.
- **Iron requirements in erythropoietin
therapy**
Joseph Wetherill Eschbach Best Practice &
Research Clinical Haematology Vol. 18, No.
2, pp. 347–361, 2005
 - **Parenteral Iron Therapy Options**
Scott B. Silverstein1 and George M. Rodgers
American Journal of Hematology 76:74–78
(2004)
 - **Making Sense: a scientific approach to
intravenous iron therapy**
Van Wyck DB, Danielson BG, Aronoff GR.
J Am Soc Nephrol. 2004 Dec;15 Suppl 2:
S91-2
 - **Structure, chemistry, and pharmacokinetics
of intravenous iron agents**
Danielson BG. J Am Soc Nephrol. 2004
Dec;15 Suppl 2:S93-8.
 - **Intravenous Iron in a Primary-Care Clinic**
Maslovsky* American Journal of Hematology
78:261–264 (2005)
 - **Safety of intravenous iron in clinical
practice: implications for anemia
management protocols**
Aronoff GR. J Am Soc Nephrol. 2004 Dec;15
Suppl 2:S99-106.



AWGLA

Anemia
Working
Group
Latin
America



**Aprobado y Recomendado por el
Anemia Working Group Latin America (AWGLA)
y la Asociación Latinoamericana de Farmacología (ALF)**