

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227  
116

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

EFFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INFUSION TOTAL DE HIERRO  
EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPIVA EN  
ADULTOS NO GESTANTES

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. ALEJANDRO LAZO LANGNER

ASESOR:  
DR. EDUARDO E. REYNOSO GÓMEZ

MEXICO, D.F. 2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

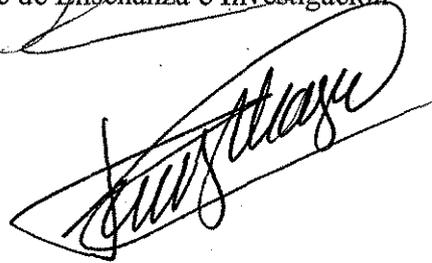
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Eficacia y Seguridad de la Infusión Total de Hierro en el Tratamiento de la Anemia  
Ferropriva en Adultos no Gestantes.**

  
*Dr. Alfredo Sierra Unzueta*  
Jefe de Enseñanza e Investigación





*Dr. Francisco Ruiz Maza*  
Profesor Titular del Curso

  
*Dr. Eduardo E. Reynoso Gómez*  
Asesor

  
*Dr. Alejandro Lazo Langner*  
Alumno

*A mis padres*

*A mi hermano*

*A mis maestros*

*A mis pacientes*

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alejandro Lazo  
Languel

FECHA: 18 SEP 2002

FIRMA: 

## **Contenido**

**I. Introducción**

**II. Material y métodos**

**III. Resultados**

**IV. Discusión**

**V. Bibliografía**

## I. INTRODUCCIÓN

La anemia ferropriva o anemia por deficiencia de hierro (ADH) es uno de los problemas de salud pública más prevalentes, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Es la causa más común de anemia por deficiencia nutricional, tanto en la práctica general como en la hematológica y tiene consecuencias importantes en lo que se refiere a calidad de vida y capacidad de trabajo. Los segmentos de población más afectados son los niños y las mujeres lactantes<sup>1,2</sup> y aunque las frecuencias varían grandemente entre los países, son mayores entre las mujeres adultas y gestantes. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la frecuencia de anemia varía de 0.9 a 14 % entre hombres adultos, de 4.5 a 64% entre mujeres adultas y de 27 a 80% entre mujeres gestantes. La frecuencia más alta se encuentra en países en vías de desarrollo<sup>2,3</sup> aunque en los países industrializados puede ser hasta del 36%<sup>4</sup>.

En México la prevalencia de anemias en la población general es del 20 al 24.5% y de éstas el 70% son hipocrómicas<sup>5</sup>. Otros estudios han encontrado que la ADH constituye el 43.8% de los casos que consultan al hematólogo por anemia (en la práctica privada)<sup>6</sup>.

El tratamiento de la ADH tiene por objeto reponer las reservas corporales de hierro para resolver la anemia, además de identificar y tratar la causa de la deficiencia, que en ocasiones puede ser una enfermedad grave subyacente. Sin embargo, aunque éste es un importante problema de salud en nuestro medio, es muy frecuente que los tratamientos administrados sean erróneos, tanto en la dosificación, como en el tiempo y la forma de administración de los suplementos de hierro, lo que limita seriamente su efectividad. Inclusive en ocasiones se llega a recurrir de forma inadecuada al uso de transfusiones.

Tradicionalmente el tratamiento de elección es la terapia con hierro oral con dosis diarias recomendadas de alrededor de 200mg de hierro elemental por día<sup>2</sup> sin embargo, aunque es difícil de medir, la absorción de hierro del tracto digestivo durante el tratamiento con hierro oral es de alrededor del 13.5% y disminuye hasta 5.1% conforme ocurre la regeneración de hemoglobina<sup>7</sup>. Además, alrededor de un 12% de los pacientes presentan efectos gastrointestinales indeseables como ardor, náusea, diarrea, vómito y dolor abdominal, que son la causa más importante de suspensión del tratamiento<sup>8</sup> y en numerosas ocasiones, para limitar estas molestias, los suplementos de hierro son administrados con alimentos o fármacos que impiden su absorción. Además, en algunas ocasiones el hierro oral puede aumentar los síntomas de la enfermedad de base (por ejemplo, enfermedad ácido péptica).

Otra opción de tratamiento es la administración parenteral de compuestos de hierro que pueden administrarse tanto intramuscular como intravenosamente. El uso de estas modalidades se reserva generalmente a los pacientes que no toleran la terapia oral, quienes tienen una alteración que podría agravarse con el uso de hierro oral, quienes no pueden absorber hierro del tracto digestivo, a los que no cumplen con la prescripción, a aquellos en quienes las pérdidas son tan importantes que no se alcanza a compensar la deficiencia con la terapia oral, en pacientes en hemodiálisis que no mantienen un adecuado balance de hierro, en los pacientes que se someten a programas agresivos de autotransfusión y en quienes se desea un incremento rápido en la hemoglobina y no se quiere o no se puede transfundir<sup>2,9</sup>.

El uso de hierro intramuscular supone la administración de grandes cantidades de hierro en distintos días, promediando alrededor de 10 a 15 aplicaciones, es doloroso, deja una coloración negruzca en el sitio de aplicación y se ha informado el desarrollo de abscesos tardíos, atrofia muscular y sarcomas en los sitios de inyección<sup>10,11</sup>.

El uso de hierro-dextrán intravenoso es otra modalidad terapéutica usada en los casos que citamos anteriormente y de la cual existen dos modalidades: la administración diaria y repetida de dosis pequeñas de hierro-dextrán y la administración de la dosis total requerida en una sola aplicación. El primer método es el único aprobado para su uso por la FDA en los Estados Unidos, mientras que el segundo es ampliamente usado en Europa.

Entre las razones más importantes que se aducen para no usar la terapia con infusión total de hierro está la presencia de reacciones potencialmente fatales, sin embargo, la seguridad del hierro dextrán intravenoso ha sido probada en algunos estudios. En un estudio muy grande se observó 13% de reacciones en 2,099 inyecciones de hierro dextrán con menos de 1% de reacciones graves y ninguna fatal<sup>12</sup>. Esta forma de aplicación se ha utilizado en niños<sup>13,14</sup>, mujeres embarazadas<sup>15-18</sup> y pacientes en hemodiálisis<sup>19-22</sup>, habiendo sido probada su efectividad y seguridad.

Las reacciones más graves generalmente son anafilácticas o enfermedad del suero y se han presentado tanto en pacientes que reciben terapia intramuscular como en quienes reciben terapia intravenosa<sup>10,12,23,24</sup>. Se sabe que las reacciones anafilácticas están mediadas por el dextrán y que la exposición previa al antígeno puede predisponer a reacciones graves<sup>24,25</sup> y, dado que se pueden presentar tras la aplicación intramuscular o intravenosa, la administración en una sola aplicación de la dosis total de hierro requerida tendría la ventaja, al menos teórica, de conllevar menor riesgo para el desarrollo de estas reacciones al disminuir el número de exposiciones al antígeno, además de ser altamente efectiva en el tratamiento de la anemia ferropriva.

En nuestro país sólo encontramos dos estudios, uno realizado en mujeres embarazadas cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de la administración de hierro dextrán

intravenoso como profilaxis de ADH al momento del parto<sup>17</sup> y otro en donde se evaluó la eficacia de este tratamiento en ADH, también en mujeres embarazadas<sup>18</sup>. Por esta razón se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal, no controlado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la infusión total de hierro en el tratamiento de la ADH moderada-grave o grave en pacientes adultos y en el caso de las mujeres, no embarazadas.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 49 pacientes (8 hombres, 41 mujeres) que fueron referidos por anemia al servicio de hematología de un hospital universitario entre enero de 1992 y febrero de 1999. Dos pacientes se eliminaron del análisis por no contar con información completa. A todos se les realizó una citología hemática y se sospechó deficiencia de hierro si presentaban anemia (hemoglobina menor de 130 g/L en hombres y menor de 120 g/L en mujeres)<sup>26-28</sup> microcítica hipocrómica (VCM <80 fL y HCM <27 pg). Se hizo el diagnóstico de deficiencia de hierro mediante la determinación de perfil de hierro (hierro sérico < 6  $\mu\text{mol/L}$ , capacidad de fijación total del hierro >71  $\mu\text{mol/L}$  y porcentaje de saturación de transferrina <20%) y medición de ferritina (hombres <30  $\mu\text{g/L}$ , mujeres <14  $\mu\text{g/L}$ ). En dos pacientes se hizo el diagnóstico de deficiencia de hierro mediante tinción de PERLS en médula ósea. Se consideraron para tratamiento aquellos pacientes que tenían menos de 100 g/L de hemoglobina o quienes habían fallado a terapia convencional aún con cifras mayores. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

La dosis requerida de hierro se calculó mediante la siguiente fórmula:  $\{[0.0467 \times \text{peso(Kg)} \times (14.8 - \text{Hb actual})] + 6 \text{ (mujeres)} + 14 \text{ (hombres)}\} \times 50 = \text{miligramos requeridos}$ .

La dosis total calculada de hierro se administró en forma de Hierro-Dextrán (100mg/mL, Hi-Dex, Mead-Johnson) que se diluyó en 500 ml de solución salina normal. La infusión se administró intrahospitalariamente o en una unidad de pacientes ambulatorios vigilada por el médico que la aplicó durante los primeros 15 minutos a una velocidad de 10 gotas por minuto. Si el paciente no presentaba reacciones secundarias, se administraba el

resto de la solución en 4 horas. Se realizaron citologías hemáticas de control a las 2, 4, 6 y 8 semanas de administrada la infusión.

Para evaluar la respuesta se calcularon los siguientes parámetros:

Déficit de hematócrito = (45- hematócrito inicial expresado en porcentaje)

Corrección de hematócrito=(hematócrito a las semanas 2,4,6,8 – hematócrito inicial)

Porcentaje de corrección = ( corrección de hematócrito/déficit de hematócrito) x 100

Los resultados se expresan como la mediana  $\pm$  desviación estándar (DE). Para la comparación estadística de valores se utilizó la prueba de *t* pareada. El valor de *p* se consideró significativo si era menor de 0.05.

### III. RESULTADOS

Se analizaron en total 47 pacientes con una mediana de edad de  $46 \pm 19$  años (oscilación 16 a 87), 8 hombres con una mediana de edad de 62 (oscilación 16 a 84) y 39 mujeres con una mediana de edad de 45 (oscilación 16 a 87).

La primera causa de anemia en este grupo de pacientes fue hemorragia del tubo digestivo en 25 de los casos (53.2%), seguida de pérdidas ginecológicas en 16 (34.04%) Tres pacientes (6.38%) tuvieron otras causas (uno epistaxis secundaria a enfermedad nasal inflamatoria y dos carencial) y en tres pacientes (6.38%) no se pudo determinar la causa de la anemia. En 7 (87.5%) de los hombres la causa fue hemorragia de tubo digestivo, mientras que entre las mujeres ésta fue la causa en 18 pacientes (46.15%), en tanto que las pérdidas ginecológicas lo fueron en 16 casos (41.04%).

La duración de los síntomas de la enfermedad condicionante de anemia fue de  $24 \pm 49.9$  meses para todo el grupo. La duración de los síntomas del grupo de pacientes con hemorragia ginecológica fue de  $31 \pm 51.3$  meses y en el grupo con hemorragia del tubo digestivo fue de  $21 \pm 52.8$  meses. En el grupo de otras causas la duración de los síntomas fue de  $7 \pm 23.9$  meses.

En 13 de los 47 pacientes (27.7%) se documentó alguna forma de pica. De estos pacientes 12 fueron mujeres. La forma de pica más frecuente en este grupo fue geofagia en 6 pacientes, seguida por pagofagia en 5 y otras formas en 2 pacientes incluyendo una paciente con pica por aspirina. La mediana de duración de la pica fue de 6 meses con una oscilación de 1.5 a 72 para todo el grupo. El único paciente masculino con pica tenía 1.5 meses de presentarla. Entre las mujeres la duración del síntoma fue de 9 meses con un rango de 2 a

72. Después de la aplicación de la infusión de hierro el síntoma desapareció en todos los casos. La mediana del tiempo para la desaparición de la pica fue de 4.5 días con un rango de 3 a 30. No encontramos relación entre la presencia de pica y el tiempo de evolución del padecimiento condicionante de anemia o la gravedad del déficit de hierro.

En 21 de los 47 pacientes (44.7%), 4 hombres (50%) y 17 mujeres (43.6%), se encontraron cifras plaquetarias basales mayores a  $400 \times 10^9 /L$  las cuales descendieron a valores normales en todos los pacientes después de la administración de la infusión de hierro. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la cifra de plaquetas basales y la cifra de plaquetas desde la semana 4 post-infusión.

Los valores de hierro sérico fueron  $2.86 \pm 2.83 \mu\text{mol/L}$  para todo el grupo,  $3.85 \pm 2.18 \mu\text{mol/L}$  para hombres y  $2.86 \pm 3 \mu\text{mol/L}$  para las mujeres. La capacidad total de fijación de hierro fue  $75.22 \pm 13.8$  para todo el grupo,  $69.4 \pm 10.8 \mu\text{mol/L}$  para hombres y  $75.6 \pm 14.6 \mu\text{mol/L}$  para mujeres. El porcentaje de saturación de transferrina fue de  $4 \pm 4.4\%$  para todo el grupo,  $5.5 \pm 3.9\%$  para hombres y  $3.95 \pm 4.6\%$  para mujeres. Los niveles de ferritina fueron de  $4 \pm 38 \mu\text{g/L}$  para todo el grupo,  $17 \pm 55.8 \mu\text{g/L}$  para hombres y  $3 \pm 30.7$  para mujeres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hombres y mujeres, aunque el valor de ferritina tuvo tendencia a ser mayor entre los hombres.

El déficit calculado de hierro fue de  $1349 \pm 415 \text{ mg}$  para todo el grupo,  $1806 \pm 542 \text{ mg}$  para los hombres y  $1289 \pm 305 \text{ mg}$  para las mujeres y fue significativamente mayor entre los hombres que entre las mujeres ( $p=0.02$ ) La mediana de la dosis infundida de hierro fue de  $1275 \pm 386 \text{ mg}$  sin diferencia estadística cuando se comparó con la mediana del déficit.

Los valores de la citología hemática para todo el grupo se muestran en la tabla I. Los valores de hemoglobina basal para hombres y mujeres fueron de  $85 \pm 20.4$  y  $78 \pm 16.7$  g/L respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Los valores de hemoglobina a las 8 semanas de aplicada la infusión fueron de  $138 \pm 9.8$  g/L para los hombres y  $134 \pm 10.8$  g/L para las mujeres. La diferencia entre los valores basales y a las 2, 4, 6 y 8 semanas fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ )

Tabla I. Valores de la citología hemática para todo el grupo <sup>a</sup>

|                                   | Basal     | Semana 2                | Semana 4                 | Semana 6                | Semana 8                 |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Hb (g/L)                          | 78.0±17.2 | 112.5±12.0 <sup>b</sup> | 123.0 ±10.8 <sup>b</sup> | 130.0 ±9.8 <sup>b</sup> | 134.0 ±10.7 <sup>b</sup> |
| Hto                               | 0.27±0.04 | 0.37±0.04 <sup>b</sup>  | 0.39±0.04 <sup>b</sup>   | 0.40±0.03 <sup>b</sup>  | 0.42 ±0.03 <sup>b</sup>  |
| VGM (fL)                          | 67±10.29  | 80±7.71 <sup>b</sup>    | 83±7.27 <sup>b</sup>     | 84±4.17 <sup>b</sup>    | 86 ± 7.04 <sup>b</sup>   |
| HCM (pg)                          | 20±3.78   | 24±3.03 <sup>b</sup>    | 25±2.83 <sup>b</sup>     | 26±1.53 <sup>b</sup>    | 28 ± 2.17 <sup>b</sup>   |
| ADE                               | 19±2.63   | 29±6.89 <sup>b</sup>    | 27±5.22 <sup>b</sup>     | 25±4.14 <sup>b</sup>    | 20.7 ± 4.48              |
| Reticulocitos (%)                 | 1.30±1.63 | 1.80±1.39               | 1.20±1.4                 | 1.10±0.48               | 0.75 ± 0.47 <sup>b</sup> |
| Eritrocitos x 10 <sup>12</sup> /L | 3.90±0.64 | 4.58±0.62 <sup>b</sup>  | 4.78±0.59 <sup>b</sup>   | 4.76±0.45 <sup>b</sup>  | 4.90 ± 0.53 <sup>b</sup> |
| Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L    | 359±144   | 347±123                 | 264±79 <sup>b</sup>      | 242±79 <sup>b</sup>     | 243 ± 84 <sup>b</sup>    |
| Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L   | 5.75±2.15 | 6.25±2.03               | 5.60±1.87                | 5.70±1.64               | 6.90 ± 1.74              |

<sup>a</sup> Valores expresados como mediana ±DE

<sup>b</sup>  $p < 0.005$  para la comparación con las cifras basales

Hb hemoglobina, Hto hematocrito, VGM volumen corpuscular medio, HCM hemoglobina corpuscular media, ADE ancho de distribución eritrocitaria

Los valores basales de hematocrito fueron  $0.29 \pm 0.06$  para el grupo de hombres y  $0.27 \pm 0.05$  para el grupo de mujeres, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Los valores de hematocrito a las 8 semanas fueron de  $0.43 \pm 0.03$  y  $0.42 \pm$



0.03 respectivamente. La diferencia entre los valores basales y a las 2, 4, 6 y 8 semanas también fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

También existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y a las 8 semanas de reticulocitos, eritrocitos e índices eritrocitarios.

*Tabla II.* Porcentaje de corrección de hematócrito<sup>a</sup>

|         | Semana 2     | Semana 4     | Semana 6     | Semana 8     |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Total   | 51.47 ±28.56 | 64.71 ±24.54 | 68.89 ±19.72 | 80.26 ±21.33 |
| Hombres | 60.00 ±42.75 | 50.00 ±27.71 | 65.00 ±31.09 | 81.85 ±27.46 |
| Mujeres | 51.47 ±24.45 | 66.80 ±24.37 | 69.86 ±17.50 | 80.26 ±20.89 |

<sup>a</sup> Valores en mediana ±DE

El porcentaje de corrección del hematócrito a la semana 8 post-tratamiento fue de  $80.3 \pm 21.3$  % con respecto al hematócrito basal. El mayor porcentaje de corrección se observó a las 2 semanas del tratamiento, con un incremento de  $51.5 \pm 28.6$  % del déficit de hematócrito como se muestra en la tabla II, reflejando que es a las dos semanas de haber aplicado la infusión de hierro cuando se obtiene proporcionalmente el mayor y más rápido incremento en el hematócrito.

*Tabla III.* Efectos colaterales<sup>a</sup>

|                            | Total | Hombres | Mujeres |
|----------------------------|-------|---------|---------|
| Artralgias leves-moderadas | 5     | 2       | 3       |
| Artralgias intensas        | 4     | 1       | 3       |
| Fiebre                     | 4     | 1       | 3       |

TESIS CON  
LA DE ORIGEN

|                                |   |     |     |
|--------------------------------|---|-----|-----|
| Mialgias intensas              | 4 | --- | 4   |
| Flebitis                       | 2 | 1   | 1   |
| Náusea, vómito                 | 2 | --- | 2   |
| Mareo                          | 2 | --- | 2   |
| Mialgias leves-moderadas       | 1 | 1   | --- |
| Reacción alérgica (anafiloide) | 1 | --- | 1   |
| Lumbalgia                      | 1 | --- | 1   |

<sup>a</sup> Los totales no suman quince ya que algunos pacientes presentaron más de un efecto colateral

Se presentaron efectos colaterales en 15 de los 47 pacientes (31.9%), en 3 de los 8 hombres (37.5%) y en 12 de las 39 mujeres (30.7%) Los efectos que se presentaron se resumen en la tabla III. Varios pacientes presentaron más de un efecto colateral. El efecto más frecuente fue la presencia de artralgias, seguido por mialgias y fiebre. Estos síntomas fueron en su mayoría leves y solamente una paciente presentó una reacción de moderada intensidad que consistió en artralgias incapacitantes la cual se autolimitó en 48 horas y se controló adecuadamente con antiinflamatorios no esteroideos. Dos pacientes presentaron reacciones tardías con artralgias intensas que duraron 2 días después de la infusión de hierro y que se controlaron con antiinflamatorios no esteroideos y una paciente presentó una reacción alérgica (anafiloide) que se manifestó con datos de descarga adrenérgica y que cedió con la administración de hidrocortisona.

En 9 de los 47 pacientes (19.14%) se presentaron efectos leves y en 5 moderados (10.63%) y aunque una paciente tuvo artralgias intensas e incapacitantes, ninguno de los efectos colaterales observados fue potencialmente fatal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### IV. DISCUSION

Desde el primer informe de la administración de una infusión de la dosis total de hierro dextrán<sup>29</sup> se han publicado numerosos trabajos mostrando la eficacia de este método de tratamiento para la anemia ferropriva<sup>12-22</sup>. La mayoría de estos estudios se han realizado en mujeres embarazadas o en pacientes con insuficiencia renal terminal bajo tratamiento dialítico y existen muy pocos estudios que evalúen este método como tratamiento inicial en otros grupos de pacientes.

La deficiencia de hierro es un problema importante de salud pública a nivel mundial y especialmente en los países en vías de desarrollo, principalmente entre las mujeres. En México se ha encontrado que entre el 28 y el 65% de las mujeres tienen deficiencia de hierro, siendo la prevalencia mayor en las mujeres embarazadas, mientras que en hombres la prevalencia sólo es de un 4%<sup>4</sup> y entre las mujeres embarazadas que presentan anemia el 76% de los casos es secundario a deficiencia de hierro<sup>30-32</sup>. El 17% de los casos de nuestra serie fueron hombres y el 83% mujeres, datos que concuerdan con los informados.

Tradicionalmente el tratamiento de elección de la anemia ferropriva es la administración de hierro oral<sup>2</sup>, sin embargo, la presencia de efectos colaterales principalmente gastrointestinales (entre un 12 y un 20%) limita la efectividad del tratamiento<sup>8,33</sup> al favorecer el incumplimiento del mismo. La causa más frecuente de pérdida de hierro son los trastornos gastrointestinales (53.2% en nuestra serie) cuyos síntomas son muchas veces agravados por la administración de compuestos orales de hierro lo que, aunado a los efectos colaterales inherentes a los mismos, condiciona el abandono y la consecuente falla del tratamiento.

La limitante más importante para el uso de la infusión de hierro en dosis total para tratar la ADH es la presencia de efectos colaterales asociados al dextrán, entre los cuales se han informado exacerbación de sinovitis en pacientes con artritis reumatoide<sup>34,35</sup>, (aunque se ha usado en pacientes con artritis juvenil)<sup>36</sup>, enfermedad del suero<sup>23</sup>, inducción de lupus eritematoso sistémico<sup>37</sup>, pseudo reacciones hemolíticas<sup>38</sup>, flebitis<sup>39</sup> y reacciones anafilácticas fatales en algunos casos<sup>24</sup>. Sin embargo, también la administración de hierro dextrán por vía intramuscular tiene riesgos. Se han informado sarcomas y reacciones anafilácticas fatales tras la aplicación de hierro dextrán por esta vía<sup>11,24</sup>. En el estudio de Hamstra y col.<sup>12</sup> el 26% de los pacientes presentaron reacciones a la administración de dextrán, con 0.6% de reacciones potencialmente fatales. En nuestro estudio encontramos un 32% de reacciones secundarias con un solo paciente que presentó una reacción de moderada intensidad pero que no puso en peligro su vida. Nuestras cifras no difieren mucho de lo encontrado por Hamstra y col., con la diferencia de que el porcentaje de pacientes que recibieron dosis de hierro mayores a 1000 mg fue mínimo en su estudio (que consistió de inyecciones múltiples principalmente), a diferencia del nuestro en donde la mediana de dosis infundida fue de 1275 mg. Esto sugiere que la presentación de reacciones secundarias no está en relación con la dosis administrada. Cabe señalar que el empleo de antiinflamatorios no esteroideos por vía oral durante los dos días posteriores a la infusión controló los síntomas en la mayoría de nuestros pacientes. Existe un informe del uso de antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos en un paciente con antecedente de reacción anafiláctica al dextrán, lo que permitió la administración segura del fármaco<sup>25</sup>.

Las modalidades descritas para la administración endovenosa de hierro dextrán son la administración en dosis divididas<sup>12</sup>, la infusión total administrada en 3 días<sup>10</sup> y la

administración de la dosis total en un solo día que es la empleada en el presente trabajo. Nosotros elegimos este esquema de tratamiento ya que es la forma más rápida y barata de administrar toda la dosis necesaria para corregir el déficit y en ocasiones permite evitar el uso de transfusiones y sus consabidos riesgos<sup>40-42</sup> como en el caso de 3 de nuestros pacientes que después de la infusión de hierro pudieron someterse a cirugía electiva sin necesidad de transfusión. Además disminuye el número de exposiciones al dextrán, lo que en teoría disminuye el riesgo de presentar reacciones anafilácticas al disminuir el número de exposiciones al alérgeno - en este caso el dextrán -, puede usarse en aquellos pacientes en quienes las pérdidas son altas y no logramos reponer el hierro en la misma proporción en que se pierde y nos aseguramos de administrar la dosis total necesaria.

Aunque hay evidencia de que la corrección total de la anemia se lleva a cabo en el mismo periodo de tiempo (de 4 a 8 semanas) con el uso de terapia oral o parenteral<sup>43</sup>, los estudios que existen a este respecto comparan la administración oral con la administración intramuscular<sup>44,45</sup>, no evalúan los efectos colaterales y tienen un número muy reducido de pacientes. En nuestro trabajo encontramos que el déficit de hematócrito se corrigió en más del 50% a las dos semanas de haber administrado la infusión, lo que supone una evidente ventaja terapéutica, sobre todo en los casos en que se requiere de cirugía en un lapso corto de tiempo y no se puede o no se quiere transfundir al paciente (p.ej. en casos de miomatosis uterina) cómo en el caso de las tres pacientes antes comentadas. Esto indica que esta modalidad de tratamiento corrige de manera rápida y efectiva la deficiencia de hierro, hecho que está apoyado también por una mejoría en los índices eritrocitarios desde la semana 2 postinfusión. Esta corrección rápida puede evitar en muchos casos el uso de transfusiones. Recientemente se publicó un trabajo en donde se sugiere que en los pacientes nefrópatas en

tratamiento con hemodiálisis que reciben eritropoyetina, el uso de hierro intravenoso parece ser superior a la administración intramuscular u oral, especialmente en lo que respecta a la optimización del tratamiento con eritropoyetina <sup>46</sup>.

Con respecto a los valores de la citología hemática, encontramos trombocitosis en casi el 50% de nuestros pacientes. Esta se resolvió en todos los casos después de la administración de la infusión de hierro y encontramos diferencia estadísticamente significativa entre las cifras basales de plaquetas y las cifras obtenidas a partir de las 4 semanas lo que significa que la corrección de las cifras plaquetarias se produce entre las 2 y 4 semanas posteriores a la administración de la infusión de hierro. Esto confirma que la trombocitosis es un hallazgo frecuente en anemia ferropriva y que se corrige rápidamente después de reponer el déficit de hierro, lo que sugiere fuertemente que es efecto directo de la deficiencia de hierro. Si la trombocitosis no se corrige debemos sospechar que existe otra causa de la misma, como puede ser hemorragia crónica persistente, infecciones concurrentes o una neoplasia oculta.

Llama la atención que la diferencia en la cuenta de reticulocitos solamente alcanza diferencia estadísticamente significativa hasta las 8 semanas de la infusión y que a las 2 semanas de administrada la infusión no existe el incremento esperado en la cuenta. En algunos pacientes se observó que la respuesta reticulocitaria se presentó aproximadamente 7 días después de administrada la infusión de hierro (datos no mostrados), lo que concuerda con observaciones previamente publicadas<sup>32</sup> y explica porqué no observamos diferencia a los 14 días. Por otro lado, a las 8 semanas existe una cuenta reticulocitaria significativamente menor que la basal, lo que sugiere que en ese momento la hematopoyesis se ha normalizado y la respuesta medular disminuye como reflejo del incremento en la cifra de hemoglobina.

Este hecho también es apoyado por los cambios observados en el ancho de distribución eritrocitaria, cuya diferencia con el valor basal deja de tener significancia a las 8 semanas, reflejando que durante las primeras 6 semanas posteriores a la infusión existe un incremento en la anisocitosis como reflejo de la respuesta medular que produce eritrocitos normales que coexisten con los eritrocitos microcíticos hipocrómicos.

En lo que concierne a los valores del perfil de hierro no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, sin embargo la mediana del valor de ferritina tendió a ser mayor en los hombres, lo que probablemente sea reflejo del mayor contenido corporal de hierro. Llama la atención que encontramos un déficit de hierro significativamente mayor en hombres, sin embargo, cuando el déficit se calculó sin corrección por sexo no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.3$ ) Creemos que esto se debe a que cuando se calcula el déficit de hierro, éste se corrige por sexo para saturar las reservas corporales de hierro que son mayores en hombres y por ende la cifra es mayor en éstos.

Por otro lado hacemos hincapié en la importancia de la historia clínica. El interrogatorio dirigido debe ser orientado a buscar causas de sangrado gastrointestinales (casi el 90% de los hombres y el 50% de las mujeres) y ginecológicas en las mujeres, siendo importante hacer énfasis en la intensidad y duración del sangrado. Esto es necesario ya que las pacientes tienden a subestimar las pérdidas menstruales, lo que se refleja en el hecho de que la duración de los síntomas es mayor entre las mujeres ( 31 meses) que entre los hombres(21 meses) y hay una tendencia a presentarse con un mayor déficit de hematócrito (18 en mujeres vs 15.5 en hombres) aunque esto no fue estadísticamente significativo ( $p=0.17$ ). Dado que los hombres tardaron menos tiempo en desarrollar anemia, creemos que

esta diferencia puede deberse a que se diagnostican más rápido probablemente porque las pérdidas sean más evidentes (p.ej. sangrado de tubo digestivo) que en las mujeres, lo que los induce a buscar atención médica más temprana.

Casi el 30% de nuestros pacientes presentó alguna forma de pica y es de hacer notar que no encontramos relación entre este síntoma y la duración de la enfermedad o la gravedad de la deficiencia de hierro. Encontramos un paciente con pica por aspirinas (ingería alrededor de 40 tabletas a la semana) que desapareció tras la aplicación de hierro. Hasta donde sabemos, esta forma de pica no ha sido descrita <sup>47</sup>.

En conclusión, en este estudio confirmamos la eficacia y la seguridad de la infusión de hierro en dosis total para el tratamiento de la anemia ferropriva en adultos no gestantes, utilizando hierro-dextrán intravenoso, a pesar de la indicación del fabricante que proscribe su uso de esta forma y aunque nuestra población es pequeña, la corrección del hematócrito en un 80% a las 8 semanas, la elevación de los niveles de hemoglobina, la corrección de los índices eritrocitarios y la aceptable proporción de efectos colaterales así lo demuestran. Además, la rápida corrección del déficit de hematócrito obtenida en las primeras dos semanas puede permitir en algunos casos someter al paciente a una intervención quirúrgica electiva sin necesidad de transfusión. Por otra parte, la intolerancia que llega a producir el hierro oral puede disminuir el apego al tratamiento, lo que causa falla del mismo, además de que puede enmascarar síntomas como la melena. La infusión de hierro en dosis total se ha empleado con éxito en mujeres embarazadas <sup>15-18</sup>, pero no se emplea habitualmente en otros grupos de pacientes y concordamos con las observaciones de algunos autores en que convendría retomar esta modalidad terapéutica <sup>48</sup>, puesto que es altamente efectiva, tiene un adecuado perfil de seguridad, es barata y puede disminuir el uso de transfusiones y aumentar

la eficacia del tratamiento. Nosotros sugerimos su uso como tratamiento inicial en pacientes seleccionados ( hemoglobina menor a 100 g/L, necesidad de cirugía próxima, intolerancia a los compuestos orales de hierro, patología ácido-péptica de base o absorción intestinal deficiente) y como alternativa a la administración intramuscular, dado que los efectos colaterales son en su mayoría leves y la vía intravenosa es evidentemente mucho más cómoda para el paciente.

## V. BIBLIOGRAFIA

1. Chandy M, Managemet of hematological diseases: socioeconomic aspects. Education program book 1999, American Society of Hematology, pp. 73-6.
2. Richard Lee G, Iron Deficiency and Iron-deficiency anemia. En: Richard Lee G, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM editores. Wintrobe's Clinical Hematology, Williams and Wilkins, 10ª ed., Baltimore, 1999.
3. Gandra YR, La anemia ferropénica en la población de América Latina y el Caribe, Bol Ofic Sanit Panam 1970; 68(5):375-87
4. Black AK, Allen LH, Pelto GH, et al., Iron, vitamin B-12 and folate status in Mexico: associated factors in men and women and during pregnancy and lactation, J Nutr 1994;124(8): 1179-88
5. Vázquez Santaella J, Benítez H, Azuara Martínez C, et al., Frecuencia de anemia en 1545 estudiantes de primer ingreso a la UNAM, Sal Publ Mex 1978; 20(4):485-91.
6. Sánchez Medal L, Arriaga de la Cabada L, La frecuencia de los padecimientos hematológicos en México, Rev Invest Clin (Mex), 1976; 28(4):301-7.
7. Hallberg L, Anders N, Sölvell L. Oral iron with succinic acid in the treatment of iron-deficiency anemia. Scand J Haematol 1971; 8(2): 104
8. Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side effects of oral iron therapy. Acta Med Scand (suppl) 1966; 459:3-10
9. Will G, Groden BM. The treatment of iron deficiency anemia by iron-dextran infusion: a radio isotope study, Brit J Haematol 1968; 14: 61-71.
10. Swain RA, Kaplan B, Montgomery E. Iron deficiency anemia. When is parenteral therapy warranted?. Postgrad Med 1996; 100(5):181-93.
11. Greenberg G. Sarcoma after intramuscular iron injection. Br Med J 1976;1(6024):1508-9.
12. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous Iron dextran in clinical medicine. JAMA 1980; 243(17): 1726-31
13. Thaman OP, Dogra KN. Response to single dose intravenous iron-dextran. Ind J Pediatr 1967; 34(238):399-403.

14. Halpin TC, Bertino JS, Rothstein FC, et al. Iron -deficiency anemia in childhood inflammatory bowel disease: treatment with intravenous iron-dextran. *J Parent Ent Nutr* 1982;6(1): 9-11
15. Bonnar J, Anemia in obstetrics: an evaluation of treatment by iron-dextran infusion. *Br Med J* 1965;2:1030-3.
16. Hallak M, Sharon AS, Diukman R, et al. Supplementing iron intravenously in pregnancy. A way to avoid blood transfusions, *J Reprod Med* 1997; 42(2):99-103.
17. Loria A, Cordourier E, Arroyo P, et al. Anemia Nutricional IV. Hierro Dextrán en dosis intravenosa única en la profilaxis de anemia hipoferrémica del embarazo. *Rev Invest Clin* 1972; 24(2): 113-22.
18. Gavino-Ambriz S, Gavino-Gavino F, Centeno-Cárdenas J, et al. Manejo alternativo de la anemia ferropénica en el estado grávido-puerperal. *Ginecol Obstet Mex* 1989; 57:247-51.
19. Kotaki M, Uday K, Henriquez M, et al. Maintenance therapy with intravenous iron in hemodialysis patients receiving erythropoietin. *Clin Nephrol* 1997; 48(1): 63-4.
20. Roe DJ, Harford AM, Zager PG, et al. Iron utilization after iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: a prospective analysis and comparison of two agents, *Am J Kidney Dis* 1996;28(6): 855-60.
21. Drüeke TB, Bárány P, Cazzola M, et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients, *Clin Nephrol* 1997; 48(1):1-8.
22. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, et al. The Safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 1996; 28(4): 529-34.
23. Bieleroy L. Serum sickness from Iron dextran administration, *Acta Haematol* 1990;83: 166-68
24. Becker CE, MacGregor RR, Walker KS, et al. Fatal anaphylaxis after intramuscular Iron-Dextran, *Ann Int Med* 1966; 65(4): 745-8
25. Monaghan MS, Glasco G, St. John G, et al. Safe administration of iron dextran to a patient who reacted to the test dose, *South Med J* 1994; 87(10):1010-12.

26. Piedras J, Loría A. Anemia Nutricional VII. Valores de serie roja en mujeres nulíparas sanas residentes a 2,240 metros sobre el nivel del mar. *Rev Inv Clin (Mex)* 1978; 30(3):241-6.
27. Loría A, Piedras J, Labardini J, et al. Anemia Nutricional I. Valores de serie roja en varones adultos sanos residentes a 2,240 metros sobre el nivel del mar. *Rev Inv Clin (mex)* 1971;23(1):3-9.
28. Piedras Ros J, Reyes Devesa S, Córdova Caballero MS, Chávez Rodríguez L. Límites de referencia de serie roja obtenidos en el equipo Coulter S-Plus STKR, en adultos sanos residentes a 2,240 metros sobre el nivel del mar. *Rev Inv Clin (mex)* 1991; 43(2): 174-8.
29. Basu SK. Rapid administration of iron-dextran in late pregnancy [letter]. *Lancet* 1963;1(7296):1430.
30. Ramírez-Mateos C, Loría A, Nieto-Gómez M, et al. Anemia y deficiencia de hierro en 490 embarazadas mexicanas. *Rev Invest Clin* 1998;50(2):119-26.
31. Jacobs P, Dommissie J. The plasma ferritin level as a reliable index of body iron stores following intravenous iron dextran. *J Med* 1982;13(4):309-21
32. Bhandari S, Norfolk D, Browjohn A, et al. Evaluation of RBC ferritin and reticulocyte measurements in monitoring response to intravenous iron therapy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(6):814-21
33. Kerr DNS. Gastrointestinal intolerance to oral iron preparations. *Lancet* 1958;2(7045):489-92.
34. Winyard PG, Blake DR, Chirico S, et al. Mechanism of exacerbation of rheumatoid synovitis by total-dose iron-dextran infusion: in-vivo demonstration of iron-promoted oxidant stress, *Lancet* 1987;1(8524):69-72
35. Roberts D, Davies J. Exacerbation of rheumatoid synovitis by iron-dextran infusion [letter]. *Lancet* 1987;1(8529):391
36. Martini A, Ravelli A, Di Fuccia G, et al. Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1994;344(8929):1052-4.
37. Oh VMS. Iron dextran and systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1992;305:1000.
38. Colburn WJ, Barnes A. Intravenous Imferon masquerading as an acute hemolytic transfusion reaction. *Transfusion* 1982; 22(2):163-4

39. Newcombe R. Effects of iron-dextran infusion on veins. *Med J Aust* 1967; 1(10): 491-3
40. Myhre B. Fatalities from blood transfusion. *JAMA* 1980;244(12):1333-35.
41. Kruskall MS, Umlas J. Acquired immunodeficiency syndrome and directed blood donations. *Arch Surg* 1988;123:23-5
42. Anónimo. Total Dose Iron Infusion. *Nutr Rev* 1969;27(7):193-6
43. Crosby WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. *Arch Int Med* 1984; 144(3): 471-2
44. McCurdy PR. Oral and parenteral iron therapy. A comparison. *JAMA* 1965; 191(10): 859-62.
45. Pritchard JA. The response to iron in iron deficiency. *JAMA* 1961; 175(6): 478-82
46. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999; 55 (suppl 69): S61-S66
47. Moore DF, Sears DA. Pica, iron deficiency and the medical history. *Am J Med* 1994; 97:390-3
48. Malshe PC. Need to revive intravenous iron infusion therapy [letter]. *J Assoc Physic India* 1994; 42(9): 758.