

Anemia por deficiencia de hierro en niños: manejo transfusional

López Santiago Norma C*

La anemia es definida como la disminución del nivel de hemoglobina necesaria para transportar el oxígeno necesario a los tejidos.¹ En el reporte de Kassebaum en un análisis alrededor del mundo documentó una prevalencia de anemia de 40.2% de la población en 1990, que disminuyó a 32.9% en 2010; sin embargo, los años vividos con discapacidad por anemia en la población incrementaron de 65.5 millones de individuos (intervalos 39.9-102 millones) en 1990 a 68.4 millones (intervalos 41-108 millones) en 2010. La mayor prevalencia se observó en países de bajos ingresos y mucho mayor prevalencia en las mujeres en edad reproductiva de hasta 43.2 vs 22.8%, pero también se observó esta diferencia en los países de altos ingresos (19.4 vs 10%). En el análisis de etiología, las causas infecciosas por diferentes agentes, las causas gineco-obstétricas y anemias hereditarias tuvieron una alta prevalencia. Sin embargo, la mayor prevalencia fue la deficiencia de hierro independientemente de la región y del género y a lo largo del tiempo, con prevalencias desde 2.9% en Estados Unidos hasta 64.7% en Asia Central.²

Las causas de deficiencia de hierro dependiendo de la edad son: aporte deficiente,

aumento de los requerimientos durante crecimiento y embarazo, aumento de las pérdidas y defectos en la absorción; la combinación de estos defectos suele contribuir para incrementar la deficiencia. En el lactante también influyen factores prenatales y perinatales, los niveles de hierro maternos influyen en las reservas de hierro, que influyen en la deficiencia de hierro en el preescolar.³

El estándar de oro en el tratamiento de la deficiencia de hierro es la terapia de restitución, aunque sea con hierro oral, de lo que hablaremos más adelante.

Hay un pequeño grupo de pacientes que no responde a las terapias de reemplazo y representa un verdadero reto en el diagnóstico y tratamiento. Éstas las podemos clasificar dependiendo de la edad de presentación. En los niños pequeños deberemos pensar en los defectos en el metabolismo del hierro, la mayoría se deben a defectos genéticos que afectan la absorción, el transporte, la utilización o el reciclaje del hierro. De todos estos defectos raros, el más frecuente es la anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro, conocida como IRIDA por sus siglas en inglés.⁴ IRIDA es una

* Jefe de Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría.



enfermedad autosómica recesiva causada por la mutación de la serin proteasa transmembrana 6 (TMPRSS6) que codifica a la matriptase-2 (MT-2), una serin proteasa transmembrana encargada de la autorregulación de hepcidina y el principal regulador en la homeostasis del hierro. En edades posteriores los defectos de la absorción son la principal causa. La aclorhidria fue asociada a la deficiencia de hierro desde 1909 por Faber, y más tarde por Dickey.^{5,6} Actualmente se reconoce como una causa importante asociada a gastritis autoinmune con deficiencia de hierro hasta en 27% de los pacientes que la padecen, aún sin tener manifestaciones clínicas de atrofia gástrica, es frecuente la deficiencia múltiple, en la que paulatinamente van apareciendo la deficiencia de folatos y de B12. La asociación de atrofia gástrica autoinmune con infección por *Helicobacter pylori* como un factor adyuvante en la anemia ferropriva refractaria a tratamiento se ha reportado como un factor de riesgo extra. En un metaanálisis en el que se incluyeron 16 estudios y 956 pacientes la respuesta al tratamiento de la anemia mejoró cuando se asoció el tratamiento de erradicación del *H. pylori*.^{7,8} Una variedad de la enfermedad celiaca en la que las manifestaciones de mala absorción son mínimas, la deficiencia de hierro refractaria a tratamiento se ha reportado como una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad hasta en 6% de los casos; el diagnóstico se establece con la biopsia de la mucosa intestinal, aunque medir anticuerpos anti-TTG IgA y la identificación de HLA-DQ2 o DQ8 también puede apoyar el diagnóstico. En una serie de 14 pacientes, el dato clínico más importantes fue la refractariedad al tratamiento con hierro oral.⁹⁻¹²

El tratamiento de la deficiencia de hierro es con la administración de hierro oral, preferentemente con sales ferrosas¹³ a dosis de 6 mg en niños menores o 100 mg en adolescentes y adultos, la falta de respuesta se considera como un incremento menor a 1 g/dL después de seis semanas de un tratamiento en dosis e ingesta adecuadas y una vez que se hayan excluido otras causas como sangrado oculto persistente, un estado inflamatorio crónico, una adecuada admi-

nistración, fuera de los alimentos y sin inhibidores de la bomba de protones.¹⁴

Cuando hay alguna contraindicación para la administración oral de hierro o en todos los casos de anemia refractaria a hierro, existen diferentes formulaciones de hierro parenteral.

La más conocida y ampliamente distribuida es el hierro dextrán, aunque el fabricante sugiere la administración intravenosa (IV) o intramuscular (IM), es preferible la intravenosa, particularmente en niños pequeños por el riesgo de desarrollar sarcomas en el sitio de inyección IM. La dosis para todas las sales parenterales debe calcularse de acuerdo al déficit: (mL) = $0.0476 \cdot \text{peso}(\text{kg}) \cdot (\text{Hb deseada} - \text{Hb real}) + 1 \text{ mL}/5 \text{ kg peso}(\text{kg})$. Aunque la dosis total se puede administrar en una sola aplicación y hay evidencia de su seguridad, de acuerdo al peso corporal, se recomienda no sobrepasar 25 mg en menores de 5 kg, 50 mg en niños de 5-10 kg y 100 mg en mayores.^{15,16} A partir de la década de los 90, han surgido nuevas moléculas con propiedades particulares que las han hecho menos antigénicas: el gluconato férrico tiene entre sus componentes alcohol bencílico, que en dosis altas puede ser tóxico y producir síndrome de jadeo, aunque es menos antigénico, esta característica hace que no sea recomendable en recién nacidos y lactantes. En el reporte de Michael de 2,338 pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis recibieron gluconato férrico, sólo un paciente tuvo una reacción alérgica seria no fatal; todos habían recibido previamente hierro dextrán.¹⁷ Más recientemente con el uso de hierro-sucrosa en una revisión sistemática se demostró que no hay diferencias en eficacia y seguridad entre el hierro sacarosa y el hierro dextrán, por lo que actualmente, cuando hay indicación de hierro parenteral, es posible utilizar cualquiera de las tres sales, pero se prefieren las sales que tienen menor antigenicidad.¹⁸ Tres nuevos compuestos que tienen la ventaja de administración de dosis altas en periodos de tiempo cortos: carboximaltosa férrica, hierro isomaltosado y ferumoxitol han sido aprobados en Europa y Estados Unidos de Norte América y actualmente se encuentran en estudios fase III para población pediátrica.¹⁹

La experiencia del éxito de tratamiento se ha obtenido a partir del tratamiento en el enfermo renal. En ellos la evaluación de la respuesta y duración del tratamiento está evaluada con base en tres parámetros: niveles de ferritina entre 200 y 1,200 ng/mL, saturación de transferrina entre 30-50% y niveles de hierro sérico entre 60-120 mg/mL. Debe tomarse en cuenta que en el paciente renal se evalúa la mezcla de tratamiento hierro/eritropoyetina, mientras que en otros pacientes sólo estamos evaluando la respuesta al hierro.¹⁹

El debate en el manejo del paciente con deficiencia de hierro surge en aquellos pacientes con anemias grado IV, es decir, cuando el nivel de hemoglobina se encuentra por debajo de 40% del nivel normal para la edad. En un reporte del *Children Hospital of Eastern Ontario* (CHEO) en el que trataron a 56 pacientes en el departamento de urgencias con anemia por deficiencia de hierro con niveles de hemoglobina de 1.7 a 6.9 g/dL, con edades de 1.68 a 15.5 años (promedio 3.75a), 75% eran mujeres y las causas más frecuentes fueron déficit en el aporte y sangrados menstruales, 24.6% (14) de los pacientes recibieron transfusión de concentrado eritrocitario con o sin administración de hierro sucrosa parenteral; 19.3% (11) fueron tratados sólo con hierro parenteral y todos recibieron hierro oral de mantenimiento; 19 pacientes fueron hospitalizados y 37 egresaron de la sala de urgencias. En el seguimiento, a los 10 días demostraron un incremento de 2 g/dL de Hb, y cinco pacientes recibieron >1 transfusión. Cuatro pacientes experimentaron reacciones transfusionales y un paciente multitransfundido desarrolló sobrecarga cardíaca asociada a transfusión (TACO). Por otra parte, sólo dos receptores de hierro parenteral tuvieron reacciones menores por la infusión y ninguno anafilaxia.²⁰

En el estudio de Spradbrow se reportó en 2013 el tratamiento de pacientes con anemia ferropriva en un servicio de urgencias de Toronto. Durante tres meses ingresaron de 14,394 casos revisados en urgencias, 49 cumplieron la definición de anemia ferropriva y 22 de ellos fueron admitidos a hospitalización. Un total de

19/49 recibieron transfusión de concentrado eritrocitario, la indicación fue adecuada en 10, tres tenían indicación, pero el volumen transfundido fue excesivo y seis pacientes no tenían indicación de transfusión.²¹

Con lo anterior podremos concluir que es importante, ante un paciente con anemia, realizar un adecuado análisis del cuadro clínico, tratando de identificar los factores desencadenantes de la anemia además de hacer un adecuado análisis de la biometría hemática tomando en cuenta no sólo el nivel de hemoglobina, sino también los índices eritrocitarios que nos orienten a la posible etiología y aún en la sala de urgencias, si sospechamos de deficiencia de hierro, deberemos priorizar el tratamiento etiológico y reservar la transfusión para aquellos pacientes con anemia GIV.

Referencias

1. Shah NK, Manchanda H, Lokeshwar MR. Clinical approach to child with anemia. In: Anupam S. Practical pediatric hematology. 2nd edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2012. pp. 15-20.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123 (5): 615-624.
3. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013; 121 (14): 2607-2617.
4. Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol*. 2009; 46 (4): 378-386.
5. Faber K. Achylia gastrica mit Anamie. *Med Klin*. 1909; 5: 1310-1325.
6. Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 (5): 469-472.
7. Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B, Guan Q, Wang D et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45 (6): 665-676.
8. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J*. 2010; 86 (1015): 272-278.
9. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014; 123 (3): 326-333.
10. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30 (2): 153-156.
11. Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK, Lo TC. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. *Postgrad Med J*. 2004; 80 (946): 475-477.
12. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1984; 111 (4): 395-402.
13. Rodríguez SC, Hotz C, Rivera JA. Bioavailable dietary iron is associated with hemoglobin concentration in Mexican preschool children. *J Nutr*. 2007; 137 (10): 2304-2310.

14. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18 (2): 319-332.
15. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010; 55 (8): 2327-2331.
16. Auerbach M, Goodnough LT, Shander A. Iron: the new advances in therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27 (1): 131-140.
17. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, Folkert V, Lynn R, Nissenson AR et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int.* 2002; 61 (5): 1830-1839.
18. Sav T, Tokgoz B, Sipahioglu MH et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail.* 2007; 29: 423-426.
19. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010: 338-347.
20. Speckert M, Ramic L, Mitsakakis N, Liebman M, Leung EW. Management of severe iron deficiency anemia in the pediatric emergency department: a comparison of IV iron vs transfusions. *Blood.* 2021; 138: 2011.
21. Spradbrow J, Lin Y, Shelton D, Callum J. Iron deficiency anemia in the emergency department: over-utilization of red blood cell transfusion and infrequent use of iron supplementation. *CJEM.* 2017; 19 (3): 167-174.