

ABC d'Hematologia Clínica (1): l'anèmia ferropènica

Rebecca Frewin, Andrew Henson, Drew Provan

Traducció de Salomé Planas

Revisió de la traducció d'Eduardo Muñoz

(adaptat a partir de Frewin R, Henson A, Provan D. Clinical haematology: Iron deficiency anaemia. BMJ, 1997; 314:360).

Introducció

La insuficiència fèrrica és la causa més habitual d'anèmia a tot el món i s'observa freqüentment en la pràctica mèdica general. L'anèmia per insuficiència fèrrica és provocada per la síntesi defectuosa d'hemoglobina que es produeix en les hematies de grandària menor a la normal (microcítiques) i que contenen una quantitat reduïda d'hemoglobina (hipocròmiques).

- La diagnosi de la insuficiència fèrrica és generalment senzilla, el repte més important consisteix en determinar la causa de l'anèmia.

Metabolisme del ferro

El ferro té un paper essencial en molts processos metabòlics i la quantitat mitjana en un adult és de 3-5 g de ferro, dels quals dues tercers parts es troben en l'hemoglobina, molècula transportadora d'oxigen.

Requeriments diaris de ferro en la dieta en 24 hores

• Home	1 mg
• Adolescent	2-3 mg
• Dona (en edat reproductiva)	2-3 mg
• Gestació	3-4 mg
• Infància	1 mg
• Biodisponibilitat màxima en una dieta normal	4 mg

Una dieta occidental normal proporciona aproximadament 15 mg de ferro diaris, dels quals un 5-10 % s'absorbeix principalment en el duodè i en el jejúnum superior on les condicions àcides afavoreixen l'absorció de ferro en forma ferrosa. La presència d'altres substàncies reductores com l'àcid hidrocloàric i l'àcid ascòrbic faciliten l'absorció. El cos té la capacitat d'incrementar l'absorció de ferro davant d'un augment de la demanda, com per exemple en la gestació, la lactància, les etapes de creixement, o la insuficiència de ferro.

Quan el ferro s'ha absorbit en l'intestí, és transportat a través de les cèl·lules de la mucosa cap a la sang, on la



IMATGE. Canvis en les ungles a causa de la insuficiència fèrrica (coiloníquia).

proteïna transferrina el porta a les hematies en desenvolupament al moll de l'os. Les reserves de ferro inclouen la ferritina, una font de ferro fàcilment accessible i transformable, i també l'hemosiderina, una forma insoluble que és troba de forma predominant en els macròfags.

S'elimina aproximadament 1 mg de ferro diari a través de l'orina, dels excrements, de la suor i de les cèl·lules que es renoven de la pell i del tracte gastrointestinal. Les pèrdues menstruals d'uns 20 mg mensuals i els majors requeriments durant la gestació (500-1000 mg) contribueixen a augmentar la incidència de la insuficiència de ferro en les dones en edat reproductiva.

Característiques clíniques de la insuficiència fèrrica

Els símptomes que acompanyen a la insuficiència fèrrica depenen de la rapidesa amb la que es desenvolupa l'anèmia. En casos d'hemorràgies cròniques lentes, el cos s'adapta a l'augment d'anèmia, i els pacients poden arribar a tolerar concentracions extremadament baixes d'hemoglobina —per exemple, <70 g/l— amb la manifestació de pocs símptomes. La majoria de pacients es queixen d'un augment de letàrgia i de dispnea. Altres símptomes menys freqüents són les cefalees, el bronzit a l'oïda, i l'alteració en la percepció del gust.

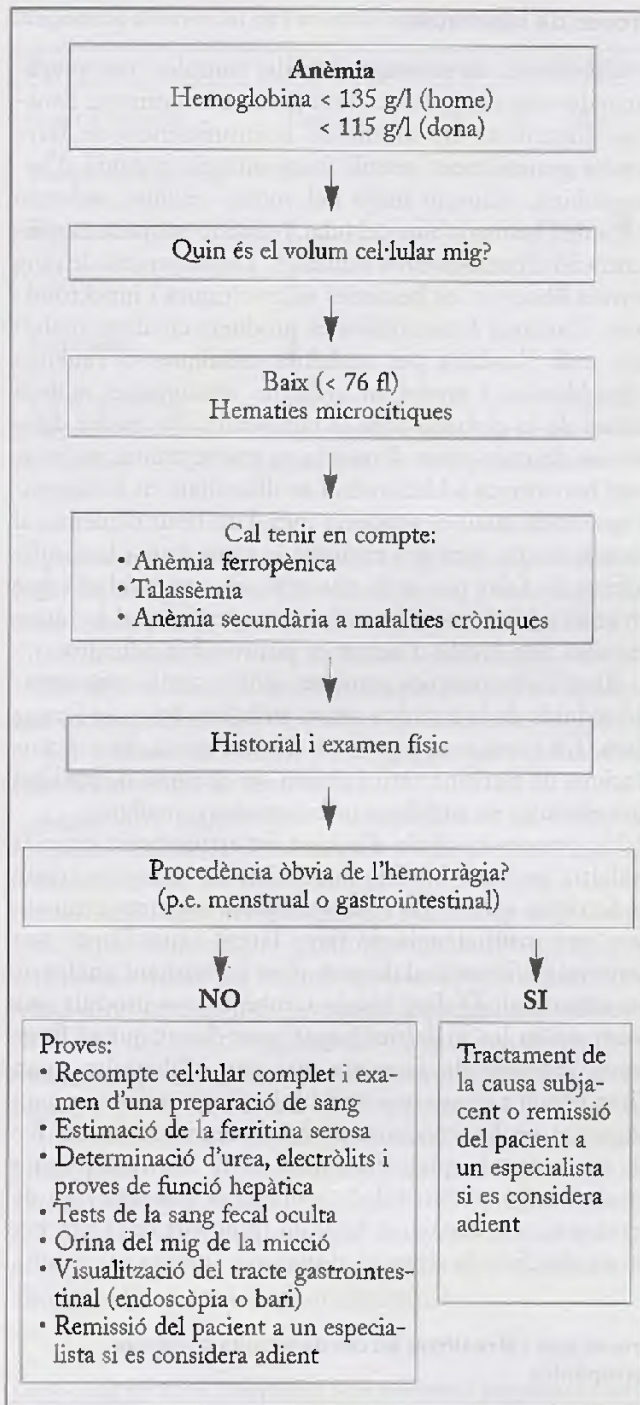


FIGURA. Diagnosi i investigació de l'anèmia ferropènica

En realitzar un examen del pacient es poden detectar diversos canvis en la pell, les ungles i altres estructures epitelials quan existeix una insuficiència de ferro. Es produeix una atròfia de la pell en un terç dels pacients i canvis en les ungles com la coiloníquia (ungles en forma de cullera) que provoca que les ungles esdevinguin fràgils i xafades. Els pacients també poden presentar estomatitis angular, i en aquest cas apareixen boqueres doloroses en l'angle de la boca, a vegades acompanyades de glossitis. Tot i que no és habitual, poden aparèixer trames de teixits esofàgics i faringis com a característica de l'anèmia per deficiència de ferro (cal considerar aquest fet en dones de mitjana edat que presentin disfàgia). Es creu que aquests canvis es deuen a la reducció dels enzims que contenen ferro a l'epiteli i al tracte intestinal.

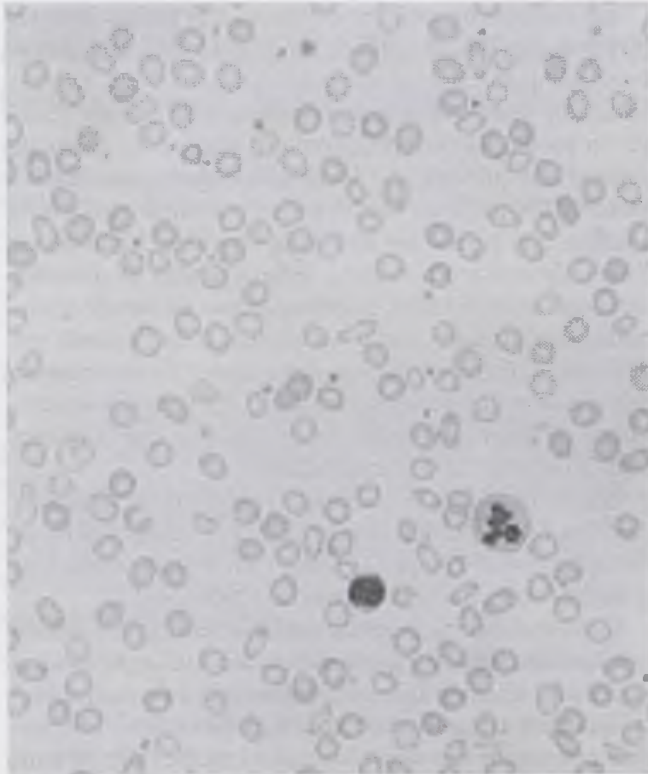
L'increment de la taquicàrdia i l'agreujament de la crisi cardíaca indiquen una descompensació cardíaca a causa de l'empitjorament de l'anèmia, i en aquests casos s'ha d'establir un tractament el més aviat possible.

Quan es confirma la insuficiència de ferro, s'ha d'obtenir una història clínica completa donant especial importància a l'existència d'hemorràgies gastrointestinals o de mala absorció (com per exemple en el cas de malaltia celíaca). Les pèrdues menstruals han de ser avaluades i també s'han de tenir en compte els factors dietètics i les donacions de sang.

La dieta no sol ser l'única causa de la insuficiència de ferro, excepte quan aquesta evita una resposta adient a un repte fisiològic, com en el cas de la gestació.

Factors de risc en el desenvolupament de la insuficiència fèrrica

- Edat: Infants (especialment si presenten una història de prematuritat); adolescents; dones postmenopàusiques; edat avançada
- Sexe: Risc elevat en dones
- Reproducció: Menorràgia
- Renal: Hematúria (causa menys freqüent)
- Tracte gastrointestinal: Canvis en la gana o de pes; canvis en l'hàbit intestinal; hemorràgies rectals/melenes; cirurgia gàstrica o intestinal
- Historial farmacològic: Especialment l'aspirina i els antiinflamatoris no esteroïdals
- Historial social: Dieta, especialment en vegetarians
- Fisiologia: Gestació; infància; adolescència; alletament; deslletament



IMATGE. Preparació de sang en la que s'observen els canvis provocats per l'anèmia fèrrica

Causas de l'anèmia per insuficiència de ferro

Sistema reproductor

- Menorragia

Tracte gastrointestinal

Hemorragia

- Esofagitis
- Varius esofàgiques
- Hàrnia hiatal
- Úlcera pèptica
- Malaltia inflammatòria intestinal
- Hemorroides
- Carcinoma: gàstric, colorectal
- Telangiectàsia angiodisplàsica hemorràgica hereditària (poc freqüent)

Mala absorció

Malaltia celíaca

- Gastritis atròfica (també es pot produir a causa de la insuficiència de ferro)

Fisiologia

- Etapes de creixement (especialment en infants prematurs)
- Gestació

Dieta

- Vegetarians
- D'edat avançada

Sistema Genitourinari

- Hematúria (causa?)

La causa més comuna de la insuficiència de ferro a tot el món són les infeccions uricinàries (per *Anchylostoma* i *Necator*).

Proves de laboratori

Cal obtenir un recompte cel·lular complet i una preparació de sang del pacient. Això permetrà confirmar l'anèmia. Identificar els nivells de la insuficiència de ferro resulta generalment senzill (concentració reduïda d'hemoglobina, reducció mitja del volum cel·lular, reducció mitja de l'hemoglobina cel·lular, reducció mitja de la concentració d'hemoglobina cel·lular). La preparació de sang permet observar les hematies microcítiques i hipocròmiques. L'anèmia hipocròmica es produeix en altres malalties, com l'anèmia per malalties cròniques o l'anèmia sideroblàstica, i també en malalties relacionades amb la síntesi de la globina, com la talassèmia. Per poder diferenciar de quin tipus d'anèmia es tracta, caldrà realitzar tests hematínics addicionals. Les dificultats en la diagnosi apareixen quan es produeix més d'un tipus d'anèmia al mateix temps, com per exemple la ferropènia i la insuficiència de folat per mala absorció, en una població que presenti talassèmia, o en la lactància, en la qual la interpretació dels nivells d'hematies pot resultar difícil.

Els tests hematínics permeten evidenciar la concentració reduïda de la ferritina sèrica en la insuficiència fèrrica clara. Tot i així, com a proteïna de fase aguda, les concentracions de ferritina sèrica poden ser normals o fins i tot més elevades en malalties inflammatòries o malignes.

Un primer exemple d'aquest fet es produeix quan la malaltia provoca un fals increment de la concentració de ferritina sèrica. En realitat, aquest augment emmascara una insuficiència de ferro latent causada per una hemorràgia intestinal després d'un tractament analgèsic no esteroïdal. D'altra banda també es pot produir una confusió en les malalties hepàtiques donat que el fetge conté reserves de ferritina que són alliberades quan s'han produït danys hepatocel·lulars i que provoquen un augment en les concentracions de ferritina sèrica. En els casos en els quals els valors de la ferritina puguin resultar enganyosos, cal determinar la concentració de ferro sèric i la capacitat total de transport del ferro per tal de clarificar la situació, donat que aquests valors són,

Proves que cal realitzar en cas de sospita d'anèmia ferropènica

- Història clínica completa i examen físic
- Recompte complet de les cèl·lules sanguínies i examen d'una preparació microscòpica
- Tests hematínics (ferritina sèrica, vitamina B12, folat)
- Urea i electrolits, anàlisi de la funció hepàtica
- Sang fecal oculta
- Raig intermedi d'orina (pèrdua oculta de sang)
- Estudis del tracte gastrointestinal amb endoscòpia i/o bari
- Ecografia pèlvica (en dones si es considera necessari)

Diagnòstic diferencial de l'anèmia hipocròmica

Factor	Insuficiència fèrrica	Alteracions cròniques	Talassèmia (a o b)	Anèmia Sideroblàstica
Grau d'anèmia	Cap	<90g/l	Moderat	Cap
Volum cel·lular mig	↓	N o ↓	↓ ↓	N ↓ o ↑
Ferritina sèrica	↓	N o ↑	N	↑
CTTF	↑	↓	N	N
Ferro sèric	↓	↓	N	↑
Ferro medul·lar	Absent	Present	Present	Present

N: Normal; CTTF: Capacitat total de transport del ferro

respectivament, reduït i elevat en les insuficiències de ferro no complicades. De tota manera, i com en el cas de la mesura de la ferritina sèrica, aquestes dades són de difícil interpretació quan hi ha una inflamació present.

En la insuficiència de ferro simple rarament s'analitza una mostra del moll d'os, però si el diagnòstic és dubtós, es pot realitzar una aspiració medul·lar per tal d'evidenciar-hi l'absència de reserves.

Quan s'ha diagnosticat la insuficiència de ferro, cal estudiar i tractar la causa subjacent. És freqüent que els antecedents del pacient indiquin la procedència de les hemorràgies, com per exemple les pèrdues de sang menstrual o les hemorràgies gastrointestinals. Si no existeix una causa evident per la qual aquestes es produeixen, realitzar o no estudis més profunds dependrà generalment de l'edat i del sexe del pacient. En homes i en dones postmenopàusiques les hemorràgies gastrointestinals s'investiguen a través de l'estudi de la sang oculta fecal i de la visualització del tracte gastrointestinal (estudis endoscòpics o amb bari). La sang oculta fecal és útil per a realitzar un cribratge (sensibilitat d'un 50-75 % en la detecció del càncer colorectal), però cal tenir en compte que un resultat negatiu no és motiu suficient com per a descartar altres estudis del tracte gastrointestinal.

Contingut en ferro elemental dels diferents preparats orals de ferro

Preparació	Quantitat (mg)	Ferro en forma fèrrea (mg)
• Furmarat fèrric	200	65
• Gluconat fèrric	300	35
• Succinat fèrric	100	35
• Sulfat fèrric	300	60
• Sulfat fèrric (sec)	200	65

Tractament

El tractament efectiu de la insuficiència de ferro depèn de: 1) el tractament adient de la causa subjacent (per exemple hemorràgia gastrointestinal o menstrual) i 2) el tractament de reposició del ferro.

El tractament de preferència és la reposició oral de ferro per tal d'augmentar-ne gradualment les reserves i restablir l'hemoglobina. El tractament d'elecció és l'administració oral de sals ferroses en forma de sulfat fèrric (les sals fèrriques s'absorbeixen pitjor). La dosi ha de ser de 200 mg tres vegades al dia (així se subministren 65 mg x 3 = 195 mg ferro elemental / dia). Les preparacions alternatives inclouen gluconat fèrric i furmarat fèrric. Els tres compostos, però, s'associen amb una elevada incidència dels efectes secundaris, com les nàusees, l'estrenyiment o la diarrea. Aquests efectes secundaris es poden reduir prenent les pastilles després dels àpats, però fins i tot els símptomes més moderats són responsables del baix compliment del tractament oral. S'han desenvolupat alguns preparats modificats per tal de reduir els efectes secundaris, però a la pràctica s'ha demostrat que són cars, i a més, alliberen el ferro fora dels punts més òptims per a l'absorció.

El tractament efectiu per a restablir el ferro provoca, com a conseqüència, un augment en la concentració d'hemoglobina d'1g/l al dia, aproximadament (uns 20g/l cada tres setmanes), però aquesta dada varia d'un pacient a un altre. Quan la concentració d'hemoglobina se situa dins dels valors normals, cal continuar prenent ferro durant tres mesos per tal de restablir-ne les reserves.

Fracàs en la resposta al tractament oral del ferro

La principal raó del fracàs del tractament oral del ferro és el baix compliment. Si les pèrdues (per exemple les hemorràgies) són superiors a la dosi de ferro absorbida diàriament, la concentració d'hemoglobina no augmentarà com seria d'esperar; passaria el mateix en situacions on s'hi combinen diverses deficiències.

Diagnosi de l'anèmia ferropènica

• Reducció de l'hemoglobina	Homes < 135 g/l, dones < 115 g/l
• Reducció del volum cel·lular mig	< 76 fl
• Reducció de l'hemoglobina cel·lular mitja	29,5 ± 2,5 pg
• Reducció de la concentració d'hemoglobina cel·lular mitja	325 ± 25 g/l
• Preparació de sang	Hematies microcítiques hipocròmiques amb pecilòcits i dianòcits
• Reducció de la ferritina sèrica*	Homes < 10 µg/l, dones (postmenopàusiques) < 10 µg/l, (premenopàusiques) < 5 µg/l
• Reducció de ferro sèric*	Homes < 14 µmol/l, dones < 11 µmol/l
• Increment del ferro sèric i capacitat total de transport*	> 75 µmol/l

* Contrastar amb el laboratori local els rangs de referència

La presència d'una inflamació subjacent o d'un tumor pot comportar una escassa resposta al tractament. Finalment, també s'ha de tenir en compte la possibilitat d'un diagnòstic incorrecte de la insuficiència fèrrica en aquells pacients que no responen correctament al tractament substitutiu del ferro.

Preparats de ferro intravenosos

- Els preparats de ferro intravenosos estan disponibles només per aquells pacients concrets als qui se'ls ha assignat el tractament.
- Aquests preparats s'associen freqüentment amb efectes secundaris, alguns dels quals són molt greus com és el cas de l'anafilaxi.
- Només han de ser administrats sota supervisió mèdica i sempre que existeixin les condicions per a practicar una reanimació si fos necessari.
- L'augment de la concentració d'hemoglobina no es produeix de forma més ràpida amb preparats de ferro parenterals que amb tractaments orals.

Preparacions de ferro intravenoses i intramusculars

El ferro parenteral es dona quan el pacient no tolera els suplementes orals -per exemple quan es presenten efectes secundaris gastrointestinals greus o si les pèrdues excedeixen la dosi diària que pot ser absorbida oralment.

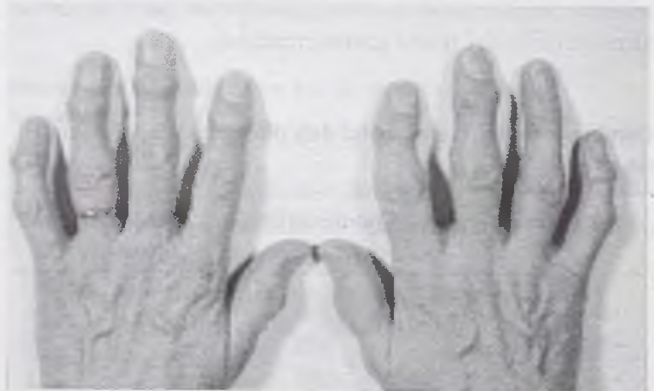
La injecció de ferro sorbitol és un complex de ferro, sorbitol i àcid cítric. El tractament consisteix en un cicle d'injeccions intramusculars. La dosi varia en cada pacient i depèn de la concentració d'hemoglobina inicial i del pes corporal. Generalment s'administren 10-20 injeccions intramusculars en un període de dues o tres setmanes. A més de ser doloroses, aquestes injeccions també provoquen taques a la pell en la zona de la punxada, així com artràlgia.

Tractaments alternatius

La transfusió sanguínia no és recomanable a no ser que el pacient hagi patit una descompensació a causa d'un descens brusc en la concentració d'hemoglobina i sigui necessari un ràpid augment. Aquest fet es pot produir per exemple en els casos de l'empitjorament d'una angina o de la coexistència d'una malaltia pulmonar greu. La transfusió pot ser necessària en aquells pacients que presentin insuficiència fèrrica amb hemorràgies contínues.

Prevenió

Quan l'absorció de la dieta s'iguali o és superada per les pèrdues, cal considerar la possibilitat d'administrar suplementes extres de ferro, com per exemple suplementes profilàctics de ferro durant la gestació o després d'una gastrectomia, o fomentar l'alletament matern o l'administració de llet de fórmula durant el primer any de vida (millor que no pas la llet de vaca, ja que aquesta és més deficitària en ferro).



IMATGE. Pacient amb osteoartritis (Nòduls de Heberden). Aquest pacient presentava una insuficiència fèrrica secundària a conseqüència d'una hemorràgia gastrointestinal també secundària, produïda per fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals.