

**ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA
AL TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL:
GUÍA DE MANEJO CLÍNICO**

Dr. Ángel F. Remacha

Fe

0. DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA

Aunque el concepto de anemia ferropénica (AF) refractaria parece claro, no hay una definición precisa. A menudo la terminología también es confusa, ya que además de AF refractaria¹, se ha utilizado AF refractaria inexplicada², AF de origen incierto³, AF refractaria u oscura⁴.

Se han usado diferentes definiciones:

- a) Pacientes con AF (Hb <140 g/L en hombres y <120 g/L en mujeres y ferritina sérica <30 µg/L) sin causa obvia de pérdida sanguínea, dieta inadecuada, enfermedad crónica o neoplasias. No incluye respuesta al tratamiento¹.
- b) Se define como AF refractaria al Fe oral la falta de respuesta a dosis de al menos 100 mg de Fe elemental diarias durante de 4 a 6 semanas, los estudios también incluyeron aquellos en los cuales la anemia persistía a pesar de una exploración gastrointestinal intensiva².
- c) Una anemia ferropénica (Hb <110 g/L y ferritina sérica <14 µg/L) refractaria al tratamiento con hierro oral de más de 2 años de duración, y estudios digestivos y ginecológicos (si eran mujeres) sin causas que justifiquen la ferropenia³.
- d) Se definió la refractariedad como un incremento de la Hb <10 g/L tras 4-6 semanas de tratamiento de al menos 100 mg de Fe elemental diario. Se definió como AF cuando la Hb era <110 g/L y la ferritina sérica <12 µg/L⁴. Quizás es la definición más aceptada.
- e) En las guías británicas se comenta que el tratamiento debe restaurar la Hb y los depósitos de Fe. Si no se consigue, se deben considerar posteriores evaluaciones⁵.
- f) Se consideró AF refractaria al tratamiento con Fe oral cuando no se consiguió una remisión completa (normalización de la Hb y ferritina sérica ≥15 µg/L o una remisión parcial (normalización de la Hb pero ferritina sérica <15 µg/L; o persistencia de anemia con incremento de la Hb ≥20 g/L). Se administraron 80 mg/día de Fe y a las 8 semanas se evaluaron a las pacientes. Si no se conseguía una remisión completa, se continuaba otras 8 semanas doblando la dosis de Fe. A las 16 semanas las no respondedoras se consideraron refractarias. Con esta pauta se observó respuesta en 34 de 35 mujeres premenopáusicas (97,2%) sin patologías asociadas. Es decir, sólo una fue refractaria, en la que demostró la presencia de *Helicobacter pylori*⁶.

1. DIAGNÓSTICO DE AF REFRACTARIA

Ante una AF se recomienda dar tratamiento hasta conseguir solventar la anemia y repleccionar los depósitos férricos. Se recomienda investigar cualquier nivel de AF. Además, los hombres con Hb <120 g/L y las mujeres postmenopáusicas con Hb <100 g/L deben investigarse de forma urgente, pues niveles más bajos de Hb sugieren una patología de base más seria (nivel de evidencia A, según las guías británicas)⁵.

En la práctica diaria, la mayoría de las AF son tratadas por los médicos de Atención Primaria o por diversos especialistas (ginecólogos, dermatólogos, internistas, etc.). Cuando existe algún tipo de problema con el tratamiento remiten al hematólogo los pacientes, se ha de plantear varias situaciones clínicas antes de llegar al diagnóstico de AF refractaria (figura 1). En todos ellos la historia clínica es fundamental.

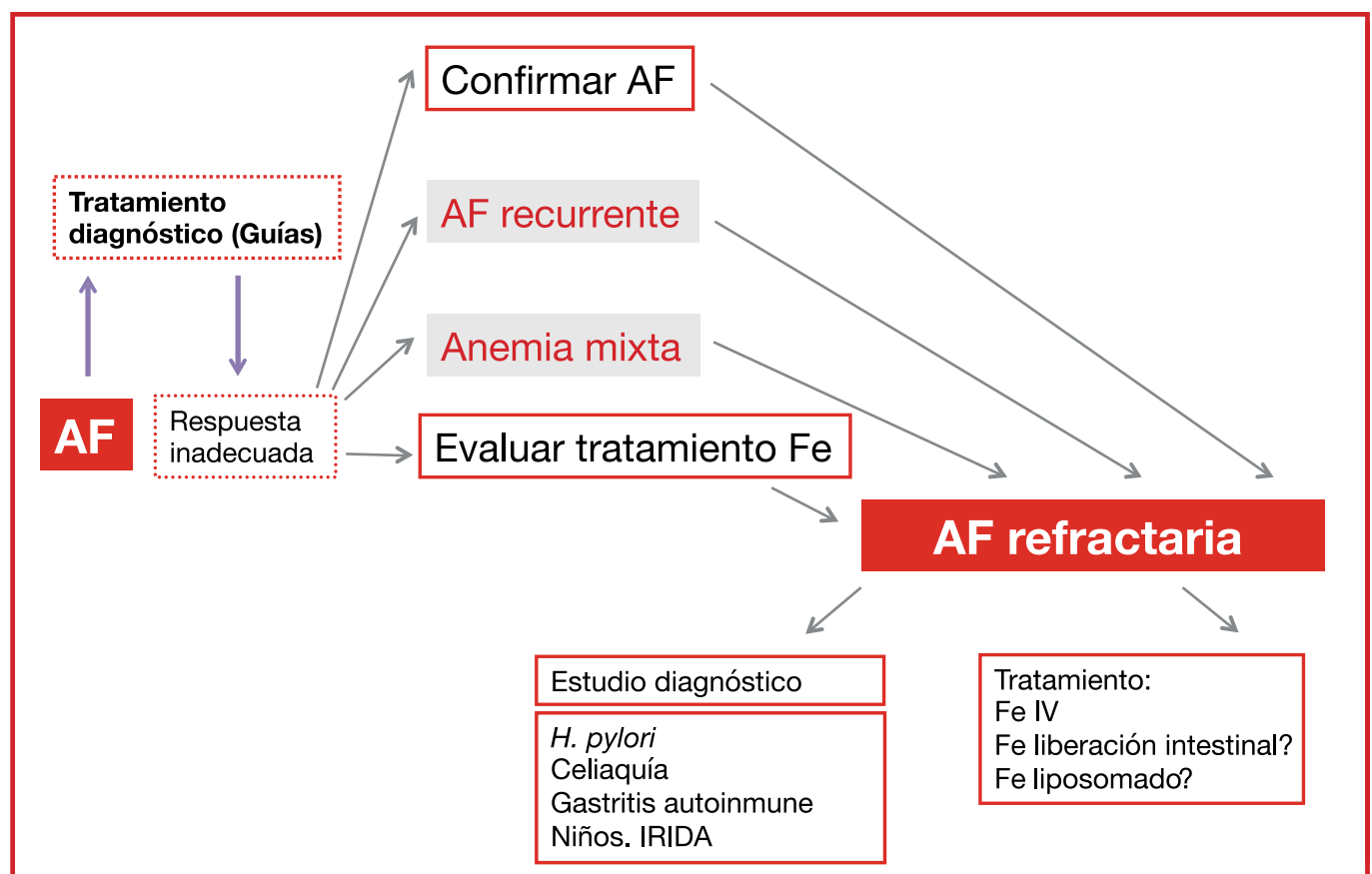


Figura 1. Evaluación anemia ferropénica (AF) refractaria

Se debe distinguir la verdadera refractariedad de un estudio digestivo aparentemente negativo. Es decir, los casos con colonoscopia, esofagogastroscooduodenoscopia e, incluso, cápsula endoscópica negativas.

Para diagnosticar una AF refractaria se ha de confirmar la presencia de una AF, pues no es infrecuente su confusión con las talasemias, especialmente las formas atípicas, o con la anemia de tipo crónico⁷.

Se ha de considerar e investigar la presencia de una anemia mixta, como la coexistencia de un déficit de vitamina B12 o folato, la coexistencia con una anemia de tipo crónico o con insuficiencia renal. De entrada, en todas ellas hay una respuesta inadecuada al Fe oral.

Es importante evaluar el tratamiento férrico que ha recibido el paciente: se ha de valorar el tipo de Fe que ha tomado, existen numerosos preparados de sales férricas que se absorben mal, en este caso simplemente cambiando el tipo de hierro se puede solventar la supuesta AF refractaria. El tratamiento recomendado de la AF se basa en la toma de sales ferrosas antes de la ingesta con/sin vitamina C^{2,5}.

La intolerancia digestiva puede provocar el abandono del tratamiento o el cambio de forma

de toma. Si el Fe oral se toma con las comidas se mejora su tolerabilidad, pero se disminuye su absorción y, dependiendo del tipo de dieta, incluso se impide⁷. En mujeres jóvenes, hasta un 75% mostraron algún tipo de efecto adverso digestivo, aunque todas ellas completaron el tratamiento recomendado, una vez fueron informadas de los problemas del Fe oral⁶.

Existen numerosas situaciones que pueden interferir con la absorción del Fe, como la toma de inhibidores de la bomba de protones (p.e. omeprazol), o operaciones gástricas previas (gastrectomía o gastroplastia).

Otra situación clínica a diferenciar es la AF recurrente. Muchas de las causas de AF más frecuentes son crónicas y persistentes como la hipermenorrea, el sangrado por hemorroides, la angiodisplasia intestinal y la hernia de hiatus. A pesar de que no parezcan reflejadas entre las causas gastroenterológicas más frecuentes de AF en las guías⁵ se debe tener especial atención a la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler⁸. Estas causas pueden estar agravadas por trastornos congénitos de la hemostasia, la anticoagulación o antiagregación terapéutica⁶. Estos casos no son una verdadera AF refractaria, pues se debe dar un tratamiento de mantenimiento mientras la causa persista para evitar recurrencias.

2. ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA

Fundamentalmente se produce por tres causas: la AF asociada a la infección por *Helicobacter pylori* (HP) (68% con AF refractaria), la celiaquía (100% con AF refractaria) y la gastritis atrófica autoinmune (69% con AF refractaria)¹⁻⁴. Sin olvidar la AF refractaria por producción inadecuada de hepcidina.

AF refractaria asociada a la infección por *Helicobacter pylori* (HP). Varias guías médicas reportadas por múltiples sociedades científicas recomiendan investigar y erradicar el HP, aunque no debe sustituir el estudio de otras causas comunes de AF⁹⁻¹³. La infección por HP se ha incluido dentro de las causas de AF de causa no explicada¹⁴. Otro aspecto recientemente demostrado es que en los pacientes con AF relacionada con HP y en modelos animales existe una mayor predisposición a tener carcinoma gástrico, pues las cepas de estos pacientes son más virulentas¹⁵.

Para demostrar la presencia del HP se dispone de varias metodologías diagnósticas a partir de las biopsias gástricas, en suero o en heces, todas ellas con altas sensibilidades y especificidades. El más extendido es el test del aliento¹⁶.

El tratamiento erradicador se ha recomendado en todos los pacientes con AF e infección por HP, mediante el uso de una terapia triple de primera línea durante 10 días con omeprazol, amoxicilina y claritromicina o compuestos con bismuto, ambas pautas tienen efectividades superiores al 80%. Existen varias alternativas que se pueden consultar en las diferentes guías⁹⁻¹³.

La mayoría de estos pacientes no responden bien al tratamiento clásico con sulfato ferroso oral. Se han observado mejores respuestas con las sales ferrosas orales de liberación retardada a nivel intestinal (ferroglicina sulfato, sulfato ferroso con glicina)¹⁷, y el Fe liposomado también podría ser una alternativa oral válida¹⁸. Ambas terapias orales precisan de estudios más extensos. La alternativa más fiable hoy es el tratamiento con Fe endovenoso².

Enfermedad celiaca (EC). Varios estudios han demostrado la presencia de EC en pacientes con AF (prevalencia 2-15%)¹⁹. Si presentan AF no suele responder al Fe oral hasta que no se instaure un tratamiento de la EC, por lo que se recomienda el tratamiento con Fe parenteral². Existen varias guías sobre el manejo de la EC^{20,21}. Las guías inglesas para el manejo de la AF recomiendan realizar un estudio para descartar EC en todos los pacientes con AF, pues el 5% de las AF allí presentan EC⁵.

Gastritis autoinmune. Dentro de la gastritis crónica atrófica (GCA) se diferencian la tipo A o autoinmune que predomina en el cuerpo y la tipo B o no autoinmune que predomina en el antro.

Ya que para la absorción del Fe es crítica la acidez gástrica, ambas gastritis pueden provocar malabsorción de Fe y AF. Por esto varios grupos han estudiado este aspecto y recomiendan realizar biopsias gástricas para excluir estos tipos de gastritis, sobre todo en caso de AF refractaria/no explicada, pues puede ser responsable de hasta el 30% de los casos de este tipo de AF^{1,2,4}.

En la anemia perniciosa (GCA autoinmune) una proporción sustancial de células parietales gástricas se destruyen, resultando en la no producción de Factor Intrínseco y en la consecuente malabsorción de vitamina B12. También como consecuencia de la aclorhidria se produce malabsorción de Fe, de aquí que sea frecuente observar en la AP ferropenia asociada (anemias megaloblásticas enmascaradas). La mayoría de los casos responden mal o no responden al Fe^{2,4,22}.

AF refractaria por producción inadecuada de hepcidina. Se ha observado, en casos raros de AF refractaria al Fe oral, la presencia de una producción inadecuada de hepcidina. Se trataría de una forma de IRIDA (*iron refractory iron deficiency anemia*) adquirida.

Se ha comprobado que los adenomas hepáticos secundarios a la enfermedad de depósito del glucógeno tipo 1a (GSD1a) producen hepcidina y que muchos de estos pacientes tiene una AF moderada, pero en un 6% la AF es severa²³.

Especial atención merece su asociación a carcinoma renal. La anemia es una manifestación frecuente en los tumores renales (prevalencia 24-60%), la mayoría son anemias de tipo crónico, pero aproximadamente en un tercio la anemia es microcítica hipocrómica con signos de ferropenia sin que se observe sangrado que lo justifique. La anemia y el patrón férrico mejoran con la extirpación del tumor. Se ha demostrado que las células tumorales expresan hepcidina. Este

patrón, aunque con menos frecuencia, puede observarse en otros tumores^{24,25}.

Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Dentro de los defectos genéticos que producen anemia microcítica relacionados con el metabolismo férrico y del grupo heme, el IRIDA se encontraría en los que hay una baja disponibilidad de Fe para la eritropoyesis. La matriptasa-2 (Tmprss6) es un represor de la producción de hepcidina, que es fundamental para buen desarrollo de la homeostasis férrica en todos los periodos de la vía. Una disminución de actividad en la matriptasa 2 provoca una AF que no responden al Fe oral (*iron-refractory iron deficiency anemia*, IRIDA)²⁶.

La prevalencia del IRIDA es desconocida, pero probablemente está infradiagnosticada. Se han descrito más de 60 casos en unas 40 familias, la mayoría son homocigotos o dobles heterocigotos (herencia autosómica recesiva), pero se han reportado algunos casos que son sólo heterocigotos (herencia autosómica dominante). La mayoría de los casos se presentan en la infancia como una anemia microcítica ferropénica moderada a severa^{2,26}.

Típicamente no responden al Fe oral^{2,26}, el Fe IV mejora la Hb; sin embargo, es más difícil normalizar la saturación de la transferrina y el VCM. Estos pacientes están en riesgo de padecer sobrecarga férrica si se tratan excesivamente, por lo que es conveniente monitorizar el Fe hepático y no sobrepasar una ferritina de 500 µg/L²⁶.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med.* 2001 Oct 15;111(6):439-45.
2. Hershko C and Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014;123:326-33.
3. Pérez Roldán F, Castellanos JJ, González Carro P, Villafáñez MCac, Roncero O, Legaz ML, Ruiz Carrillo F. Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la anemia ferropénica de origen incierto. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(4):213-6.
4. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005;90:585-95.
5. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
6. Fernández MC, Moreno G, Wright I, Murga MJ, Vaquero MP, Remacha AF. La clínica hematológica y no hematológica en la anemia ferropénica. Características y evaluación de la respuesta al tratamiento con hierro oral. LV REUNIÓN NACIONAL DE LA SEHH. Sevilla Octubre 2013. Pc-026 Pag. 102.
7. DeLoughery TG. Microcytic Anemia. *N Engl J Med* 2014;371:1324-31.
8. Wooderchak W, Gedge F, McDonald M, Krautscheid P, Wang X, Malkiewicz J, Bukjiok CJ, Lewis T, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: two distinct ENG deletions in one family. *Clin Genet* 2010;78:484-9.
9. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L, Gold B, Hyunh H, Jacobson K, Jones NL, Koletzko S, Lebel S, Moayyedi P, Ridell R, Sherman P, van Zanten S, Beck I, Best L, Boland M, Bursey F, Chaun H, Cooper G, Craig B, Creuzenet C, Critch J, Govender K, Hassall E, Kaplan A, Keelan M, Noad G, Robertson M, Smith L, Stein M, Taylor D, Walters T, Persaud R, Whitaker S, Woodland R; Canadian *Helicobacter* Study Group. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents--an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005;19:399-408.
10. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol.* 2011 May-Jun;45(5):383-8.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012 May;61(5):646-64.
12. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886e96.
13. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;24(10):1587-600.

14. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36): 12818-12838.
15. Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, Piazuelo MB, Friedman DB, Colvin DC, Romero-Gallo J, Suarez G, Loh J, Slaughter JC, Tan S, Morgan DR, Wilson KT, Bravo LE, Correa P, Cover TL, Amieva MR, Peek RM Jr. Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):479-92.
16. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-2.
17. Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. Decreased treatment failure rates following duodenal release ferrous glycine sulfate in iron deficiency anemia associated with autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* gastritis. *Acta Haematol*. 2007; 118:19-26.
18. Xu Z, Liu S, Wang H, Gao G, Yu P, Chang Y. Encapsulation of iron in liposomes significantly improved the efficiency of iron supplementation in strenuously exercised rats. *Biol Trace Elem Res* 2014; 162: 181-8.
19. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol* 2009;15: 4644-4652.
20. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121-6.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
22. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112:2214-21.
23. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100:3776-81.
24. Kamai T, Tomosugi N, Abe H, Arai K, Yoshida KI. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009, 9:270.
25. Wang SJ, Chong G, Chen BA. Advancement of the study on iron metabolism and regulation in tumor cells. *Chin J Cancer* 2009;28: 451-5.
26. Donker AE, Raymakers RAP, Vlasveld LT, van Barneveld T, Terink R, Dors N, Brons PPT, Knoers NVAN, Swinkels DW. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014: 123:3873-86.