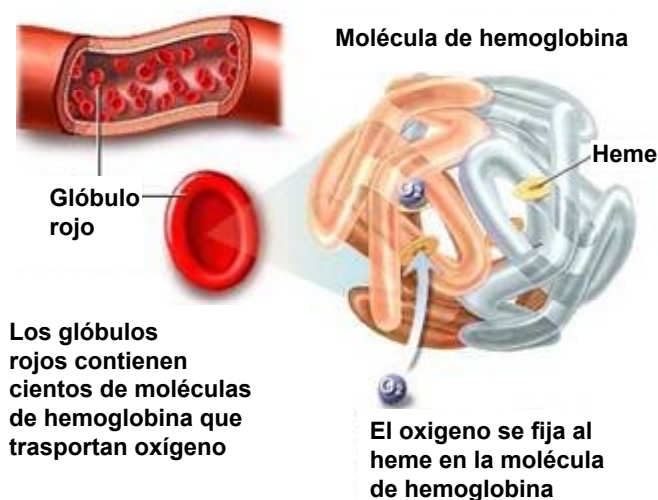


## Alteraciones del metabolismo de hierro en pacientes hospitalizados

El hierro es el cuarto elemento más común en el planeta, el segundo en el núcleo de la tierra, y es de capital valor en los procesos metabólicos intrínsecos de la vida, siendo fundamental para la formación del grupo heme, y por tanto de la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos o eritrocitos.<sup>1</sup> (Figura 1)<sup>2</sup>.

El hierro participa prácticamente en todos los procesos de oxidación y reducción del cuerpo y por ello, lo podemos hallar



como parte esencial de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular, y como transportador de electrones en los citocromos.

Normalmente se encuentra en dos compartimentos. El compartimento funcional es diverso ya que el hierro está en la hemoglobina de la sangre, en la mioglobina de los músculos, en la transferrina que lo transporta, y en las enzimas celulares que lo requieren como cofactor o como grupo prostético. El compartimento de depósito de hierro está menos difundido y se encuentra como ferritina o como hemosiderina básicamente en la médula ósea.<sup>3</sup>

El hierro aporta 35 mg a cada kilo del peso corporal de las mujeres, y 45 mg/kilo al de los varones.<sup>4</sup> Del 60% al 70% del hierro total se encuentra en la hemoglobina, un 10% en otras hemoproteínas (mioglobina, enzimas y citocromos), y el resto en depósito unido a ferritina y en menor cantidad, a hemosiderina.<sup>1</sup>

La absorción del hierro ocurre en el duodeno y yeyuno superior del sistema gastrointestinal. En el estómago no hay absorción pero el jugo gástrico ayuda no sólo a liberar al hierro del alimento sino a transformarlo, ya que el ácido clorhídrico del jugo favorece la reducción del hierro férrico a hierro ferroso, el cual es mejor absorbido que la forma férrica.<sup>5</sup> El hierro se ingiere con los alimentos y una dieta normal en nuestro medio contiene unos 6 mg/mil calorías, lo que supone que una ingesta alimentaria adecuada aporta 10-20 mg de hierro elemental.

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre y se transporta unido a la transferrina, cuya síntesis hepática parece estar regulada por la concentración de hierro intracelular de forma que cuando ésta disminuye, la transferrina plasmática aumenta y viceversa. Para la eritropoyesis necesitamos diariamente unos 20-30 mg de hierro, que en su casi totalidad (99%) proviene del reciclado de la hemoglobina en las células del sistema retículo-endoplásmico de la médula ósea.<sup>3</sup>

### Anemia intrahospitalaria en el paciente crítico

La anemia se caracteriza por una disminución de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos. Puesto que esta capacidad transportadora la determina la masa de eritrocitos circulantes, la anemia puede definirse como una disminución de la masa eritrocítica.<sup>6</sup> La OMS considera que existe anemia cuando la cifra de hemoglobina en sangre periférica es inferior a 130 g/L en hombres y de 120 g/L en mujeres no embarazadas.<sup>7</sup>

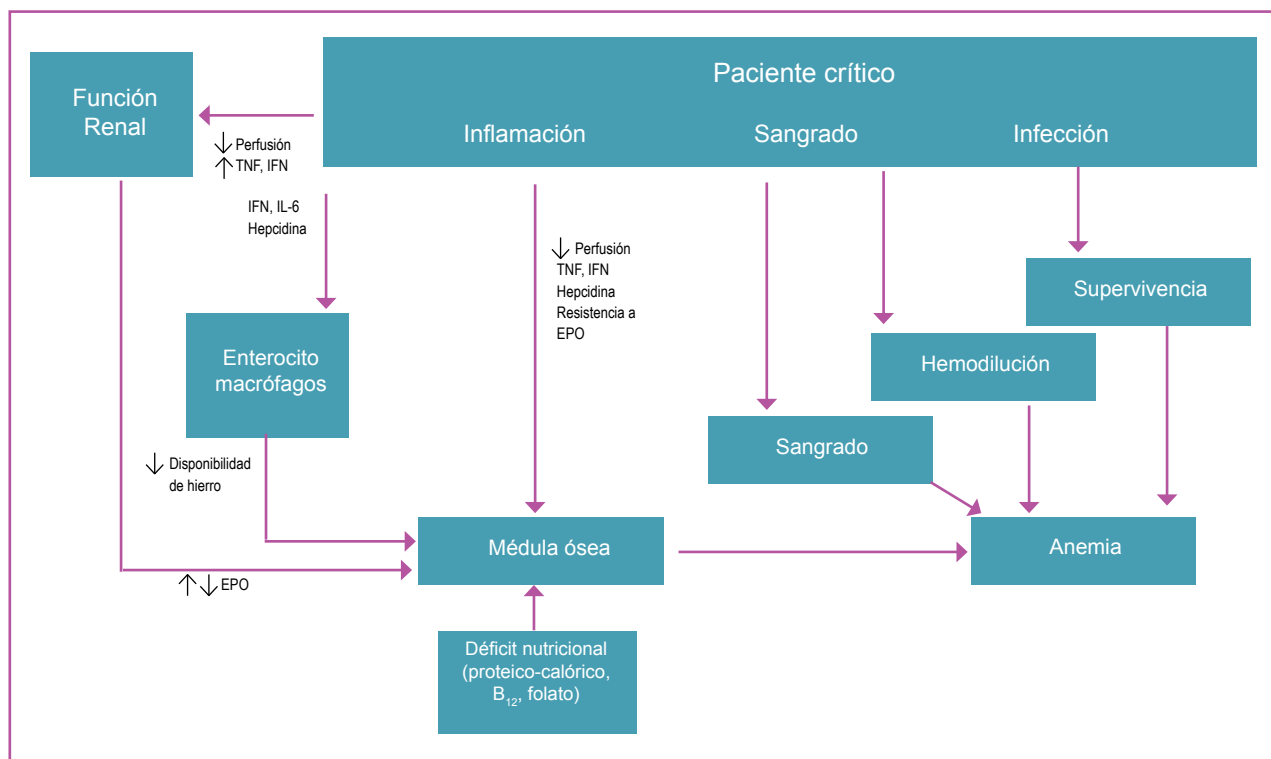
La anemia se puede clasificar de acuerdo al volumen globular medio de los eritrocitos de un sujeto (VGM). Así, existen tres tipos de anemia:

- Anemia normocítica = VGM de 80 - 99 femtolitros.
- Anemia microcítica = VGM debajo de 80 femtolitros
- Anemia macrocítica = VGM de 100 ó más femtolitros

La anemia es frecuente en pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos (UCI), y tiene diferentes factores como origen<sup>8,9</sup>, tal cual lo muestra la Fig 2.

Dentro de las causas que intervienen en la frecuencia de la anemia en este tipo de pacientes, se encuentran la pérdida de

Figura 2. Etiopatogenia de la anemia en el paciente crítico<sup>8</sup>



sangre (por traumatismo, cirugía o hemorragia o extracciones frecuentes para análisis bioquímicos), la hemólisis (por causas inmunológicas generalmente secundarias a reacciones adversas transfusionales),<sup>6</sup> y las alteraciones en la regulación de la expresión de eritropoyetina en donde la respuesta a la misma se disminuye.<sup>10</sup>

Sus efectos en la etapa aguda incluyen un aumento de la morbimortalidad, sobre todo si se relaciona con procedimientos que producen un decremento en la capacidad de transporte de oxígeno y una inadecuada oxigenación tisular, o si se producen cambios en la viscosidad sanguínea. La anemia, en estos casos, se acompaña por aumentos del gasto cardíaco y de las demandas metabólicas de oxígeno.<sup>11</sup>

La prevalencia de anemia oscila entre un 20% y 70% de los pacientes programados para cirugía mayor y en aquéllos que ingresan a una UCI. Se ha observado que la anemia referida como hemoglobina sanguínea inferior a 125 g/L está presente en el 60% de los pacientes. Y si se emplea como criterio de anemia a la hemoglobina inferior a 100 g/L, un 35% de los mismos está anémico. Las prevalencias de anemia son mayores al egreso que al ingreso a las UCI.<sup>6, 8, 9</sup>

En los procesos inflamatorios (estrés por cirugía, cáncer, trauma, etc.) la distribución del hierro está alterada, con una disminución del hierro sérico y un aumento del hierro almacenado, lo cual suele conducir a anemia. El proceso inflamatorio está relacionado con concentraciones bajas de hierro y transferrina séricos acopladas a niveles altos de ferritina de depósito. Se postula que estos cambios están dirigidos a privar de hierro a bacterias patógenas que lo requieren para su desarrollo. La hepcidina celular aumenta extraordinariamente durante la inflamación en respuesta a la citocina IL-6: la hepcidina juega un papel central en la inflamación al regular la absorción intestinal de hierro así como su reciclamiento desde el macrófago. Las citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma, también afectan a la proliferación de las células progenitoras eritroides de la médula ósea. Por ello, la anemia asociada a la inflamación aguda o crónica se caracteriza por ser una anemia moderada, hipoproliferativa y generalmente normocítica normocrómica. En contraste, la anemia ferropénica es característicamente microcítica hipocrómica y puede llegar a ser más grave que la anemia inflamatoria.<sup>8, 12</sup>

En situaciones inmunocomprometidas, las necesidades energéticas y los nutrientes específicos se elevan como

consecuencia de la tasa de división celular alta que se produce durante la proliferación linfocitaria. Además, una desnutrición proteico energética ocasiona depleción de linfocitos del timo y de las zonas T-dependientes del bazo y de los ganglios linfáticos.<sup>8</sup>

### Tratamiento de la anemia del paciente crítico

El tratamiento de la anemia del paciente crítico se basa prioritariamente en detectar y corregir la causa subyacente, cuidando de un adecuado aporte proteico-calórico por vía enteral siempre que sea posible, evitando la sobrealimentación y el síndrome de realimentación. La anemia no tratada acarrea un mayor riesgo de morbilidad, mayor tiempo de internación y peor evolución y se asocia con un elevado riesgo de transfusiones lo que correlaciona con una evolución poco favorable.<sup>13</sup>

Para evitar el desarrollo y/o agravamiento de la anemia es recomendable reducir las pérdidas sanguíneas, así como la administración de transfusión de sangre, y se debe considerar el tratamiento farmacológico con hierro intravenoso y eritropoyetina humana recombinante.

El tratamiento habitual de la anemia del paciente crítico es la transfusión de sangre alogénica, pero debe tenerse muy en cuenta que la transfusión se asocia a mayores riesgos de morbilidad como la disfunción multiorgánica, el riesgo de infecciones nosocomiales, los mayores tiempos de permanencia en hospitalización o en la UCI, y la ventilación mecánica.<sup>13</sup> Por otra parte, en la mayoría de estos sujetos se ha observado una disminución de la secreción y acción de la eritropoyetina, y por ello se considera que la administración de eritropoyetina humana recombinante puede ser una alternativa a la transfusión de la sangre. Los datos clínicos evidencian que la eritropoyetina humana recombinante puede ser útil en el tratamiento de la anemia de los pacientes traumatológicos, especialmente aquéllos con traumatismo craneoencefálico.<sup>14</sup> Sin embargo, la suplementación con eritropoyetina en los pacientes críticos también ha sido cuestionada debido a su asociación con aumento de riesgo de eventos tromboticos y progresión del crecimiento tumoral, sumado a controversias respecto a su costo-efectividad.<sup>13</sup>

La administración de eritropoyetina junto con suplementos de hierro, especialmente hierro endovenoso, estimula la eritropoyesis y disminuye la necesidad de transfusión, aunque

no disminuye la morbilidad. Es necesario por tanto realizar más estudios, con poder estadístico suficiente y periodo de seguimiento adecuado, para conocer si el tratamiento de la anemia del paciente crítico con eritropoyetina y hierro endovenoso mejora el pronóstico de estos pacientes, así como para optimizar las pautas y dosis de dichos tratamientos.<sup>10</sup>

En principio, una anemia ferropénica debe tratarse y responder al tratamiento oral con sales de hierro, a las dosis correctas y durante el tiempo adecuado. Pero la falta de cumplimiento de estas condiciones explica mucho de los fracasos terapéuticos o de las recidivas de la anemia. El tratamiento por vía oral debe hacerse con una sal ferrosa, con la administración diaria de 150-200 mg de hierro elemental en ayunas junto con ácido ascórbico para mejorar la absorción, durante 4 a 6 meses, aunque este periodo puede variar en función de la gravedad de la anemia. Sin embargo, es frecuente que el tratamiento se acorte, por una mala indicación médica o porque la tolerancia al hierro oral es escasa. En estos casos, el cambio de preparado comercial, de sal ferrosa, la administración de una dosis diaria menor pero durante más tiempo e incluso la toma de los comprimidos con las comidas pueden mejorar mucho la tolerancia de la vía oral.<sup>15</sup>

Sin embargo existen circunstancias en las que la ferrotterapia oral no puede mantenerse o utilizarse como vía de administración por lo que deberá optarse por intervenir mediante utilización de hierro por vía parenteral. Hay tres indicaciones principales para prescribir hierro parenteral: pérdidas de hierro que exceden la capacidad de absorción de hierro oral, malabsorción de cualquier causa, e intolerancia gastrointestinal o mala adherencia al tratamiento. Existen tres preparaciones disponibles. El hierro dextrán (presentación más frecuente hasta hace poco) que tiene la ventaja de permitir administración de grandes cantidades de hierro en una sola dosis, pero produce reacciones adversas hasta en 30% de los pacientes y 1 % son reacciones anafiláticas severas que amenazan la vida. El gluconato de hierro también produce reacciones de hipersensibilidad, aunque menos frecuentes y de menor severidad. El sacarato de hierro es un complejo polinuclear de hierro hidróxido sacarato, que contiene 30% de sucrosa (300 mg/mL): se puede administrar en dosis de 100 mg en 15 minutos o hasta 300 mg en tres horas. Al igual que con hierro gluconato, no se han descrito hasta ahora reacciones anafiláticas. La experiencia con hierro endovenoso proviene en la mayoría de pacientes con falla renal; sin embargo, estudios recientemente publicados muestran una alta efectividad y seguridad del hierro endovenoso en pacientes con anemia ferropénica por otras causas. Utilizando una dosis calculada

para reponer el déficit y repletar los depósitos, la anemia se corrige en 87% de los casos y la ferropenia en 67%. El 77% de los pacientes responden en las primeras ocho semanas.<sup>16</sup>

Se ha observado que la administración de hierro sacarosa intravenoso en el periodo preoperatorio con la baja incidencia de efectos adversos y la rápida elevación de los valores de hemoglobina es una estrategia segura y efectiva para el tratamiento de la anemia preoperatoria y posiblemente también para reducir los requerimientos transfusionales en pacientes programados para cirugía mayor.<sup>17</sup> La utilización cada vez más notoria del hierro sacarosa intravenoso en pacientes no críticos ha mejorado el pronóstico de cientos de personas en el mundo. La aplicación intravenosa de 200 mg por día de hierro sacarosa se traduce en una rápida respuesta con aumentos de hemoglobina de 10 g/L.<sup>18</sup>

Quizás pueda ser importante administrar sistemáticamente hierro intravenoso (50 mg/día) y ajustar la dosis de eritropoyetina, no para elevar los niveles de hemoglobina hasta valores >120 g/L, sino para mantener una hemoglobina arriba de 70-90 g/L según los pacientes que presenten o no disfunción orgánica. Para ello, sería de utilidad disponer de alguna herramienta, como el Intensive Care Unit Anemia Score (ICUAS), que nos permita “predecir” qué pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento.<sup>10</sup>

El déficit de hierro de un paciente no sangrante ingresado en la UCI puede calcularse de acuerdo con la siguiente expresión:  $\text{hierro (mg)} = (\text{hemoglobina deseada} - \text{hemoglobina del paciente en g/dL}) \times \text{peso corporal en kg} \times 0.24$ . Algunos médicos agregan un hierro extra a lo calculado con la ecuación, v.gr. 15 mg/kg de peso corporal<sup>19</sup> más 500 mg de hierro para repletar los depósitos si el paciente presenta ferropenia (ferritina baja). Una vez calculada la dosis total a administrar, ésta debe fraccionarse y administrarse diariamente. Posiblemente, en pacientes no estimulados con eritropoyetina, una dosis de 50 mg/ día podría ser suficiente para cubrir las necesidades de la eritropoyesis, al tiempo que se evitaría la presencia de hierro libre. En pacientes sangrantes y/o estimulados con eritropoyetina, la dosis podría ser de hasta 100 mg/día (máximo 600 mg/semana de hierro sacarato).

La valoración de la anemia y de la situación nutricional del paciente crítico así como el potencial de la administración de hierro por vía parenteral, con o sin eritropoyetina añadida, pudiera ser beneficioso para la integridad del sistema inmune y

de su capacidad de defensa ante agresiones, en los pacientes graves que ingresan a una UCI.<sup>20</sup>

## Referencias

- Muñoz M. Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioperatoria. *Anemia*. 2008; 1(2): 47-60.
- Disponible en: [http://www.monografias.com/trabajos63/neurociencia-metabolismo-ferrico/neurociencia-metabolismo-ferrico\\_image001.jpg](http://www.monografias.com/trabajos63/neurociencia-metabolismo-ferrico/neurociencia-metabolismo-ferrico_image001.jpg)
- Forrellat M, Gautier H, Fernández N. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2000; 16(3): 149-60.
- Jimenez R, Martos E, Díaz M. Metabolismo del hierro. *An Pediatr Contin*. 2005; 3(6): 352-6.
- Bocio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill, Caro R. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *ALAN* 2003;2:119-32.
- Olivos J, Navarrete H. Frecuencia de anemia aguda y transfusiones sanguíneas en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. *Rev Especialidades Med-Quir*. 2010; 15(1): 5-10.
- Unicef/ UNU/ WHO. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001.
- Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2007; 31(7): 388-98.
- Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Ramírez G, Barón JJ, Prieto MA. Alteraciones del metabolismo del hierro y anemia en pacientes críticos. *Anemia*. 2009; 2(3): 97-102.
- Muñoz M. Anemia y respuesta en el paciente crítico. *Anemia* 2007. 3(2): 32-4.
- Noval S, Muñoz M, Campanario A. Transfusión en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2004; 28: 464-9.
- Darveau M. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Critical Care*. 2004; 8(5): 356-62.
- Facchini M. Nutrición y anemia en el paciente crítico. Importancia del hierro. *Anemia* 2007. 2(3): 70-8.
- Muñoz M, Leal-Noval R, García-Erce J. Eritropoyetina humana recombinante, ¿Una alternativa válida para el tratamiento de la anemia del paciente crítico? *Med Clin (Barc)* 2009; 132(19): 749-55.
- Junca J. Actualización de la ferrotterapia parenteral. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(8): 300-2.
- Abello V. Anemia ferropriva: manejo con hierro parenteral. *Anemia* 2007. 3(2): 56.
- Muñoz M, García-Erce J, Díez-Lobo A, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin* 2009; 132(8): 303-6.
- Pérez O. Postoperatorio en el paciente anémico. *Anemia* 2007. 3(2): 35-6.
- Abello V, Solano M, Ramírez C, Sanabria A. Hierro sacarato endovenoso para el tratamiento de la anemia ferropénica en adultos intolerantes al hierro oral. *Acta Med Colombiana* 2004. 29(4): 322-7.
- Gallardo F, Gallardo M. B, Cabra M, Curiel E, Arias M, Muñoz A, Aragón C. Nutrición y anemias en pacientes graves. *Nutr Hosp*. 2010; 25(1): 99-106.

**ENC. Yenni Elvia Cedillo Juárez,  
EENC. Rosa Delia Salazar Mata  
FNN-FUNSALUD Especialización en  
Nutriología Clínica FaSPyN, UANL**