

Dosis única de Hierro Dextrán en anemias ferroprivas

DR. JORGE ELIZONDO C.*

DR. MARIO MIRANDA G.*

DR. RODRIGO CORDERO Z.*

DR. PABLO ROZENCWAIG R.*

DR. ANTONIO DE LA CRUZ*

Una de las características más definidas de la patología costarricense es la alta frecuencia de anemias ferroprivas, especialmente anquilostomiáticas combinadas con desnutrición, que ha sido ya objeto de diversos estudios (1-2-3). La carga que significa para las instituciones de asistencia el elevado número de estos pacientes es difícil de estimar con precisión, pero es muy importante. Por otra parte, aunque el diagnóstico de anemia ferropriva es fácil, a menudo el tratamiento es incompleto debido a una tendencia generalizada a considerar la anemia hipocromica microcítica como una condición primaria, en lugar de enfocarla, tal como es, como una fase secundaria de una deficiencia de hierro corporal generalizada, que sólo se presenta cuando las reservas orgánicas han sido agotadas. En consecuencia, la terapéutica se limita generalmente a una finalidad cosmética de corregir la anemia, frecuentemente sin reponer las reservas de hierro y dejando al paciente preparado para una fácil recaída.

La reposición de las reservas de hierro requiere una terapia muy prolongada, de varios meses, y a menudo esto es imposible de llevar a cabo en la consulta externa o en pacientes que viven muy lejos.

Finalmente, la terapia ferruginosa oral es imposible en otros tres grupos de pacientes, a saber: 1) aquellos con patología gastroduodenal que pueden empeorar con el hierro; o pacientes sin patología pero que no toleran la terapia oral por los síntomas digestivos que les produce; 2) pacientes poco cooperadores en los cuales es imposible lograr que tomen cualquier medicina por un tiempo prolongado; y 3) un pequeño grupo de pacientes que no responden a la terapia ferruginosa oral.

Por las razones apuntadas llevamos a cabo el tratamiento de una serie de pacientes con hierro dextrán intravenoso en una sola dosis, con el objeto de estimar su eficacia, y, sobre todo, la tolerancia de los pacientes al producto, ya que está establecido que en presencia de anemia por deficiencia de hierro, la administración de esta sustancia, por cualquier vía, produce una respuesta satisfactoria (4).

* Sección de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Cátedra de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Costa Rica. 1968.

MATERIAL CLINICO Y METODOS:

Se estudió un total de 80 pacientes, todos ellos portadores de anemia ferropriva de grado variable y de las siguientes etiologías:

Anemia por uncinaria	65 pacientes
Cáncer digestivo (sitio no precisado)	1 paciente
Cáncer gástrico	1 paciente
Cáncer del colon	1 paciente
Anemia post-gastrectomía	1 paciente
Anemia por metrorragia	2 pacientes
Anemia megaloblástica con déficit de Fe.	1 paciente
Síndrome de malabsorción	2 pacientes
Gastritis hemorrágica	1 paciente
Sangramiento digestivo, sitio no precisado	1 paciente
Anemia ferropriva, causa no establecida	4 pacientes
TOTAL :	80 pacientes

La distribución por edad y sexo se expone en la Tabla N° 1 y en la Tabla N° 2 se aprecian los valores de hemoglobina y hematocrito iniciales.

TABLA N° 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO EN 80 PACIENTES
CON ANEMIA

EDADES	HOMBRES	MUJERES
10-19	3	11
20-29	3	15
30-39	3	4
40-49	2	6
50-59	7	4
60-69	8	2
70-79	8	2
No registrada	0	1
TOTAL:	34	46

TABLA N° 2

VALORES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO INICIALES
EN 80 PACIENTES CON ANEMIA

Hb. Gm.%	Hombres	Mujeres	Hto.	Hombres	Mujeres
Menos de 5	13	24	10	1	4
5- 8	19	13	11-15	5	10
8-10	2	9	16-20	10	14
			21-25	10	6
TOTAL:	34	46	26-30	5	6
			31-35	3	6
			TOTAL:	34	46

En 54 pacientes se practicó determinación de hierro sérico, capacidad de fijación de hierro e índice de saturación por el método de Peter y col. (5-6), mostrando todos ellos resultados compatibles con deficiencia de hierro; sólo en dos casos la capacidad de fijación de hierro en el suero fue baja, posiblemente por algún otro factor patogénico agregado. Los resultados de estas determinaciones pueden apreciarse en la Tabla N° 3.

TABLA N° 3

HIERRO SERICO, CAPACIDAD DE FIJACION DE HIERRO E INDICE
DE SATURACION EN 54 PACIENTES EN QUE SE DETERMINO

Hierro sérico	Hombres	Mujeres	Capacidad de fij. de Fe.	H.	M.	Indice de saturación	H.	M.
Hasta 10	14	16	De 100-200	1	1	-10	17	29
de 11-15	2	3	De 201-300	2	1	De 11-20	2	2
de 16-20	2	7	De 301-400	7	8	De 21-30	2	1
de 21-25	0	1	De 401-500	7	13	De 31 a +	0	1
de 26-30	1	4	De 501 a +	4	10			
de 31 a +	2	2						
TOTAL:	21	33		21	33		21	33

En todos los pacientes se practicó frotis de sangre periférica el que mostró hipocromía y predominio de microcitosis. En 58 casos en que se examinó la médula ósea se demostró ausencia de hemosiderina en los normoblastos.

A todos los pacientes se les administró Hierro dextrán ++ en infusión intravenosa en una sola dosis de 2.000 mgm. o más, salvo en 7 casos en que la dosis fue entre 1.500 y 2.000 mgm. (ver Tabla N° 4). La dosis total se disolvió en 1.000 cc. de suero fisiológico, logrando una concentración de 5% volumen a volumen, o menor. La cantidad total usada en la serie fue de 160.500 mgm. de hierro dextrán.

TABLA N° 4

DOSIS DE HIERRO DEXTRAN* APLICADAS

DOSIS	HOMBRES	MUJERES
1750 mg.	—	4
2000 mg.	—	3
2250 mg.	25	28
2500 mg.	3	2
2750 mg.	5	8
1500 mg.	1	1
TOTAL:	34	46

* Hierro Dextrán "INFERON", proporcionado por la Casa Fisons Pharmaceuticals, Limited, Loughborough, Leicestershire, Inglaterra.

El cálculo de la dosis a administrar se llevó a cabo aplicando la fórmula siguiente:

1. Cálculo del déficit de hemoglobina por 100 cc. de sangre.
2. Cálculo del volumen sanguíneo por peso corporal.
3. Cálculo del déficit total de hemoglobina.
4. Conocido el déficit total de hemoglobina, esta cantidad se multiplicó por el índice 3,4 para obtener la cantidad de hierro necesaria para restaurar la hemoglobina a su valor normal. (Ya que 1 gm. de hemoglobina contiene 3,4 mgm. de hierro elemental).
5. A la cantidad obtenida se le agregaron 1.000 mgm. más de hierro, para sustituir las reservas orgánicas de este elemento.

EJEMPLO: Supóngase un paciente de 50 Kg. de peso y que tiene 5 gm. de hemoglobina por 100 cc.. El cálculo sería:

1. 14 gm. (valor normal de Hb.) menos 5 gm. = 9 gm. de déficit en cada 100 cc. de sangre.

2. Cálculo del volumen sanguíneo. $50 \text{ kg.} \times 80 = 4.000 \text{ cc.}$ de sangre total.
3. Si en cada 100 cc. hay un déficit de 9 gm., en 4.000 cc. habrá un déficit de 360 gm. de hemoglobina.
4. Si para restituir cada gramo de hemoglobina se necesitan 3,4 mgm. de hierro elemental, para restituir 360 gm. se necesitan $360 \times 3 = 1224 \text{ mgm.}$ de hierro.
5. Se agregan 1.000 mgm. para las reservas y se obtiene un gran total de 2224 mg. de hierro, que es lo que ese enfermo necesitaría, y que se administra en una sola dosis.

La infusión se pasó a 10 gotas por minuto los primeros 15 minutos y si no se presentó ninguna reacción, la infusión se continuó a 40 gotas por minuto hasta concluir.

RESULTADOS:

Los resultados clínicos se tradujeron por una pronta sensación de mejoría subjetiva y respuestas reticulocitarias elevadas que alcanzaron en algunas ocasiones hasta un 21%. El aumento diario de hemoglobina se presenta en la Tabla N° 5.

TABLA N° 5

AUMENTOS DIARIOS DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES TRATADOS CON HIERRO DEXTRAN

De 0.10 a 0.2 gm. de hemoglobina diarios	29 pacientes
De 0.2 a 0.3 gm. de hemoglobina diarios	24 pacientes
Más de 0.3 gm. diarios	14 pacientes
No controlados	13 pacientes

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Los efectos indeseables observados con el tratamiento se han dividido en reacciones tempranas (antes de los 10 minutos) y reacciones tardías (de 10 minutos en adelante).

REACCIONES TEMPRANAS:

Se observaron en 4 casos (5% de la serie) y consistieron en cefalea en un caso, que cedió espontáneamente y mareos de moderada intensidad en otro paciente. En un enfermo se produjo hipotensión importante con valores de 70 mm. Hg. de presión sistólica y 40 mm. Hg. de presión diastólica, lo que obligó a suspender momentáneamente la infusión. Sin embargo, ésta se reinició con posterioridad sin problema alguno. Finalmente, una paciente presentó una reacción anafiláctica. Se trataba de una enferma de 17 años de

edad, de sexo femenino, con 74 libras de peso y portadora de anemia por anquilostomas, desnutrición crónica, enfisema pulmonar con bulas en el pulmón derecho y altelectasia del lóbulo medio derecho. Tenía una hemoglobina de 3.6% gm. y un hematocrito de 17%. A la paciente se le habían indicado 50 cc. de hierro dextrán en 1 litro de suero fisiológico. Apenas habían pasado las primeras gotas la enferma presentó polipnea, tiro supraesternal, ingurgitación yugular, cianosis labial, taquicardia acentuada, pulso filiforme y presión arterial de 0. De inmediato se suspendió el suero inyectándose adrenalina y "solu-cortef" intravenosos, con lo que se logró de seguido un ascenso de la presión a 100/80 mm. Hg. y poco después a 130/80, desapareciendo progresivamente los síntomas descritos, sin complicaciones ulteriores.

REACCIONES TARDIAS:

Un paciente presentó fiebre, escalofríos, dolores óseos y adenopatías axilares del lado en que se inyectó el suero. Estos síntomas cedieron espontáneamente a los dos días. Otro paciente presentó un episodio de asma bronquial hacia la mitad de la infusión, lo que obligó a suspender el tratamiento, cediendo los síntomas con las medidas habituales. Otro enfermo presentó después de la infusión, dolor abdominal difuso y moderado, acompañado de vómitos, cediendo los síntomas al cabo de veinte minutos. En dos enfermos hubo descenso de la presión arterial sistólica en 20 mm. de Hg. sin síntomas subjetivos. En un caso la alteración persistió mientras pasó la infusión. En el otro se mantuvo sólo durante las primeras tres horas, cediendo en ambos espontáneamente y sin ulteriores dificultades. Finalmente, en 16 enfermos se observaron fenómenos de flebitis localizada, de diverso grado, que por lo general se presentaron al día siguiente de la infusión, comprometiendo desde unos pocos centímetros hasta una importante longitud de la vena utilizada. Estos procesos de flebitis cedieron regularmente en el curso de los siguientes seis días, requiriendo sólo tratamiento de antiinflamatorios por vía sistémica.

El total de enfermos que tuvo reacciones secundarias de uno u otro tipo, tempranas o tardías, fue de 25, lo que constituye el 31.25% de la serie.

COMENTARIO:

La composición del material clínico, en la que 65 de 80 pacientes tenía anemia por uncinaria resalta una vez más la importancia de esta causa de anemia en nuestro medio. En el estudio citado sobre anemia y desnutrición en Costa Rica (3) se observó que la terapia ferruginosa oral no produce un beneficio uniforme y que algunos pacientes mostraban poca o ninguna respuesta. Ya hemos señalado previamente otras circunstancias que limitan la bondad de la terapia ferruginosa oral. De allí el interés y la utilidad de contar con un tratamiento con hierro intravenoso que pueda proveer toda la dosis necesaria en una sola aplicación, incluso para reponer las reservas.

El hierro iónico es sumamente tóxico y ésta es la razón por la que la ingestión accidental de sulfato ferroso en los niños puede tener efectos letales. El hierro dextrán es una solución que contiene 5% de hierro (50 mg. de Fe. por ml.) y 20% de dextranes, en el cual el hierro se encuentra probablemente en forma de un complejo estable dextrán-hierro (7), y que es de muy baja toxicidad por la baja cantidad de hierro iónico. La D.L. 50 es de más de 1.000 mg. de Fe. por kg. de peso cuando se administra I.V. a ratones. Al circular por la sangre el hierro dextrán como sustancia inerte es

captado por las células endoteliales, principalmente las células de Kupffer del hígado (8) en donde se separan sus compuestos: el dextrán es metabolizado o excretado como glucosa y el hierro se une a moléculas proteínicas para luego formar hemosiderina o ferritina, la forma fisiológica de depósito de Fe, que luego se usa para la síntesis de la hemoglobina.

El amplio margen de seguridad que ofrece el hierro dextrán ha permitido acumular una experiencia importante administrándolo en forma de dosis única (9-10-11-12), especialmente en anemias del embarazo. En un grupo de 53 mujeres con deficiencia de hierro asociada a problemas ginecológicos y sometidas a terapia con dosis únicas de hierro dextrán, Lane (13) obtuvo un aumento de hemoglobina de 1.03 gm. por 100 cc. semanal y el autor enfatiza la fuerte *economía* de sangre y recursos que esto significa. Los aumentos de hemoglobina que hemos obtenido en nuestra serie (Tabla N° 5) son muy satisfactorios y concuerdan con la experiencia general de que en las anemias ferroprivas hay un aumento de 0.20 a 0.30 gm. de hemoglobina por día, sea cual sea la terapia ferruginosa que se utilice (14).

Las reacciones secundarias observadas con este tratamiento merecen análisis cuidadoso. En nuestro grupo de 80 pacientes, en uno de ellos se produjo una reacción anafiláctica severa, que afortunadamente cedió a tratamiento médico, sin consecuencias ulteriores. Tal tipo de reacción ha sido ya observado y su frecuencia ha sido fijada entre 0.15% (7) y 0.28% (15). Se ha informado también de un caso fatal por tal tipo de reacción en un paciente anciano con diabetes no controlada y gangrena en una extremidad (16).

En tres de nuestros pacientes se observó hipotensión arterial moderada que sólo obligó a suspender el tratamiento en un caso. La frecuencia de este efecto se ha descrito como "rara" (17) y sería debido a una fuerte acción adrenolítica que puede presentar el hierro dextrán si se inyecta muy rápidamente (8).

En 16 de nuestros casos se produjo flebitis de grado variable en el sitio de la infusión, la cual cedió bien a tratamiento médico. Este tipo de reacción se ha observado hasta en un 25% en otras series (11) y se postula que bajando la concentración del hierro dextrán a menos del 5% (V/V) en suero fisiológico se podría reducir aún más la incidencia de flebitis local (13).

En resumen, queda claro que este recurso terapéutico no está libre de reacciones secundarias y que su empleo es de uso intrahospitalario, supervisado por un médico. Sin embargo, ofrece ventajas indudables, especialmente en nuestro medio hospitalario, ya que se acorta la estancia de los enfermos y garantiza la incorporación al organismo de una cantidad de hierro que produce la curación de la anemia y reposición de las reservas, haciendo mucho menos probables las frecuentes recidivas de la anemia que se observa con la terapia convencional, particularmente en los pacientes con uncinarias.

RESUMEN

Un grupo de 80 pacientes con anemia ferropriva (65 de ellos de origen anquilostomíaco) se trató con dosis única de hierro dextrán (Inferón), con dosis totales que oscilaron entre 1500 y 2750 mgm., disueltos en la cantidad apropiada de suero fisiológico. Los resultados clínicos y hematológicos fueron los esperables con la administración de hierro a cualquier anemia ferropriva.

Se produjo reacción anafiláctica en un enfermo, cefalea en un enfermo, mareos en un enfermo, hipotensión precoz en uno y tardía en otros dos pacientes, de moderada intensidad. Asma bronquial en un enfermo, dolor abdominal y vómitos en un enfermo, fiebre y adenopatías axilares en un enfermo y flebitis local sin consecuencias serias en 16 enfermos. El total de enfermos con reacciones secundarias fue de 25 (31.25% de la serie).

A pesar de las reacciones secundarias, estimamos que esta forma de terapia tiene definidas ventajas, que aconsejan su uso en nuestro medio hospitalario.

SUMMARY

Eighty patients with iron deficiency anemia (65 of them due to hookworm infestation) were treated with iron dextran (Inferon) in unique total doses that ranged from 1500 to 2750 mgm., dissolved in the adequate volumen of normal saline. Clinical and hematological results were in accord to the expected ones with the iron treatment of any iron deficiency anemia.

Secondary reactions were as follows: anaphylactic reaction in one patient, headache in one patient, dizziness in one patient, early moderate hypotension in one case and late moderate hypotension in two, bronchial athsma in one patient, abdominal pain and vomiting in one patient, fever and lymph node enlargement in one patient and local phlebitis in 16 patients, with no lasting consequences. In whole, 25 patients presented some type of secondary reaction (31.25% of the series).

In spite of these reactions, we consider this form of therapy with very definite advantages in our corrent clinical material that renders its use advisable.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ROTTER, W.; PEÑA CHAVARRÍA, A.
Estudios hematológicos y anatomopatológicos sobre la anemia anquilostomiática. Rev. Méd., Costa Rica, 2:184; 1936.
- 2.—PEÑA CHAVARRÍA, A.; SÁENZ HERRERA, C.; CÁSSERES, C.
Síndromes pluricarenciales en Costa Rica. Rev. Méd. de Costa Rica, 6:49; 1944.
- 3.—MIRANDA, M.; SALAS, J.; FERNÁNDEZ, A.
Estudios clínicos sobre pacientes con desnutrición crónica anemia y parasitosis intestinal (Síndrome Anémico Nutricional). Acta Méd. Cost., 3:125; 1960.
- 4.—COPE, W.; GUILLESPIY, R. O. AND RICHARDSON, R. W.
Treatment of Iron Deficiency Anemia. Comparison of Methods. Brit. Med. J., 2:638; 1956.
- 5.—PETER, T., et. all.
A new method for the determination of serum iron binding capacity. J. Lab. & Clin. Med., 48:274; 1956.

- 6.—PETER, T., et. all.
A simple improved method for the determination of serum iron. *J. Lab. & Clin. Med.*, 48:280; 1956.
- 7.—INFERON IN CLINICAL MEDICINE. 1966.
Fisons Pharmaceutical Limited. Loughborough Leicestershire, England.
- 8.—GOLDBERG, L., 1958 EN:
Iron in clinical Medicine. Editada por R. O. Wallerstein y S. R. Mettier. Publicado por la Imprenta de la Universidad de California, pág. 81.
- 9.—BASU, S. K.
Rapid Administration of iron dextran in late pregnancy (Letters to the Editor). *Lancet.*, 1:1430; 1963.
- 10.—BONNAR, JOHN.
Anemia in Obstetrics: An evaluation of Treatment by iron dextran infusion. *Brit. Med. J.*, 2:1030; 1965.
- 11.—BONNAR, JOHN.
Reparación rápida de la anemia en obstetricia y ginecología mediante venoclisis de la dosis total de hierro dextrán. Estudio de 500 pacientes. Presentado al IX Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología. Sidney (Australia), agosto de 1966.
- 12.—CHAMATE, ELIO Y MONROY, T.
Dosis única de hierro dextrán intravenoso en el tratamiento de las anemias del embarazo. Trabajo presentado en las primeras jornadas científicas de la Maternidad Santa Ana, I.V.S.S., Caracas; 1966.
- 13.—LANE, R. S.; LOND, M. B.
Intravenous infusion of iron dextran complex for iron deficiency anemia. *Lancet.*, 1:852; 1964.
- 14.—WINTROBE, M. M.
Clinical Hematology. Lea & Fchiger, 4^ª Ed., 1954, pág. 748.
- 15.—LANE, R. S.; SCOTT, J. M.
Reactions to intravenous iron dextran. Letters to the Editor. *Lancet.*, 1:449; 1965.
- 16.—En: Precautions during administration of Infeon by total dose infusion. A circular letter to the medical profession. Fisons Labs. Limited; 1964.
- 17.—HAMSTRA, R.; BLOCK, M.; NEUMANN, M.
Investigación del Infeon intravenoso en Medicina Clínica. Presentado al XI Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología. Sidney (Australia), agosto de 1966.