



Diagnóstico de la deficiencia de hierro: aspectos esenciales

Diagnosis of iron deficiency: essential features

Mariela Forrellat Barrios

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se estima que un tercio de la población mundial es anémica, la mayoría por deficiencia de hierro. La anemia por deficiencia de hierro es la etapa final de un prolongado periodo de balance negativo del mineral. Aunque es raro que esta anemia sea causa de muerte, su impacto sobre la salud es significativo. En los adultos, se asocia con fatiga, síndrome de las piernas inquietas, pica, etc; en los neonatos, con retraso del crecimiento y desarrollo y; en los adolescentes, con disminución del aprendizaje y alteraciones conductuales. No existe una prueba única para diagnosticar la deficiencia de hierro; aunque la disminución de la ferritina sérica o de la saturación de la transferrina, con una capacidad total de fijación de hierro elevada, son elementos sugestivos. Se revisan las características clínicas y de laboratorio de esta entidad.

Palabras clave: deficiencia de hierro, anemia, ferritina sérica, transferrina, hipoferremia

ABSTRACT

It is estimated that one-third of the world's population is anemic, the majority being due to iron deficiency. Iron deficiency anemia is the result of a large negative iron balance period. Iron deficiency anemia rarely causes death, but the impact on human health is significant. In adults, it is associated with fatigue, restless legs syndrome, pica; in neonates, delayed growth and development and, in adolescents, decrements in learning and behavioral abnormalities. No single test is diagnostic of ID unless the serum ferritin is low or the percent transferrin saturation is low with an elevated total iron binding capacity are suggestive. Clinical and laboratory features of the disease are discussed.

Keywords: iron deficiency, anemia, serum ferritin, hypoferremia, transferrin

INTRODUCCIÓN

En la última década del siglo pasado la OMS estimó que más del 30 % de la población mundial es anémica, en su mayoría debido a la deficiencia de hierro (DH)¹⁻³, estimación que se mantiene hasta nuestros días. La **anemia por deficiencia de hierro** (ADH) no es causa de muerte, pero su impacto sobre la salud es significativo pues provoca disminución de la energía, la actividad, la calidad de vida, la función cognitiva y sexual, así como de la productividad laboral³⁻⁶. En los niños, la DH se asocia con retraso del crecimiento y desarrollo, así como disminución

estadísticamente significativa de la función cognitiva, incluidas alteraciones conductuales que persisten hasta 10 años después de corregida la deficiencia⁷.

La ADH se produce cuando se rompe el balance entre el hierro ingerido, sus reservas, necesidades y pérdidas corporales, lo que hace imposible mantener el suministro del mineral para la eritropoyesis. Las demandas de hierro relacionadas con este proceso responden a tres variables: la oxigenación tisular, el recambio eritrocitario y las pérdidas por sangramientos. Las dos primeras generalmente permanecen estables durante la vida adulta, en ausencia de hemorragia, enfermedad o alteración de la actividad física.

En ausencia de hemorragia mayor, la ADH se desarrolla lentamente por un periodo de meses o años. Su corrección puede ser igualmente lenta y depende de la disponibilidad de hierro en la dieta, así como del adecuado funcionamiento gastrointestinal³.

Durante décadas, ha sido posible diagnosticar y tratar la DH a un bajo costo; sin embargo, se mantiene como el trastorno nutricional y la causa más común de anemia en el mundo. La inexplicable paradoja de su alta prevalencia a pesar de la efectividad del tratamiento representa un gran reto para la salud pública³; cuyo enfrentamiento se inicia con el adecuado diagnóstico.

RECONOCIENDO LA ADH

Síntomas y signos

La constelación de signos y síntomas de esta enfermedad son inespecíficos y pueden asociarse con varias condiciones clínicas, por lo que no es raro que pase desapercibida.

Los síntomas más sugestivos de DH incluyen la fatiga generalizada, con frecuencia independiente del grado de anemia, y la ingestión de sustancias no nutritivas como tiza, barro, papel, almidón y otros (pica), comportamiento que es más común en mujeres y niños. Un síntoma muy sugestivo es la pagofagia (comer hielo), que puede guiar a enfermedad gingival. Debido a su cronicidad, la identificación de estos síntomas requiere preguntas específicas y bien orientadas¹.

Los signos de DH incluyen palidez (cuando hay anemia), lengua depapilada, queilosis y defectos en las uñas que incluyen uñas estriadas, coiloniquia y uñas en cuchara¹. Aunque raras, las glositis y la disfagia pueden identificarse en el examen físico³.

En la embarazada la ADH grave se asocia con aumento del riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer e incremento de la mortalidad materna y neonatal⁹.

Además, la DH puede predisponer a las infecciones, precipitar el fallo cardiaco y asociarse con algunas secuelas neurológicas. También se ha descrito pobre desempeño mental, intolerancia al frío, fatiga y disnea asociada al ejercicio. Algunos individuos tienen compulsión a mover sus extremidades inferiores, aun en estado de reposo, lo que se conoce como síndrome de los pies inquietos, que se reconoce como un síntoma reversible de la reducción de los niveles de hierro en el cerebro^{3,8,9}.

La DH es también reconocida por causar disfunción cognitiva. El daño neurológico es particularmente relevante en la infancia, durante el desarrollo cerebral. Se ha planteado que las

alteraciones cognitivas perduran, a pesar de la terapia; es por ello que la ADH debe ser tratada durante la infancia para prevenir los posibles daños cognitivos³.

Como estos síntomas y signos son inespecíficos y frecuentemente no se presentan todos, la sospecha inicial de DH casi siempre proviene del laboratorio con la detección de una anemia, microcítica o normocítica, que induce a realizar una investigación más profunda y definitoria.

Diagnóstico de Laboratorio

En la evaluación de laboratorio se buscan cambios característicos en los parámetros sanguíneos relacionados con la regulación, almacenamiento, transporte y utilización del hierro (Fe). El diagnóstico de laboratorio incluye varias pruebas, cada una de las cuales requiere una adecuada interpretación para ser acertadamente aplicada^{1,9}.

Ante la sospecha de que un paciente tiene una DH se indican una serie de estudios que proveen información importante que debe ser interpretada en el contexto clínico en el cual se encuentran (tabla 1)^{9,10}. La disponibilidad de estudios dependerá del equipamiento e instrumental del laboratorio que genera los resultados.

Tabla 1. Pruebas de Laboratorio para el estudio del perfil férrico

Prueba	Qué representa	Deficiencia de Hierro	Situaciones confusas
Hierro sérico (HS)	Hierro circulante	↓	↓ (inflamación y procesos crónicos)
Transferrina y Capacidad Total	Capacidad de transporte	↑	↓ (inflamación y procesos crónicos)
Saturación de la transferrina (ST)	Sitios de la transferrina ocupados por hierro	↓-↓↓	↓ (inflamación y procesos crónicos)
Zinc protoporfirina	Estado funcional de hierro en la mitocondria	↑	↑ (reticulocitosis)
Receptor soluble de la transferrina (TfR _s)	Masa eritropoyética	↑	Eritropoyesis ineficaz
Ferritina (FS)	Reservas de hierro (indirecto)	↓-↓↓	↑ (inflamación y procesos crónicos)
Hepcidina	Hierro hepático	↓-↓↓	↑ (inflamación y procesos crónicos)

Variables del perfil férrico

El **hierro sérico (HS)** representa el Fe que circula unido a la transferrina (Tf), su proteína transportadora; que está disponible para ser incorporado a la hemoglobina en los eritroblastos en la médula ósea. Los niveles de HS dependen del eficiente reciclaje del mineral por los macrófagos a partir de los eritrocitos senescentes y del Fe absorbido de los alimentos.

En condiciones normales, cada día el 1 % de los eritrocitos maduros son removidos de la circulación por los macrófagos. Si en un individuo promedio, la masa eritrocitaria es alrededor de 2 000 mL y cada mL de eritrocitos contiene cerca de 1 mg de Fe elemental; el recambio diario de hierro (cantidad necesaria para mantener la eritropoyesis para reponer las células perdidas por senescencia) es alrededor de 20 mg. Puesto que solo se absorben 1-2 mg Fe/día, el 90 % del Fe necesario para remplazar las células muertas proviene del reciclaje eritrocitario. Normalmente este es muy eficiente, pero puede cambiar aguda y dramáticamente en presencia de procesos de inflamación o infección¹.

El total de Fe unido a Tf es aproximadamente 3 mg; para sostener una eritropoyesis normal debe recambiarse de 6 a 8 veces al día. En consecuencia, el HS está sujeto a variaciones diurnas normales y a influencias externas que pueden provocar variaciones agudas. Como resultado, un HS disminuido no tiene valor diagnóstico definitorio de DH como variable única, por ello se requieren otras pruebas¹.

La **capacidad total de unión de hierro por la Tf (CT)** es una medida funcional del nivel de Tf circulante. Puesto que la expresión de Tf aumenta en los estados de DH, la CT también se incrementa. Si solo está disponible la concentración de Tf, la CT se puede calcular multiplicando la concentración de Tf por una constante cuyo valor depende de las unidades en que se expresen los resultados de la Tf ($\mu\text{mol/L}$, g/L , mg/dL u otras)^{1,3,11}.

A partir del HS y la CT se calcula el **índice de saturación (IS) o porcentaje de saturación de la Tf (ST)**. En general, se considera que valores menores que el 20 % y, específicamente inferiores al 18 %, sugieren un suministro inadecuado de Fe para la síntesis de Hb y la producción de eritrocitos (*eritropoyesis restringida en hierro*)^{1,9,12}. Una ST muy baja (típicamente menos del 15 %) es característica de una DH pero no es un diagnóstico por sí misma, a menos que la CT esté aumentada.

La **ferritina sérica (FS)** refleja las reservas corporales de Fe bajo condiciones normales. Sin embargo, el nivel de FS puede aumentar en presencia de inflamación, infección o daño hepatocelular, lo que hace difícil su interpretación. Si la inflamación o la infección pueden ser excluidas, los niveles de FS reflejan convenientemente las reservas del mineral¹.

Una ST baja, acompañada de un FS baja ($\leq 15 \text{ ng/mL}$) confirma el diagnóstico de DH y correlaciona específicamente con la ausencia de Fe en la médula ósea^{1,3}. Aunque se ha demostrado que, incluso a niveles mayores de FS (40 ng/L), la eritropoyesis puede estar afectada³. Para fines prácticos, un valor francamente disminuido de FS es indicativo de DH¹.

La DH también provoca el aumento de la liberación del **receptor soluble de la Tf (sTfR)** de los eritroblastos. La relación **sTfR/ FS** se utiliza para detectar la eritropoyesis DH¹³.

El nivel de sTfR es un indicador generalmente subutilizado. La expresión del gen del TfR y otros genes involucrados en el metabolismo del Fe y en las síntesis del hemo, son reguladas en parte por la cantidad de Fe intracelular. En el caso del TfR, la presencia de Fe desestabiliza el mRNA del TfR, lo que impide su traducción. Mientras que, en ausencia del mineral el mRNA se estabiliza y se estimula la traducción¹. En el caso de inflamación o eritropoyesis restringida en Fe, los niveles de TfR no aumentan y su medición resulta útil para distinguir entre la verdadera

DH y las condiciones inflamatorias asociadas con disminución del HS y ST (anemia de la inflamación o de los procesos crónicos)^{14,15}.

La **hepcidina** es el principal regulador de hierro en humanos, su expresión es suprimida por la DH y el aumento de la actividad eritropoyética³. Concentraciones muy bajas de hepcidina se han observado en pacientes con ADH pura o con anemias con elevada actividad eritropoyética^{12,16}. En contraste con la FS, los cambios en las concentraciones de hepcidina son la causa más que el resultado del desorden del metabolismo del mineral¹².

Parámetros eritrocitarios

Los índices eritrocitarios también se alteran en la DH, los eritrocitos se hacen gradualmente microcíticos e hipocrómicos. Estos son cambios relativamente tardíos, en comparación con los cambios en el HS y las reservas del mineral, aunque resultan de gran valor para enfocar el estudio de la anemia¹.

La manifestación de anemia y microcitosis es usualmente algo tardía en relación con la pérdida de las reservas de Fe del organismo. Eventualmente los parámetros eritrocitarios reflejarán los efectos de la DH sobre la eritropoyesis como la combinación del aumento del **índice de distribución eritrocitaria (IDE o RDW)**, con la disminución del **recuento de eritrocitos (RCB)**, la **hemoglobina (Hb)** y el **volumen corpuscular medio (VCM)**. También están disminuidas la **Hb corpuscular media (HCM)** y la **concentración de Hb corpuscular media (CHCM)**^{3,9,17}.

Clínicamente resulta útil detectar tempranamente los cambios en los índices eritrocitarios que reflejan la eritropoyesis restringida en hierro. Un modo de acercamiento sería identificar las células DH recién formadas que son liberadas de la médula como reticulocitos¹².

Evidentemente la DH tiene efectos medibles sobre la eritropoyesis y las células eritroides. Por ello, los parámetros reticulocitarios resultan particularmente útiles, no solo para el diagnóstico sino también en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

El **recuento de reticulocitos (Ret)**, herramienta básica en la evaluación de la respuesta eritropoyética, usualmente se expresa como porcentaje de todas las células rojas o preferiblemente en número absoluto por μL de sangre total. En los casos de anemia, la expresión de los resultados en porcentaje se debe corregir y expresar como **recuento de reticulocitos corregido (RRC)** o **índice reticulocitario (IR)**^{3,17}.

El **Ret**, adecuadamente ajustado para la liberación prematura de las células de la médula, puede utilizarse como un estimado de la tasa de efectividad de producción de la médula comparada con lo normal (definido como **índice de producción reticulocitaria, IPR= 1**). Un IPR mayor que 2 es incompatible con ADH^{1,17}.

La **fracción de reticulocitos inmaduros (FRI)** es un marcador temprano de la eritropoyesis DH en embarazadas, al aumentar sus valores antes que la disminución del VCM y de la hemoglobina. Además, en respuesta al tratamiento adecuado sus valores aumentan mucho antes que el Ret¹⁷.

El **contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHr)** que refleja la disponibilidad de Fe para la síntesis de Hb, resulta un marcador precoz de la eritropoyesis DH, de mayor sensibilidad que las variables clásicas del metabolismo del mineral (HS, CT, ST, FS y TfRs)¹. Algunos equipos automáticos ofrecen la **hemoglobina reticulocitaria equivalente (RET-He)**, variable que desde el punto de vista clínico posee la misma utilidad que el CHr y se expresa en las mismas unidades¹⁸. Sus mayores aplicaciones son en la detección de la depleción férrica y en la evaluación de la disponibilidad de hierro funcional. Así, un CHr disminuido se deriva de la reducción de la producción de Hb y puede ser útil para la pesquisa de la DH en lactantes y niños, en pacientes con fallo renal en régimen de diálisis y tratamiento con eritropoyetina, en la anemia de los procesos crónicos y en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la ADH de forma general¹⁷⁻²².

Consideraciones finales

Tabla 2. Cambios en los marcadores del estado de hierro en la anemia por deficiencia de hierro (ADH), la anemia de los procesos crónicos (APC) y en la combinación de ambas

MARCADOR	ADH	APC	ADH+APC
Hemoglobina	↓	↓	↓
Hierro sérico (HS)	↓	↓	↓
Transferrina y Capacidad Total	↑	↓-Normal	↓-Normal
Saturación de la transferrina (ST)	↓↓	↓	↓
Ferritina (FS)	↓	Normal-↑	↑
Receptor soluble de la transferrina (TfRs)	↑	Normal	Normal-↑
Relación TfRs/log FS	↑↑ (relación: 2)	Normal (relación:1)	↑ (relación: 2)
Citocinas inflamatorias (hepcidina, IL-6, etc.)	Normal	↑	↑

La DH es una enfermedad sistémica que constituye un problema de salud a nivel mundial. El diagnóstico de laboratorio de la DH se basa en la alteración del perfil férrico (HS, ST y FS disminuidos); sin embargo, es importante recordar que en los procesos inflamatorios y crónicos pueden haber alteraciones semejantes a las de la DH (tabla 2), como

consecuencia de su mecanismo fisiopatológico que incluye la interrupción de la utilización del hierro de reserva, el secuestro del hierro circulante y la consecuente hipoferremia. La diferenciación entre la DH pura, la DH funcional y el síndrome de secuestro es esencial para el manejo adecuado del paciente. Las pruebas de laboratorio que se utilizan tienen un valor diagnóstico limitado por lo que deben utilizarse e interpretarse en el contexto del cuadro clínico del paciente^{1,9,10}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):31–8.
2. World Health Organization/UNICEF/UNU. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization;2001.
3. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a011866.doi: 10.1101/cshperspect.a011866
4. Gulmez H, Akin Y, Savas M, Gulum M, Ciftci H, Yalcinkaya S, et al. Impact of iron supplementation on sexual dysfunction of women with iron deficiency anemia in short term: A preliminary study. *J Sex Med* 2014;4:1042–6. doi: 10.1111/jsm.12454.

5. McClung J, Murray-Kolb L. Iron nutrition and premenopausal women: Effects of poor iron status on physical and neuropsychological performance. *Annu Rev Nutr* 2013;33:271–88.
6. Haas J, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of there search to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676S–88S.
7. Congdon E, Westerlund B, Algarin C, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* 2012 Jun;160(6):1227–33. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.011.
8. Silber M, Becker P, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG; Medical Advisory Board of the Willis-Ekbom Disease Foundation. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013 Sep;88(9):977–986. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.016.
9. Camaschela C. Iron Deficiency Anemia. *New Engl J Med.* 2015 May;372(19):1832-43.
10. Fleming MD. Disorders of Iron and Copper Metabolism, the Sideroblastic Anemias, and Lead Toxicity. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look T, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2015.
11. Pérez Surribas D. Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro. *Química Clínica* 2005;24(1) 5-40 Fe
12. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-4761. DOI 10.1182/blood-2010-05-286260.
13. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: The REDSII Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*.2011;52:702–11.
14. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052–7.
15. Cook J, Flowers C, Skikne B. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359–64.
16. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood*. 2011;117(25):e218-e225. DOI 10.1182/blood-2011-02-337907.
17. Hernández Reyes L, Fundora Sarraff T, Andrade Ruiseco M. El conteo automático de reticulocitos: una herramienta de uso diagnóstico, clínico e investigativo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013;31(4):362-71.
18. Piva E, Brugnara C, Chiandett L, Plebani M. Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1369–80.
19. Alonso M. Índices Reticulocitarios: Fracción inmadura de reticulocitos (FIR), Contenido de Hemoglobina de Reticulocitos (CHr). *Hematología* 2013 Ene-Mar;17(1):67-9.
20. Eckhardt A, Freiberg Ma, de la Fuente Jbc, Douthat Wbc, Capra Ra. Utilidad Clínica de la Hemoglobina Reticulocitaria Equivalente en Pacientes en Hemodialis Crónica. *Rev Fac Cienc Med*. 2011;68(2):51-3.
21. Mateos ME, De la Cruz J, López E. Contenido de hemoglobina reticulocitaria para el diagnóstico de la ferropenia. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Aug;71(2):103-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.04.006.



22. Barbosa Torino AB, Pereira Gilberti MF, da Costa E, Freire de Lima GA, Wolf Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(2):77-81.

Recibido: septiembre 22, 2016.

Aceptado: diciembre 12, 2016.

MSc. Mariela Forrellat Barrios. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.

Email: rhematologia@infomed.sld.cu

