

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

# PRÁCTICA

Enero - Febrero 2020

Año MMXX

768

**La anemia ferropénica: un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, especialmente en mujeres**

*Santamaría A, Losa F*



## Revisión

# La anemia ferropénica: un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, especialmente en mujeres

Iron deficiency anemia: an undervalued and underdiagnosed global problem with easy treatment, especially in women

Santamaría A<sup>1</sup>, Losa F<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jefa de Servicio de Hematología de Hospital Universitario Vinalopó y H. U. Torrevieja. Alicante, España

<sup>2</sup> Ginecólogo de la Clínica Sagrada Familia, Barcelona, España

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DE PREVALENCIA

La anemia es un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, sobre todo en poblaciones de riesgo como son las mujeres, los niños y los pacientes ancianos.

La anemia se define como la disminución de hemoglobina en los glóbulos rojos o eritrocitos, encargados de suministrar oxígeno desde los pulmones al resto de los tejidos del organismo. Existen varios tipos de anemia, a la vez que estas pueden tener muchas causas. Pero sin duda, la anemia por falta de hierro es la más frecuente a nivel mundial. Así queda reconocido por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (ver Figura 1).

La anemia ferropénica afecta a más de 200 millones de personas en el mundo. En la mayoría de los casos se debe, entre otras causas, a una falta de soporte dietético adecuado. La padecen más del 40% de los niños, el 30% de las mujeres en edad fértil y el 41% de las

Figura 1. Prevalencia de la anemia ferropénica a nivel global

Grupo poblacional	Prevalencia (%) (media ± DE)	Población afectada (millones) (media ±DE)
Niños- edad preescolar	47,4 ± 0,85	293 ± 5,0
Niños- edad escolar	25,4 ± 2,75	305 ± 33,2
Mujeres en edad fértil	30,2 ± 0,72	468 ± 11,2
Mujeres embarazadas	41,8 ± 0,95	56 ± 1,2
Ancianos (>60 años)	23,9 ± 2,75	164 ± 19,0

Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell.

mujeres embarazadas. Existe una paradoja en los países desarrollados, donde la anemia ferropénica es una de las pandemias más comunes, sobre todo en mujeres o ancianos, debido a determinados hábitos alimenticios, a su presencia en ciertas etapas de la vida de la mujer, como por ejemplo la menstruación, y en algunas enfermedades en el caso de los ancianos.

La anemia se infravalora y a la vez se infradiagnostica, ya que no siempre es fácil llegar a un buen diagnóstico y ofrecer el tratamiento más adecuado para cada caso.

Si hablamos de consecuencias a nivel laboral, la anemia ferropénica es la cuarta causa a nivel global de años vividos con discapacidad y la primera en mujeres, según el Global Burden of Disease study (2016). La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

### CORRESPONDENCIA:

#### Dra. Amparo Santamaría

Jefa de Servicio de Hematología  
Hospital Universitario Vinalopó y H. U.  
Torrevieja. Alicante, España

(SEHH) establece que la prevalencia en España de la anemia ferropénica es mayor en mujeres, concretamente, se presenta en el 20% de las mujeres en edad fértil, el 40% de las gestantes y el 15% de las adolescentes. Además, en el caso de las embarazadas, supone un riesgo tanto para la mujer como para el feto.

## SÍNTOMAS, CAUSAS Y DIAGNÓSTICO

### • Síntomas o signos de alerta de la anemia ferropénica

Los síntomas clínicos pueden ser hematológicos y no hematológicos.

Los **hematológicos** son por la falta de oxígeno, como la fatiga, debilidad, dificultad de concentración o poca productividad en el trabajo.

En cuanto a los **no hematológicos**, a pesar de no conocerse del todo su mecanismo, pueden manifestarse como: piernas inquietas, prurito, caída del cabello, uñas frágiles, aftas en la boca, mayor predisposición a las infecciones, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, insomnio e inapetencia por el consumo de carne, especialmente la carne roja en mujeres.

Es importante conocer que, en el embarazo, la anemia incrementa el riesgo de niños pretérminos y el bajo peso y la mortalidad. del neonato.

### • Causas

Las causas del déficit de hierro son múltiples, entre las cuales se pueden encontrar:

1. Fisiológicas: la infancia, el crecimiento rápido en la adolescencia, las pérdidas menstruales, el embarazo (sobre todo en el segundo y tercer trimestre), los donantes de sangre.
2. Ambientales: la ingesta insuficiente de hierro en la dieta, como las dietas veganas (donde se requiere mayor aporte de hierro) o malnutrición por cualquier otra causa.
3. Patológicas:
  - a. Absorción disminuida: cirugía bariátrica, infección por *Helicobacter pylori*, celiacía, gastritis, enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa, etc.).
  - b. Pérdidas sanguíneas crónicas tanto por el tracto gastrointestinal, incluyendo gastritis erosiva, úlceras, diverticulitis, cáncer, angiodisplasia y hemorroides, como por el tracto genitourinario como menorragia, hemólisis por prótesis mecánicas valvulares dañadas, hemoglobinuria

paroxística nocturna o por hemorragias sistémicas como telangiectasias, esquistosomiasis crónica, etc.

4. Por fármacos: corticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.
5. Genéticos: como IRIDA (trastorno del metabolismo del hierro autosómico recesivo, caracterizado por una anemia por deficiencia de hierro hipocrómica o microcítica que generalmente no responde a la toma oral y responde parcialmente al tratamiento parenteral).
6. Eritropoyesis restringida en hierro: en tratamiento por estimulantes del hierro, las enfermedades crónicas y la enfermedad crónica renal.

### • Diagnóstico de la anemia ferropénica

Las anemias se clasifican en función de la morfología eritrocitaria, y la anemia ferropénica suele presentarse como anemia microcítica, es decir, glóbulos rojos cuyo tamaño es más pequeño de lo normal.

Por tanto, hay que realizar un buen diagnóstico diferencial (ver Figura 2), y además de los signos de alerta, es importante conocer el estado de los biomarcadores férricos y resto de causas de microcitosis. Las causas de la anemia microcítica son varias, y siempre debe realizarse un análisis de laboratorio que junto con criterios de exclusión nos ayuden a llegar a un diagnóstico específico. Es destacable la paradoja de las causas de anemia ferropénica en los países más desarrollados, entre estas causas se encuentran los hábitos dietéticos como las dietas veganas, pero también las metrorragias y el embarazo en mujeres, las angiodisplasias y las asociadas a tratamientos como antiinflamatorios para combatir el dolor en personas mayores.

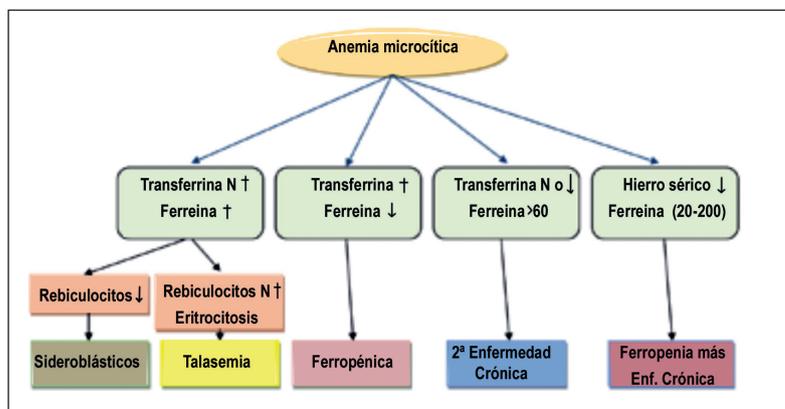


Figura 2. Algoritmo de estudio de la anemia microcítica

También es importante hacer hincapié en que hay anemias macrocíticas o normocíticas que pueden tener un componente de anemia ferropénica. Es crucial en estos casos tener en cuenta que la anemia puede estar enmascarada por otras causas (por ejemplo, un déficit de vitamina B12 o una patología inflamatoria), y por este motivo se debe incluir el patrón o biomarcadores férricos, el cual debe también incluirse cuando en el seguimiento de una anemia no haya mejoría o empeore a pesar de un tratamiento correcto.

Tabla 1. Definición de los diferentes tipos de anemia por ferropenia.	
1. <b>Anemia inflamatoria o por enfermedades crónicas:</b>	anemia multifactorial con aumento de citoquinas, aumento de la regulación de la hepcidina, y hemostasis anormal del hierro.
2. <b>Déficit funcional de hierro:</b>	movilización insuficiente de hierro eritroide en presencia de aumento de requerimientos de hierro como ocurre en los tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis.
3. <b>Deficiencia de hierro:</b>	Niveles bajos de hierro total en el cuerpo, en especial el almacenamiento de hierro, pero preservando el hierro eritroide.
4. <b>Anemia por déficit de hierro o anemia ferropénica:</b>	Niveles bajos de hierro total en el cuerpo con presencia de anemia.
5. <b>Eritropoyesis restringida en Hierro:</b>	un insuficiente aporte férrico para la eritropoyesis a pesar de tener los depósitos de hierro adecuados.
6. <b>IRIDA:</b>	anemia ferropénica por refractariedad al hierro, es decir, anemia que no responde al tratamiento con hierro oral, y en muchos casos por una mutación en el gen Tmprss6 que codifica la proteína serina 6 transmembrana, también conocida como matriptasa-2.

Una vez se ha diagnosticado la anemia como ferropénica es importante conocer las causas de la ferropenia. En la tabla 1 se definen los diferentes tipos de anemia por ferropenia, ya que nos ayudarán a establecer un correcto tratamiento en cada caso.

En la Figura 3 se esquematiza de forma muy simple los diferentes estados en la depleción de hierro al analizar los biomarcadores férricos. En función de la cantidad de hierro, de ferritina sérica, saturación de transferrina, la hemoglobina y la morfología de los eritrocitos podemos diagnosticar en qué estado de la anemia ferropénica

se encuentra el paciente, así como para realizar el seguimiento una vez iniciado el tratamiento.

## TRATAMIENTOS CONVENCIONALES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Es importante incidir en una dieta rica en hierro y, en situaciones específicas, añadir el tratamiento oral o endovenoso.

En cuanto al tratamiento oral, el hierro tiene varios mecanismos de absorción en el intestino, uno a través del enterocito y diferentes enzimas por las que se produce ferritina. Y otro mecanismo por el cual, a través el hepatocito por endocitosis, el hierro entra en el citoplasma y se libera a Fe<sup>2+</sup> por la hemoxigenasa. La **hepcidina** es la enzima más importante en este proceso, ya que controla la absorción y el tránsito celular del hierro a través de su acción sobre la proteína ferroprotina, regulando la absorción en los **tres ejes principales: los niveles de hierro, el grado de la eritropoyesis y la presencia de inflamación**. Aquí reside la importancia de diferenciar bien el diagnóstico y comprobar la efectividad del tratamiento, sobre todo en aquellos casos de enfermedad crónica o refractariedad.

**La administración oral de hierro es efectiva, económica y probablemente la mejor opción en la mayoría de los pacientes estables.**

En el mercado hay muchos preparados, siendo los más comunes las sales ferrosas, con mayor biodisponibilidad que las sales férricas. La dosis recomendable es de 100 a 200 mg de hierro en adultos y en niños de 3-6 mg por kilogramo de peso con preparación líquida. **Se recomienda tomar hierro oral en ayunas y junto con vitamina C, ya que está demostrado que mejora la**

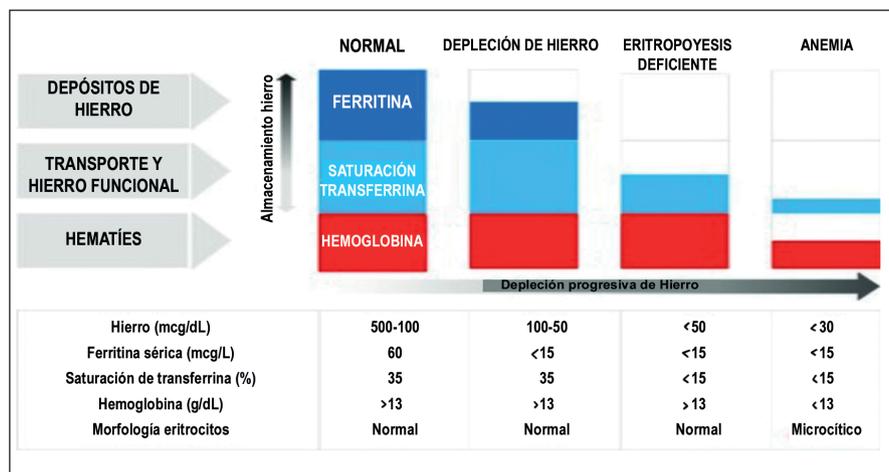


Figura 3. Biomarcadores férricos para el diagnóstico del estado de la anemia ferropénica.

**absorción.** A la vez, evitar inhibidores de la absorción del hierro es fundamental, como lo son el café, té u otros fármacos como antibióticos.

Para saber si el tratamiento está siendo efectivo, se puede medir los niveles de hepcidina, ya que niveles reducidos de esta aseguran una buena absorción y recuperación de los niveles de hemoglobina. Si no se observa mejoría es importante determinarla. **Es crucial que el tratamiento se mantenga entre 3 y 6 meses hasta llenar los depósitos de ferritina.**

El gran inconveniente de la toma del hierro oral convencional son los efectos adversos, ya que conlleva una mala adherencia y por tanto a tener que recurrir en determinadas ocasiones al hierro endovenoso o transfusión. De ahí la necesidad de encontrar formulaciones que disminuyan estos efectos indeseados.

## EFFECTOS SECUNDARIOS DEL HIERRO ORAL CONVENCIONAL

Los efectos secundarios más comunes con la toma del hierro oral convencional son la coloración de los dientes, y a nivel gástrico las náuseas, vómitos, pirosis, sabor metálico que reduce la adherencia al tratamiento... A nivel intestinal aparece diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, incremento del estrés oxidativo y aumento de patógenos por la alteración de la microbiota intestinal, daño tisular, coloración de las heces. También existe la interacción con determinados medicamentos (antibióticos: tetraciclina-quinolonas-cloranfenicol; antiácidos, tiroxina, bifosfonatos) y alimentos (té, café, lácteos).

En el caso de realizar la toma postprandial, se mejora la tolerancia, pero se disminuye la absorción entre un 40-50%. Todo ello supone que haya un 20%-30% de abandonos y por tanto, el fracaso terapéutico.

## NUEVAS TECNOLOGÍAS Y OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA

Gracias a los avances en formulación farmacéutica, actualmente existen nuevas tecnologías que optimizan la absorción y por tanto mejoran el tratamiento en su totalidad. Es el caso de la tecnología liposomal, empleando

liposomas, vehículos de transporte de activos, en este caso, el hierro, para mejorar la absorción y reducir el estrés oxidativo y con ello los efectos adversos. Esto supone una nueva opción terapéutica frente a tratamientos convencionales orales en determinadas situaciones, por ejemplo, cuando exista mala tolerabilidad.

### • El hierro liposomado

El hierro consigue absorberse mejor gracias a que es transportado en liposomas. Un liposoma es una membrana esférica de naturaleza fosfolipídica similar a las membranas celulares del cuerpo humano, por lo que puede fusionarse con ellas y ser absorbido con mayor facilidad por el organismo. En la figura 4 se puede ver de forma esquemática el mecanismo de absorción del hierro liposomado de uno de los productos más recientes del mercado. En este caso, el hierro liposomado se absorbe a través de las células M del intestino (células pertenecientes al sistema inmunológico), es decir, no se absorbe por el enterocito como los hierros convencionales, llegando así directamente al torrente linfático y viajando al hígado. Aquí, el liposoma se fusiona y libera el hierro, almacenándose.

Una de las principales ventajas de este sistema de transporte y liberación es que permite reducir el estrés oxidativo que se genera en los enterocitos por la presencia de hierro, ayudando a proteger la mucosa gastrointestinal y minimizando los efectos adversos, incrementando la absorción del hierro en el intestino, en definitiva, proporcionando una mayor biodisponibilidad y con ello, se mejora la adherencia al tratamiento y se disminuye el fracaso terapéutico.

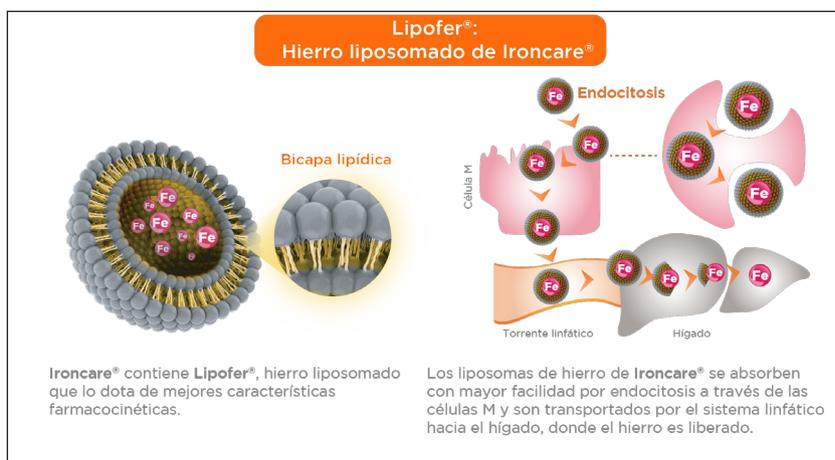


Figura 4. Mecanismo de absorción por vía linfática del hierro liposomado.

• **¿En qué situaciones el hierro liposomado es una buena opción terapéutica?**

El hierro liposomado es una opción óptima en los grupos más vulnerables y en los que hay que poner especial atención, como es el caso de la mujer. En la figura 5 se muestran de forma esquemática las etapas de la vida de la mujer cuya prevalencia en la falta de hierro es mayor: adolescentes, mujeres en edad fértil, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, deportistas y veganas/vegetarianas.



Figura 5. Grupos en los que se requiere suplementación de hierro en la mujer.

Existen situaciones especiales donde el tratamiento puede variar, como en anemia ferropénica refractaria o anemia ferropénica intolerante, en las cuales, en más del 68% se puede emplear un tratamiento con hierro liposomado.

En el embarazo es especialmente importante un buen diagnóstico y tratamiento de la anemia, tanto para la mujer como para el neonato. De ahí que la SEHH haya recomendado en esta población de riesgo, así como en la mujer en edad fértil por las menstruaciones abundantes, y debido a la mala tolerabilidad al sulfato ferroso, que se administre un tratamiento con hierro liposomado (entre otras opciones según la severidad de los casos), y que, además, este tratamiento incluya otros nutrientes, como vitaminas (ver tabla 3).

Es importante hacer hincapié en las consecuencias de la ferropenia en el desarrollo fetal y/o mental en los recién nacidos. Por eso, en este grupo de riesgo es crucial que la absorción de hierro sea adecuada. Y, además, durante el embarazo, no sólo se requiere el hierro para el tratamiento, sino que este tratamiento se optimiza si además existe un aporte de otras vitaminas, así como en otras situaciones de déficit nutricional.

En la tabla 3 se muestra una combinación de ingredientes que, junto con el hierro, en este caso hierro

liposomado, contribuyen a una mejor absorción y a una mejor suplementación, convirtiéndolo en un tratamiento muy completo para las situaciones mencionadas.

• **Evidencia de la efectividad del hierro liposomado, Lipofer®**

Existe una amplia evidencia de la mejora de la absorción del hierro cuando este se utiliza en liposomas. Es el caso del hierro liposomado Lipofer®, con el que se han realizado varios estudios, uno en personas sanas y otro en mujeres con déficit de hierro para observar su biodisponibilidad, efectividad y seguridad en el tratamiento de la anemia ferropénica.

Mientras que en el estudio con personas sanas se comprobó la gran seguridad del tratamiento, en el estudio en mujeres con déficit de hierro o estado ferrodeficitario, estudio randomizado y doble ciego, se incluyeron 122 pacientes con media de edad de 22,2 años en el grupo placebo y de 22,5 en el grupo de hierro liposomado. Los criterios de inclusión, además de no fumadoras, se referían a mujeres que presentaran niveles de almacenamiento de hierro bajo, definido por el nivel de ferritina sérica de <40ng/ml y hemoglobina ≥110 g/l.

Se les trató con 14 mg hierro liposomado (Lipofer®) al día.

Los resultados fueron muy buenos en cuanto al incremento de los biomarcadores hematológicos que implican una mejora en la anemia ferropénica, ya que se vio un incremento de los eritrocitos totales, el hematocrito, Hb, hierro sérico, ferritina sérica, la saturación transferrina,

Tabla 3. Combinación\* de diferentes componentes para mejorar el tratamiento de la anemia ferropénica en situaciones de mayor vulnerabilidad.

Nombre	Descripción	Molécula
<b>PREBIÓTICOS</b> Fructooligosacáridos	Prebióticos que favorecen la absorción y mejoran la tolerabilidad gastrointestinal del hierro	
Vit C	Ayuda a reducir el cansancio y la fatiga y mejora la absorción de hierro	
Vit B9 (ácido fólico)	Ayuda a la formación de células sanguíneas	
Vit B12	Contribuye a la formación normal de glóbulos rojos y a reducir el cansancio y la fatiga	
<b>Esta combinación* de ingredientes junto con el hierro liposomado Lipofer® es característica del producto Ironcare®</b>		

RDW y el volumen corpuscular medio, a la vez que se disminuía el ZnPP y sTfR.

Se observó un pico a las 4 horas de administración, demostrando que una opción de tratamiento oral es el hierro liposomado con un sobre al día (14 mg al día), cuya composición tiene sabor naranja, ya que en un corto periodo de tiempo y con una pequeña cantidad de hierro, el estatus de los biomarcadores mejoraba pacientes con deficiencia de hierro. Por tanto, ya por su efectividad como por su modo de presentación (no cápsulas y mejor sabor) hace que deba ser considerado un suplemento en la prevención de esta deficiencia de hierro en grupos de riesgo, como mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas, etc.

## CONCLUSIONES

La anemia ferropénica es una pandemia mundial con fácil tratamiento, pero que está infradiagnosticada e infratratada. Existen tratamientos que se emplean de forma convencional pero que por sus mecanismos de acción producen efectos adversos que conllevan una menor adherencia y en definitiva un fracaso terapéutico.

En la actualidad, gracias a las nuevas tecnologías de encapsulación de activos, como los liposomas, disponemos del hierro liposomado, que se absorbe mejor y que, si se combina con otros componentes como prebióticos que ayudan a equilibrar la microbiota intestinal y otras vitaminas que contribuyen a la formación de glóbulos rojos, además de la vitamina C, optimizan el tratamiento oral. Todo ello hace que sea una buena opción terapéutica en mujeres en edad fértil, por las menstruaciones abundantes, y también en la mujer embarazada, por la mala tolerabilidad al sulfato ferroso, además de en anemias refractarias o pacientes intolerantes a los otros tratamientos orales, y en pacientes especialmente vulnerables.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blanco-Rojo, R., Pérez-Granados, A., Toxqui, L., González-Vizcayno, C., Delgado, M., & Vaquero, M. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr.* 2011;105(11):1652-9.
- Lelic M, Bogdanovic G, Ramic S, Brkicevic E. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns. *Med Arch.* 2014 Jun;68(3):184-7.
- Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *NEJM* 2015, 372(19), 1832–1843.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016, 27;387907-16.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017 16;390(10100):1211-1259.
- Achebe MM, Gafer-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood* 2017 Feb 23;129(8):940-949.
- Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 ;40:55-67.
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) “El 20% de las mujeres en edad fértil, el 40% de las gestantes y el 15% de los adolescentes tienen anemia ferropénica en España” Nota de prensa, 31 Julio 2018.
- S.Payan. A.Remacha . Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Documento SEHH 2018.



# IRONCARE

Complemento alimenticio a base de:  
**Hierro liposomado Lipofer®**

**LA TRIPLE MEJORA EN LA SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO<sup>1,2</sup>**



- Mejor Absorción
- Mejor Tolerabilidad
- Mejor Biodisponibilidad

Aporte diario (por sobre)	
Contenido de hierro liposomado	100 mg (100% VDN*)
Ascorbato	50 mg (100% VDN*)
Fructooligosacáridos	14 mg (100% VDN*)
Ácido fólico	0,200 mg (100% VDN*)
Vitamina B12	2,5 mg (100% VDN*)

**Modo de empleo:**  
Tomar 1 sobre al día, directamente o directamente en la boca.

**Ingredientes:** ascorbato, fructooligosacáridos, Lipofer® (hierro liposomado), ácido ascórbico, sabor natural tipo de naranja, ácido polifeniloxipropileno (ácido liposo), carboximetilcelulosa (C4).

**SIN GLUTEN SIN LACTOSA**

No tiene ni contiene transgénicos. Los complementos alimenticios no deben utilizarse como sustituto de una dieta equilibrada. Se recomienda consultar al médico antes de utilizarlos. Evitar el uso prolongado. Evitar el uso en niños y adolescentes. Se recomienda consultar al médico antes de utilizarlos. Se recomienda consultar al médico antes de utilizarlos.



**POSOLÓGÍA**

Disolver directamente en la boca

**1 sobre diario**



**SIN GLUTEN SIN LACTOSA**



**SABOR A NARANJA**

#### Bibliografía

1-Moretti D, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood, 2015 126:1981-1989; 2- Navas-Carretero, S, et al. A comparative study of iron bioavailability from cocoa supplemented with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate in rats. Ann Nutr Metab, 2007;51(3):204-7.

