

¿Cómo interpretar los estudios del hierro?

Análisis de algunas situaciones en las que los estudios de ferritina y hierro podrían ser útiles y cómo evitar las trampas comunes de su interpretación

Autor: Alison U Kelly, Stephen T McSorley, Prinesh Patel *BMJ* 2017;357:j2513

Página 1

Presentación de un caso

Una mujer de 63 años visita a su médico con el antecedente de 3 meses de fatiga y dolores articulares generalizados. Su historial médico es poco significativo y no reporta ningún estrés, infección o pérdida de peso recientes. No hay anomalías en el examen clínico. La hemoglobina, la creatinina y los electrolitos, enzimas hepáticas, glucemia, marcadores inflamatorios y pruebas de la función tiroidea son normales. Se solicitaron además, ferritina, hierro, transferrina y saturación de transferrina.

► ¿Cuáles son las investigaciones siguientes?

En este caso, el médico solicitó estudios de hierro para descartar la posibilidad de sobrecarga de hierro y detectar la hemocromatosis. Los estudios de hierro también se indican comúnmente en la práctica clínica para investigar la deficiencia de hierro, o para controlar la respuesta al tratamiento como figura en el siguiente cuadro.

Indicaciones sugeridas para los estudios de hierro

Investigación de:

⇒ *Sobrecarga de hierro* (hemocromatosis).

- En etapas tempranas puede ser asintomática o presentarse con síntomas vagos como fatiga, debilidad o artralgias generalizadas.
- Las manifestaciones posteriores podrían ser la alteración de las enzimas hepáticas, cirrosis, disfunción eréctil, artritis o cardiomiopatía.
- Sospecha de sobredosis de hierro/toxicidad.

⇒ *Deficiencia de hierro*

- Investigar la etiología de la hemoglobina baja
- Síntomas de anemia (letargo, disnea, palpitaciones, palidez, cefalea, glositis atrófica, queilosis angular. Sospecha de sangrado evidente u oculto en varones y en mujeres post menopáusicas (úlceras pépticas)
- Menorragia
- Malabsorción de hierro—por ej., investigación de pérdida de peso no intencional o diarrea crónica, o secundaria a condiciones existentes como la enfermedad celíaca.
- Anemia en el embarazo (aumento de la demanda de hierro).
- Investigación por bajo crecimiento infantil-
- Distinción de las reservas bajas de hierro de la deficiencia funcional de hierro, por ej., en la enfermedad renal crónica,

⇒ *Respuesta al tratamiento médico*

- Monitoreo de los pacientes que requieren transfusiones o venesecciones repetidas.
- Seguimiento de la respuesta a los quelantes de hierro.
- Evaluación de la respuesta a la terapia con hierro

El hierro es esencial para la captación del oxígeno y su liberación en los tejidos, la utilización del oxígeno por las células musculares y la producción de energía mitocondrial

Las pruebas convencionales de laboratorio sobre el estado del hierro suelen denominarse "estudios de hierro". Estos incluyen pruebas de ferritina sérica, hierro, transferrina o capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y, saturación de transferrina. El hierro es un componente clave de la hemoglobina en los glóbulos rojos, la mioglobina lo es en el músculo y en muchas metaloproteínas y enzimas.

El hierro es esencial para la captación del oxígeno y su liberación en los tejidos, la utilización del oxígeno por las células musculares y la producción de energía mitocondrial. El cuerpo masculino adulto contiene 3-5 g de hierro. Menos del 0,1% de las reservas totales del hierro corporal circulan en el plasma. El Fe^{3+} de la dieta se reduce a Fe^{2+} y es transportado por el enterocito por el transportador de metales divalentes DMT1. El hierro es exportado a través de la membrana basolateral de la proteína ferroportina 1 exportadora de hierro o almacenado como ferritina.

El hierro ligado a la transferrina se une al receptor 1 al de la transferrina (TFR1) y es tomado por la célula vía la endocitosis mediada por receptores. La expresión de TFR1 está regulada localmente por las demandas celulares de hierro, a través de la unión de las proteínas reguladoras del hierro. Los eritrocitos viejos o dañados son removidos de la circulación por los macrófagos esplénicos.

El hierro se elimina del hem por la hemoxigenasa 1 y es almacenado como ferritina o liberado a la circulación. La regulación de la liberación del hierro a nivel sistémico está regulada por la hormona peptídica hepcidina (producida predominantemente por los hepatocitos) y tiene un efecto inhibitor sobre la liberación de hierro de las células y la absorción de hierro de la dieta. La expresión está controlada por vías de señalización complejas.

► ¿Qué se incluye en los estudios de hierro?

◆ **Ferritina**—es la forma de almacenamiento intracelular del hierro. Una cantidad muy pequeña se encuentra en el suero. En la inflamación, la enfermedad hepática y las enfermedades malignas, los niveles de ferritina pueden aumentar porque en estos pacientes la ferritina puede aparecer falsamente elevada o normal, cuando en realidad las reservas son bajas.

◆ **Hierro sérico**—se refiere a los iones férricos (Fe^{3+}) unidos a la transferrina sérica. La concentración sérica de hierro es muy variable y está afectada por la ingesta dietética de hierro, la inflamación y la infección.

◆ **Transferrina**— es la principal proteína de transporte del hierro en el plasma. Aumenta en la deficiencia de hierro para maximizar la utilización del hierro disponible. La TIBC es una prueba alternativa a la transferrina; refleja la disponibilidad de sitios de unión al hierro en la transferrina. Los valores aumentan en la deficiencia de hierro y disminuyen en la sobrecarga de hierro. Algunos laboratorios miden el hierro insaturado (UIBC) y calculan la TIBC agregando del hierro sérico al UIBC.

◆ **Saturación de transferrina**—se calcula a partir del hierro sérico y las mediciones de la TIBC o la transferrina. Típicamente, la transferrina está 30% saturada con hierro. La saturación de transferrina aumenta en la sobrecarga de hierro y cae en la deficiencia de hierro, pero no refleja cuantitativamente el aumento del hierro sérico debido a que la ingesta dietética de hierro puede provocar un aumento de la saturación de la transferrina.

Lo que se necesita saber

- La sobrecarga de hierro típicamente produce una ferritina y saturación de transferrina elevadas.
- La deficiencia de hierro se evalúa mejor utilizando la ferritina sérica, que es baja en ausencia de inflamación.
- Los niveles de ferritina pueden elevarse por procesos inflamatorios y puede enmascarar la deficiencia de hierro.

► Interpretación

La interpretación de los estudios de hierro puede ser difícil debido a las dificultades enumeradas anteriormente que afectan a casi todos los marcadores del estado del hierro. Sin embargo, los estudios de hierro desempeñan un papel importante en la evaluación clínica. Aunque si bien los intervalos de referencia se citan, pueden variar según el laboratorio y deben ser confirmados localmente.

► Sobrecarga de hierro

Las pruebas de sobrecarga de hierro (aumento de las reservas totales de hierro corporal con o sin disfunción orgánica) pueden estar causadas por ciertas características como las enumeradas en el cuadro precedente. La sobrecarga primaria de hierro incluye: mutaciones heredadas en los genes reguladores del hierro (causando síndromes de sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis). La sobrecarga secundaria de hierro se asocia con otras condiciones, como se puede ver en el siguiente cuadro.

Causas de sobrecarga de hierro

Primaria

- Mutaciones heredadas en los genes reguladores de hierro (por ej., hemocromatosis)

Secundarias a otras condiciones/factores iatrogénicos

- Transfusión sanguínea repetida (por ej., beta talasemia, anemia de células falciformes).
- Anemias por carga de hierro (por ej., beta talasemia, anemias sideroblásticas, anemia hemolítica crónica, anemia aplásica).
- Hierro y suplementos que contienen hierro (enteral y parenteral).
- Porfiria cutánea tarda (acumulación hepática de hierro)

La **hemocromatosis** hereditaria (una enfermedad genética autosómica recesiva causada por la mutación del gen HFE) es la causa heredada común de la sobrecarga de hierro. El polimorfismo homocigota de C282Y afecta a 1 de cada 200 personas descendientes de europeos del norte y representa más del 80% de los casos reconocidos. La penetración clínica varía ampliamente (1%-28% de los homocigotas C282Y en estudios poblacionales).

En un grupo no seleccionado de la población, la ferritina sérica aumentó (>200 µg/l en mujeres premenopáusicas >300 µg/l para los hombres y las mujeres posmenopáusicas) y la saturación de transferrina fue hallada en más del 50% de los homocigotas C282Y, con una sensibilidad del 90% en los hombres y 75% en las mujeres.

Las técnicas especializadas para evaluar la **sobrecarga de hierro** incluyen la biopsia hepática, la resonancia magnética y la susceptometría mediante el dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID, siglas en inglés), un método no invasivo que mide la cantidad de magnetización in vivo causada por el hierro hepático.

Las indicaciones para estas pruebas pueden incluir la hiperferritinemia marcada (>1.000 µg/l) o la evaluación adicional cuando el diagnóstico de sobrecarga de hierro despierta dudas. Estos métodos no están ampliamente disponibles y son generalmente solicitados por los especialistas.

► **Consejos sobre solicitudes e interpretación**

- ◆ Solicitar conjuntamente la ferritina sérica y la saturación de transferrina para evaluar la sobrecarga de hierro, junto con la hemoglobina para identificar la anemia y apoyar las decisiones terapéuticas (por ej., la sangría).
- ◆ Si la única anomalía bioquímica hallada es la saturación de transferrina elevada o el resultado está en el límite, se debe repetir la prueba en ayunas para eliminar un aumento causado por el hierro de la dieta.
- ◆ Si la saturación de transferrina está persistentemente elevada, se puede hacer el análisis de los genes HFE, con asesoramiento previo a la prueba.
- ◆ En los homocigotas C282Y, la saturación de transferrina es el primer parámetro bioquímico en subir. La ferritina sérica puede ser normal en las primeras etapas de la enfermedad, pero posteriormente, los pacientes desarrollan sobrecarga de hierro clínicamente significativa (disfunción orgánica con o sin síntomas). En las guías de los establecimientos se ha propuesto el monitoreo anual de la ferritina sérica. Si se desarrolla hiperferritinemia o la ferritina asciende progresivamente y en el establecimiento se carece de protocolos locales definidos, considerar la derivación del paciente para continuar la evaluación.
- ◆ La ingestión de hierro terapéutico (incluyendo el hierro que contienen los multivitamínicos) puede elevar la saturación de transferrina a niveles que alcanzan el 100%, y en base a su experiencia clínica, los autores recomiendan esperar 4 semanas después del cese del tratamiento, antes de solicitar hierro sérico, la transferrina/TIBC, y la saturación de transferrina.
- ◆ EL contenido elevado de hierro, transferrina, saturación de transferrina y ferritina puede verse en la lesión hepática aguda debido a la fuga de los contenidos intracelulares, y puede dar la impresión incorrecta de sobrecarga de hierro.

► **Investigando la deficiencia de hierro**

⋮ *La ferritina sérica baja (<15 µg/l) proporciona evidencia absoluta de deficiencia de hierro*

Definiciones de la deficiencia de hierro de la Organización Mundial de la Salud (2001)

- Ferritina <15 µg/l
- Saturación de transferrina <16%
- Aumento de la hemoglobina de 1 g/dl después de 2 meses de suplementación con hierro (los valores varían según la etnia y el embarazo)
- La anemia se define si hay hemoglobina <120 g/l en mujeres y es <130 g/l en los hombres (≥15 años de edad).

La ferritina sérica baja (<15 µg/l) proporciona evidencia absoluta de deficiencia de hierro.

La deficiencia de hierro puede resultar de:

1. ingesta inadecuada de hierro
2. absorción inadecuada
3. pérdida de hierro por sangrado, ya sea evidente u oculto una combinación de ambas.

La prevalencia varía según la región y a menudo baja utilizando la anemia como indicador indirecto.

Una cuarta forma de deficiencia de hierro es la **funcional**. En estos pacientes hay suficientes reservas de hierro pero no se utilizan adecuadamente. La deficiencia funcional de hierro puede ocurrir en pacientes con enfermedades infecciosas crónicas, inflamatorias o malignas. Las citocinas inflamatorias aumentan la síntesis de la proteína hepcidina reguladora del hierro.

La **hepcidina** disminuye la absorción del hierro del tracto gastrointestinal e impide la movilización del hierro de los macrófagos y los hepatocitos. Por ejemplo, en ciertos pacientes, como aquellos con enfermedad renal crónica, la ferritina por debajo de los valores de referencia indica el almacenamiento deficiente de hierro; Sin embargo, los valores normales o elevados no pueden excluir la deficiencia funcional de hierro. Un estudio retrospectivo con resultados de más de 20.000 pacientes halló que en los pacientes con proteína C reactiva >10 mg/l, la ferritina sérica aumenta y la transferrina y el hierro séricos disminuyen.

El diagnóstico de **deficiencia funcional** de hierro en pacientes con una condición inflamatoria puede ser útil para guiar las Investigaciones y el tratamiento (por ej., suplementos de hierro), particularmente cuando el paciente tiene anemia sintomática o se sospecha una pérdida de sangre oculta. Sin embargo, esto es problemático pues no existe un marcador bioquímico único confiable y ampliamente disponible de la deficiencia funcional de hierro. El British Committee for Standards in Haematology recomienda la determinación del porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (% HRC) como la mejor variable establecida para el diagnóstico de deficiencia de hierro funcional.

Para el diagnóstico de deficiencia de hierro por **enfermedad renal** se recomienda el %HRC (>6%) siempre que la muestra pueda ser procesada dentro de las 6 horas. Sin embargo, esto podría estar impedido por la disponibilidad de los servicios del laboratorio. Una alternativa es el contenido de hemoglobina de los reticulocitos (<29 pg).

Como marcadores de la deficiencia funcional de hierro se han propuesto la **protoporfirina de zinc** de los eritrocitos, el receptor de transferrina soluble y la relación receptor de transferrina soluble/log ferritina pero no están ampliamente disponibles y el receptor de transferrina soluble está sujeto a dificultades con la estandarización entre laboratorios. Son de uso limitado para el clínico general. La medición de la hepcidina como herramienta de diagnóstico está restringida a la investigación actual. No obstante, la armonización de los ensayos y la validación en el contexto clínico están en curso.

Puntos importantes a tener en cuenta al interpretar los estudios de h en el contexto de la deficiencia de hierro

- ◆ Es mejor investigar la sospecha de anemia por deficiencia de hierro utilizando ferritina sérica. La deficiencia de hierro se confirma por un nivel de ferritina por debajo del intervalo de referencia.
- ◆ El hierro sérico bajo no puede interpretarse aisladamente porque puede estar presente en la infección, la inflamación y la malignidad así como la deficiencia de hierro. Si la ferritina sérica es normal o elevada y la saturación de transferrina está por debajo de su respectivo valor de referencia se recomienda medir la proteína C reactiva.
- ◆ La saturación de transferrina <16% es poco específica, ya que el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y las enfermedades crónicas dan lugar a una saturación de transferrina baja sin deficiencia de hierro.
- ◆ En general, se debe evitar hacer estudios de hierro en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria o cuando la proteína C reactiva es >10 mg/l. Para los pacientes con condiciones inflamatorias crónicas, la interpretación debe hacerse con cautela y discutir los resultados con el especialista tratante de la condición, o con hematología si hay dudas.

► Seguimiento de la respuesta al tratamiento

Comúnmente, las determinaciones seriadas de ferritina sérica se solicitan para monitorear el estado del hierro en pacientes que están recibiendo intervenciones para tratar la deficiencia de hierro o prevenir la sobrecarga —por ejemplo, sangría o quelación de hierro. La medición del hierro elegida depende de la situación clínica.

Se recomienda monitorear la ferritina en aquellos pacientes con hemocromatosis sometidos a sangría para disminuir el hierro hasta que la ferritina sea <50 µg/l, para posteriormente mantener su valor entre 50 y 100 µg/l. Los estudios de hierro permiten guiar el tratamiento con hierro intravenoso.

En la enfermedad renal crónica, la concentración sérica de ferritina <100 µg/l en pacientes no dializados o <200 µg/l en pacientes en hemodiálisis crónica se asocia con una probabilidad elevada de deficiencia de hierro y una respuesta potencialmente buena al tratamiento con hierro intravenoso. La respuesta a la terapia oral con hierro en la anemia

ferropénica por lo general se puede confirmar mediante el seguimiento del aumento de la hemoglobina, y no es rutinariamente necesario volver a verificar los estudios de hierro.

► Resultado en la paciente presentada

Los resultados en la paciente mostraron ferritina 682 µg/l (rango normal 15-200), hierro 34 nmol/l (10-30), transferrina 2,0 mg/l (2-3,5) y saturación de transferrina 68% (25-45), valores que se observan en la sobrecarga de hierro. Después de discutir las pruebas genéticas, la paciente dio su consentimiento para el análisis de genes HFE. Se halló la mutación homocigótica C282Y, confirmando el diagnóstico de enfermedad hereditaria hemocromatosis. Fue remitida a un especialista para la evaluación y el tratamiento mediante sangrías.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Marta Papponetti

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

- 1 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;357:3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001 pmid: 20471131.
- 2 Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;357:907-16. doi:10.1016/S0140-6736(15)60865-0 pmid:26314490.
- 3 Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport. *Biofactors* 2014;357:206-14. doi:10.1002/biof.1148 pmid:24132807.
- 4 Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011;357:453-8. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.010 pmid: 21354228.
- 5 Fairbanks VF. Laboratory testing for iron status. *Hosp Pract (Off Ed)* 1991;357(Suppl 3):17-24. doi:10.1080/21548331.1991.11704280 pmid:2010484.
- 6 Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. *BMJ* 2015;357:h3692. doi:10.1136/bmj.h3692 pmid:26239322.
- 7 Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016;357:706-16. doi:10.1016/S0140-6736(15)01315-X pmid:26975792.
- 8 Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;357:1108-15. doi:10.1080/003655201750422747 pmid:11589387.
- 9 WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. 2001 WHO/NHD/01.3.
- 10 Worwood M. Ferritin in human tissues and serum. *Clin Haematol* 1982;357:275-307. pmid: 6176386.
- 11 Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;357:639-48. doi:10.1111/bjh.12311 pmid:23573815.
- 12 Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;357:4754-61. doi:10.1182/blood-2010-05-286260 pmid:20826717.
- 13 McSorley ST, Jones I, McMillan DC, Talwar D. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status. *Transl Res* 2016;357:119-26. doi:10.1016/j.trsl.2016.05.004 pmid:27337525.
- 14 National Institute for Health and Care Excellence.() Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE Guideline (NG8). 2015.
- 15 Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Ann Gastroenterol* 2013;357:104-13. pmid:24714874.

Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

