

Complicaciones con el tratamiento de hierro-dextrán endovenoso. Algunos criterios para su profilaxis

RAÚL AMBRIZ,
SERGIO J. LOERA,
AGUSTÍN AVILÉS,
ARMANDO SINCO y
JAVIER PIZZUTO *

En 116 pacientes bajo tratamiento con hierro-dextrán endovenoso se evaluaron la frecuencia y las características de las complicaciones de este tratamiento. Cincuenta y tres casos (46%) exhibieron diversas reacciones: leves en 33 y graves en 13 por ciento de los casos. La reacción más común fueron artralgias y hubo complicaciones potencialmente peligrosas, en particular infecciosas, anafilácticas, un cuadro de colicistitis aguda y otro sugestivo de agravamiento de hipertensión intracraneana benigna.

CLAVES: Hierro-dextrán, complicaciones médicas.

Recibido: 2 de julio de 1982.

Aceptado: 1º de junio de 1983.

* Académico numerario.

Todos los autores. Servicio de Hematología. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Para el tratamiento de la anemia ferropénica habitualmente se usa hierro por la vía bucal. Cuando no es posible utilizarlo por la vía bucal se puede administrar intramuscular o intravenoso.^{1,2} Una de las preparaciones más utilizadas para esta última forma de tratamiento es el hierro-dextrán. Es importante que con el hierro-dextrán se han informado diversas complicaciones,¹⁻⁵ de las cuales las anafilácticas se consideran como las de mayor importancia. El tratamiento con hierro por vía bucal, intramuscular o endovenosa, también se ha asociado raramente con la aparición de procesos infecciosos,^{2,4,5} lo que parece tener especial inte-

rés cuando el hierro-dextrán se usa a dosis elevadas por vía endovenosa.

El motivo de este trabajo es informar las complicaciones observadas con el tratamiento de hierro-dextrán endovenoso en el estudio prospectivo de 116 pacientes con anemia ferropénica y sobre todo, establecer criterios para la profilaxis de tales complicaciones.

Material y métodos

En el Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional durante el lapso de agosto de 1979 a noviembre de 1981, se incluyeron 116 pacientes en este estudio, 101 (87%) fueron del sexo femenino y 15 (13%) del masculino; la edad varió de 19 a 82 años, con promedio aritmético de 42.

En estos pacientes los valores hematológicos iniciales promedio fueron: 88 ± 30 g/l de hemoglobina, 0.30 ± 0.07 /l del hematócrito, 28.9 ± 3 por ciento de concentración media de hemoglobina globular, 66 ± 7 fl para el volumen globular medio eritrocítico, 6.1 ± 6 por ciento de saturación del hierro de la transferrina, 150 a 5,000 μ g/l de vitamina B₁₂ sérica (normal 150 a 1,500 μ g/l), 26.6 ± 9 μ g/l de ácido fólico sérico (normal 5 a 25 μ g/l).^{6,7}

Como se muestra en el cuadro 1, la etiología de la anemia ferropénica en la mayoría de estos pacientes estuvo asociada al sangrado de origen genital o del tubo digestivo y con una dieta deficiente.

Cuadro 1. Etiología de la anemia ferropénica en 116 pacientes.

	Núm. de casos
Sangrado	
Metrorragia	53
Hemorroides	18
Úlcera péptica	9
Gastritis y duodenitis	12
Colitis ulcerativa crónica inespecífica	3
Endometriosis rectal	1
Epistaxis recurrente	2
Púrpura trombocitopénica idiopática	1
Telangiectasia hemorrágica	1
Otras	
Dieta deficiente	8
Multiparidad	6
Gastrectomía	1
No determinada	1
Asociada	
Dieta deficiente	46

Estos pacientes recibieron tratamiento con hierro-dextrán (Imferón), en presentación de ampollitas con 100 mg. La dosis total requerida para cada caso en particular fue calculada por medio de una fórmula convencional.⁸ En cada una de las aplicaciones de hierro-dextrán fue diluido en 1 000 ml de solución glucosada al 5 por ciento o de cloruro de sodio al 0.9 por ciento. La solución con hierro-dextrán fue administrada por vía endovenosa durante cuatro horas y por cada aplicación, la dosis máxima de hierro fue de 600 mg por metro cuadrado de superficie corporal. La aplicación de la solución con hierro-dextrán se llevó al cabo cada semana, hasta que en cada caso se completó la dosis total. Después de la primera aplicación del hierro endovenoso, ningún paciente recibió otro medicamento y en todos los casos, una semana después de la primera aplicación se dio por vía bucal ácido fólico.

Las complicaciones se evaluaron durante el transcurso de 30 días después de iniciado este tratamiento. Las infecciones se identificaron por el estudio clínico y por diversos cultivos, los cuales se efectuaron a cada paciente antes y después de la aplicación del hierro. Los cultivos fueron tomados de aquellos sitios con evidencia de infección o en forma rutinaria de la faringe, el urocultivo, el coprocultivo y el cultivo cervicovaginal.

Resultados

Se efectuaron 220 aplicaciones de hierro-dextrán endovenoso. Cincuenta y cinco (46%) de los 116 pacientes así tratados presentaron complicaciones, con manifestaciones clínicas. Como se muestra en los cuadros 2 y 3, de las reacciones clínicas 14 por ciento fueron graves y 33 por ciento leves.

Fue de llamar la atención (cuadros 2 y 3) que con la ferroterapia se asociaron diversos procesos infecciosos, de los cuales en siete casos hubo toda la evidencia por sus manifestaciones clínicas. Tres de estos siete casos fueron de particular importancia: el de la paciente que tuvo una endometritis, en quien previo a la aplicación del hierro endovenoso había crecido *Escherichia coli* y *Proteus vulgaris* en el cultivo cervico-vaginal; el segundo correspondió a una intensa estomatitis piógena que ocurrió en una paciente con ocupación en el manejo de excretas y el tercero a una artritis séptica de rodilla.

En relación a los cultivos, de aquellos tomados antes de la aplicación del hierro endovenoso hubo diez casos con infección urinaria subclínica, mismos que recibieron tratamiento con antibióticos. A pesar de esto último, después de la aplicación del hierro la infección urinaria subclínica persistió en tres de los pacientes mencionados. Finalmente, después de la ferroterapia se documentó el desarrollo de diversas bacterias en 17 (15%) de los 116 pacientes (cuadro 3).

De otras complicaciones graves (cuadro 2), tres también se relacionaron directamente con la aplicación del hierro endovenoso. Un cuadro de cole-

Cuadro 2. Reacciones agudas relacionadas con el tratamiento con hierro-dextrán endovenoso en 116 pacientes.

Tipo de reacción	Núm. total de casos	Intensidad de la reacción	
		Grave	Leve
Infeción	7		
Endometritis*		1	
Estomatitis*		1	
Artritis séptica*		1	
Pielonefritis		1	
Bronquitis		2	
Enteritis*		1	
Colecistitis*	1**	1**	
Encefalopatía	1	1	
Anafilaxia*	2	2	
Eritema nodoso*	1**	1**	
Urticaria	4		4
Adenopatías	1		1
Flebitis	2		2
Fiebre	5***		5***
Cefalea	15***		15***
Artralgias y mialgias	31****	8†	23‡
Total:	53(46%)	15(13%)	38(33%)

* Se acompañó de artralgias. ** Ocurrió en el mismo paciente. *** En cuatro casos se asociaron fiebre, cefalea y artralgias. **** En 19 casos como reacción única. † Reacción aislada en 4 casos. ‡ Reacción única en 15 casos.

Cuadro 3. Resultado de los cultivos en 220 aplicaciones de hierro-dextrán endovenoso (Fe IV), a 116 pacientes con anemia ferropénica.

	Antes del Fe IV		Después del Fe IV		Infección clínica	Núm. casos
	Negativos	Positivos	Negativos	Positivos		
Faringe	101	1* (<i>S. aureus</i>)	150	5*** (<i>S. aureus</i>)	Estomatitis	1
Orina	64	10* (<i>E. coli</i>)	136	15**** (12 <i>E. coli</i>) (3 <i>P. vulgaris</i>)†	Pielonefritis	1
Cervicovaginal	48	12** (11 <i>E. coli</i>) (1 <i>P. vulgaris</i>)	14	6‡ (<i>E. coli</i>)	Endometritis	1
Heces	64	0	138	0		
Total	277	23	438	26		
Total de casos con cultivos positivos		22*, **		17		

* Todos los casos fueron tratados antes de aplicar el Fe IV. ** Todos recibieron tratamiento antes de aplicar el Fe IV, excepto el caso con *E. coli* y *P. vulgaris*, que no recibió tratamiento y después del Fe IV desarrolló la endometritis. *** Dos cultivos del mismo caso que desarrolló la estomatitis. **** Tres casos fueron recurrencias con *E. coli*. † En dos casos se asociaron *P. vulgaris* con *E. coli*. ‡ Todos estos casos están incluidos con los de *E. coli* en orina.

cistitis aguda y otro de eritema nodoso aparecieron con distintas aplicaciones de hierro en una paciente que sufre de hepatitis crónica activa y el tercero fue un cuadro de agravamiento de la hipertensión intracraneana benigna del paciente anémico.⁹ Esta última reacción se presentó inmediatamente después de aplicada la feroterapia endovenosa y se caracterizó por cefalea intensa, que estuvo acompañada de disminución de la agudeza visual en forma bilateral, de pérdida de la visión central en el ojo izquierdo, vómitos en proyectil, papiledema bilateral y estudio de líquido cefalorraquídeo con una presión de 210 mm de agua, con aumento en las proteínas. El cuadro clínico antes descrito remitió paulatinamente hasta desaparecer en 24 horas. Una valoración exhaustiva de la paciente con diversos estudios clínicos, de laboratorio y gabinete (incluido el de tomografía craneal computada) no demostró lesión intracraneana.

Como se muestra en el cuadro 2, después de la feroterapia la reacción observada con más frecuencia correspondió a las artralgias, que ocurrieron en 31 (27%) de los 116 casos. En ocho de estos 31 pacientes, las artralgias fueron reacciones graves, por acompañarse de intensa incapacidad funcional durante cerca de 24 hs que después desapareció por completo.

La presentación de las complicaciones antes mencionadas se pudo relacionar directamente con la aplicación de hierro-dextrán endovenoso gracias al estrecho seguimiento clínico. Las infecciones y otras reacciones que se incluyen en el cuadro 2 ocurrieron dentro de las primeras 48 horas después de haber aplicado el hierro-dextrán. Los cuadros de anafilaxia aparecieron durante la infusión de los primeros mililitros.

No se encontró ninguna relación entre la aparición de las complicaciones después de la feroterapia endovenosa con la edad de los pacientes, el tipo de solución en que se diluyó el hierro-dextrán y la dosis total alcanzada.

Comentarios

La aplicación de hierro endovenoso es un tratamiento útil; pero debe utilizarse en forma racional, cuando existe una indicación precisa para ello.^{1,2} Esto último, sobre todo por la posibilidad de graves complicaciones como las observadas en este trabajo.

De las reacciones observadas en el presente estudio, las más comunes fueron las artralgias. Este tipo de reacción se ha informado en la literatura principalmente en pacientes con artritis reumatoide o con lupus eritematoso sistémico o a veces en otros pacientes sin lesión articular.¹⁻³ En el caso de los pacientes que presentaron esta reacción, en la mayoría no existió enfermedad articular, y la mejor explicación tanto para las artralgias como para la mayor parte de las otras reacciones observadas, es que tuvieron relación con la conocida hipersensibilidad a la molécula de hierro-dextrán, como se ha relacionado en casos parecidos por otros autores.¹⁻³

Pero con respecto a la activación de infecciones por la feroterapia, aún es difícil establecer una conclusión definitiva. Por lo menos se conoce que *in vitro*, el hierro es capaz de incrementar la proliferación de las bacterias.¹⁰⁻¹² Quizá también haya relación con la tan debatida mayor susceptibilidad a las infecciones en los niños con deficiencia de hierro.¹³ En apoyo a lo aquí observado, se ha informado que con la feroterapia parenteral ocurre reactivación en casos de pielonefritis² y otros autores han informado la aparición de infecciones graves en neonatos.^{5,12}

Con este trabajo y con lo informado en la literatura se pueden hacer algunas observaciones que consideramos de gran interés en relación al tratamiento con hierro-dextrán endovenoso: 1) la aplicación de este tratamiento, hay que enfatizarlo, se debe reservar a aquellos casos para quienes exista una indicación precisa,^{1,2} 2) con objeto de proporcionar mayor seguridad al paciente, el procedimiento debe efectuarse por personal calificado y con estrecha vigilancia por lo menos durante 72 horas después de su ejecución; 3) deben efectuarse cultivos previos a la aplicación del hierro, con el objeto de conocer la existencia de cualquier proceso infeccioso subclínico que pueda ser exacerbado por la feroterapia; 4) ante la sospecha de un proceso inflamatorio activo o no tratado, de cualquier índole se debe evitar el uso del tratamiento con hierro-dextrán endovenoso.

REFERENCIAS

1. Hamstra, R. D.; Block, M. H. y Schocket, A. L.: *Intravenous iron dextran in clinical medicine*. J.A.M.A. 243: 1726, 1980.
2. McCurdy, P. R.: *Parenteral iron therapy*. En: *Iron deficiency*. Halberg, L.; Harwerth, H. G. y Vanotti, A. (Eds.). Londres, Academic Press. 1970, p. 537.
3. Kamal, F.: *Systemic reaction with total dose infusion of iron-dextran complex in obstetric patients*. Int. J. Gynaecol. Obstet. 16:170, 1978.
4. Murray, M. J.; Murray, A. B.; Murray, M. B. y Murray, C. J.: *The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections*. Br. Med. J. 2:1113, 1978.
5. Barry, D. M. y Reeve, A. M.: *Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration*. Pediatrics 60:908, 1977.
6. Matthews, D. M.: *Observations of the estimation of serum vitamin B₁₂ using Lactobacillus leichmanni*. Clin. Sci. 22:101, 1962.
7. Chanarin, I.: *The assay and concentration of folate in blood and other tissues*. En: *The megaloblastic anaemias*. Londres, Blackwell Scientific Publ. 1969, p. 306.
8. Wintrobe, M. M.; Lee, G. R.; Boggs, D. R.; Bithell, T. C.; Athens, J. W. y Foerster, J.: *Iron deficiency and iron-deficiency anemia*. En: *Clinical hematology*. 7a. ed. Filadelfia, Lea & Febiger. 1974, p. 635.
9. Weisberg, L. A.: *Benign intracranial hypertension*. Medicine (Baltimore) 54:197, 1975.
10. Kochan, I.; Kvach, J. T. y Wiles, T. I.: *Virulence-associated acquisition of iron in mammalian serum by Escherichia coli*. J. Infect. Dis. 135:623, 1977.
11. Fletcher, J.: *The effect of iron and transferrin on the killing of Escherichia coli in fresh serum*. Immunol. 20: 493, 1971.
12. Weinberg, E. D.: *Iron and infection*. Microbiol. Rev. 42:45, 1978.
13. Celada, A.: *Manifestaciones de la anemia ferropénica independientes del síndrome anémico*. Sangre (Barcelona) 25:357, 1980.