

Actualización en Anemia Ferropénica y Metabolismo del Hierro. Perspectiva del laboratorio y diagnóstico diferencial.

Teresa Villalba, Jorge Medina, Miquel Díaz
Hematología, Catlab

La ferropenia y la anemia ferropénica son problemas de salud globales y patologías comunes vistas a diario en la práctica clínica. La deficiencia de hierro es la principal causa de anemia en el mundo y la anemia ferropénica tiene un efecto sustancial en la vida de niños y mujeres premenopáusicas, tanto en países desarrollados como en desarrollo.

La prevalencia de ferropenia en ausencia de suplementos dietéticos a nivel mundial es del 40% en niños en edad preescolar, 30% en mujeres en edad reproductiva y del 38% en gestantes. Estas tasas reflejan los altos requerimientos de hierro en ciertas edades y situaciones específicas.

El hierro es fundamental en el cuerpo humano para diversas funciones que incluyen síntesis del DNA, respiración, producción de energía y proliferación celular. En el organismo hay de promedio entre 3-5g de hierro distribuido en eritrocitos, macrófagos del sistema retículo-endotelial (SRE), hígado, médula ósea, músculos y otros tejidos.

Existen mecanismos de ahorro de hierro y reciclaje tras la rotura de eritrocitos viejos o defectuosos, pero, como el hierro puede ser tóxico para el organismo, su absorción está limitada a 1-2 mg diarios (necesidades diarias en torno a 25 mg, obtenidos en su mayor parte por reciclaje). Estos mecanismos están controlados por la hormona hepcidina, que mantiene el hierro dentro de parámetros normales, evitando déficit y exceso.

Definiciones importantes:

- **Ferropenia:** niveles disminuidos del hierro corporal total, especialmente de depósitos del hierro, con niveles preservados del hierro de los eritrocitos.
- **Anemia ferropénica:** niveles disminuidos del hierro corporal total en presencia de anemia.
- **Eritropoyesis con restricción de hierro:** la incorporación de hierro a los eritrocitos está comprometida, independientemente de la cantidad del hierro de depósito (generalmente elevado).
- **Anemia de procesos crónicos o anemia de inflamación:** multifactorial, es frecuente en casos de inflamación, enfermedades autoinmunes, cáncer, infecciones e insuficiencia renal crónica. Asociada a elevada producción de citoquinas, sobreproducción de hepcidina y equilibrio de hierro anormal.
- **Déficit funcional de hierro:** movilización insuficiente del hierro en respuesta a requerimientos elevados, como ocurre tras tratamiento con eritropoyetina.

Catlab Informa

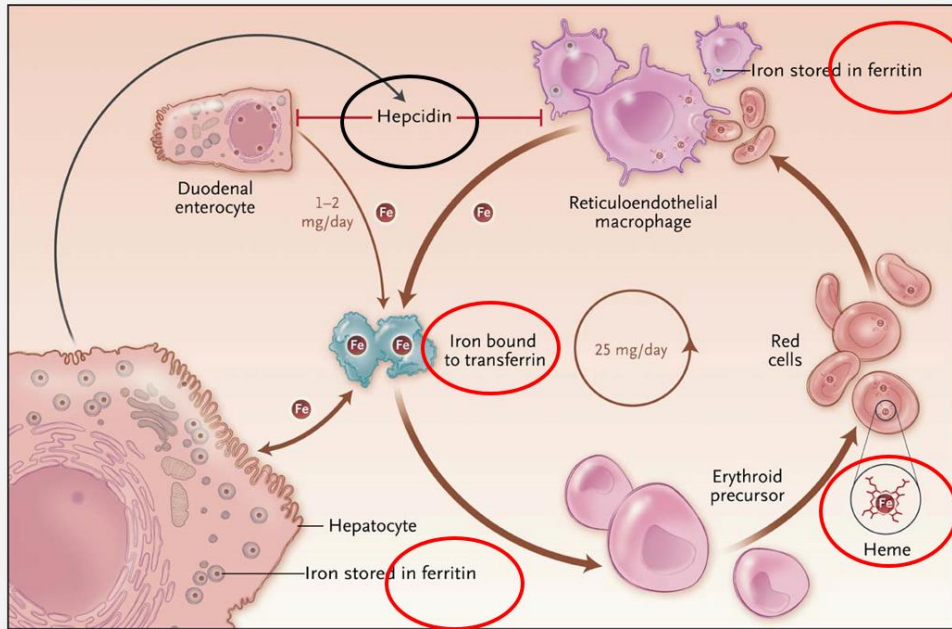
La etiología de la ferropenia es un desequilibrio entre la incorporación y la pérdida de hierro en el organismo.

Causas:

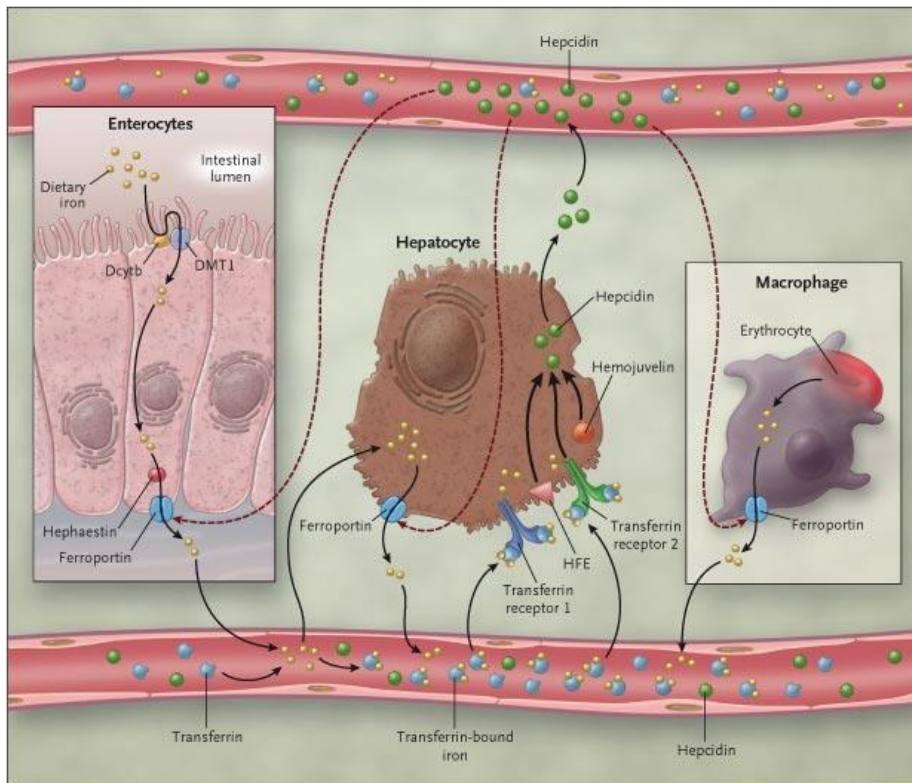
- Fisiológicas: aumento de la demanda
 - o Infancia
 - o Crecimiento rápido (adolescencia)
 - o Pérdidas menstruales
 - o Embarazo (segundo y tercer trimestres)
 - o Donantes de sangre
- Ambientales
 - o Aporte insuficiente por pobreza, malnutrición
 - o Dieta (vegetariana, vegana, pobre en hierro)
- Patológicas
 - o Disminución de absorción:
 - Gastrectomía
 - Bypass duodenal
 - Cirugía bariátrica
 - Infección por H pylori
 - Enfermedad celiaca
 - Gastritis atrófica
 - Enfermedad inflamatoria intestinal (E. de Crohn, colitis ulcerosa)
 - o Pérdidas sanguíneas crónicas:
 - Tracto gastrointestinal: esofagitis, gastritis erosiva, úlcera péptica, diverticulitis, tumores benignos o malignos, enfermedad inflamatoria intestinal, angiodisplasia, hemorroides, infestación por parásitos....
 - Sistema genitourinario: menstruación abundante, menorragia
 - Hemólisis intravascular (HPN, AHAI por anticuerpos fríos, hemoglobinuria de la marcha, disfunción valvular cardíaca, hemólisis microangiopática)
 - Sangrado sistémico: telangiectasia hemorrágica, esquistosomiasis crónica, síndrome de Munchausen (hemorragias auto provocadas)
- Relacionadas con fármacos: glucocorticoides, salicilatos, AINES, inhibidores de bomba de protones
- Genéticas: IRIDA (anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro)
- Eritropoyesis con restricción de hierro:
 - o tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis (EPO)
 - o anemia de procesos crónicos
 - o enfermedad renal crónica

Catlab Informa

Esquema del metabolismo del hierro: **Interacción de proteínas clave en la homeostasis del hierro.**



Fleming RE, Ponka P. N Engl J Med 2012;366:348-359



Fleming RE, Bacon BR. N Engl J Med 2005; 352:1741-1744.

Catlab Informa

En el enterocito duodenal, el hierro de la dieta se reduce al estado ferroso (Fe^{3+}) por la reductasa férrica duodenal (Dcytb), es transportado al interior de la célula por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) y se libera a la circulación a través de la ferroportina (FPN). La hefaestina (HFE) también influye en la liberación de hierro desde el enterocito.

Los hepatocitos captan hierro de la circulación ya sea como hierro libre o unido a transferrina (a través del receptor de transferrina 1 y el receptor de transferrina 2). El receptor de transferrina 2 puede servir como sensor del hierro circulante unido a transferrina, influyendo así en la expresión de la hormona reguladora del hierro, la hepcidina.

La respuesta de la hepcidina también está modulada por HFE y hemojuvelina. La hepcidina se secreta a la circulación, donde regula negativamente la liberación de hierro mediada por la ferroportina desde enterocitos, macrófagos y hepatocitos. En estos macrófagos y hepatocitos existen depósitos de hierro en forma de ferritina.

Situaciones de ingesta insuficiente, malabsorción, trastornos digestivos, pérdidas sanguíneas (ginecológicas, digestivas, urológicas, etc...) pueden llevar a situación de ferropenia. Si estas causas se perpetúan en el tiempo, los depósitos de hierro se agotan y hay dificultad para mantener la producción de eritrocitos, llegando a la anemia ferropénica.

Diagnóstico de laboratorio de alteraciones del metabolismo del hierro (déficits)

No hay ningún test de laboratorio con el que podamos diagnosticar de forma definitiva una ferropenia en todas las situaciones.

Parámetros clásicos: (forma química, síntesis o localización, valores de referencia, valores en ferropenia, valor diagnóstico, interferencias).

- Parámetros del hemograma

- Hemoglobina: su nivel define la anemia. Según la OMS en varones es hemoglobina <13 g/dL, en mujeres no gestantes <12 g/dL y en mujeres gestantes <11 g/dL en primer y tercer trimestre de gestación y <10.5 g/dL en el segundo trimestre.
- Volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): en la ferropenia y anemia ferropénica sus valores suelen estar disminuidos.
- VCM: medida directa, por impedancia.
 - Unidades: fL.
 - Valores normales varían según edad y sexo. En adultos varia de 83.6 a 97 fL. Valores inferiores en edad pediátrica.
- HCM: Cálculo Hb/RBC (hematías)
 - Unidades: pg
 - Valores de referencia adultos: 27-32 pg
- CHCM: Cálculo Hb/hematocrito
 - Unidades: g/dL
 - Valores de referencia adultos: 31.5-34.5 g/dL

Catlab Informa

- En el diagnóstico diferencial de la microcitosis se han de incluir las hemoglobinopatías (talasemias), en las que los valores de VCM, HCM y CHCM están disminuidos de forma constante a lo largo de la vida del individuo, salvo coexistencia con déficits de factores de maduración (fólico y/o vitamina B12) o empleo de algunos fármacos.
- **Reticulocitos:** los reticulocitos son los hematíes jóvenes, liberados al torrente sanguíneo desde la médula ósea en los últimos días, y que contienen en su citoplasma cantidades variables de RNA que se pueden teñir y cuantificar. Nos da una medida de la capacidad de la médula ósea de fabricar hematíes. Están disminuidos en estados carenciales, aplasia medular y aumentados en anemias hemolíticas y sangrado reciente, entre otros.

Unidades:
 - reticulocitos/1000 hematíes: 5-25 x/1000
 - valores absolutos: 20-100 x10e9/L
- Hemoglobina reticulocitaria: es la concentración de hemoglobina presente en los reticulocitos. Nos da una idea del hierro disponible en médula ósea para la hemopoyesis. Es un buen parámetro de la respuesta al hierro de la anemia ferropénica. No sirve para diferenciar ferropenia de talasemia.
- **Hierro sérico:**
 - Mide el hierro circulante (Fe^{3+}) unido a la transferrina. Usado para calcular saturación de transferrina. No influenciado por hemólisis. Limitaciones: Sujeto a fluctuaciones circadianas. Aumenta tras la ingestión de hierro, su administración parenteral, por la mañana, y en pacientes que reciben tratamiento quelante.
 - Unidades $\mu\text{mol/L}$
 - Valores de referencia 5.83-34.5 $\mu\text{mol/L}$ (32.56-192.68 $\mu\text{g/dL}$)
- **Ferritina:**
 - Macromolécula que encapsula iones ferrosos. Localizada en tejidos (hígado, bazo, músculo y médula ósea). Disminuida en ferropenia, generalmente es el parámetro más útil. En individuos normales refleja el hierro de depósito. Valores $<15 \text{ ng/mL}$ tienen alta especificidad para ferropenia, pero baja sensibilidad, se proponen cut-offs más elevados para screening. Valores inferiores en niños y mujeres pre menopáusicas. En ancianos, valores elevados se asocian a patologías. Limitaciones: reactante de fase aguda (positivo), elevado en inflamación, infección, neoplasias, enfermedad renal crónica, enfermedades hepáticas, alcoholismo, obesidad. Disminuido en hipotiroidismo, ácido ascórbico, inhibidores de TNF-alfa.
 - Unidades: ng/mL
 - Valores de referencia adultos:
 - Mujer edad reproductiva: 15-150 ng/mL
 - Mujer post menopáusica: 30-400 ng/mL

Catlab Informa

- Varón: 30-400 ng/mL

Cut-off para ferropenia: valores inferiores a 15 ng/mL indican ausencia de hierro en depósito. Algunos autores consideran ferropenia en todos los casos en que la ferritina es inferior a 30 ng/mL. En situaciones de procesos crónicos e inflamatorios el cut-off de ferritina para considerar componente de ferropenia se eleva hasta valores de 100 o 200 ng/mL.

- Transferrina:

- Glicoproteína sintetizada en el hígado en concordancia con los requerimientos férricos y depósitos de hierro del organismo. Aumenta en ferropenia. Utilizado para calcular índice de saturación de transferrina y capacidad total de transporte de hierro. Distingue anemia ferropénica de anemia de procesos crónicos. Limitaciones: reactante de fase aguda (negativo). Disminuye en inflamación, infección, neoplasias, patología autoinmune, síndrome nefrótico, enfermedad hepática, malnutrición.
- Unidades: g/dL
- Valores normales: 2-3.6 g/dL
- Valores en torno o superiores a 3 g/dL nos orientan hacia ferropenia. Y valores inferiores a 2, en presencia de anemia, orientan hacia bloqueo del hierro.

- Índice de saturación de transferrina:

- Calculado a partir de la transferrina y del hierro. Se obtiene la capacidad total de transporte de hierro (TIBC) y a partir de ella el índice de saturación de transferrina o saturación de transferrina.
- Unidades: %
- Valores normales: 20-45%
- Tiene valores disminuidos en situaciones de ferropenia. Valores inferiores a 16% se han relacionado con anemia ferropénica y valores entre 16 y 20% con ferropenia funcional, anemia de procesos crónicos.
- Valores extremadamente bajos pueden ser indicativos de IRIDA.

- Receptor soluble de transferrina (sTfR):

- Dímero truncado del receptor de transferrina de la membrana del eritrocito. Se postula como diferenciador entre ferropenia y bloqueo del hierro, es decir, entre anemia ferropénica y anemia de procesos crónicos.
- En ferropenia y anemia ferropénica sus valores están elevados. En la anemia de procesos crónicos los valores están dentro del rango normal. En situaciones mixtas, de ferropenia y bloqueo del hierro, los valores están elevados.
- Inconvenientes: menor disponibilidad, mayor coste, retraso en la emisión de informe de resultados. Distintas técnicas de distintos proveedores que dificultan su estandarización.

- Combinación de sTfR y ferritina:

- Ratio sTfR/ferritina: elevado en ferropenia, disminuido en anemia de procesos crónicos. Combina dos parámetros importantes de estudio del metabolismo del hierro.
- Ratio sTfR/log ferritina: similar al anterior. Se utiliza en el Thomas plot en combinación con la hemoglobina reticulocitaria (Ret-he).

Catlab Informa

- Hecpidina:
 - Debido a dificultades técnicas, la validación integral de la hepcidina para su uso clínico diario sigue siendo difícil de lograr, lo que limita su análisis principalmente al ámbito de la investigación. Para que el potencial de la hepcidina en la atención clínica y la investigación se aproveche plenamente, la consistencia y la precisión analítica son cruciales para garantizar decisiones clínicas fiables e intervalos de referencia estandarizados.

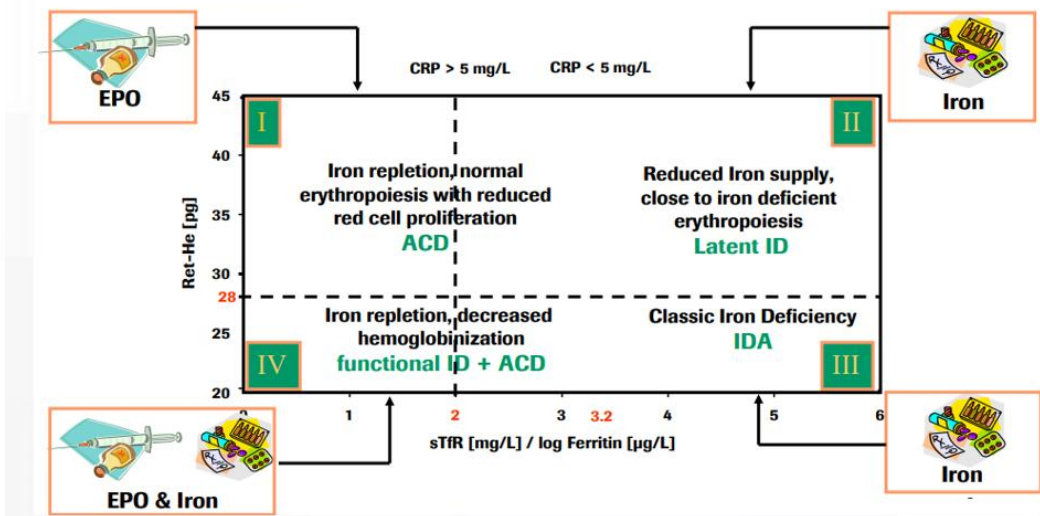
Resumen de valores de parámetros de metabolismo del hierro en anemia de procesos crónicos, ferropénica o mixta

Analito	APC	AF	AF+APC
Hierro	↓	↓	↓
Transferrina	↔ ↓	↑	↓ ↔
Saturación de transferrina	↓	↓	↓
Ferritina	↔ ↑	↓	↓ ↔
sTfR	↔	↑	↔ ↑
Índice sTfR/log ferritina	↓	↑	↑ ↔

Para diferenciar mejor estos tipos de anemia y proporcionar una indicación terapéutica en 2002, Lothar Thomas publicó un gráfico en el que correlacionaba valores de hemoglobina reticulocitaria (indicando el hierro disponible para la eritropoyesis) y el índice sTfR.

- Índice sTfR/log ferritina: Thomas plot
 - Establecía 4 cuadrantes:
 - I: Depósitos de hierro correctos, eritropoyesis normal con proliferación eritroide disminuida: anemia de procesos crónicos
 - II: Depósitos de hierro reducidos, ferropenia latente
 - III: Ferropenia clásica, anemia ferropénica
 - IV: Depósitos de hierro correctos, hemoglobinización disminuida (ferropenia funcional + anemia de procesos crónicos)
 - Y proponía tratamientos con hierro, eritropoyetina o ambos

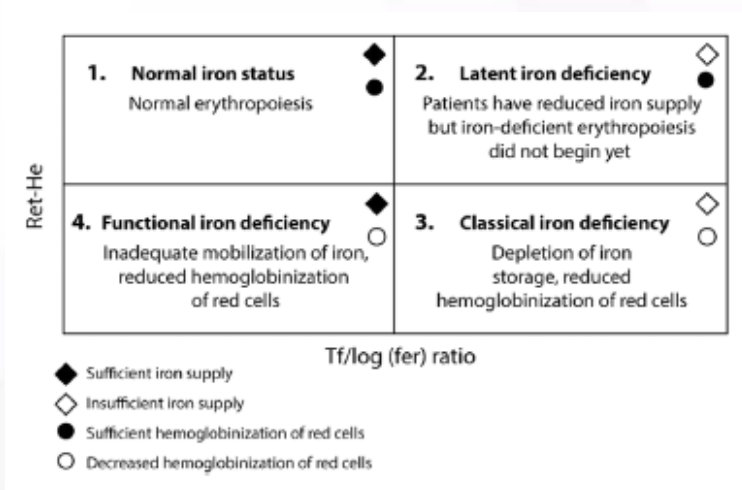
Catlab Informa



Su limitación es la misma que el sTfR, reducida disponibilidad, coste y retraso de resultados.

- Índice transferrina/log ferritina: Thomas plot alternativo

En 2023 de Leur et al, Int J Lab Hematol. 2023; 45:96-103 publicaron una alternativa a este Thomas plot empleando el índice entre la transferrina y el logaritmo de ferritina, enfrentados con el valor de hemoglobina reticulocitaria.



Establecieron los cut-offs para los distintos parámetros y obtuvieron mejores resultados, con mayor sensibilidad y especificidad para el índice Tf/Log Ferr.

Catlab Informa

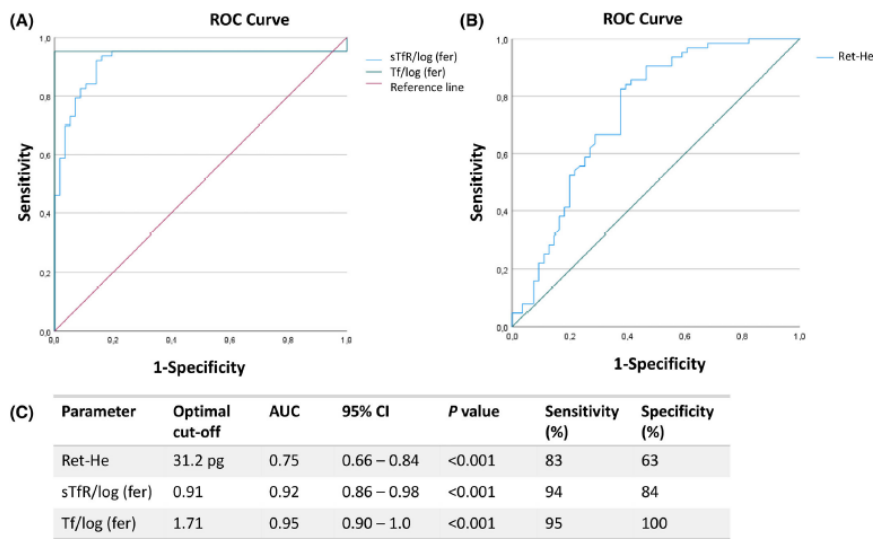
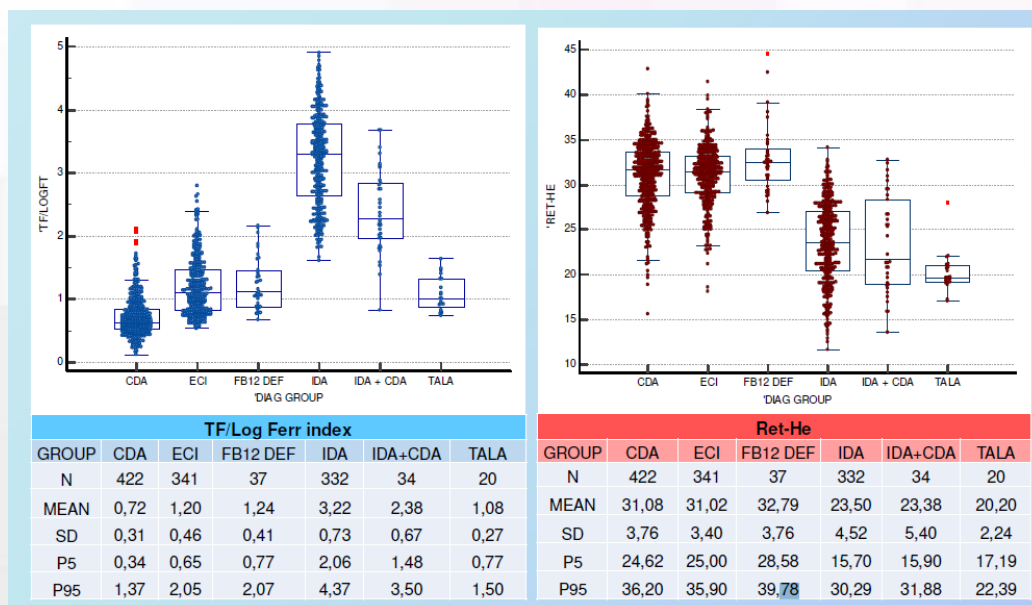


FIGURE 3 Receiver operating characteristic (ROC)-curves generated with the study set. (A) ROC curve of the sTfR/(log) fer ratio and the Tf/(log) fer ratio. (B) ROC curve of the Ret-He. (C) Summarized optimal cut-off values, 95% confidence interval (CI), p-value (null hypothesis: Area = 0.5), sensitivity and specificity of the different parameters used to generate the classical and alternative Thomas-plot

Nuestros datos

En 2024 decidimos incorporar este índice en nuestro sistema informático y analizar nuestros datos de los meses noviembre y diciembre /24. Obtuvimos 1186 pacientes adultos, con anemia, en los que se hubiesen determinado todos los parámetros del metabolismo del Hierro, ácido fólico y vitamina B12, creatinina y PCR o VSG para valorar componente de procesos crónicos. Los dividimos en grupos CDA (anemia de procesos crónicos), ECI (anemia de causa no aclarada), FB12 def (déficit de fólico y/o B12), IDA (anemia ferropénica), IDA + CDA y Tala (talasemia).

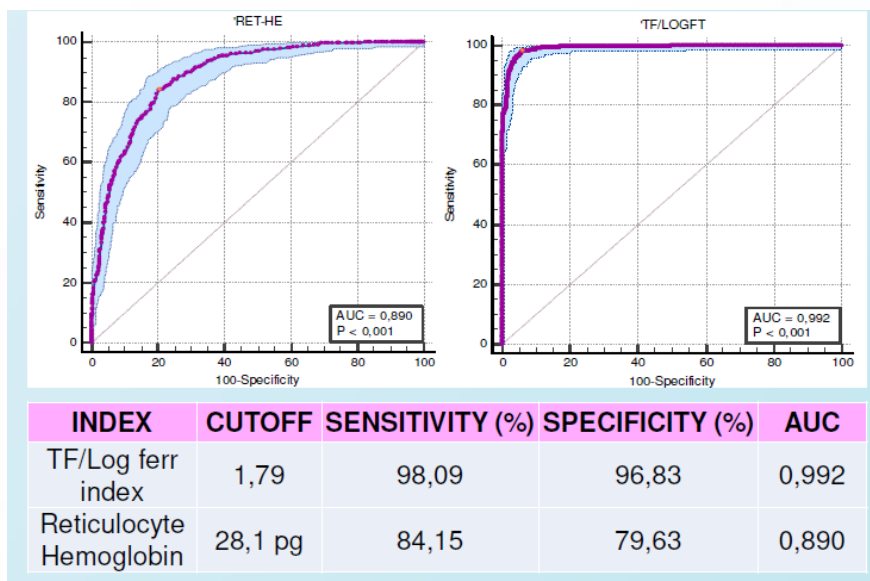
En primer lugar, analizamos los valores obtenidos del índice Tf/Log ferr para los distintos grupos.



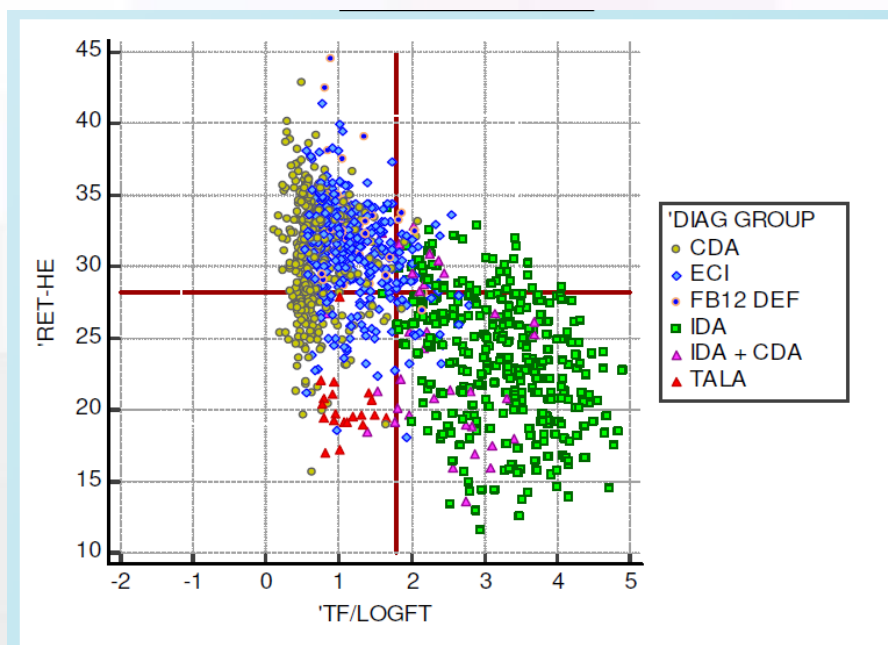
Catlab Informa

Vemos una buena discriminación en el índice Tf/Log ferr entre la anemia ferropénica y los otros grupos. En los pacientes con componente mixto: ferropenia + procesos crónicos, los valores son más cercanos a los de anemia ferropénica que a los de procesos crónicos. También existe buena discriminación en los valores de hemoglobina eritrocitaria, pero como hemos comentado antes, no discrimina bien entre ferropenia y talasemia.

En segundo lugar, pasamos a determinar los cut-offs en nuestra serie para estos parámetros:



Y finalmente analizamos en este Thomas plot alternativo la distribución de nuestros pacientes



Catlab Informa

La mayor parte de muestras con anemia de procesos crónicos tiene un índice Tf/log ferr inferior a 1, y presenta un correcto contenido de hemoglobina en los reticulocitos, pero como nos indicaba el Thomas plot existe una disminución de proliferación eritroide.

Estos parámetros los utilizamos en la valoración de los estudios de anemia en el laboratorio para realizar nuestros informes. En un futuro podrán ser visibles en los informes de laboratorio. Creemos que pueden ser de ayuda en la interpretación de los resultados de estudios de anemia y del metabolismo del hierro.

Limitaciones: En este estudio no se han analizado pacientes en edad pediátrica, y este Thomas plot alternativo no está validado para gestantes.

CONSIDERACIONES FINALES:

- Preanalítica: los resultados de los estudios de metabolismo del hierro se ven influenciados por tratamientos con hierro. Se recomienda en los estudios de seguimiento dejar de tomar el tratamiento al menos una semana antes de la extracción de las muestras. Al revisar los resultados con los pacientes investigar si el paciente estaba en tratamiento en el momento de la analítica.
- No solicitar estudios de metabolismo del hierro después de la administración de hierro endovenoso, esperar al menos un mes antes de extracción de las muestras.
- En el seguimiento de anemia ferropénica, tras iniciar el tratamiento con hierro, se recomienda el seguimiento mediante hemogramas, teniendo en cuenta que la microcitosis puede persistir al menos dos meses, por la persistencia de hematíes microcíticos (vida media eritrocitaria 3 meses). Al cabo de tres meses se puede solicitar de nuevo estudio de metabolismo del hierro, suspendiendo el tratamiento al menos una semana antes.
- Si una vez resuelta la ferropenia persiste microcitosis, valorar solicitar estudio de hemoglobinas, solicitando Hemoglobina A2 y F.

REFERENCIAS:

- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999 Dec 23;341(26):1986-95. doi: 10.1056/NEJM199912233412607. Erratum in: N Engl J Med 2000 Feb 3;342(5):364. PMID: 10607817.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem. 2002 Jul;48(7):1066-76. PMID: 12089176.
- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007 Mar 1;75(5):671-8. Erratum in: Am Fam Physician. 2008 Oct 15;78(8):914. PMID: 17375513.
- 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 Jun;161(5):639-648. doi: 10.1111/bjh.12311. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23573815.

Catlab Informa

- Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med. 2015 Jul 30;373(5):485-6. doi: 10.1056/NEJMc1507104. PMID: 26222573.
- Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020 Feb;287(2):153-170. doi: 10.1111/joim.13004. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31665543.
- de Leur K, Pouw NMC, Lopez J, Waals-Prinzen L, Ceelie H, van der Zwan-van Beek EM. The alternative Thomas-plot: A new tool for effective anemia diagnostics. Int J Lab Hematol. 2023 Feb;45(1):96-103. doi: 10.1111/ijlh.13964. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36168666.
- Rusch JA, van der Westhuizen DJ, Gill RS, Louw VJ. Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2023 Dec;37(4):451-467. doi: 10.1016/j.bpa.2023.11.001. Epub 2023 Nov 17. PMID: 39764832.

Teresa Villalba tvillalba@catlab.cat

Jorge Medina jmedina@catlab.cat

Miquel Díaz mdiaz@mutuaterrassa.cat

Àrea de Hematologia

Catlab