

## Dosis efecto de la administración de fumarato ferroso en personas ancianas con deficiencia de hierro

Dr. Ismael Lares-Asseff,<sup>\*\*\*</sup> María Gabriela Pérez,<sup>\*\*</sup> María del Carmen López,<sup>\*\*</sup> Lina Romero,<sup>\*\*</sup> Guadalupe A Camacho,<sup>\*\*</sup> Alejandra Toledo,<sup>\*\*</sup> Adrián de Jesús Guillé,<sup>\*\*</sup> Francisca Trujillo,<sup>\*\*</sup> Hugo Juárez,<sup>\*,\*\*</sup> Janett Flores<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>\*\*</sup> Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología para la Salud-DIF, (actualmente Torre Joaquín Cravioto-INP), México City.

Correspondencia: Dr. Ismael Lares-Asseff M.D, PhD. Torre de Investigación Joaquín Cravioto-INP, Av. Imán No. 1, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, D.F., C.P. 04530. Teléfono: 6-06-50-26 ext. 428 o 459 oficina, Fax 6-06-95-55. E-mail: rodpaaj@yahoo.com

Recibido para publicación: 10 de diciembre de 1998

Aceptado para publicación: 8 de octubre de 1999

**RESUMEN Antecedentes:** la anemia es un problema hematológico prevalente en ancianos, que afecta a 14% de los hombres y a 6% de las mujeres de la población mayor de 60 años de edad en México. **Objetivo:** determinar el efecto de la administración prolongada de fumarato ferroso en ancianos con deficiencia de hierro.

**Método:** se estudió una población de 178 ancianos con edades entre 65 y 100 años, en 51 de estos sujetos (28.65%) se diagnosticaron niveles séricos anormales de hierro, menores de 80 µg/dL para los hombres y 60 µg/dL para las mujeres, únicamente 21 de estos ancianos (11.8%) aceptaron participar en el estudio, en los cuales se estudió la respuesta a la administración oral de 5 mg/kg de hierro elemental durante seis meses.

Los pacientes fueron clasificados según la alteración de los parámetros del metabolismo del hierro en tres grupos. (grupo 1 = 10.9% anemia; grupo 2 = 28.0% y grupo 3 = 63.0% de anemia). **Resultados:** la eficacia del tratamiento se evaluó por los cambios ocurridos en los parámetros hematológicos, como concentración de hierro sérico, hemoglobina, ferritina e índice de saturación, a los 0, 30, 90 y 180 días. Se observó que el tratamiento con fumarato ferroso durante seis meses produjo mejoría en la población estudiada determinada por el incremento significativo en los valores de los parámetros del metabolismo del hierro.

**Conclusiones:** los resultados de este estudio sugieren la utilidad del tratamiento prolongado con fumarato ferroso en pacientes ancianos con deficiencia de hierro, para evitar fallas terapéuticas como consecuencia del no cumplimiento, el cual es común en ellos.

**Palabras clave:** fumarato ferroso, ancianos, deficiencia de hierro.

**SUMMARY Background:** Anemia is the most prevalent hematological problem in elderly persons, affecting 14% of the males and 6% of the females of the population over 60 years of age in Mexico City. **Objective:** To determine the effect produced by the prolonged administration of ferrous fumarate in elderly persons with iron deficiency. **Method:** In a population of 178 subjects, aged between 65 to 100 years, iron deficiency was diagnosed in 51 (28.6%), who had serum iron concentrations below 80 µg/dL for men and 60 µg/dL for women, but only 21 patients (11.8%), accepted to participate in the study. The response to a 6 months oral administration of ferrous fumarate were studied with a daily oral dose of 5 mg/kg of elemental iron. The patients were classified in 3 groups according to the abnormal parameters of iron metabolism (group 1 = 10.9% anemia, group 2 = 28.0% and group 3 = 63.0% anemia). **Results:** The efficacy of treatment was evaluated by quantification of the changes occurred in serum iron concentrations, hemoglobin, ferritin and transferrin saturation index, at 0, 30, 90 and 180 days of treatment. This study showed that the treatment of oral ferrous fumarate in elderly patients with iron deficiency, produces a quantifiable improvement in measures of iron parameters within 6 months. **Conclusions:** The results of this study suggest the usefulness of prolonged treatment with ferrous fumarate in elderly patients with iron deficiency, to avoid therapeutic failure as a consequence of non-compliance as is common in elderly patients.

**Key words:** Ferrous fumarate, elderly persons, iron deficiency.

## INTRODUCCIÓN

La anemia por deficiencia de hierro ha sido descrita con nombres diversos: como anemia secundaria, anemia hipocrómica idiopática, clorosis, anemia clorótica, anemia hipocrómica del embarazo, anemia hipocrómica de la prematuridad y de la adolescencia, anemia por deficiencia de hierro.

Fowler<sup>1</sup> publicó la historia del hierro en medicina, y reportó que la presencia de hierro en la sangre fue descubierta primeramente en 1713 por Lemery y Geoffrey. La anemia por deficiencia de hierro fue descrita por vez primera por Johannes Lange de Basilea en 1554 con el nombre de «De Morbo Virgineo».<sup>2</sup>

En la anemia moderada con niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL no se ha demostrado que produzca daños de la salud; mientras que la anemia moderada a severa tiene varias consecuencias funcionales que incluyen las siguientes: daño en la capacidad máxima de trabajo,<sup>3</sup> disminución de la capacidad inmunológica,<sup>4</sup> trastornos de la conducta y reducción de la capacidad de aprendizaje entre los niños,<sup>5</sup> así como pobres resultados del embarazo<sup>6</sup> con incremento en la morbilidad y mortalidad materna y fetal.

La anemia es el padecimiento hematológico con mayor prevalencia en adultos de mayor edad,<sup>7</sup> afectando aproximadamente a 12% de la población de individuos mayores de 60 años.<sup>8</sup>

La deficiencia de hierro es la forma probablemente más común de anemia, en cierto número de procesos clínicos, y pueden intervenir en ellos varios mecanismos. La causa más frecuente de anemia por deficiencia de hierro en cada sexo es la pérdida sanguínea crónica. En varones adultos, la anemia por deficiencia de hierro casi siempre resulta de pérdida crónica de sangre a nivel del tubo digestivo, en la mujer además de hemorragias gastrointestinales, son causa frecuente de deficiencia de hierro las hemorragias vaginales copiosas y el embarazo.<sup>9</sup>

Otra causa de deficiencia de hierro es la difícil absorción del mismo. En USA esta situación se presenta con más frecuencia en pacientes que sufrieron gastrectomías parciales; estos pacientes pueden absorber sales de hierro, pero la absorción de hierro de los alimentos disminuye importantemente, y por lo tanto, las reservas de hierro pueden ir disminuyendo al paso de los años. En un estudio de 187 pacientes con gastrectomía parcial, 44% sufrió anemias por deficiencia de hierro y se observó disminución de hemoglobina por cada periodo sucesivo de cinco años, durante dicho estudio, sin embargo, la proporción de pacientes cuyo nivel de Hb llegó a ser inferior de

10 g x 100 mL no pasó del 10%. Todos los pacientes respondieron al tratamiento con hierro por vía oral.<sup>10</sup>

Por otra parte, en el estudio Ten State Nutrition Survey realizado en USA,<sup>11</sup> se concluyó que la alta prevalencia de anemia en individuos mayores de 60 años de edad de la Unión Americana, basándose en las bases dietéticas y bioquímicas obtenidas, principalmente se atribuye a la deficiencia nutricional de hierro. En la Ciudad de México, la anemia aparece con gran frecuencia en personas de edad mayor, afectando alrededor del 14% de los hombres y 6% de las mujeres de la población con edad alrededor de 60 años.<sup>12</sup>

La anemia sola o en asociación con otras alteraciones hematológicas no es poco común en pacientes senescentes,<sup>13</sup> sin embargo, la anemia en el anciano resulta un padecimiento común y todavía se discute si el incremento de su prevalencia con la edad refleja incremento en la incidencia de la enfermedad con la edad, o más bien, si es consecuencia fisiológica del envejecimiento.<sup>14</sup> La mayoría de los geriatras considera la anemia en el anciano como entidad patológica frecuente en este tipo de pacientes.

La anemia de la deficiencia ferruginosa intensa, de manera característica es hipocrómica y microcítica, pero en pacientes con deficiencia menos intensa de hierro, la anemia no siempre es hipocrómica y microcítica; puede ser hipocrómica y normocítica o normocrómica y normocítica.<sup>9</sup>

El desarrollo de la deficiencia ferruginosa produce la siguiente serie de cambios: 1) vaciamiento de las reservas de hierro, 2) aumento de la capacidad de fijación de hierro en el suero, 3) disminución de la calidad de hierro en el suero, 4) desarrollo de anemia normocrómica o ligeramente hipocrómica y 5) desarrollo de anemia microcítica hipocrómica. Tienen lugar los mismos acontecimientos en orden inverso cuando la deficiencia se combate dando hierro por vía oral.

Aunque la efectividad de los programas de fortificación con hierro ha sido frecuentemente cuestionada, a partir de la Segunda Guerra Mundial muchos de los productos consumidos en América han sido fortificados con hierro, por otro lado, se ha expresado el interés de conocer la relativa falta de disponibilidad biológica de los fortificantes de hierro más comúnmente utilizados, y también la posibilidad de intoxicación por hierro en miembros que lo están recibiendo.<sup>9</sup>

El tratamiento de la anemia para evitar sus consecuencias, hace necesario el uso de hierro en forma medicinal (fumarato ferroso). El presente estudio fue diseñado para obtener información acerca del estado del metabolismo del hierro de pacientes institucionalizados mayores de

60 años de edad con anemia por deficiencia de hierro, para determinar el efecto del tratamiento prolongado con fumarato ferroso.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se consideró anemia por deficiencia de hierro a la caracterizada por niveles de hierro sérico bajo, y una cantidad menor que la normal de hemoglobina<sup>15</sup> aunada a alteraciones en otros parámetros hemáticos como en la ferritina y el índice de saturación.<sup>16</sup>

### Población

Se estudió un total de 178 sujetos institucionalizados con edades entre 65 y 100 años de edad, (120 mujeres y 58 hombres), pertenecientes a tres Casas Hogar para Ancianos de la Ciudad de México. Se solicitó el consentimiento informado por escrito de los pacientes que participaron en éste, y se les elaboró su historia clínica completa, así como su historia farmacológica, a fin de conocer su estado de salud.

### Evaluación de la eficacia del tratamiento

A partir de la población geriátrica estudiada de 178 ancianos, 51 sujetos presentaron niveles de hierro sérico inferiores a 80 µg/dL para hombres y 60 µg/dL para mujeres, criterios de inclusión que se tomó para clasificar niveles de hierro sérico bajo;<sup>17</sup> se excluyeron a los pacientes que no tuvieron trastornos en el metabolismo de hierro, y aquellos sujetos que tuvieron antecedentes de intolerancia al medicamento y trastornos hemorrágicos, así como los que se negaron a recibir la administración de fumarato ferroso, quedando 30 ancianos de los 51 que salieron deficientes de hierro, y participaron 21 sujetos (11.8%) que aceptaron la administración del fumarato ferroso para hacer el seguimiento durante seis meses.

Para corregir la deficiencia de hierro sérico se administró diariamente a los pacientes durante seis meses, una dosis oral de 5 mg/kg/día de fumarato ferroso, tomando en consideración que la biodisponibilidad de las tabletas es de 80% de hierro elemental. En virtud de la posibilidad de fracaso terapéutico por incumplimiento, el estudio se llevó en forma controlada, porque muchos de los pacientes olvidan tomar sus medicamentos, desobedecen las indicaciones médicas, o bien, por la disminución de sus aptitudes psíquicas no lo toman. Para ello fue necesario la participación de personal entrenado para administrar exactamente la cantidad del fármaco indicado, y que se cer-

ciorara de la administración, la cual se realizaba al medio día acompañada de 50 a 100 mL de agua.

Se clasificó a los ancianos en tres grupos según Cook y cols,<sup>16</sup> el cual ocupa para determinar el grado de anemia aparte de la deficiencia de hierro, la alteración en alguno de los siguientes tres parámetros del metabolismo de hierro, la hemoglobina (Hb), la ferritina (FET) y el índice de saturación (IS).

Para valorar la eficacia terapéutica se repitieron los estudios del metabolismo del hierro a los 30, 90 y 180 días después de iniciado el tratamiento con fumarato ferroso.

### Técnicas analíticas

Cada uno de los métodos analíticos para evaluar el metabolismo del hierro fueron validados en nuestro laboratorio de acuerdo a los criterios establecidos para aceptar su confiabilidad.

Para la determinación de hierro sérico y capacidad de fijación de hierro se utilizó bajo condiciones controladas de pH un método espectrofotométrico descrito por Beale y col.<sup>18</sup> modificado por Alvar L.<sup>19</sup> La validación de este método se realiza para cada muestra por duplicado, la linealidad fue de 0 a 4.0 µg/dL, con una sensibilidad de 1 µg/dL, y la reproducibilidad de los quintuplicados no sobrepasó de 0.002 µg/dL.

La medición cuantitativa de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico en suero fueron determinados con un kit de radioinmunoanálisis obtenido de Diagnostic Products Corporation's Solid Phase No Boil Dualcount (Los Angeles CA). Las lecturas de ferritina se hicieron utilizando un análisis de radioinmunoensayo por medio de un contador gamma marca ABBOTT.

La hemoglobina fue medida por el método de cianometahemoglobina, usando un método fotocolorimétrico<sup>20</sup> y el hematócrito fue estimado por la técnica del microhematócrito.<sup>21</sup> La cuenta de reticulocitos se reportó como un porcentaje del número total de células rojas.<sup>22</sup>

A cada paciente se le extrajeron 15 mL de sangre de una vena del antebrazo por medio de punción, 3 mL fueron cuidadosamente depositados dentro de tubos que contenían EDTA, para el análisis de hemoglobina, hematócrito, y reticulocitos, y 12 mL se pusieron en tubos especialmente preparados para la determinación del metabolismo del hierro.

### Método estadístico

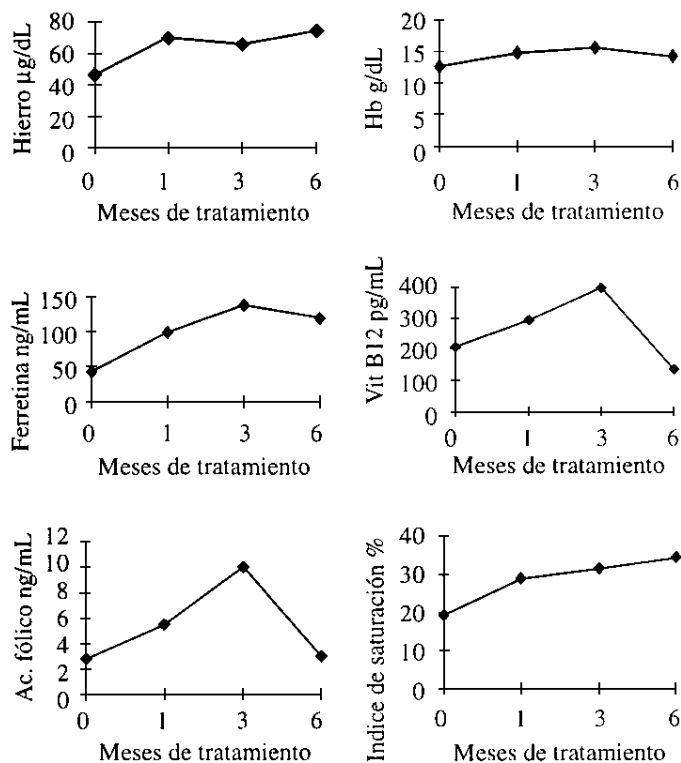
Para ver la eficacia del tratamiento con fumarato ferroso, los datos fueron analizados por medio de ANOVA. Poste-

riormente la prueba F de Tukey fue usada para analizar los datos a través del curso del tiempo y proveer información concerniente a los efectos del tratamiento prolongado. La significancia estadística fue considerada cuando se obtuvo un valor de  $p < 0.05$  para cada una de las pruebas.

## RESULTADOS

En el *cuadro 1* se presentan las características clínicas y parámetros obtenidos del metabolismo de hierro en los ancianos incluidos en el estudio. Por otro lado, el cuadro muestra los valores observados de los parámetros hematológicos de los ancianos divididos por sexo. La *figura 1* describe la evolución de los valores promedio de cada parámetro cinético hematológico de los 21 pacientes estudiados. La relación entre los días de tratamiento con fumarato ferroso y los diferentes parámetros cinéticos hematológicos muestran una tendencia a incrementar dichos valores durante los tres primeros meses de tratamiento con variaciones en todos los parámetros, posteriormente los valores de hierro e índice de saturación se siguen incrementando al sexto mes de tratamiento cayendo dentro de límites normales, en cambio, la hemoglobina, y la ferritina sufren un ligero descenso, pero siguen dentro de valores normales, la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico decaen bruscamente y se encuentran en niveles inferiores a los normales.

El *cuadro 2* muestra el análisis comparativo ANOVA y F de Tukey, de los cambios mostrados por cada una de



**Figura 1.** Evolución de los valores promedio de cada parámetro cinético hematológico de los 21 pacientes estudiados, a través de los seis meses de tratamiento con fumarato ferroso.

las variables consideradas en el metabolismo de hierro. Prácticamente todos los parámetros presentan diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ) entre los diferentes estados del tratamiento prolongado con fumarato ferroso, con excepción de los reticulocitos, y ácido fólico, los cuales no presentaron cambios con el tratamiento prolongado con fumarato ferroso oral.

Basándonos en la clasificación de Cook y cols<sup>16</sup> en que toma en cuenta para establecer con mayor exactitud el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, además de valores bajos de hierro, el índice de saturación de transferrina (IS), ferritina (FET) y hemoglobina (HB), clasificamos a los ancianos en tres grupos:

Grupo 1: con un parámetro anormal y 2 normales = 10.9% de anemia,

Grupo 2: con 2 parámetros anormales y uno normal = 28.0% de anemia,

Grupo 3: con 3 parámetros anormales = 63.0% de anemia.

Al inicio del estudio todos los ancianos cuentan con niveles de hierro bajo y alteración de algún otro parámetro del metabolismo de hierro y estuvieron distribuidos de la siguiente manera:

**CUADRO 1**  
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

Características	Mujeres	Hombres
	Promedio ± DE	Promedio ± DE
Edad (años)	82.20 ± 5.44	73.50 ± 6.36
Peso (kg)	51.43 ± 13.78	57.10 ± 5.87
Talla (m)	1.44 ± 0.07	1.66 ± 0.10
Hemoglobina (g/dL)	13.21 ± 1.75	11.18 ± 3.52
Hematócrito (%)	39.71 ± 5.23	34.00 ± 12.78
Transferrina (µg/dL)	297.08 ± 51.20	242.83 ± 89.83
	Mediana (rango)	Mediana (rango)
Reticulocitos (%)	0.40 (0.0 - 1.4)	1.40 (1.0 - 6.0)
Hierro Sérico (µg/dL)	44.0 (29.0 - 58.0)	54.0 (25.0 - 75.0)
Ferritina (ng/mL)	16.94 (5.82 - 171.66)	15.25 (13.9 - 45.43)
Índice de saturación (%)	15.81 (7.69 - 30.05)	22.56 (6.5 - 31.8)
Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL)	169.03 (55.81 - 445.18)	210.10 (110.0 - 418.67)
Ácido fólico (ng/mL)	1.50 (0.55 - 2.59)	1.40 (0.90 - 27.90)

**CUADRO 2**  
**CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS DEL METABOLISMO DE HIERRO DETERMINADOS POR EL TRATAMIENTO**  
**DEL FUMARATO FERROSO EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS DE EDAD AVANZADA**

Parámetros	Antes	1 mes	3 meses	6 meses	p	Significancia
	Promedio ± DE	Promedio ± DE	Promedio ± DE	Promedio ± DE		
n	21	21	17	10		
Hemoglobina (g/dL)	12.69 ± 2.67	14.78 ± 3.20	15.72 ± 3.24	14.43 ± 1.97	0.01	s *
Hematócrito (%)	38.21 ± 7.92	44.85 ± 9.92	47.35 ± 10.04	43.40 ± 6.20	0.02	s *
Hierro (µg/dL)	46.29 ± 13.98	69.76 ± 29.94	66.00 ± 15.51	74.90 ± 23.74	0.007	s **
Reticulocitos (%)	0.98 ± 1.30	1.34 ± 1.18	0.71 ± 0.52	1.32 ± 0.71	0.11	ns **
Transferrina (µg/dL)	279.00 ± 69.00	294.80 ± 38.69	324.13 ± 39.25	306.11 ± 37.88	0.05	s **
Ferritina (ng/mL)	48.55 ± 56.29	98.36 ± 78.29	139.17 ± 132.32	120.58 ± 73.79	0.02	s **
Índice de saturación (%)	19.32 ± 7.78	28.89 ± 6.97	31.70 ± 3.91	34.46 ± 4.14	0.0004	s **
Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL)	224.70 ± 116.80	295.18 ± 192.21	399.41 ± 321.77	135.69 ± 61.19	0.02	s **
Ácido fólico (ng/mL)	3.21 ± 6.61	5.50 ± 6.89	10.02 ± 19.80	3.08 ± 4.72	0.11	ns **

Anova\* Prueba F de Tukey\*\* ns = diferencias no estadísticamente significativas s = diferencias estadísticamente significativas

Grupo 1 (10.9%) anemia = 6 pacientes  
 Grupo 2 (28.0% anemia) = 7 pacientes  
 Grupo 3 (63.0% anemia) = 8 pacientes  
 Total 21 pacientes

En el cuadro 3 se muestra la evolución de los pacientes a través el tratamiento prolongado con fumarato ferroso:

Durante el primer mes de tratamiento:

*Grupo 1:* con seis pacientes, de los cuales uno corrigió el hierro sérico y todos los parámetros del metabolismo de hierro,<sup>11</sup> y continúan en el grupo 1 los cinco restantes (5 I).

*Grupo 2:* con siete pacientes, uno corrigió el hierro y todos los parámetros del metabolismo de hierro (1 I), al grupo 1 pasaron tres pacientes (3 II), y tres pacientes (3 II) continuaron en el grupo 2.

*Grupo 3:* con ocho pacientes, uno corrigió el hierro y todos los parámetros anormales (1 III), cuatro pasaron al grupo 1 (4 III), y tres pasaron al grupo 2 (3 III).

Durante el tercer mes de tratamiento:

*Grupo corregido:* de los tres pacientes con recuperación de todos los parámetros, uno alteró un parámetro y pasó al grupo 1 (1 C).

*Grupo 1:* tres abandonaron el estudio y los nueve restantes continuaron en el grupo 1 (9.1).

*Grupo 2:* de los seis pacientes del grupo 2, uno abandonó el estudio, dos corrigieron el hierro y todos sus

parámetros (2 II), uno pasó al grupo 1 (1 II) y dos continúan en el grupo 2 (2 II).

Durante el sexto mes de tratamiento:

*Grupo corregido:* los cuatro con los parámetros y hierro corregido abandonaron el estudio.

*Grupo 1:* de los 11 pacientes del grupo 1, tres abandonaron el estudio, siete corrigieron todos los parámetros y el hierro (7 I), y uno continuó en el grupo 1 por hierro bajo y Hb baja (1 I).

*Grupo 2:* de los dos pacientes del grupo 2, pasaron al grupo 1, pero continúan con hierro bajo y Hb baja (2 II). Todos los pacientes que abandonaron el estudio lo hicieron por intolerancia al fumarato ferroso, caracterizada por: náusea, malestar estomacal y en algunos casos diarrea.

En el cuadro 4 analizamos además el comportamiento del ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub>, ya que esto puede influir en la variabilidad de la evolución de los parámetros del metabolismo del hierro que se tomaron en cuenta y encontramos el siguiente comportamiento:

Hay deficiencia de ácido fólico en 20 de los 21 pacientes en el estudio previo a iniciar el tratamiento con fumarato ferroso y en 11 pacientes se presenta además deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, durante el primer mes de tratamiento, se recuperaron 7 pacientes en sus niveles de ácido fólico y 3 de vitamina B<sub>12</sub>, pero 13 continúan con deficiencia de ácido fólico y 8 con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, al tercer mes de tratamiento de los 17 que continuaron el estudio, 8 siguen con ácido fólico bajo y

**CUADRO 3**  
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DIVIDIDOS EN TRES GRUPOS DURANTE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

Tratamiento n	Antes 21			1er mes 21			3er mes 17			6to mes 10	
	I	II	III	I	II	C	I	II	C	I	C
	6 (I)	7 (II)	8 (III)	5 (I)		1 (I)	9 (I)			1 (I)	7 (I)
				3 (II)	3 (II)	1 (II)	1 (II)	2 (II)	2 (II)	2 (II)	
				4 (III)	3 (III)	1 (III)	1 (C)		2 (C)		
Total				12 (I)	6 (II)	3 (C)	11 (I)	2 (II)	4 (C)		
Abandonaron				3 (I)	1 (II)		3 (I)		4 (C)		
Continúan				9 (I)	5 (II)	3 (C)	8 (I)	2 (II)	0 (C)	3 (I)	7 (C)

(I) Pertenece al grupo 1    (II) Pertenece al grupo 2    (III) Pertenece al grupo 3    (C) Pertenece al grupo corregido

**CUADRO 4**

NÚMERO DE PACIENTES CON DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B<sub>12</sub> A TRAVÉS DE LOS MESES DE TRATAMIENTO CON FUMARATO FERROSO

	Antes	1er mes	3er mes	6to mes
n	21	21	17	10
Niveles bajos de ácido fólico	20	13	8	8
Niveles bajos de vitamina B <sub>12</sub>	11	8	8	7

8 con vitamina B<sub>12</sub> deficiente, al sexto mes de los 10 pacientes que terminaron el estudio, 8 son deficientes de ácido fólico y 7 de vitamina B<sub>12</sub>. Esta falta de recuperación en estos dos parámetros hematológicos, quizás es debida a que no se les dio tratamiento adicional a los ancianos con estos hematínicos.

## DISCUSIÓN

Los mejores estudios de laboratorio usados en el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro incluyen el análisis de hemoglobina, volumen globular medio, hemoglobina globular media, hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, índice de saturación de transferrina y ferritina sérica.

Los valores para todas estas pruebas de laboratorio son tomadas de acuerdo a la edad y/o (*Anexo 1*). Sin embargo, esto ha presentado dificultad porque existen diferencias reportadas en la literatura acerca de los valores normales para las pruebas de laboratorio e incluyen solamente límites por grupos de edad, y éstas están basadas sobre muestras no aleatorizadas, o quizás incluyen sujetos quienes tienen deficiencias de hierro o anor-

malidades relativas. También se tienen que tomar en cuenta, que los valores de laboratorio pueden estar condicionados por la deficiencia de hierro y/o por alguna enfermedad inflamatoria.<sup>23</sup>

Tratando de explicar la variabilidad en los parámetros hematológicos en estos pacientes, buscamos alguna patología que pudiera ser la causante de esta variabilidad, pero no encontramos ninguna enfermedad que pudiera relacionarse o algún medicamento que pudiera estar interfiriendo con el fumarato ferroso evitando su absorción.

## ANEXO 1

VALORES OPERACIONALES PARA DEFINIR DEFICIENCIA DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS ESTUDIADOS

Parámetro	Valores normales	
	Hombres	Mujeres
Hierro (µg/dL)*	80	60
Hemoglobina (g/dL)*	11.5 - 15.5	14.0 - 18.0
Ferritina (ng/mL)**	15 - 200	12 - 150
Reticulocitos (%)*	0.1 - 2.4	0.1 - 2.4
Trasferrina mg/dL*	170 - 370	170 - 370
Hematócrito (%)*	39 - 49	33 - 49
Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL)***	200 - 950	200 - 950
Ácido fólico (ng/mL)***	3.0 - 17.0	3.0 - 17.0
índice de saturación (%)****	33	33

\* SI Units Conversion Table. Ann Pharmacother, 1995; 29: 100-107.

\*\* ABBOTT. Diagnostics Products Corporation. Ferritin Double Antibody. 1997.

\*\*\* DPC. Diagnostics Products Corporation. Solid Phase No Boil Dual Count, 1998.

\*\*\*\* Cook JD. «Clinical evaluation of iron deficiency». In: Miescher P, Jaffe E, Ed. Seminars in Hematology. New York: Grune and Stratton, 1982; 19: 6.

Los libros de medicina advierten sobre la distinción que hay que hacer de anemia por deficiencia de hierro y anemias secundarias.<sup>24</sup> Hay sin embargo numerosas razones, de porqué en el paciente geriátrico esta distinción es muy difícil.

El hierro sérico no es constante y varía considerablemente a lo largo del día, particularmente en relación a los hombres.<sup>25</sup>

Este estudio demuestra que el tratamiento de la deficiencia de hierro en los pacientes ancianos, produce una cuantificable mejoría en la medición de los parámetros del hierro en los 6 meses usando fumarato ferroso oral. El mejoramiento es más marcado después de los 3 meses de tratamiento, sin embargo tres de los ancianos no mejoraron sus niveles de hierro y hemoglobina al final del estudio, y observamos que a pesar de que 8 de los 10 pacientes que terminaron el estudio cuentan con niveles de ácido fólico bajos y 7 de vitamina B<sub>12</sub>, estos 3 pacientes que no respondieron al tratamiento son los que tienen niveles más bajos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, lo cual puede ser la causa de la no recuperación del hierro y la HB, ya que no se les administraron folatos en forma adicional, también podemos concluir que ésta es quizá la causa por la que al analizar la evolución de todos los parámetros hematológicos estudiados durante los 6 meses, los únicos que no se corrigieron a través del tratamiento son el ácido fólico, y la vitamina B<sub>12</sub> los cuales incluso se encuentran en niveles bajos.

Analizando las causas de la deficiencia de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en los ancianos, los estudios realizados por Garry y cols.<sup>26</sup> reportan que es debida a que este tipo de pacientes consume menos del 50% de los requerimientos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en la ración recomendada en la dieta por la Academia Nacional de Ciencias de la Ración Recomendada Dietética (National Academy of Sciences: Recommended Dietary Allowances), los requerimientos diarios de ácido fólico son de 400 µg/día y para vitamina B<sub>12</sub> son de 3 µg/día, aunado a esto los mismos autores en otro estudio de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en ancianos, reportan que también esta deficiencia puede estar influenciada por los cambios en la digestión y absorción que influyen en la biodisponibilidad de algunos nutrientes.<sup>27</sup>

En el pasado, varios agentes se usaron, en un intento para corregir la enfermedad crónica de la anemia, pero ahora sabemos, que ellos no están directamente influenciados por dicha enfermedad. El cobalto puede estimular la producción de células rojas, pero es peligroso y tuvo que dejar de usarse. El hierro administrado en forma oral, no corrige la enfermedad crónica de la

anemia, y puede enmascarar a la enfermedad, y la necesidad por determinar la causa implícita de la deficiencia de hierro.

Comparando nuestros resultados con un estudio realizado por Gershoff<sup>28</sup> sobre sujetos de edad avanzada con una moderada anemia, a quienes se les proporcionaron suplementos diarios de 150 mg de sulfato ferroso (45 mg de hierro) por 3 meses, no se observó ningún cambio significativo en el promedio de la hemoglobina de 0.2 g/dL, pero sí un pequeño, y estadísticamente significativo ( $p = 0.006$ ) incremento en el promedio del hematócrito de 38.6%. Nosotros observamos un pequeño, pero estadísticamente significativo aumento en el promedio de hemoglobina de + 3.0 g/dL y del promedio del hematócrito de 47.3%, correspondiendo a + 9.1% después de los 3 meses de suplemento diario de 5 mg/kg por día de fumarato ferroso por vía oral.

La anemia es más común en esta edad que en pacientes jóvenes, porque las condiciones patológicas subyacentes principales de la anemia, son más comunes en el grupo de edad avanzada.

Nosotros encontramos un promedio de los niveles de hemoglobina y hematócrito para los hombres de (11.1 g/dL y 34.0%, respectivamente) más bajos en comparación a los valores reportados por Milne y Williamson (14.8 g/dL y 44.8%, respectivamente);<sup>29</sup> y los niveles en las mujeres de nuestro estudio fueron de 13.2 g/dL y 39.7% vs 13.5 g/dL y 41.0% respectivamente reportados por Milne y Williamson.

La anemia observada en los pacientes de edad avanzada, no es una consecuencia fisiológica normal de la edad; sus resultados ligeramente se incrementaron por la sensibilidad del sistema hematopoyético, a múltiples agresiones y por una reserva homeostática decreciente.<sup>8</sup> En la deficiencia de hierro, el conteo de reticulocitos, los niveles de ferritina y la concentración de hierro en el suero son bajos, la capacidad de unión del hierro es alta, y la saturación de la transferrina es baja (inferior al 33%).<sup>30</sup> Por lo tanto, ambos, la concentración del hierro en el suero y los niveles de la transferrina, parecen caer con la edad, aunque los niveles de ferritina se incrementan.<sup>31</sup> Ciertamente, la detección de la anemia en una persona de edad avanzada, sugiere una atención clínica apropiada, y una evaluación necesaria para la toma de decisiones.

Los resultados de este estudio, observan la historia natural de la anemia por deficiencia de hierro en los pacientes de edad avanzada, tratados médicamente, y sugirieron una ventaja relativa en cuanto al tratamiento prolongado con fumarato ferroso, en los pacientes de edad

avanzada con deficiencia en hierro. Nosotros intentamos demostrar que el monitoreo y el control de la administración diaria del fármaco, resulta insuficiente para evitar la falla terapéutica como una consecuencia del incumplimiento del tratamiento, como es común en los pacientes de edad avanzada.

Queda claro, que monitoreando y controlando no se evita el fracaso terapéutico, sin embargo es un requerimiento básico para poder ayudar a modificar la anemia en algunos pacientes de edad avanzada, por otro lado podría ser necesario, el establecer programas de vigilancia, labor de convencimiento, o tratamientos alternativos para aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento o se rehusaron a seguirlo, como un requerimiento básico para la eficacia del tratamiento del hierro.

Además hay que valorar los niveles de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, para tratar de establecer además del tratamiento con fumarato ferroso, la administración concomitante de estos dos hematínicos y quizás con esto lograr una mejor recuperación de los pacientes con diferentes grados de anemia.

#### Agradecimientos

Este estudio fue respaldado por el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia-DIF.

#### REFERENCIAS

1. Fowler WM. Chlorosis an abutary. *Ann Med Hist* 1936; 8: 168.
2. Raab SO, Haut A, Cartwright GE, Wintrobe MM. Pyridoxine-responsive anemia. *Blood* 1961; 18: 285.
3. Halberg L, Scrimshaw N. Ed. *Iron deficiency and work performance INACG*. Washington, DC 1981.
4. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329.
5. Pollit E, Liebel R Ed. Iron deficiency. *Brain Biochemistry and Behavior* New York: *Raven Press* 1982.
6. Yusufji D, Mathan VI, Baker SJ. Iron, folate, and vitamin B<sub>12</sub> nutrition in pregnancy a study of 1000 women from southern India. *Bull Wld Hlth Org* 1973; 48: 15.
7. Cohen H, Crawford J. Hematologic problems in the elderly. In Calkins E, Davis P, For A, Ed. *The Practice of Geriatric Medicine*. Philadelphia, WB: Saunders Co. 1986; 519.
8. Timiras ML, Brownstein H. Prevalence of anemia and correlation of hemoglobin with age in a geriatric screening clinic population. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 639.
9. Leavell BS, Thorup Jr. O. *Hematología Clínica*, 4ta. ed, Interamericana, cap 5, 112-131.
10. Pirzio-Birolli G, Bothwell TH, Finch CA. Iron absorption II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in man. *J Lab Clin Med* 1958; 51: 37.
11. *Ten-State Nutrition Survey 1968-1970*. DHEW Publication No. 72-8130 to 8134. Washington, DC: US Govt. Printing Office. 1972.
12. Cravioto J, Lares I, Salazar F, Ortega R. *Anemia and Iron Deficiency in an Elderly Population in Mexico City*. Colloque INSERM 1990; 197: 69.
13. Hyams D. The blood. In Brocklehurst J, Ed. *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985: 848.
14. Walsh J. Hematology. In Cassel C, Walsh J, Ed. *Geriatric Medicine*. New York: *Springer-Verlag* 1984; 1: 332.
15. Rhoads CP, Miller DK. Histology of the bone marrow in aplastic anemia. *Arch Pathol* 1938; 26: 648.
16. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2115-2119.
17. SI Units Conversion Table. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 100-107.
18. Beale RN, Bostrom JO, Taylor RF. Improved rapid methods for the determination of iron content and binding capacity of serum. *J Clin Pathol* 1962; 15: 156.
19. Alvar L, Bernal M. Técnicas de Dosificaciones Séricas de Hierro y de Capacidad de Fijación de Hierro. *Rev Invest Clin* 1968; 20: 429.
20. Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. 5<sup>th</sup>. ed. Philadelphia, Lea & Febiger 1961: 214.
21. Strumia MM, Sample AB, Hart ED. An improved micro hematocrit method. *Am J Clin Pathol* 1954; 24: 1016.
22. Brecher G, Schneiderman M. A time-saving device for the counting of reticulocytes. *Am J Clin Pathol* 1950; 20: 1079.
23. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. *Iron Metabolism in Man*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1979.
24. Brown EB. Hypochromic anemias. In: *Cecil Textbook of Medicine*. 15<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, W.B. Sanders 1979.
25. Pirrie R. The influence of age upon serum iron in normal subjects. *J Clin Pathol* 1952; 5: 10.
26. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC. Folate and vitamin B<sub>12</sub> status in a healthy elderly population. *JAGS* 1984; 32: 10: 719-726.
27. Grimblat J, Marcus DL, Hernández F, Freedman M. Folate and vitamin B<sub>12</sub> levels in an urban elderly population with chronic diseases. *JAGS* 1986; 34: 627-632.
28. Gershoff SN, Brusis OA, Nino HV, Huber AM. Studies of the elderly in Boston I. The effects of iron fortification on moderately anemic people. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 226.
29. Milne JS, Williamson J. Hemoglobin, hematocrit, leukocyte count, and blood grouping in older people. *Geriatrics* 1972; 27: 118.
30. Cook JD. «Clinical evaluation of iron deficiency». In Miescher P, Jaffe E, Ed. *Seminars in Hematology*. New York: Grune and Stratton 1982; 19: 6.
31. Freedman ML, Marcus DL. Anemia and the elderly: is it physiology or pathology? *Am J Med Sci* 1980; 280: 81.