

HIERRO - DEXTRAN ENDOVENOSO *

VALORACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Francisco Falabella., M.D.** y Pérez Starusta., M.D.***

Veintiseis pacientes con anemia ferropriva fueron tratados con hierro-dextran endovenoso por medio de la infusión de la dosis total. Quince pacientes presentaron reacciones, catorce leves y uno severo. Los once pacientes restantes no presentaron reacciones. Se comparan datos con los de otros autores y se hacen sugerencias sobre la observación cuidadosa de las indicaciones de este tipo de terapia. Se menciona sobre otro estudio que en la actualidad se lleva a cabo relacionado a la respuesta de la anemia con este tipo de terapia en diferentes situaciones de nutrición el cual será publicado posteriormente.

El uso del hierro parenteral para el tratamiento de la anemia ferropriva se ha generalizado mucho en las últimas tres décadas desde que Nissin¹ inició la terapia por la vía endovenosa con hierro-sacarato en 1947. Otros compuestos de hierro para uso parenteral por vía intramuscular habían resultado muy tóxicos. Posteriormente se observó que este tipo de terapia con este complejo de hierro era sumamente tóxico².

En 1954, Fletcher y London publicaron sus experiencias con un nuevo compuesto: el hierro-dextran para uso intramuscular³. Las experiencias posteriores demostraron su efectividad⁴, pero a la vez se presentaron reacciones tóxicas en algunos pacientes y se sugirió mayor investigación sobre la posibilidad de la administración endovenosa del compuesto⁵.

En 1963 Basu, publicó los resultados de lo que llamó "la infusión de la dosis total" de hierro-dextran por vía endovenosa en pacientes en fase tardía del embarazo⁶. Desde entonces muchas son las publicaciones que han aparecido en la literatura médica sobre aplicaciones de este tipo de terapia, respuesta al tratamiento, mecanismos de utilización del hierro, reacciones colaterales, las últimas con resultados contradictorios entre algunos autores.^{7,8,9,10,11,12,13,14,15}.

El propósito de este estudio ha sido la observación cuidadosa de las reacciones localizadas o generalizadas, serias o leves en una serie de 26 pacientes a quienes se les trató para anemia ferropriva de etiología variada, con la infusión de la dosis total de hierro-dextran, en los Hospitales Universitario y San Juan de Dios de Cali.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 26 pacientes con anemia ferropriva de etiología diversa. El estudio de los pacientes incluyó una historia clínica y examen físico detenido; exámenes de laboratorio que incluyeron: Hematocrito por el método del microhematocrito, Hemoglobina por el método de la cianometahemoglobina¹⁶, cálculo de la concentración de hemoglobina corpuscular media, estudio del extendido de sangre periférica, leucograma completo, recuento de reticulocitos. En todos los pacientes se practicó punción aspiración de médula ósea a nivel de la espina ilíaca posterosuperior previa infiltración con Xilocaina al 2% y tinción de los extendidos con la coloración de Wright y para Hemosiderina con la coloración del azul de Prusia¹⁶. El diagnóstico de anemia ferropriva definitivo se hizo por la ausencia total de hemosiderina en la médula ósea. No se practicó en ningún paciente determinación de los niveles de hierro sérico y capacidad de fijación de hierro pues se consideró innecesario ya que la tinción de hemosiderina medular es el dato de mayor precisión en el diagnóstico en comparación con el primero lo cual ha sido suficientemente estudiado y comprobado en buen número de pacientes¹⁷. Se estudió hasta donde fue posible en cada paciente la causa de la ferropenia por medio de la historia clínica, coprogramas, parcial de orina, estudios radiológicos del tracto gastrointestinal cuando se hizo necesario y determinación de sangre oculta en heces por el método

* Trabajo presentado ante la Sociedad Colombiana de Hematología, Agosto de 1972.

** Profesor Auxiliar, Jefe de la Sección de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario-Universidad del Valle-Cali.

*** Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Cali, Departamento de Medicina Interna, Instituto Colombiano de los Seguros Sociales, Cali.

del Hematest®. Se incluyeron únicamente pacientes en buen estado nutricional los cuales tenían proteínas totales y albúmina séricas normales.

Como indicaciones para el uso de la dosis total endovenosa debían reunir una o más de las enumeradas en la publicación de Muranda¹⁴ y la ausencia total de antecedentes alérgicos, asma bronquial, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o algún indicio de reserva cardíaca disminuida y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

De los 26 pacientes, 20 eran del sexo femenino y 6 del sexo masculino, y se encontraban entre las edades de 21 a 75 años distribuidos uniformemente. Dos pacientes se encontraban en el último trimestre de embarazo y dos pacientes del sexo femenino tenían diagnóstico de artritis reumatoidea. La dosis total de hierro se calculó de acuerdo con las tablas del fabricante del producto comercial. Las ampollas contienen 100 mg. de hierro en la forma de hierro-dextran. Estas se disolvieron para su aplicación en 500 ml de dextrosa al 5% en agua destilada (Dextrosa 5% A.D.) sin pasar de 1,000 mg. de hierro-dextran por cada 500 ml. de Dextrosa 5% A.D. Si la dosis total era mayor de 1,000 mg. ésta se dividió en partes iguales en dos o más frascos de Dextrosa 5% A.D. según el caso. La velocidad de infusión es similar a la empleada por Basu⁶ con algunos cambios: inicialmente un goteo de 15 por minuto para los primeros 100 ml. de solución con el fin de observar la tolerancia y posteriormente a 45 por minuto. Esto equivale a dos horas y cincuenta minutos aproximadamente por cada 500 ml. de solución con los equipos de venoclisis que se usaron.

Las dosis usadas por cada paciente se encuentran especificadas en el cuadro número 1 por grupos de pacientes.

CUADRO No. 1

DOSIS TOTAL DE HIERRO ADMINISTRADA A CADA PACIENTE.

Número de Pacientes	Hierro total en mg. por cada paciente
1	700
1	1,000
1	1,100
3	1,200
2	1,300
2	1,400
2	1,600
1	1,700
4	1,800
3	2,000
1	2,100
1	2,200
1	2,300
3	2,400
Total	26

A todos se les practicó nueva punción medular a los ocho días de la infusión con el fin de observar el grado de saturación medular y el tipo de distribución del hierro morfológicamente.

RESULTADOS

En el cuadro número 2 están detallados los diferentes efectos colaterales que se presentaron.

De los 26 pacientes, 15 (57%) presentaron reacción de algún tipo. Estas reacciones se dividieron en dos clases: leves y graves.

CUADRO No. 2

EFFECTOS COLATERALES DESARROLLADOS DURANTE O DESPUES DE LA INFUSION DE HIERRO - DEXTRAN

Reacciones leves:	Síntomas y signos	Número de pacientes
	Escalofrío	9
	Fiebre	8
	Cefalea	5
	Mialgias	4
	Malestar general	3
	Vómito	1
	Dolor ocular	1
	Dermatitis exfoliativa	1
Reacciones leves localizadas:	Flebitis en sitio de inyección.	1
Reacciones severas:	Cuadro Clínico Edema pulmonar agudo.	Número de pacientes 1
No reacciones:		11

En 14 pacientes se presentaron reacciones leves y en un paciente de tipo grave. Dentro de las reacciones leves, los más frecuentes fueron escalofrío y fiebre. El escalofrío siempre precedió a la fiebre cuando estos dos síntomas se presentaron en un mismo paciente. De 9 casos con escalofrío, cinco lo presentaron durante la infusión y cuatro después de finalizada en cualquier momento durante las 24 horas siguientes. La fiebre se presentó en ocho pacientes y se siguió de escalofríos en 7. En 5 la fiebre se inició al finalizar la infusión, y hasta por 24 horas en algunos. En otros se presentó al día siguiente y en ningún caso duró más de 48 horas. Tres pacientes la iniciaron durante la infusión y en estos siempre fue precedida de escalofrío. La temperatura máxima registrada fue de 39.1°C.

En 5 casos se presentó cefalea, generalizada en tres y frontal en dos, de tipo continuo. En tres se presentó durante la infusión y en los otros dos al finalizar ésta. En uno de estos

pacientes la cefalea persistió por tres días sin cambios en la Tensión Arterial ni hallazgo que la explicara. Esta no cedía a los analgésicos corrientes y el paciente no daba antecedentes de sufrir de cefaleas. Este paciente no presentó fiebre pero en los restantes se acompañó de esta última.

Malestar general se presentó en tres pacientes, dos durante la infusión y el otro al finalizarla. En los tres se acompañó de fiebre.

En 4 pacientes aparecieron mialgias, generalizadas en tres y acompañada de fiebre, y en miembros inferiores en uno y afebril. Este último inició las mialgias dos días después de la infusión sin otra sintomatología. Vómito precedido de náuseas en un caso y al mismo tiempo malestar general y cefalea. En este paciente el goteo se disminuyó a 20 por minuto desapareciendo todos los síntomas. Al día siguiente la temperatura fue de 37.3°C en la mañana y 38.3°C en la tarde. Otro paciente que solamente presentó escalofrío, también cedió al disminuir la velocidad de goteo. En un paciente dolor ocular y a la vez escalofrío, fiebre, malestar general y mialgias. Dermatitis exfoliativa sin deterioro del estado general y mejoría rápida en un paciente que apareció 6 días después de la infusión. El compromiso fue generalizado.

Flebitis en el sitio de inyección en un caso, que cedió al tratamiento apropiado.

Una paciente presentó una reacción grave. Se trataba de una paciente de 55 años de edad que no toleraba el hierro oral. La causa de su ferropenia no se pudo aclarar a pesar de estudios completos. No había historia de alergias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni sintomatología o hallazgos al examen físico que sugirieran insuficiencia cardíaca franca o latente. Su tensión arterial fue normal en varias ocasiones. Se le inició un goteo de hierro-dextran el cual contenía 600 mg. en 500 ml. de Dextrosa 5% A.D. (dosis total para administrar: 1.200 mg.) Dos horas y quince minutos después presentó súbitamente disnea, dolor generalizado en tórax y desasosiego. El goteo se suspendió de inmediato. Al examen se encontró marcadamente disnéica, cianosis generalizada, con desasosiego y delirante. Marcado tiraje intercostal. El pulso era de 140 por minuto aproximadamente y débil. La auscultación pulmonar reveló estertores húmedos abundantes generalizados que impedían valorar la frecuencia cardíaca. Ocasionalmente se escuchaban sibilancias. Con el diagnóstico de edema pulmonar agudo, se inició tratamiento con morfina, torniquetes rotatorios, oxígeno, Lanatosido-C del cual recibió un total de 1.6 mg. endovenoso en 6 horas, Furosemida y Aminofilina endovenosa. Al cabo de 6 horas estaba asintomática. Un electrocardiograma posterior no reveló anomalías especiales. La paciente fue enviada a casa posteriormente y regresó 20 días después a control con un cuadro franco de insuficiencia cardíaca congestiva.

En ningún caso se encontró una relación directa entre la dosis total de hierro o la concentración de éste por cada 500 ml. de Dextrosa 5% A.D. y las reacciones presentadas.

Los extendidos de médula ósea obtenidos 8 días después de la infusión de hierro-dextran, mostraron en general una hiperplasia eritroide y una hemosiderina normal o aumentada en algunos casos pero ésta se presentaba en forma de gránulos muy finos.

La causa de la anemia ferropriva en los pacientes fue catalogada como pérdida crónica de sangre y en 21 pacientes por causas conocidas. En uno de los 5 restantes no se encontró nada que sugiriera pérdida de sangre pero sí la ingestión crónica de tiza y cal de pintura de las paredes. En 4 no se pudo determinar la causa (cuadro número 3).

CUADRO No. 3

ETIOLOGIA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN 26 PACIENTES

	Número de pacientes	Etiología
Pérdida crónica de sangre:	6	Anquilostomas
	4	Ginecológica.
	7	Úlcera péptica
	2	Ingestión crónica de salicilatos
	1	Carcinoma gástrico
	1	Telangiectasia hereditaria hemorrágica (Enfermedad de Osler)
	4	Se desconoce.
Mecanismo desconocido:	1	Ingestión crónica de tiza y cal.

En todos los pacientes se obtuvo un aumento posterior de los valores de Hemoglobina y Hematocrito los cuales no discutiremos por no ser ésta la finalidad del trabajo.

DISCUSION

En 26 pacientes vistos con el diagnóstico de anemia ferropriva se usó "la infusión de la dosis total" de hierro-dextran. Algunas publicaciones anteriores; Basu⁶, Fernández¹¹ y Merchasin¹³ no obtuvieron en sus pacientes reacciones generalizadas severas, y en los dos últimos pocas reacciones leves. Bonnar⁷ en 250 pacientes en diferentes condiciones obstétricas obtuvo en 3 reacciones severas de tipo anafilático. Byles⁸ también en pacientes obstétricas encontró la mayor incidencia de reacciones severas de tipo anafilático en embarazadas especialmente.

Clay¹⁰ en 105 pacientes encontró en 7 reacciones severas de tipo anafilático y éstas se encontraban en el tercer trimestre del embarazo. Como dato de interés, no se presentó ningún tipo de reacción en las 22 pacientes que se encontraban en post-parto. Varde¹⁵ en 300 pacientes embarazadas obtuvo una reacción anafilática severa. Todos estos datos se encuentran enfrentados con los datos totalmente opuestos de Fernández¹¹ quien en 302 pacientes en diferentes condiciones obstétricas no observó ninguna reacción severa.

No se presentó ningún tipo de reacción en las dos pacientes de nuestro estudio que se encontraban en el último trimestre de embarazo, sin embargo el número de pacientes embarazadas es insignificante para sacar un dato importante.

Entre nuestros pacientes una presentó una reacción severa que se catalogó como un edema pulmonar agudo el cual cedió con el tratamiento apropiado. El hecho de que esta paciente regresara a control con una insuficiencia cardíaca congestiva, indica que tenía una reserva cardíaca disminuída desde el comienzo. Sin embargo las sibilancias escasas que presentaba también podría sugerir anafilaxia. No se creyó se trataba de esta posibilidad por otros hallazgos al examen pulmonar y por lo tanto no se planteó ningún tratamiento contra anafilaxia.

Kenneth¹² en 10 pacientes con artritis reumatoide, en 9 observó exacerbación de la artralgia y disfunción articular,

y uno presentó una reacción severa de tipo anafiláctico. Dos pacientes de nuestro estudio tenían artritis reumatoide y anemia ferropriiva por ingestión crónica de salicilatos en dosis altas, con presencia de sangre oculta en heces, sin presencia de úlcera péptica, no presentaron reacción alguna.

En cuanto a reacciones leves (cuadro número 2) las más frecuentes fueron escalofrío y fiebre, en algunos pacientes seguido de cefalea, malestar general y mialgias generalizadas especialmente, dependiendo del número de síntomas presentes en cada paciente, de la severidad de la reacción, y que conforman un cuadro clínico bien definido. Estos síntomas han sido descritos por algunos de los autores mencionados y con relativa frecuencia, pero sorprendentemente muy raras en la serie de Fernández¹¹, pues de sus 302 pacientes sólo observó fiebre en un caso y algias osteomusculares en 2. Sorprende estas diferencias tan marcadas con los hallazgos en nuestros 26 pacientes. Difícil explicar la razón de estas diferencias pero creemos al menos que no se trata de contaminación puesto que se usaron Dextrosas de procedencia comercial y se observaron todas las precauciones de asepsia. El hierro-dextran es del mismo tipo y la velocidad de infusión es la misma, un poco más lenta quizás en nuestra serie. Algunos autores como Merchasin¹³ usan una velocidad de infusión más rápida: en los primeros pacientes de su estudio la dosis total fue administrada en un total de 4 a 10 minutos y solamente se presentó una reacción febril retardada como única complicación.

El hecho de no haber encontrado una relación entre la dosis total de hierro o la cantidad administrada por cada 500 ml. de solución y las reacciones presentadas, no descarta como causa de éstas la cantidad administrada por unidad de tiempo. Para apoyar este hecho existe la desaparición de la totalidad de los síntomas en dos pacientes al disminuir la velocidad del goteo. Llama la atención sin embargo, la aparición de este cuadro después de terminar la infusión en algunos pacientes, y en ocasiones algunas horas después.

La reacción anafiláctica de una de las pacientes de Clay, se presentó con las 3 primeras gotas de la infusión¹⁰. Esto indica un mecanismo enteramente diferente del cuadro anafiláctico y el ya descrito de tipo leve.

El dolor ocular y el vómito presentado por dos pacientes respectivamente parecen ser parte del mismo complejo descrito pues se acompañó de los demás síntomas.

Flebitis superficial en el sitio de la inyección en un caso el cual cedió con tratamiento apropiado. En otras series ha sido muy frecuente: Bonnar⁷ en 250 pacientes encontró esta complicación en el 25% de los casos cuando usó Dextrosa 5% A. D. como vehículo. El uso de Hidrocortisona en la solución o de Heparina en dos grupos de pacientes respectivamente, no disminuyó la complicación. Solamente obtuvo una reducción significativa al usar Solución Salina Fisiológica como vehículo.

El objetivo principal de este tipo de terapia es la mejoría a corto plazo de los valores de Hemoglobina y Hematocrito. En este grupo especial de pacientes se logró este objetivo y los resultados serán publicados posteriormente con otro grupo de pacientes que se están estudiando en la actualidad en el Hospital Universitario de Cali.

Finalmente es de interés mencionar que uno de nuestros pacientes ingería gran cantidad de tiza y cal de pintura de paredes, hábito desaparecido en su totalidad después de la infusión de hierro-dextran. La presencia de anemia ferropriiva en pacientes que ingieren almidón y cal ha sido publicado por Roselle¹⁸ sin quedar aclarado el mecanismo de ferropenia en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La infusión de la dosis total de hierro-dextran no es tan inocua como generalmente se cree. Nuestra experiencia es de que se presenta un cuadro definido de reacción general y en ocasiones cefalea, vómito y dolor ocular. Esta sintomatología puede presentarse durante la infusión o después de terminada ésta dentro de las próximas 24 horas. Cuando se presenta durante la infusión, el cuadro puede ceder disminuyendo la velocidad de goteo marcadamente.

Puede presentarse un cuadro anafiláctico severo como lo describen otros autores, con mayor frecuencia en embarazadas al parecer. Nuestro caso grave clínicamente se presentó como un edema pulmonar agudo sin embargo no se puede descartar una reacción anafiláctica asociada. Este tipo de terapia debe restringirse para los casos que realmente lo necesitan y ceñirse a las contraindicaciones. En lo posible la terapia debe hacerse por vía oral, aunque el incremento de Hematocrito se obtiene en menor tiempo con este método.

Agradecemos al Instituto Sanicol S.A. quien gentilmente facilitó el hierro-dextran (Imferon®) para llevar a cabo este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Nissin, J.A.: Intravenous administration of iron. *Lancet*, 2:49, 1947.
2. Ross, I.P.: Toxic reactions after intravenous iron. *Lancet*, 2:77, 1957.
3. Fletcher, F., and London E.: Intravenous iron. *Brit Med J.*, 1: 984.
4. Baird, I.M., and Podmore, D.A.: Intramuscular iron therapy in iron deficiency anemia, *Lancet*, 2:949, 1954.
5. Callender, S.T., and Smith, M.D.: Intramuscular iron (Letter to the editor). *Brit Med J.*, 2:1487, 1954.
6. Basu, S.K.: Rapid administration of iron-dextran in late pregnancy. *Lancet*, 1:1430, 1963.
7. Bonnar, J.: Anemia in Obstetrics: an evaluation of treatment by iron-dextran infusion, *Brit Med J.*, 2:1030, 1965.
8. Byles, A.B., and Avita, D'SA.: Reduction of reaction due to iron-dextran infusion using chloroquine. *Brit Med J.*, 3: 625, 1970.
9. Cheruelch, M., Winchell, H.S., Myron, P., Sargent, T., and Kusobov, N.: Prolonged intravenous iron-dextran therapy in a patient with multiple hereditary telangiectasia. *Blood*, 34:691, 1969.
10. Clay, B., Roseberg, B., Sampson, N., and Samuels, S.I.: Reactions to total dose intravenous infusion of iron-dextran (imferon). *Brit Med J.*, 1:29, 1965.
11. Fernández, E., Monroy, T., García, M., y Bustamante, A.: El hierro intravenoso en el tratamiento de las anemias, *Rev Obstet Ginecol Venez.*, 30:525, 1970.
12. Kenneth, N.L., and Williams, P.: Reaction to total dose infusion of iron-dextran in rheumatoid arthritis, *Brit Med J.*, 2:323, 1970.
13. Merchasin, S., and Wallerstein, R.O.: The treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron-dextran. *Blood*, 23:354, 1964.
14. Muranda, M., Rivera, H., Ortega, F., Inzunza, M., Etcheverry, R., Guzman, C., Regonesi, C., y Jankelevich, S.: Experiencias con el uso del hierro-dextran marcado con Fe⁵⁹. *Rev Med Chile*, 93: 134, 1965.
15. Varde, K.N.: Treatment of 300 cases of iron deficiency of pregnancy by total dose infusion of iron-dextran complex. *J Obstet Gynaec Brit Cwlth.*, 71: 919, 1964.
16. Cartwright, G.F.: Diagnostic laboratory hematology. Ed: Grune & Stratton: New York, 1963.
17. Nixon, R.K. and Obson, J.P.: Diagnostic value of marrow hemosiderin patterns. *Ann Intern Med.*, 69: 1249, 1968.
18. Roselle, H.A.: Association of laundry starch and clay ingestion with anemia in New York City. *Arch Intern Med.*, 125: 57, 1970.