

IMPLICACIONES EN SALUD DE LA ANEMIA FERROPENICA REFRACTARIA AL HIERRO EN NIÑOS, JOVENES Y ADULTOS: REVISIÓN DE ALCANCE

Falla – Rodríguez, Katherin 1;

<https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-2911-8646>

Gutiérrez- Villegas, Valentina 1

<https://orcid.org/0000-0002-7884-6765>

Hernández- Carrera, Daniela1

<https://orcid.org/0000-0001-6699-8000>

**Quintero, Luz E. 2

**Solarte- Rosero, Mily 3

1. Médico interno de la Universidad Santiago de Cali
2. Docente de la Universidad Santiago de Cali y asesora temática, especialista en Medicina Familiar.
3. Asesora Metodológica, Docente tiempo completo de la Universidad Santiago de Cali.

RESUMEN. Antecedentes: Pese a ser una enfermedad rara, la anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) ha sido estudiada en sus patrones genéticos específicamente en el gen Tmprss6, encontrando mutaciones a este nivel, ocasionando un trastorno metabólico que se caracteriza por un fallo terapéutico en la administración de hierro, por lo que el paciente enfrenta riesgos en la salud que pueden derivar en última instancia a la mortalidad. **Objetivo:** Esta revisión de alcance busca definir las implicaciones en la salud de las personas que padecen IRIDA documentadas en publicaciones académicas de 2017-2022. **Metodología:** Revisión de alcance con apoyo en la metodología Prisma para el tamizaje de documentos, con base en una muestra de 21 artículos publicados en bases de datos académicas, analizados a partir de una matriz para el rastreo de información relevante. **Resultados:** La IRIDA es tema de discusión en múltiples estudios académicos, siendo la mayoría de ellos de tipo revisión documental, así mismo, los estudios descriptivos y los reportes de caso, se muestran como tendencias de estudio para la comprensión de las causas genéticas de esta enfermedad y sus manifestaciones en la salud de pacientes menores, adolescentes y adultos. **Conclusiones:** Se apreció en los estudios, la manifestación de síntomas es diversa y en gran medida implica dolor y afectaciones mentales, de allí que el abordaje clínico más común deba centrarse en el manejo de síntomas y en la búsqueda de un mayor nivel de hierro en el paciente.

Palabras clave: Anemia, IRIDA, refractaria, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT. Background: Despite being a rare disease, iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA) has been studied in its genetic patterns specifically in the Tmprss6 gene, finding mutations at this level, causing a metabolic disorder characterized by a therapeutic failure in iron administration, so the patient faces health risks that can derive ultimately to mortality. **Objective:** This scoping review seeks to define the health implications of people with IRIDA documented in academic publications from 2017-2022. **Methodology:** Scoping review supported by the Prisma methodology for document screening, based on a sample of 21 articles published in

academic databases, analyzed from a matrix for tracking relevant information. **Results:** IRIDA is the subject of discussion in multiple academic studies, most of them being of the documentary review type, likewise, descriptive studies and case reports are shown as study trends for the understanding of the genetic causes of this disease and its manifestations in the health of minor, adolescent and adult patients. **Conclusions:** It was appreciated in the studies, the manifestation of symptoms is diverse and largely involves pain and mental affectations, hence the most common clinical approach should focus on symptom management and the search for a higher level of iron in the patient.

Key words: Anemia, IRIDA, refractory, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) por sus siglas en inglés, es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por una anemia de volúmenes bajos, con dos variables hipocrómica y microcítica, en donde generalmente ocurre un fallo terapéutico con la administración de hierro oral y con una respuesta parcial al tratamiento intravenoso (1). El síndrome IRIDIA se relaciona con mutaciones en el gen Tmprss6, cuya función es codificar la matriptasa/2, la cual es relevante en la inhibición de la hepcidina, desencadenando una desregulación en la homeostasis del hierro (3).

En ese orden de ideas, es necesario mencionar que, en su mayoría, los pacientes que sufren de IRIDA no presentan signos clínicos graves, y muestran un crecimiento y desarrollo normales. De la misma manera se puede decir que, en la infancia, esta anemia es pronunciada. Si la anemia llega a ser grave, en dicho caso, los pacientes pueden presentar diferente sintomatología, como lo puede ser debilidad, mareos, fatiga, así como disnea inducida por el ejercicio (2). Así mismo, este trastorno metabólico generalmente se relaciona con diferentes trastornos mentales, especialmente con el autismo, sin embargo, aún se está investigando dichas relaciones y las consecuencias médicas y a la salud que puedan tener dichas características.

Para tal fin, se han desarrollado diferentes métodos de diagnóstico, con el objetivo

de determinar el nivel y la magnitud de la anemia y sus posibles causas, por lo que se realizan diferentes tipos de pruebas. Para caracterizar la anemia se debe realizar un test de laboratorio, que de manera general permite confirmar si es una anemia microcítica o Hipocrómica en donde se presentan con muy bajos niveles de hierro en suero y de saturación de transferrina y valores normales o altos de hepcidina sérica. También se establece que hay niveles de ferritina en rangos normales o elevados en casos de tratamientos intravenosos (4). En cuanto al aspecto genético, El patrón de transmisión es autosómico recesivo.

FUNDAMENTOS

La anemia ferropénica afecta a un gran número de la población mundial, en donde sus efectos negativos a la salud son considerablemente altos dependiendo de la presentación, la edad y el contexto del paciente. Las personas que padecen este tipo de patologías comprenden rangos amplios de edad; afectado en mayor proporción a recién nacidos, mujeres lactantes o en embarazo, así como en edad reproductiva, escolares y ancianos, así como personas con problemas gastrointestinales crónicos (5).

La anemia ferropénica debe ser entendida como una incapacidad del organismo para mantener de manera constante la cantidad de hierro, en relación a las pérdidas incrementadas vs ingresos dietéticos insuficientes (4). En ese orden de ideas, diferentes sectores de la salud han sugerido diferentes estrategias de afrontamiento, especialmente aconsejando sobre el cómo hacer una incorporación adecuada de mayores cantidades de hierro que sea absorbible por el organismo (6).

De tal manera, es importante mencionar que en el mundo hay alrededor de 293 millones de niños con edades entre los 0-5 padecen anemia, que es aproximadamente el 47% de los niños que habitan países de bajos recursos e incluso de ingresos medianos. En muchos países y según la OMS, se considera un problema de salud pública generalizado, el cual tiene consecuencias de gran

magnitud para la salud de las personas, así como para el desarrollo económico-social, siendo la anemia ferropénica, la afección que presenta una mayor prevalencia siendo esta de 48.8% en el mundo, 50% latinoamericana, en tanto Colombia ronda el 20 a 39.9% (7).

A pesar que la IRIDA es una enfermedad rara, y hace parte de los diagnósticos diferenciales de la anemia ferropénica, cobra importancia en sector médico cuando la vida del paciente se encuentra en juego, y se hace necesario caracterizar aquellas implicaciones en salud que pueden derivar a la mortalidad, por lo que se requiere realizar un diagnóstico a tiempo, para dar un manejo asertivo del caso desde diferentes aristas. Es por eso que existen diferentes estudios que analizan las mejores formas y los mejores canales para brindar atención a las personas que padecen esta enfermedad.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, esta revisión de alcance, está centrada en el análisis científico de 21 artículos relacionados con IRIDA y la manera en que esta afecta las condiciones de salud de las personas que lo padecen; biológicamente, el desarrollo social y económico, entre otros. Así mismo, se busca identificar las estrategias que se han realizado a nivel global para mitigar dicha patología. Para tal fin se hace uso de una metodología basada en el protocolo prisma, que se adapta a este tipo de revisiones, en dicho sentido se busca información internacional, regional y local, recuperando artículos como revisiones documentales, revistas indexadas meta análisis, entre otros documentos (5).

Finalmente, la investigación desarrollada se justifica en la medida que este tipo de revisiones de alcance da la posibilidad de hacer una síntesis en un mismo documento, de diferentes recursos bibliográficos, con el fin de dar claridad y reconocer las principales implicaciones en la salud de los pacientes que padecen anemia ferropénica refractaria al hierro, así como las acciones que buscan prevenir y mitigar esta rara enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general: Definir cuáles son las implicaciones en salud de las personas que padecen IRIDA documentadas en diversas publicaciones académicas desde el año 2017 al 2022.

Objetivos específicos:

- Delimitar una matriz de artículos sobre implicaciones en salud de las personas que padecen IRIDA documentadas en diversas publicaciones académicas desde el año 2017 al 2022.
- Identificar, las implicaciones en salud de las personas que padecen IRIDA tamizando los artículos con base en la guía Prima.
- Determinar, cómo se abordan clínicamente a los pacientes que padecen IRIDA) documentadas en diversas publicaciones académicas.

PREGUNTA DE REVISIÓN (PCC)

¿Cuáles son las implicaciones en salud de las personas que padecen IRIDA documentadas en diversas publicaciones académicas desde el año 2017 al 2022?

1. MÉTODOS

1.1 PROTOCOLO Y REGISTRO

En cuanto a la selección de los documentos que conforman este escrito que corresponde metodológicamente a una revisión de alcance, se hizo a partir del protocolo basado en la guía prisma, que se adecuada al cribado documental, en dónde se consideró “la naturaleza retrospectiva de las revisiones” (9).

1.2 CRITERIO DE ELEGIBILIDAD

El desarrollo del texto partió definiendo los aspectos metodológicos fundamentales que proporcionaron los límites de la investigación de acuerdo al objetivo planteado. Así, se considera el Análisis Documental como indispensables para dicha tarea, pues permiten especificar de manera clara y práctica los criterios que son necesarios al momento de la recolección de la información, lo que posibilita un acercamiento directo al objetivo de la investigación.

Estos datos se recopilaron de fuentes que permiten conocer el contexto y el estado del arte sobre la temática, entre otros factores que permitan cumplir los objetivos planteados. Para estos datos será necesario acudir a sitios web, artículos, revistas y entes gubernamentales, utilizando un tipo de metodología descriptiva, para poder contrastar al final lo hallado en los documentos con lo encontrado sobre IRIDA.

Definición de los criterios de inclusión:

- Textos publicados entre 2017-2022
- Textos en español e inglés.
- Presentar estudios teóricos, empíricos y estudios de casos (cuantitativos y cualitativos)
- Artículos científicos aprobados.
- Tesis aprobadas.
- Población de niños, joven y adultos.

Definición de los criterios de exclusión:

- Artículos desactualizados.
- Idiomas diferentes al inglés y español.
- Artículos incompletos.
- Artículos con costo.

1.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

En relación a las fuentes usadas, en su plenitud provienen de bases de datos que brinda la red de acceso informático de la Universidad Santiago de Cali (Nature, ScienceDirect, Dialnet, Sage Journals), junto con portales de acceso público (MedlinePlus, PubMed, Google Académico). Pasando así a la estrategia de búsqueda.

1.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para el caso, la estrategia estuvo guiada por la pregunta PCC. Se realizó una estrategia general de búsqueda en las bases de datos antes mencionadas, con relación a los siguientes descriptores DecS:

Tabla 1. Descriptores DeCs.

IRIDA	Implicaciones	Salud
Enfermedad por anemia por insuficiencia de hierro	Afecciones asociadas	Enfermedades
Rehabilitación	Afecciones coexistentes	Fenómenos Fisiológicos
Etiología	Secuelas	Infecciones anémicas

Fuente: elaboración propia.

De igual manera se buscaron por diferentes programadores virtuales, planteando diferentes algoritmos de búsqueda como: “Enfermedad por IRIDA” and “afecciones asociadas” and “enfermedades por hierro”. “Enfermedad por IRIDA” and “rehabilitación” and “fenómenos fisiológicos”. “Enfermedad por IRIDA” and “etiología” and “secuelas” and “Infecciones hepáticas”

1.5 PROCESO DE SELECCIÓN

Los documentos presentes se segmentaron en relación con la guía prisma, la cual posibilita identificar, cribar, elegir, e incluir los mismos, teniendo un diagrama de

flujo, se hicieron búsquedas manuales en las bases de datos mencionadas, se excluyen documentos repetidos y los indicados en los criterios de elegibilidad.

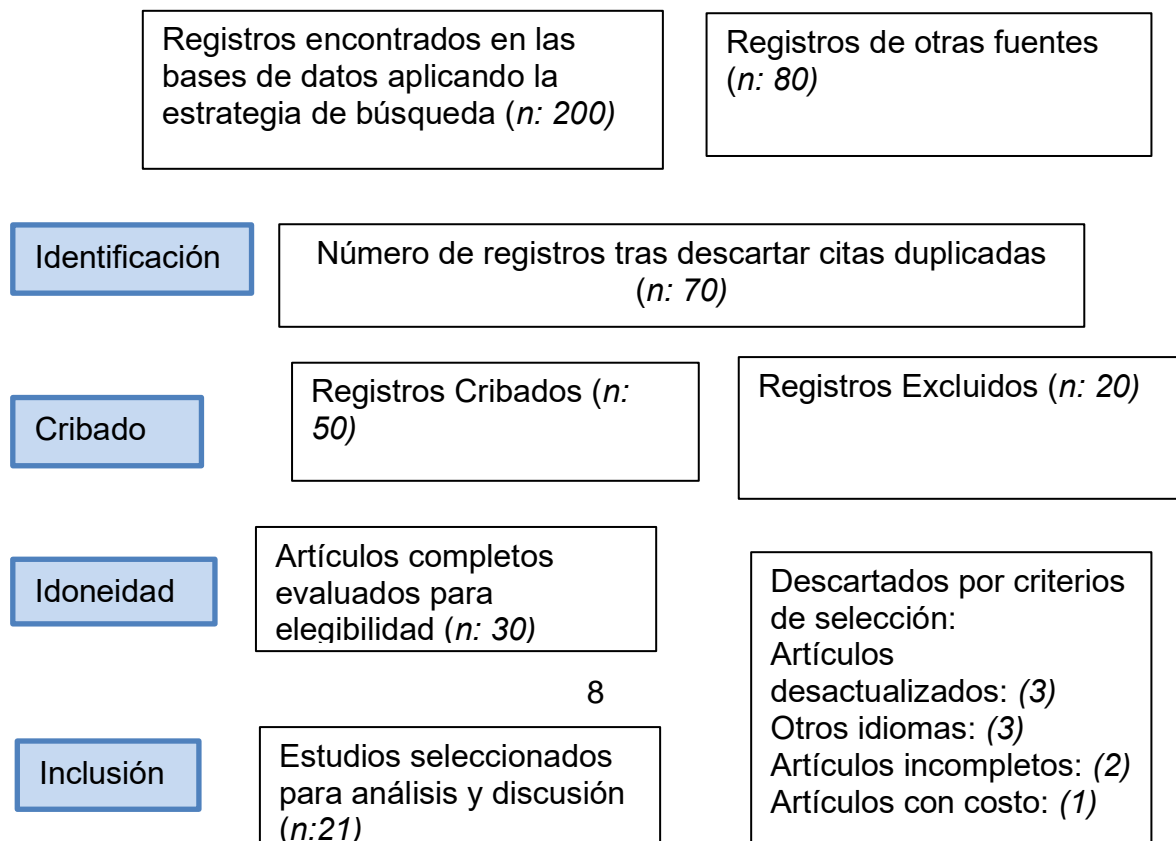
1.6 ELEMENTOS DE DATOS

Las variables de análisis de los artículos seleccionados se basaron en el título, año de publicación, autores, tipo de investigación, objetivo, resultado y conclusiones. Esto se consideró en profundidad dentro de los artículos ya pasados por el tamizaje del diagrama Prisma.

2. RESULTADOS

2.1 SELECCIÓN DE LOS RESULTADOS

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de documentos.



Fuente: adaptación de Urrutia (9).

2.2 CARACTERÍSTICA DE LA EVIDENCIA

Los 21 artículos seleccionados, fueron analizados a partir de una matriz de rastreo que permitió la extracción de la información más relevante en términos de resultados, población y conclusiones a las que llegaron los autores, para poder así dar cumplimiento a los objetivos planteados con antelación. La Tabla 2. Da cuenta de los resultados obtenidos en el rastreo de información.

Tabla 2. Características de la evidencia

Título del artículo	Autores/año de publicación	Tipo de estudio/objetivos	Síntesis de ficha epidemiológica	Resultados/Conclusiones
1. Anemia ferropénica en el laboratorio clínico	Pereyra, C/ 2020 (10)	Revisión bibliográfica/ Realizar un aporte actualizado sobre la Anemia.	La anemia incide principalmente en niños, mujeres jóvenes y adultos de edad avanzada. La anemia ferropénica puede ser causada por deficiencia nutricional, infecciones intestinales, origen genético, entre otras. Se presentan síntomas como debilidad, cefalea, irritabilidad e intolerancia al ejercicio.	A partir de la revisión bibliográfica se identificó que la ferritina resulta ser esencial para el diagnóstico y manejo de los pacientes con ferropenia. Cabe resaltar que los índices hematimétricos y reticulocitarios, son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de anemia microcítica y déficit funcional de hierro.
2. Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor	Leonard, N., et al/2019(11)	Revisión bibliográfica/ Investigar las características del síndrome anémico en adulto mayor.	La mala absorción de hierro es una de las causas más comunes de anemia en adulto mayor (mayor de 60 años), esta se puede presentar por el consumo excesivo de té y café. El tratamiento con suplementos de hierro puede producir constipación en la persona mayor y esta puede causar pérdida de sangre por irritación rectal, lo cual puede	Según el artículo, el síndrome anémico tiene alta incidencia en la morbilidad. Es necesario por parte de los médicos interpretar los mecanismos, causas, diagnóstico, tratamiento y seguimiento a personas de la tercera edad.

			ocasionar pérdida de hierro y ADH.	
3. Anemia ferropénica refractaria como presentación temprana de gastritis autoinmune en un adolescente.	Beltrán, M., et al / 2022 (12)	Reporte de caso/ Identificar las características de la anemia ferropénica en un adolescente.	El caso clínico corresponde a un adolescente de 16 años con anemia ferropénica, hipocromía y microcitosis con manejo tetraconjugado por 14 días. El paciente presentaba somnolencia y fatiga. Luego de una esofagogastroduodenoscopia se le detecta gastritis crónica atrófica.	Fue necesario en un control médico la reposición con hierro endovenoso. De acuerdo con el caso clínico se recomienda hacer un control para estar al tanto de la presencia de lesiones preneoplásicas y evaluar su progresión.
4. Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas y papel del hierro intravenoso: recomendaciones del Grupo Español de Eritropatología de la SEHH	Erce, J. G., et al /2020(13)	Estudio descriptivo/ Investigar el manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas.	Comúnmente la anemia ferropénica refractaria se produce por causas digestivas. El tratamiento de elección en estos casos es la administración de hierro intravenosa, para restaurar el nivel de hemoglobina.	Se ha demostrado en diferentes estudios que la administración de hierro intravenosa mejora en los pacientes anémicos.
5. Anemia por deficiencia de hierro refractaria adquirida	De Amicis, M., et al / 2021 (14)	Revisión bibliográfica/ identificar las características de la anemia por deficiencia de hierro refractaria.	La causa de la anemia ferropénica, suele ser adquirida por patologías gastrointestinales, esto reduce los niveles plasmáticos de hierro.	Las condiciones refractarias al hierro oral necesitan un manejo y tratamiento especializado que eviten el empeoramiento de la ADH y las dificultades en la calidad de vida del paciente.

6. Identificación de β -talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua	Pernudy, A., et al /2021(15)	Estudio transversal /Implementación de la técnica de cuantificación de hemoglobina A2 en el diagnóstico clínico de β -talasemia.	El estudio fue realizado a 30 pacientes con microcitosis e hipocromía diagnosticados con β -talasemia menor. El 33 % no respondieron al tratamiento oral con hierro.	La implementación de la técnica de cuantificación de HbA2 es importante para incrementar el diagnóstico de las patologías que cursan con microcitosis e hipocromía.
7. Anemia moderada refractaria al hierro oral en una gestante con antecedente de cirugía bariátrica	López, M., et al / 2021(16)	Reporte de caso/ Describir el caso clínico de anemia moderada refractaria al hierro de una gestante.	El estudio fue realizado a una mujer de 23 años gestante, quien había perdido más del 50 % de su peso corporal. La paciente presentaba anemia ferropénica refractaria al hierro oral. Se le administro una primera dosis de hierro intravenoso.	Según el reporte de caso, la anemia aumenta el riesgo de parto prematuro, bajo peso y mortalidad perinatal.
8. La evaluación sistemática de una cohorte pediátrica con fenotipo de anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) revela múltiples variaciones del gen Tmprss6	Bhatia, P., et al/ 2017(17)	Estudio observacional descriptivo/ Identificar las características de la anemia ferropénica refractaria al hierro en una cohorte pediátrica.	El estudio corresponde a 550 casos pediátricos con anemia y microcitosis, de los cuales 60 eran refractarios a la terapia con hierro oral con edad media de 2, 2 años.	De los 60 casos, 23 presentaron fenotipo IRIDA, por lo tanto es necesario investigar otras causas de la refractariedad antes de realizar estudios genéticos.

9. Un niño con anemia severa por deficiencia de hierro y un genotipo TMPRSS6 complejo	Capra, A., et al / 2017(18)	Reporte de caso/Analizar y mejorar el manejo clínico del paciente.	El estudio corresponde a una niña de 7 años con anemia microcítica hipocrómica severa, la cual no responde a suplementos de hierro, por lo que se le diagnosticó anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro. Se inició terapia con hierro parenteral, sin embargo siguió con anemia.	Se realizó de tratamiento de suplementación con hierro liposomal, presentando mejoría. Se recalca la importancia de recolectar información relacionada al genotipo y fenotipo que interfieren en el metabolismo del hierro.
10. Fenotipo IRIDA en pacientes afectados por monoalélicos TMPRSS6: hacia una mejor comprensión de la fisiopatología	Hoving, V., et al /2022(19)	Estudio descriptivo/ Mejorar la comprensión de la fisiopatología en pacientes con IRIDA.	El estudio se hizo a 16 pacientes con IRIDA, se realizó un análisis de haplotipos para evaluar las diferencias (intra)genéticas entre pacientes y familiares.	Los pacientes mostraron proporciones más bajas de Hb, MCV y TSAT/hepcidina. Se puede decir que la IRIDA es una enfermedad fenotípica y genotípicamente heterogénea.
11. La normalización de la hepcidina predice el estado de mutación de TMPRSS6 en pacientes con deficiencia crónica de hierro	Heeney, M., et al /2018(20)	Carta al editor/ desarrollar un algoritmo basado en valores de sangre y plasma para distinguir pacientes con IRIDA resultante de mutaciones bialélicas en	De acuerdo al estudio la anemia ferropénica refractaria al hierro no responde al tratamiento oral con hierro. En este se analizaron características hematológicas, bioquímicas y genéticas de 139 pacientes con anemia.	La heterocigosidad para una mutación de TMPRSS6 se asoció con cambios significativos en el volumen celular medio y el hierro, la ferritina y la hepcidina plasmáticos, lo que confirma un fenotipo leve de TMPRSS6. Se detectó refractariedad relativa al hierro en algunos pacientes.

			TMPRSS6 de pacientes con deficiencia crónica de hierro no relacionada.		
12. Anemia por deficiencia de hierro revisada	Cappellini, M., et al/ 2019(21)	Revisión bibliográfica/ Identificar los factores que influyen en la anemia por deficiencia de hierro.	A partir de la bibliografía consultado se puede decir que la IRIDA es una condición causada por una mutación en TMPRSS6. Los pacientes con esta enfermedad son refractarios al suministro de hierro por vía oral.	Los pacientes con IRIDA se presenta microcitosis y saturación de transferrina extremadamente baja. En este caso de anemia es necesario realizar un diagnóstico rápido y preciso para proceder al tratamiento y evitar secuelas asociadas.	
13. Perspectiva molecular de la absorción de hierro, enfermedades relacionadas y tratamientos	Shokrgozar, N. & Golafshan, H. /2019(22)	Revisión bibliográfica/ Investigar la absorción de hierro, enfermedades relacionadas y tratamientos.	De acuerdo a la revisión de literatura la anemia ferropénica refractaria al hierro puede ser por genética o adquirida, la cual provoca una reducción de la expresión del gen de la hepcidina. Cuando los niños no responde a la terapia con hierro, es necesario realizar una prueba anti-TTG para diagnosticar la enfermedad celíaca, la infección por H. pylori..	Según el artículo los casos de anemia ferropénica pueden estar dados por antecedentes genéticos o por infecciones e inflamación. Se requieren más estudios para el tratamiento a pacientes con IRIDA.	

14. Anemias microcíticas en la infancia y anemia ferropénica refractaria al hierro	Pippard, M./2017 (23)	Revisión bibliográfica/ Investigar las características asociadas a las anemias microcíticas en la infancia y anemia ferropénica refractaria al hierro,	La anemia microcíticas acompañan a la disminución de producción de hemoglobina en los glóbulos rojos. La refractariedad al hierro en la infancia pueda darse por falla en la absorción por daño de la mucosa en la enfermedad celiaca o por infección por <i>Helicobacter pylori</i> .	Según el artículo los principales defectos hereditarios que inciden en una absorción deficiente de hierro son los que resultan en la pérdida de función del gen <i>TMPRSS6</i> y del gen de la ferroportina, <i>SLC40A1</i> . Los defectos en el gen <i>TMPRSS6</i> conducen a una mayor producción de hepcidina que es inapropiada con respecto a la saturación de transferrina circulante y al hierro intracelular.
15. Un enfoque estructurado para el diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro resistente al hierro (IRIDA, por sus siglas en inglés) (SAID, por sus siglas en inglés): Cuanto más se "SAID" sobre el hierro, menos se	Bhatia, P., et al. /2017(24)	Revisión bibliográfica/ resaltar un enfoque estructurado rentable que puede ayudar a establecer un diagnóstico confirmatorio de esta entidad.	La refractariedad del hierro oral, normalmente es tratado mediante el uso de hierro intravenoso. Es recomendable iniciar con prueba de hierro junto con vitamina C durante 6 a 8 semanas antes de continuar con el tratamiento.	La variación del gen <i>TMPRSS6</i> , es el que determina la respuesta al hierro oral. Es probable que en la mayoría de casos la corrección parcial de anemia con hierro intravenoso ayude a lograr un nivel aceptable de hemoglobina.

<p>16. La proporción de saturación de transferrina/hepcidina discrimina la anemia ferropénica refractaria relacionada con el hierro TMPRSS6 de pacientes con anemia ferropénica multicausal</p>	<p>Staij, H., et al./ 2022 (25)</p>	<p>Estudio descriptivo/ establecer un punto de corte para la relación TSAT/ hepcidina para discriminar entre ambos grupos con alta sensibilidad y especificidad.</p>	<p>Se incluyeron en el estudio 20 pacientes con IRIDA y 39 controles con IDA. Los pacientes con IRIDIA presentaban proporciones de TSAT/hepcidina más bajas en comparación con los controles de IDA. La edad media fue de 9 años para el grupo bialélico 40 años en el grupo monoalélico.</p>	<p>La relación TSAT/hepcidina muestra un excelente desempeño en la discriminación de IRIDA de la IDA no relacionada con TMPRSS6. Se requiere mayor exploración en una población más amplia.</p>
<p>17. Análisis genético del gen TMPRSS6 en pacientes saudíes con anemia ferropénica.</p>	<p>Lamia, H., et al/ 2021(26)</p>	<p>Estudio descriptivo/ identificar las variaciones genéticas comunes de los TMPRSS6 gen que afectan los niveles de hierro entre las pacientes sauditas con anemia por deficiencia de hierro (IDA).</p>	<p>Se realizó el estudio a mujeres; 32 con IDA Y 32 con IRIDIA y 34 personas sanas del grupo de control de 12 a 49 años. Los niveles medios de transcripción de ARN de hepcidina y TMPRSS6 en los grupos IDA e IRIDA fueron más bajos que los del grupo de control.</p>	<p>Se encontró que la media de glóbulos rojos, hemoglobina y volumen corpuscular medio fueron más bajos que los del grupo de control al igual que los niveles de hierro total y ferritina. Se recomienda dilucidar los resultados a una población mayor.</p>

18. El papel de la reposición de hierro en la anemia por deficiencia de hierro en adultos y otras enfermedades.	Elstrott, B., et al/2019(27)	Revisión Bibliográfica/ Investigar el papel de la reposición de hierro en la anemia por deficiencia de hierro.	A partir de los artículos se encontró que la IRIDA conduce a una anemia microcrítica, lo que implica una mutación del gen TMPRSS6 que regula la hepcidina.	Según el artículo la anemia microcrítica refractaria al hierro oral se presenta en la niñez y mejora con la edad. La administración de hierro intravenoso conduce a una corrección parcial de la hemoglobina en la mayoría de casos.
19. Metabolismo del hierro y trastornos del hierro revisados en la era de la hepcidina	Camaschella, C., et al/2020(28)	Revisión bibliográfica/ Identificar el metabolismo del hierro y sus trastornos.	En la literatura se identifica que la IRIDA, se debe a las mutaciones del gen TMPRSS6. Cuando la deficiencia de hierro es alta, normalmente es tratada con hierro intravenoso.	Las variantes genéticas de TMPRSS6 regulan el hierro y los rasgos hematológicos, alteran los niveles de hepcidina y contribuye a la resistencia a la deficiencia de hierro.
20. Anemia ferropénica refractaria al hierro: una enfermedad heterogénea que no siempre es refractaria al hierro.	Donker, A., et al./2017 (29)	Estudio descriptivo/ Describir los factores asociados a la anemia ferropénica refractaria al hierro.	En el estudio se incluyeron 21 pacientes con IRIDA 16 eran mujeres. En 7 casos la amplificación de la sonda dependiente de la secuenciación del ADN y la ligadura multiplex demostró solo TMPRSS6.	La respuesta a la suplementación con hierro fue variable, la mayoría de pacientes requirieron hierro parental. Se puede inferir que la IRIDA es una enfermedad genotípica y fenotípica. Se recomienda reconocimiento del trastorno y diferenciación de otras causas de anemia microcrítica.

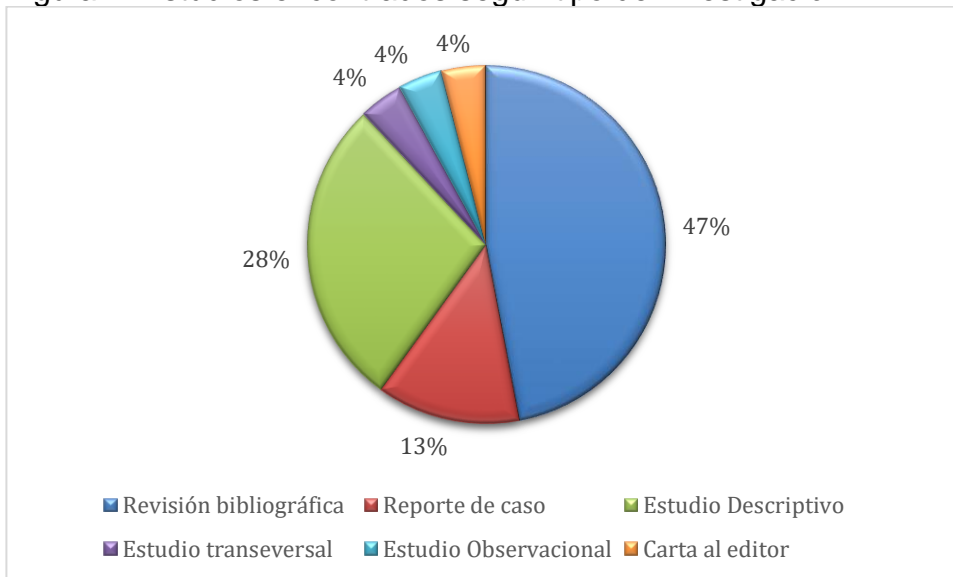
21. Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro	Keskin, E., & Yenicesu, I/ 2017 (30)	Revisión bibliográfica/ Compartir el conocimiento actual sobre IRIDA y aumentar la conciencia en este campo	A partir de la literatura se puede decir que la IRIDA es causada por mutaciones en TMPRSS6. Este trastorno implica un volumen corpuscular medio de eritrocitos muy bajo, baja saturación de transferrina, respuesta nula al hierro oral y solo una respuesta parcial al hierro parenteral.	De acuerdo al artículo, la IRIDA suele ser frecuente y heterogénea. Se puede llegar a este diagnóstico a través de la ausencia de la respuesta hematológica del uso del hierro oral, el cual puede confirmarse con la demostración de las mutaciones del gen TMPRSS6.
--	--------------------------------------	---	--	---

2.3 SÍNTESIS DE RESULTADOS

Los artículos que fueron seleccionados exponen diversas tipologías de investigación, de allí que se tengan resultados con múltiples enfoques y con poblaciones diversas, que incluyen niños, jóvenes y adultos, dejando en evidencia el rango de afectación que esta enfermedad rara puede tener en pequeños sectores de la sociedad.

En la figura 2. Se establece el porcentaje de artículos según tipo de estudio, de tal manera que se puede evidenciar la preferencia por la revisión bibliográfica (47%) como método más utilizado, se infiere entonces que, pese a tratarse de una enfermedad rara, existen análisis de la comunidad académica, en un esfuerzo por comprender más esta enfermedad y así mismo propiciar métodos de diagnóstico y tratamiento más efectivos. Como se puede apreciar, en segundo lugar, se encuentran los estudios descriptivos, dando paso a los reportes de caso, este último es una buena manera de apreciar el tratamiento que reciben los pacientes.

Figura 2. Estudios encontrados según tipo de investigación.



Fuente: elaboración propia.

Los reportes de caso, suman un 13% de publicaciones, equivalentes a tres casos de pacientes en los que se describe el diagnóstico, condiciones del paciente, comorbilidades, entre otros.

3. DISCUSIÓN

A la luz de los resultados obtenidos, se reconoce la manera en que este tipo de anemia (IRIDA), altera notablemente el metabolismo, en particular la absorción del hierro. Como principal comorbilidad encontrada entre los estudios, se refieren a infecciones intestinales (10) (11) (12) (13), que generan reducción en los plasmáticos de hierro, derivando esto en anemia refractaria, que no responde a tratamientos habituales para deficiencias de hierro, pues este no se absorbe (14) (15) (16).

Otras características de los pacientes, en particular los adultos, se presenta en hábitos de vida poco saludables, que incluyen mala alimentación, consumo excesivo de café y té (11) (12), la alimentación pobremente balanceada conlleva el aumento de riesgo de adquirir *Helicobacter pylori*, bacteria asociada a la gastritis y desordenes gastrointestinales (13) (19).

La refractariedad es relacionada en varios estudios con mutaciones en el gen *TMPRSS6*, encargado de codificar la matriptasa 2, que facilita la inhibición de la hepcidina, quien a su vez funciona como regulador clave de la homeostasis del hierro, de allí que el diagnóstico deba incluir mediciones de heterocigosidad para posibles mutaciones del gen mencionado (20) (23).

Para el caso de los menores, algunos estudios concuerdan en reconocer que las fallas en la absorción de hierro puede darse por daños en la mucosa intestinal, asociada a enfermedad celiaca e igualmente el *Helicobacter pylori* (23) (25).

En lo que respecta a las implicaciones que la IRIDA tiene para la salud, se incluye fatiga frecuente ante actividades físicas, dolor en extremidades y articulaciones, así como un impacto psicológico en el paciente, que debe enfrentar tratamientos y visitas al médico de forma más frecuente (10) (12) 14).

Otras manifestaciones a la salud son: hiperqueratosis, ictiosis, reducción en la capacidad intelectual, palidez notoria y neuropatía periférica, de allí el dolor en extremidades (18) (20) (21). En casos menos frecuentes se presenta disminución en la concentración de cobre circulante y colestiasis intrahepática en mujeres gestantes, aumentando el riesgo de mortalidad perinatal (16).

Finalmente, los tratamientos incluyen aplicación intravenosa de hierro (24) (28), complementándose con dieta, hábitos de vida saludable y generalmente manejo paliativos para los síntomas de dolor y manifestaciones psicológicas propias de una enfermedad crónica (18) (20) (21); estos tratamientos son parciales y facilitan una aceptable hemoglobina en pacientes, tanto menores como adultos, siendo en cada caso necesario el establecimiento de un diagnóstico acorde con las necesidades del paciente (25).

4. CONCLUSIONES

Es posible concluir que las mutaciones causantes de la anulación de la actividad proteolítica de la matriptasa-2, en personas de cualquier edad, se asocian con anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro, evidenciándose altos niveles de hepcidina.

Si bien el diagnóstico se realiza a través de test de laboratorio, donde se suele identificar anemia de tipo microcítica o hipocrómica, con prevalencia de bajo nivel de hierro en suero, baja saturación transferrina, así como valores entre normales y altos de hepcidina sérica.

Los exámenes de sangre se complementan con test molecular, para hacer una confirmación del diagnóstico. Se toma en cuenta también que al ser una enfermedad

rara los estudios se siguen desarrollando y muchos de ellos sostienen que se deben realizar estudios más amplios para llegar a resultados más concluyentes.

En lo que respecta a las implicaciones a la salud de esta enfermedad, como se apreció en los estudios, la manifestación de síntomas es diversa y en gran medida implica dolor y afectaciones mentales, de allí que el abordaje clínico más común deba centrarse en el manejo de síntomas y en la búsqueda de un mayor nivel de hierro en el paciente.

Finalmente, las limitaciones de esta revisión de alcance se ubicaron en la escasa información en español, dado que gran parte de los artículos identificados fueron publicados en inglés, de tal forma que se infiere un pobre conocimiento de esta enfermedad en el ámbito nacional. Los resultados a nivel internacional son más amplios y con mayores muestras de personas.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonso L; Arango D; Argoty D; Ramírez L; Rodríguez J. Anemia ferropénica en la población escolar de Colombia. Una revisión de la literatura. [Internet] 2017. Biociencias. vol 3. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Disponible en: <https://bit.ly/3dPBwJD>
2. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. [Internet] 2017. Arch Argent Pediatr 2017; 115 Supl 4:s68-s82. Disponible en: <https://bit.ly/3c8GBfo>
3. Estela G. La anemia ferropénica. diagnóstico, tratamiento y prevención. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. Volumen 25. Número 2 (Julio – Diciembre del 2015):371-389. Disponible en: <https://bit.ly/3pzlGoV>
4. Bastos O. Anemia ferropénica: Tratamiento. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2019 [citado 2022 ago 21]; 101(1): 70-70. Disponible en: <https://bit.ly/3CmZC8O>
5. Forrellat M. Diagnóstico de la deficiencia de hierro: aspectos esenciales. Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 jun [citado 2022 ago 21]; 33(2): 1-9. Disponible en: <https://bit.ly/3PDFAK8>
6. Delgado T; Garcés M; Fatima, B; San Juan J; Fernández L, Freitas Lourdes et al. Anemia ferropénica y variantes de hemoglobina en niños de Caracas. Arch Venez Puer Ped [Internet]. 2013 [citado 2022 ago 21]; 76(3): 87-92. Disponible en: <https://bit.ly/3cbfPmF>
7. Alvarado Carlos S., Yanac-Avila Rommel, Marron-Veria Evelyn, Málaga-Zenteno José, Adamkiewicz Thomas V... Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. An. Fac. med. [Internet]. 2022 [citado 2022 ago 21]; 83(1): 65-69. Disponible en: <https://bit.ly/3ACNBdX>

8. Arsanios D; Serrano S; Espinel B; Quintero E; Rincón M; Bastidas A. Ferropenia sin anemia, más que un hallazgo de laboratorio. Univ. Med. [Internet]. 2018 [citado 2022 aug 21]; 59(4): 65-86. Disponible en: <https://bit.ly/3ADvZP4>
9. Urrútia, G; Bonfill X. Declaración Prisma: una propuesta para mejorar las publicaciones de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Rev Med Clínica [Internet]. 2010 [citado 2022 ago 21; 135(11):507–11. Disponible en: <https://bit.ly/36pTsq9>
10. Pereyra C. Anemia ferropénica en el laboratorio clínico. Salud Mil. 2020;39(1):35–48.
11. Leonard, N. R. T., Hernández, C. A. M., & Rodríguez YM. Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor. MediSur. 2019;17(4):525–39.
12. Beltrán M, Vera J, Espinosa L. & HA. Anemia ferropénica refractaria como presentación temprana de gastritis autoinmune en un adolescente. Rev Colomb Gastroenterol. 2022;37(2):220–4.
13. Erce, J. G., Altés, A., Rubio, M. L., & Remacha AF. Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas y papel del hierro intravenoso: recomendaciones del Grupo Español de Eritropatología de la SEHH. Rev Clin Española. 2020;220(1):31–42.
14. De Amicis, M, Rimondi, A., Elli, L., & Motta I. Anemia por deficiencia de hierro refractaria adquirida. Rev mediterránea Hematol y enfermedades Infec. 2021;13(1).
15. Pernudy, A, Campos, V, Rojas, L, Ramírez, M, Mejía, G., & Rodríguez W. Identificación de β -talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua. Acta Med Costarric. 2018;60(4):162–6.
16. López, M., Jeric, C., & García J. Anemia moderada refractaria al hierro oral en una gestante con antecedente de cirugía bariátrica. Nutr Hosp. 2020;37(5):1087–90.
17. Bhatia, P., Singh, A., Hegde, A., Jain, R. y Bansal D. La evaluación sistemática de la cohorte pediátrica con fenotipo de anemia por deficiencia de hierro resistente

al hierro (IRIDA) revela múltiples variaciones del gen Tmprss6. *Rev británica Hematol.* 2017;177(2):311–8.

18. Capra, A, Ferro, E., Cannavò, L., La Rosa, MA, & Zirilli G. Un niño con anemia severa por deficiencia de hierro y un genotipo Tmprss6 complejo. *Hematología.* 2017;22(9):559–64.

19. Hoving, V., Korman, S, Antonopoulos, P., Donker, AE, Schols, S., & Swinkels D. Fenotipo IRIDA en pacientes afectados por monoalélicos Tmprss6: hacia una mejor comprensión de la fisiopatología. *Genes (Basel).* 2022;13(8):1309.

20. Heeney, M, Guo, D., De Falco, L., Campagna, D, Olbina, G., Kao, P, ... & Fleming M. La normalización de la hepcidina predice el estado de mutación de Tmprss6 en pacientes con deficiencia crónica de hierro. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2018;132(4):448–52.

21. Cappellini, M, Musallam, K., & Taher A. Revisión de la anemia por deficiencia de hierro. *Rev Med interna.* 2019;287(2):153–70.

22. Shokrgozar, N., & Golafshan H. Perspectiva molecular de la absorción de hierro, enfermedades relacionadas y tratamientos. *Investig sangre.* 2019;54(1):10–6.

23. Pippard M. Anemias microcíticas en la infancia y anemia ferropénica refractaria al hierro. *Rev británica Hematol.* 2017;177(2):167–8.

24. Bhatia, P., Jain, R. y Singh A. Un enfoque estructurado para el diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro resistente al hierro (IRIDA, por sus siglas en inglés) (SAID): Cuanto más se “DICE” sobre el hierro, menos se dice. *Rev Oncol hematológica pediátrica.* 2017;2(2):48–53.

25. Staaij, H., Donker, A., Bakkeren, D., Salemans, J., Mignot, L., Bongers, M., ... & Swinkels D. La proporción de saturación de transferrina/hepcidina discrimina la anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro relacionada con Tmprss6 de los pacientes con anemia por deficiencia de hierro multicausal. *Rev Int Ciencias Mol.* 2022;23(3):1917.

26. Jamea, L., Woodman, A., Heiba, N., Elshazly, S., Khalaf, N., Fathallah, D., ...

- y Deifalla A. Análisis genético del gen Tmprss6 en pacientes saudíes con anemia ferropénica. *Hematol y Ter con Células Madre*. 2021;14(1):41–50.
27. Elstrott, B., Khan, L., Olson, S., Raghunathan, V., DeLoughery, T., & Shatzel J. El papel de la reposición de hierro en la anemia por deficiencia de hierro en adultos y otras enfermedades. *Rev Eur Hematol*. 2020;104(3):153–61.
28. Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri L. Metabolismo del hierro y trastornos del hierro revisados en la era de la hepcidina. *Hematología*. 2020;105(2):260–72.
29. Donker, A., Schaap, C., Novotny, V., Smeets, R., Peters, T., ... & Swinkels D. Anemia ferropénica refractaria al hierro: una enfermedad heterogénea que no siempre es refractaria al hierro. *Rev Am Hematol*. 2017;91(12):482–90.
30. Keskin, E., & Yenicesu I. Anemia ferropénica refractaria al hierro. *Rev turca Hematol*. 2015;32(1):1.