

Boletín Farmacológico

Volumen 5, Número 1 / Marzo 2014

Prevención de anemia en menores de 2 años: importancia de considerar las diferentes presentaciones comerciales de hierro disponibles en nuestro medio.

Dres. Valentina Catenaccio, Noelia Speranza y Gustavo Giachetto

Ferropenia, un problema de salud pública

La ferropenia es la deficiencia de hierro corporal total. Cuando es severa determina la aparición de anemia. La anemia ferropénica es la enfermedad hematológica más frecuente, especialmente en lactantes y niños. Se estima que 30% de la población mundial sufre anemia ferropénica. La mayoría de los afectados viven en países en vías de desarrollo. En América Latina se estima que la prevalencia de anemia en niños de 0 a 4 años es 39,5% y en Estados Unidos 3% a 9% en niños entre 1 y 2 años. En Uruguay, la Encuesta Nacional sobre el Estado Nutricional, Prácticas de Alimentación y Anemia en Niños de 0 a 2 años realizada en el año 2011 reveló una prevalencia global de anemia de 31,5% (41% en niños entre 6 meses y 1 año). Un estudio anterior del año 2005 en niños de 6 a 24 meses encontró una prevalencia de 54% de anemia y 63% de déficit de hierro. Estos datos indican que la ferropenia es un problema de salud pública.

La suplementación con hierro a todos los lactantes y niños menores de 2 años es una práctica recomendada en la “Guía para la prevención de la deficiencia de hierro” del Programa Nacional de Nutrición del Ministerio de Salud Pública de 2007 y recogida en las Normas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención elaboradas por el Instituto de Pediatría de la Facultad de Medicina. Además en nuestro país existe desde el año 2006 legislación acerca de la fortificación de alimentos con hierro (Ley N°18.071), que incluye toda la harina de trigo para consumo humano comercializada y la leche de los programas alimentarios estatales, y la fortificación de las fórmulas de leches industriales para lactantes (Decreto 315/994). Otra intervención desarrollada en el año 2011 por el Ministerio de Desarrollo Social (MIDES), el Ministerio de Salud Pública (MSP), la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) y el Instituto Nacional de Alimentación (INDA) fue facilitar el acceso económico a leche en polvo fortificada con hierro a la población usuaria de la Tarjeta Uruguay Social del Plan de Equidad, por ser considerada una población de elevado riesgo para la deficiencia de este micronutriente.

La ferropenia puede causar alteraciones en diversos sistemas y funciones del organismo (alteración del aparato digestivo, del metabolismo muscular, del sistema autonómico, de la producción de calor, de la inmunidad celular), destacándose las

que pueden producirse a nivel del sistema nervioso central, siendo un período crítico para el desarrollo de estas alteraciones los primeros 2 años de vida. La deficiencia de hierro produce alteraciones en la anatomía, histología y metabolismo neuronal. Se han observado alteraciones en la motricidad, aprendizaje y rendimiento escolar. El hierro participa también en la mielinización de las vías auditiva y visual, pudiendo provocar su carencia, secuelas a dicho nivel.

Recomendaciones para prevenir la deficiencia de hierro

La prevención del déficit de hierro requiere intervenciones en diferentes momentos del ciclo vital:

Durante el embarazo es necesario adecuar la alimentación, administrar suplementos de hierro, realizar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y adecuado de la anemia.

En el periodo perinatal se recomienda la ligadura tardía del cordón y evitar extracciones sanguíneas innecesarias.

Luego del periodo neonatal se recomienda la alimentación a pecho directo exclusivo (PDE) los primeros 6 meses de vida (los niños que no reciben PDE deben recibir fórmulas para lactantes fortificadas), no administrar más de 700 cc de leche de vaca por el riesgo de microsangrados intestinales y la menor biodisponibilidad del hierro. Introducir la carne a los 6 meses y fomentar su consumo a diario, estimular el consumo de frutas cítricas con jugos y purés. Además se recomienda la suplementación medicamentosa de hierro (Cuadro 1).

Cuadro 1. Recomendaciones en Uruguay sobre profilaxis de la ferropenia

-Niños pre-términos con peso al nacer menor de 3000 gramos deben recibir 2 mg/kg/día de hierro elemental a partir del mes de vida y hasta los 2 años.

-Los niños nacidos a término, sanos, alimentados con PDE deben recibir 2 mg/kg/día de hierro elemental a partir de los 4 meses y hasta los 2 años.

-Los niños alimentados con fórmulas, nacidos de término, que no consumen alimentos fortificados deben recibir 2 mg/kg/día de hierro elemental desde los 4 meses hasta los 2 años.

La dosis máxima para la profilaxis de anemia ferropénica es 15 mg/día. Con esta dosis se cubre la necesidad diaria de ingesta de hierro recomendada en niños hasta los 2 años (8 mg/día en el segundo semestre; 5 mg/día en el segundo año). Se recomienda realizar hemograma por punción digital a todos los niños entre los 9 y 12 meses y repetir a los 18 meses de edad, especialmente en situaciones de alto riesgo de desarrollar anemia.

Perfil farmacológico del hierro

Es importante conocer algunas características del hierro como mineral presente en los alimentos y como medicamento para optimizar el beneficio esperado cuando se lo utiliza en la suplementación profiláctica.

El hierro en soluciones acuosas puede encontrarse en dos estados de oxidación estables: Fe^{2+} (ferroso) y Fe^{3+} (férrico). Habitualmente en solución acuosa el hierro ferroso es oxidado a férrico que es insoluble a pH fisiológico y que no es útil metabólicamente. Para mantener la solubilidad del hierro en el organismo es necesaria su unión formando complejos con quelantes que son sintetizados por todos los microorganismos.

Los compuestos considerados esenciales que contienen hierro en el organismo son: hemoglobina, que representa aproximadamente 65% del hierro corporal, mioglobina, que constituye el depósito de oxígeno del músculo durante la contracción, y citocromos y metaloflavoproteínas. Otros compuestos son considerados de depósito (ferritina y hemosiderina). Los depósitos de hierro pueden depleccionarse enteramente antes que se desarrolle anemia por deficiencia de hierro. Por otra parte, los depósitos de hierro pueden aumentar hasta 20 veces antes de que exista evidencia de daño tisular por sobrecarga de hierro.

El hierro en los alimentos se encuentra en dos formas: hierro HEM (presente en la hemoglobina, mioglobina), disponible en carnes, estando la mayoría en estado ferroso, y el hierro no HEM, disponible en cereales, verduras, leguminosas, lácteos, estando su mayoría en estado férrico.

El hierro se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal, siendo las sales ferrosas las que tienen mayor absorción (3 veces más que las férricas). El hierro no hem tiene escasa biodisponibilidad, y su absorción disminuye cuando se combinan varios vegetales ya que los fosfatos tienen una acción inhibitoria de la absorción del hierro. El ácido ascórbico facilita la absorción de hierro al formar complejos con el hierro férrico y reducirlo a ferroso. La carne facilita su absorción al estimular la producción de ácido gástrico. Es por esta razón que además de valorar la cantidad de hierro en la dieta es importante estimar la biodisponibilidad en función del tipo de hierro y su interacción con los alimentos.

Hay varios mecanismos descritos para la absorción de hierro:
-mediante una proteína de membrana miembro de la familia de las integrinas ($\beta 3$ -integrina) se absorben los iones férricos,

-los iones ferrosos se absorben a través del transportador de metales divalentes DMT1,

-el hemo liberado por mioglobina y hemoglobina luego de la digestión proteolítica se incorpora por los enterocitos del intestino delgado como metaloporfirina intacta. Una vez en el interior del enterocito, el hierro absorbido mediante cualquiera de las vías, es convertido a su estado ferroso, paso realizado por un complejo proteico

citoplasmático (paraferitina).

La asimilación de hierro no es proporcional a la dosis administrada, sino que existe un mecanismo regulador que limita su absorción y un mecanismo cerrado de autorregulación determinada por el estatus férrico del organismo, permitiendo el aprovechamiento del metal si existe déficit o disminución de su absorción si hay un exceso.

Por tanto en la administración de suplementos de hierro se debe tener en cuenta: Como regla general la absorción de sales ferrosas es mejor que las férricas. La dosis diaria suele ser un equilibrio entre las necesidades del paciente y la tolerancia gastrointestinal.

La absorción de hierro es tanto mayor cuanto mayor es el déficit. Los individuos normales suelen aprovechar el 5 a 10% del hierro de la dieta mientras los pacientes con deficiencia absorben 10 a 30%, llegando hasta el 60% del hierro administrado de forma terapéutica. Se produce disminución progresiva de la absorción de hierro a medida que mejora la anemia.

Los alimentos interfieren en la absorción, en proporción variable según sea su contenido. Es preferible administrar el medicamento en ayunas para obtener el máximo aprovechamiento. La administración de vitamina C (200 mg o más) aumenta significativamente la proporción de hierro absorbido. Sin embargo, la incidencia de efectos gastrointestinales aumenta proporcionalmente.

Los efectos adversos dependen del volumen de hierro soluble en la parte alta del tubo digestivo. Los más frecuentes son pirosis, náuseas, dolor epigástrico, diarrea y estreñimiento. Las náuseas y el dolor epigástrico son dosis dependiente. La diarrea y estreñimiento no, y se estima que son causados por cambio de la flora intestinal. Otros efectos adversos es la tinción transitoria de los dientes y oscurecimiento de las heces.

Preparados farmacéuticos que contienen hierro: semejanzas y diferencias

Las sales ferrosas son las más utilizadas y estudiadas como medicamentos para prevenir y tratar la anemia ferropénica. Dentro de las presentaciones vía oral se dispone de comprimidos o soluciones, siendo en la edad pediátrica las gotas la forma farmacéutica más utilizada. Entre las sales ferrosas se encuentran sulfato, fumarato, succinato y gluconato entre otros. Todos presentan similar biodisponibilidad. Las sales férricas tienen muy baja biodisponibilidad dado que forman complejos de hidróxido de hierro férrico insoluble, no absorbibles en el intestino por lo cual no son adecuadas para la administración oral.

El complejo de hierro férrico polimaltosado es uno de los pocos compuestos férricos que alcanzan buena biodisponibilidad vía oral. La polimaltosa actúa como envoltura del hierro, logrando una liberación más lenta del metal, produciendo así menos

efectos adversos gastrointestinales y permitiendo también la administración junto a las comidas. Se postula que el hierro polimaltosado produce menos formación de radicales libres de oxígeno que el sulfato ferroso disminuyendo así su toxicidad. Existen también compuestos de hierro en forma de preparados combinados: ácido succínico, aspártico, glutámico, glucónico, glicinato, que forman quelatos con el hierro para mantener el hierro divalente disponible para la absorción. El hierro glicinato (bis-glicinato ferroso) está formado por una molécula de hierro ferroso unida a dos moléculas de glicina. Esta estructura posee la ventaja de proteger al hierro de las interacciones de inhibidores dietéticos, siendo una buena opción en el enriquecimiento de alimentos como cereales, galletas, leches, bebidas. Sin embargo los estudios son contradictorios y algunos muestran disminución de la absorción con algunos alimentos como la leche, puré de verduras o papilla de cereales. Una desventaja del glicinato es que presenta un elevado potencial redox, lo que aumenta el riesgo de producir radicales libres.

La inclusión del hierro en complejos multivitamínicos no ofrece ventajas y la presencia de magnesio, calcio y zinc pueden inhibir la absorción de hierro.

Las presentaciones de hierro disponibles varían en la cantidad de hierro elemental contenido por cada mililitro del preparado, sumado a la variación (mínima) que puede existir del número de gotas incluidas en cada mililitro (depende del gotero dosificador de cada marca comercial). Las sales de sulfato ferroso disponibles en nuestro medio (Ferrosterol®, Ibofer®, Ferro C®, Ferdromaco®) contienen 25 mg de hierro elemental por cada mililitro, y la cantidad de gotas por mililitro varían entre 20 y 30; las sales de hierro glicinato (Cheltin®) contienen 6 mg de hierro elemental por mililitro, lo que determina que el número de gotas necesarias para alcanzar la dosis máxima para la prevención de la anemia pueda llegar a 50; y para el hierro polimaltosado (Maltofer®) hay 50 mg de hierro elemental por cada mililitro, lo que determina que el número de gotas para uso profiláctico sea como máximo de 6 (Tabla 1)

Con respecto a la eficacia comparativa entre los diferentes preparados existen algunos estudios entre sales ferrosas y hierro polimaltosado, y menos entre diferentes tipos de sales ferrosas.

Un ensayo clínico publicado en Archivos Argentinos de Pediatría en 2007 evaluó la eficacia y tolerabilidad entre sulfato ferroso e hidróxido férrico polimaltosado. Incluyó 59 niños de 6 a 48 meses con anemia ferropénica (hemoglobina menor a 11 g/dl, volumen corpuscular medio <72 fl, ferritina <16ng/ml y transferrina <15%) que reciben tratamiento a 5 mg/kg/día durante 90 días. Se encontró un incremento mayor en hemoglobina, hematocrito y ferritina a los días 30 y 90 del tratamiento a los pacientes que recibieron sulfato ferroso. La tolerancia fue similar en ambos grupos, un paciente en el grupo de sulfato ferroso suspendió el tratamiento por intolerancia digestiva.

Otro ensayo clínico publicado en *International Journal of Pediatrics* en 2011 incluyó 103 niños entre 7 meses y 17 años con anemia ferropénica y comparó la eficacia y tolerabilidad de sulfato ferroso con hierro polimaltosa a una dosis de 5mg/kg/día de hierro elemental por 4 meses. Los cambios en hemoglobina y hematocrito en los meses 1 y 4 fueron similares, si bien en el primer mes hubo un aumento mayor de la hemoglobina (no significativo) en el grupo del sulfato ferroso. Los eventos adversos gastrointestinales fueron menos frecuentes en el grupo de hierro polimaltosa (26,9% comparado con 50,9% con sulfato ferroso, $p=0,012$). La aceptabilidad (medido por el score de Wong Baker) fue mejor para el grupo del hierro polimaltosa.

Un ensayo clínico publicado en la *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* en 2012, en Buenos Aires, incluyó 60 niños de 6 a 18 meses con anemia ferropénica y evaluó la eficacia y tolerancia de sulfato ferroso y hierro polimaltosa a los 90 días de tratamiento a dosis de 6 mg/kg/día de hierro elemental. No se encontraron diferencias en los valores de hemoglobina al finalizar el tratamiento (polimaltosado 11,26 y ferroso 11,14, $p=0,21$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la presencia de eventos adversos.

Pocos estudios evalúan la eficacia del hierro glicinato comparado con sulfato ferroso. Un ensayo clínico realizado en adultos publicado en *Nutrition* en 2008 comparó la eficacia de sulfato ferroso versus glicinato ferroso en pacientes gastrectomizados con deficiencia de hierro. Se observó un incremento mayor de la hemoglobina ($p<0,02$) y la ferritina ($p<0,04$) en pacientes tratados con sulfato ferroso. Otro ensayo clínico publicado en *Nutrition* en 2001 comparó la eficacia del tratamiento de anemia ferropénica con hierro glicinato versus sulfato ferroso en niños de 6 a 36 meses. Se administró hierro a 5 mg/kg y ácido fólico 250 microgramos/día con una duración de 28 días. Las diferencias en el incremento de hemoglobina no fueron significativas. No informaba sobre la frecuencia de efectos adversos.

En suma, si bien la evidencia en niños es escasa, la eficacia para el tratamiento de la anemia ferropénica es similar. Con respecto a los eventos adversos clásicos gastrointestinales la mayoría muestra menor incidencia con hierro polimaltosado y mayor aceptabilidad comparado con sulfato ferroso.

No hay evidencia en ensayos clínicos acerca de la mejor tolerancia del hierro glicinato, si bien debe tomarse en cuenta que debido a la presentación disponible, muchas veces hay confusión acerca de la dosis adecuada administrándose con frecuencia menor cantidad de hierro elemental (con lo cual produce menos efectos adversos dosis dependientes).

Tabla 1. Dosis en gotas por kilo necesarias para profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica según recomendaciones nacionales por tipo de hierro y marca comercial.

Hierro	Marca	Cantidad hierro/100 mg del complejo-sal de hierro (mg)	Concentración del complejo-sal de hierro (mg/ml)	Cantidad hierro elemental (mg)/ ml	Número gotas/ ml	Dosis prevención (gotas/kilo)	Dosis tratamiento (gotas/kilo)
Sulfato ferroso	Ferrosterol gotas [®]	20 mg	125 mg/ml	25 mg	20 gotas	1,6 gotas/k/día (máximo 12 gotas/día)	2.4-4 gotas/k/día
	Ferro C gotas [®]	20 mg	125 mg/ml	25 mg	30 gotas	2.4 gotas/k/día (máximo 18 gotas/día)	3.6-6 gotas/k/día
	Ibofer gotas [®]	20 mg	125 mg/ml	25 mg	26 gotas	2.08 gotas/k/día (máximo 16 gotas/día)	3.1-5.2 gotas/k/día
Hierro glicinato	Cheltin [®]	20 mg	30 mg/ml	6 mg	20 gotas	7 gotas/kg/día (máximo 50 gotas/día)	10-17 gotas/kg/día
Hierro polimaltosado	Maltofer gotas [®]	28 mg	178.6 mg/ml	50 mg	20 gotas	0,8 gotas/k/día (máximo 6 gotas/día)	1,2-2 gotas/kg/día

Por tanto, es necesario difundir y optimizar todas las estrategias disponibles para prevenir

la aparición de anemia por déficit de hierro en los niños. Del punto de vista farmacológico la administración de hierro por vía oral es eficaz y segura. Es ampliamente reconocida la importancia de la suplementación, sobre todo en contextos como el nuestro de elevada frecuencia de anemia. Una consideración importante para los prescriptores es conocer cual o cuales marcas comerciales hay disponibles en los centros de asistencia debido a que las concentraciones de hierro elemental, la absorción y la tolerabilidad pueden ser diferentes. De este modo se optimiza el uso de este medicamento, logrando las dosis de prevención o tratamiento recomendadas a nivel nacional.

Bibliografía

- Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica 12^o edición Mc Graw Hill Interamericana, Méjico DF 2011.
- Flórez. Farmacología humana. 5^o Edición. Elsevier Masson, España 2008.
- Glader B. Las anemias. Anemia ferropénica. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. ed. Nelson Tratado de Pediatría 18^o ed. Barcelona. Elsevier Saunders: 2014-2017
- Illa M., Moll, D'Aponte A, Satriano R, Ferreira R., Estefanell C. Estudio de la frecuencia y magnitud del déficit de hierro en niños de 6 a 24 meses de edad, usuarios de los servicios del Ministerio de Salud Pública, Beatriz Sayagués Arch Pediatr Urug 2008; 79(1): 21-31
- Encuesta Nacional sobre Lactancia, Estado Nutricional, Prácticas de Alimentación y Anemia. 2010 – 2011. Disponible en http://www.unicef.org/uruguay/spanish/Documento_resumen_ENCUESTA_NACIONAL SOBRE LACTANCIA.pdf
- Ministerio de Salud Pública. Guías para la prevención de la deficiencia de hierro. Programa Nacional de Nutrición, 2007.
- Prevención de la anemia infantil. Fortificación con hierro de la leche en polvo Más. Información para el Equipo de Salud. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Leche_fortificada_con_Hierro_MAS.pdf

- Anemia por carencia de hierro. En: Universidad de la República. Facultad de Medicina. Instituto de Pediatría. Atención Pediátrica. Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 7°ed. Montevideo, Oficina del Libro FEFMUR 2008: 107-112.
- Machado K. Deficiencia nutricional más frecuente en la edad pediátrica Tendencias en Medicina Vol 40 N°1 Mayo 2012 pags: 143-150.
- Donato H., Rapetti M., Morán L., Calvo M. Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado Arch Argent Pediatr 2007; 105(6):491-497
- Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hidroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: A Randomized Trial in pediatric patients with iron deficiency aemia. International Journal of Pediatrics 2011 ID 524520
- Amaral D., Galimberti G., Cuesta S. Pinto J., Ferrario C., Graciela E. Evaluacion comparativa de eficacia y tolerancia de hierro sulfato y hierro polimaltosato para el tratamiento de anemia ferroénica en lactantes Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 2012; 69(2):97-101.
- Mayumi E., Wander J., Bandeira J., Pereira E., Dichi I. Comparison of ferrous sulfate and ferrous glycinate chelate for the treatment of iron deficiency anemia in gastrectomized patients Nutrition 2008; 24:663-668
- Pineda O., Ashmead D. Effectiveness of treatment of iron deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis glycinate chelate Nutrition 2001; 17: 381-384
- Breyman C, Tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo y en el posparto Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 313-328
- Pérez G., Vittori D, Pregi N., Garbossa G., Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación Acta Bioquím Clín Latinoam 2005; 39 (3): 301-14
- Haro J F. Biodisponibilidad de diferentes compuestos de hierro añadidos a un néctar de frutas funcional. Interacción con las vitaminas y fructo-oligosacáridos Facultad de Veterinaria y Ciencia y Tecnología de los Alimentos Universidad de Murcia Tesis Doctoral Murcia 2006

- Olivares, M., Pizarro, F., Pineda, O., Name, J. J. Hertrampf, E., Walter, T. 1997. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycinate chelate bioavailability in humans. *J. Nutr.* 127: 1407-1411.
- Fox, T.E., Eagles, J., Fairweather-Tait, S.J. 1998. Bioavailability of iron glycine as a fortificant in infant food. *Am. J. Clin. Nutr.* 67: 664-668.
- Gaitán D., Olivares M., Arredondo M., Pizarro F. Biodisponibilidad de hierro en humanos *Rev Chil Nutr* Vol. 33, N°2, Agosto 2006, pags: 142-148