



Universidad
Zaragoza

*HIERRO CARBOXIMALTOSA INTRAVENOSO:
RIESGOS Y BENEFICIOS DE SU USO EN LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA*

**Máster en Condicionantes genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y el Desarrollo (NUTRENVIGEN G+D FACTORS)**

Universidad de Zaragoza

Curso académico 2022-2023

Autora

Elena Buades Pérez - 43197849P

Tutores

Dr. Ignacio Ros Arnal - 72970760V

Dr. Gerardo Rodríguez Martínez- 25451399J

RESUMEN

Introducción: la primera línea de tratamiento de la anemia ferropénica o el déficit de hierro en la población pediátrica es el hierro oral. No obstante, en ocasiones esta terapia puede ser insuficiente. Para estos casos existen formulaciones de hierro por vía parenteral. Una de las formulaciones de última generación que ha demostrado un óptimo perfil de seguridad en población adulta es el hierro carboximaltosa (*Ferinject*®). No obstante, debido a la falta de estudios sobre eficacia y seguridad en población pediátrica, no está recomendado su uso en dicha población.

Objetivos: Determinar la respuesta clínico-analítica y los efectos secundarios derivados del tratamiento con hierro carboximaltosa en la población pediátrica.

Diseño del estudio: se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo. La muestra estaba formada por 36 pacientes atendidos en el Hospital Miguel Servet entre los años 2000 y 2022, con edades comprendidas entre 0 y 16 años. Estos pacientes, afectados de anemia ferropénica o deficiencia de hierro, recibieron tratamiento intravenoso con hierro carboximaltosa. Finalmente, se obtuvieron 52 casos correspondientes a las dosis administradas de *Ferinject*®.

Resultados: de los 52 casos seleccionados, un 78,9% presentaba niveles de Hb <11,5mg/dL previamente al tratamiento. De estos, un 43% consiguieron una respuesta hematológica completa. En el 98% de los casos se normalizaron los niveles de ferritina tras el tratamiento. En el estudio comparativo analítico de las medias de los parámetros del hemograma y el metabolismo del hierro, se obtuvieron en la gran mayoría de los casos incrementos de las medias estadísticamente significativos, con un p-valor<0,001.

Conclusiones: el tratamiento con hierro carboximaltosa vía parenteral mejoró la ferropenia en prácticamente todos los casos con un óptimo perfil de seguridad, siendo una alternativa al tratamiento con hierro oral muy prometedora.

Palabras Clave: ferropenia, anemia ferropénica, hemoglobina, ferritina, hierro carboximaltosa.

ABSTRACT

Introduction: The first-line therapy in iron deficiency or iron deficiency anemia in the pediatric population is oral iron. However, in some cases this therapy is not enough. For these cases, exists intravenous iron formulations. One of the latest generation formulations that has demonstrated an optimal safety profile in the adult population is ferric carboxymaltose (*Ferinject*®). However, due to the lack of studies on efficacy and safety in the pediatric population, its use in this population is currently not recommended.

Objective: To evaluate the clinical and analytical response and side effects derived from treatment with ferric carboxymaltose in the pediatric population.

Study design: A retrospective analytical observational study was carried out. The sample consisted of 36 patients treated at the Miguel Servet Hospital between the years 2000 and 2022, aged between 0 and 16 years. These patients, suffering from iron deficiency anemia or iron deficiency, received intravenous treatment with ferric carboxymaltose. Finally, 52 cases corresponding to the total administered doses of *Ferinject*® were obtained.

Results: Of the 52 selected cases, 78.9% had hemoglobin levels <11.5mg/dL before treatment. Of these, 43.9% achieved a complete hematological response. Ferritin levels returned to normal levels in 98% of cases after treatment. In the analytical comparative study of the means of the hemogram parameters and iron metabolism, statistically significant increases in the means were obtained in the vast majority of cases, with a p-value <0.001.

Conclusion: Treatment with intravenous ferric carboxymaltose improved iron deficiency in almost all cases with an optimal safety profile, being a very promising alternative to treatment with oral iron.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, hemoglobin, ferritin, ferric carboxymaltose.

ABREVIATURAS

Fe: hierro

O₂: oxígeno

Hb: hemoglobina

Hto: hematocrito

VCM: volumen corpuscular medio

HCM: hemoglobina corpuscular media

Sat Trans: saturación de transferrina

RsTf: receptor soluble de transferrina

ADN: ácido desoxirribonucleico

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

IV: intravenoso

RFA: reactante de fase aguda

DE: desviación estándar

Δ: incremento

CEICA: Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	12
3. HIPÓTESIS	13
4. OBJETIVOS	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS	14
6. RESULTADOS	18
7. DISCUSIÓN.....	31
8. LIMITACIONES	35
9. CONCLUSIONES.....	36
10. BIBLIOGRAFÍA	37
11. ANEXOS.....	41

1. INTRODUCCIÓN

El hierro (Fe) es un mineral esencial para el crecimiento y desarrollo. Este micronutriente se encuentra formando parte de algunas proteínas como la hemoglobina (Hb), la mioglobina y varias enzimas (citocromos, catalasas, peroxidasas, oxidasas e hidroxilasas). La mayor parte del hierro de nuestro organismo es hemoglobínico, contenido en los eritrocitos circulantes y en la médula ósea. La función principal de los eritrocitos es transportar el oxígeno (O₂) hacia los diferentes tejidos del cuerpo. Para ello, la hemoglobina es la responsable de captar el oxígeno y transportarlo. Otra porción destacada del hierro se encuentra en forma de depósitos intracelulares (ferritina, hemosiderina). Así pues, la función principal del hierro es fijar de manera reversible el oxígeno para su transporte o almacenamiento, y aceptar y liberar electrones para generar energía de manera inmediata. No obstante, también participa en otras reacciones bioquímicas de gran importancia, como las relacionadas con el metabolismo del oxígeno y la síntesis de ADN. ^(6,18)

En cuanto al ciclo del hierro, podría entenderse como un ciclo cerrado en el que, en condiciones fisiológicas, las pérdidas son mínimas y se compensan a través de la dieta, siendo la mayor parte reutilizado por el organismo. ⁽²²⁾

1.1. FERROPENIA Y ANEMIA FERROPÉNICA

El déficit de hierro es la carencia nutricional más prevalente de la población pediátrica a nivel mundial.

Existen dos picos de incidencia, el primero entre el primer y tercer año de vida, debido principalmente a las carencias nutricionales de este mineral, y el segundo en la adolescencia, secundario a pérdidas menstruales en mujeres. Otro grupo de población con una alta incidencia de anemia ferropénica son aquellos pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal o aquellos con insuficiencia renal crónica. ^(1,15)

La diferencia principal entre la ferropenia y la anemia ferropénica radica en si hay o no afectación de la eritropoyesis. Así pues, el déficit de hierro o ferropenia se refiere a aquél estado en el cual la cantidad de hierro del organismo no es suficiente para mantener una homeostasis normal. En cambio, la anemia ferropénica se define como la disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) de la media normal para el sexo y edad, reflejando la afectación de la eritropoyesis ⁽¹⁸⁾. De esta forma, la ferropenia sería un estadio inicial, el cual, si no se corrige a tiempo,

acaba derivando en una anemia ferropénica. En este proceso se distinguen tres etapas progresivas ^(1,6,18,19):

1. Ferropenia latente: se produce una disminución de los depósitos de hierro en aquellos órganos con altos requerimientos de este mineral (hígado, bazo y médula ósea). Tiene un curso asintomático.
2. Ferropenia sin anemia: la persistencia del déficit de Fe comienza a repercutir en la eritropoyesis, produciéndose un descenso de Hb en los reticulocitos. A nivel analítico, se observa una mayor afectación bioquímica, sin llegar a producir efectos en el hemograma. A nivel clínico aparecen algunos síntomas derivados del déficit de hierro.
3. Anemia ferropénica: finalmente la afectación de la eritropoyesis acaba produciendo una reducción en el número de eritrocitos. A nivel analítico se observan alteraciones en el hemograma, con la disminución de los niveles de Hb, entre otros. Se produce un aumento de la sintomatología de anemia.

1.2. CAUSAS PRINCIPALES

Las principales causas de ferropenia son el aporte nutricional insuficiente, el aumento de las pérdidas y/o la malabsorción intestinal: ^(1,15,18,21,22)

- Aporte nutricional insuficiente: la lactancia materna exclusiva en mayores de 6 meses, la administración de leche de vaca en lactantes menores de un año o el exceso de lácteos en la dieta son causas frecuentes de anemia en los niños menores de 3 años. Otra causa frecuente de anemia ferropénica, principalmente en pacientes adolescentes, son las dietas veganas o vegetarianas, en las cuales si no se acompañan de complementos alimenticios es complicado asegurar un aporte suficiente de hierro.
- Aumento de las pérdidas: hace referencia a las pérdidas de hierro que se producen durante el sangrado. Estas pérdidas de sangre pueden ocurrir de varias maneras, siendo las más comunes las pérdidas en mujeres jóvenes durante la menstruación, pérdidas postquirúrgicas o traumáticas o pérdidas gastrointestinales en pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), entre otros.
- Malabsorción intestinal: algunas patologías o situaciones pueden alterar la capacidad de absorción intestinal de hierro. Entre ellas destacan las enfermedades gastrointestinales como la EII, la enfermedad Celíaca o las cirugías de resección intestinal. También es frecuente en infecciones parasitarias intestinales o diarreas

crónicas. Otra situación que puede favorecer la pérdida de hierro por el tracto gastrointestinal son los deportes de alta resistencia. Destacar también el uso de algunos fármacos que pueden alterar la absorción intestinal, como los inhibidores de la bomba de protones.

- Otras afecciones que pueden causar anemia por déficit de hierro son la enfermedad renal crónica, debido a la disminución en la síntesis de eritropoyetina, o trastornos inflamatorios crónicos, los cuales dificultan el adecuado metabolismo del hierro.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos del déficit de hierro o anemia ferropénica durante la infancia son varios, pero son especialmente importantes en el neurodesarrollo, tanto a nivel cognitivo y psicomotor como a nivel del desarrollo ponderoestatural. ⁽¹⁾

Las diferentes manifestaciones clínicas dependen del grado de severidad y de la velocidad de instauración de la anemia. De esta forma, las anemias de larga evolución suelen ser bien toleradas. Por el contrario, en las anemias de rápida instauración, especialmente aquellas severas, los síntomas suelen ser más llamativos y peor tolerados. En este caso las manifestaciones clínicas principales son a nivel cardiocirculatorio en forma de taquicardia, palpitaciones, taquipnea e incluso hipotensión arterial. ^(17,19)

En la mayoría de las ocasiones la ferropenia cursa de forma silente y, en las ocasiones en las que presenta manifestaciones clínicas, estas suelen ser inespecíficas. De hecho, generalmente los síntomas aparecen cuando ya se ha desarrollado la anemia. Entre las principales manifestaciones clínicas del síndrome anémico destacan la astenia, debilidad, cefalea, irritabilidad y síncope. Otra de las manifestaciones frecuentes es la palidez mucocutánea. Menos frecuente es la afectación de mucosas y faneras en forma de fragilidad del cabello, coiloniquia o glositis, las cuales reflejan procesos de larga evolución. ^(1,25)

Como ya se ha comentado, los síntomas de la ferropenia son inespecíficos, pero no por ello menos importantes ya que, a largo plazo, pueden producir alteraciones en el desarrollo ponderoestatural y psicomotor. Así pues, la afectación de la función cognitiva del niño no es infrecuente, pudiendo producir desde dificultades para mantener la concentración hasta un descenso del coeficiente intelectual. ^(19, 20)

Otras manifestaciones clínicas de la ferropenia y la anemia ferropénica son: ^(1, 6, 19)

- Alteraciones inmunológicas: afectan a la quimiotaxis, a la función bactericida de los neutrófilos y a otras formas de respuesta inmunitaria.
- Predisposición al accidente cerebral vascular en la infancia.
- Pica y pagofagia: son dos trastornos de la conducta alimentaria que consisten en el consumo de sustancias no nutritivas como la tiza, papel, barro... en el caso de la pica y de hielo en el caso de la pagofagia.
- Beeturia: es una manifestación poco frecuente en la cual la ingesta de remolacha conduce a la excreción de orina roja. La remolacha contiene betalaína, un pigmento rojo que en condiciones normales es decolorado por los iones férricos. Si existe un déficit de hierro, este pigmento no puede ser decolorado y, por tanto, es excretado por la orina produciendo ese característico color rojo.
- Síndrome de las piernas inquietas: se trata de un trastorno neurológico que causa una necesidad incontrolable de mover las piernas.
- Alteraciones del sueño.

1.4. DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente el estudio de la anemia ferropénica o la ferropenia se basa en la determinación de varios parámetros analíticos, correspondientes al hemograma (hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM) y el metabolismo del hierro (ferritina, sideremia e índice de saturación de la transferrina).

La principal diferencia entre la ferropenia y la anemia ferropénica es la afectación de la eritropoyesis o no, reflejándose en una disminución de la hemoglobina en el caso de la anemia ferropénica y niveles de hemoglobina en rango de la normalidad en el déficit de hierro. Es por ello que en el diagnóstico de la ferropenia únicamente se observan cambios en el perfil férrico. Inicialmente se observa una disminución en los niveles de ferritina, sin otras alteraciones a nivel del metabolismo del hierro ni hematológico. Progresivamente se van afectando el resto de parámetros férricos, disminuyendo la sideremia y la saturación de transferrina y aumentando los niveles de transferrina. Finalmente, este déficit de hierro termina afectando la eritropoyesis, produciéndose un descenso en los niveles de hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM ⁽²²⁾.

Así pues, el principal parámetro en el cual nos fijamos para el diagnóstico de la ferropenia es la ferritina, la cual es el reflejo de los depósitos de hierro de nuestro organismo. No obstante, la ferritina actúa como reactante de fase aguda (RFA), aumentándose en situaciones de estrés como son procesos infecciosos, muy frecuentes en la población pediátrica, o enfermedades inflamatorias. Por tanto, niveles normales o aumentados de esta proteína no excluirían el déficit de hierro. Del mismo modo, la sideremia o hierro sérico tampoco es un parámetro fiable para la determinación de la ferropenia, pues sus niveles son muy fluctuantes y se ven afectados por procesos intercurrentes, como infecciones, disminuyendo sus niveles en sangre. ^(6,23,24,26)

En esta línea, en estos últimos años se han descrito nuevos indicadores bioquímicos para el diagnóstico de la ferropenia. Uno de los más prometedores es el Receptor soluble de la transferrina (RsTf). Este receptor se forma al escindirse el receptor de transferrina de la superficie celular, introduciendo el RsTf al torrente sanguíneo. Cuando se produce una depleción de hierro, aumenta la expresión de los receptores de transferrina y, por consiguiente, un mayor número de ellos son escindidos de la superficie celular, aumentando así la cantidad de RsTf. Por tanto, los niveles de dicho receptor son inversamente proporcionales a la disponibilidad de hierro. Además, la principal ventaja de este parámetro respecto a los mencionados anteriormente es que sus niveles no se alteran en los procesos infecciosos o inflamatorios. Es por ello por lo que el receptor soluble de la transferrina podría considerarse actualmente el mejor parámetro disponible para valorar el déficit de hierro. Sin embargo, la complejidad técnica para su determinación bioquímica dificulta a día de hoy su utilización de forma rutinaria. ^(1,6,23,24)

1.5. TRATAMIENTO

La primera línea de tratamiento de la anemia ferropénica o el déficit de hierro en la población pediátrica es el hierro oral. Para que esta terapia funcione es importante asegurar una buena adherencia al tratamiento. No obstante, frecuentemente es mal tolerado por los efectos secundarios que genera, principalmente a nivel digestivo (anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, epigastralgia, heces oscuras, estreñimiento, diarrea o pigmentación gingival o dental). Como consecuencia, es relativamente frecuente el fracaso terapéutico. ^(1,6,8,18)

Así pues, en aquellas ocasiones en las que la terapia oral está contraindicada, no se consigue una respuesta completa (falta de adherencia al tratamiento, mala tolerancia, mala absorción, deficiencia férrica funcional como IRC con hemodiálisis...) o bien

cuando existe una necesidad de recuperación rápida, existen diversas formulaciones de hierro por vía parenteral ⁽³⁰⁾.

Una de las principales ventajas de las terapias con hierro endovenoso es que presentan una mayor eficacia respecto a la oral. Existen varias formulaciones de hierro intravenoso, con diferencias en sus características fisicoquímicas, perfil de seguridad y dosificación: hierro dextrano de alto y bajo peso molecular, hierro sacarosa, gluconato férrico, ferumoxitol, y hierro carboximaltosa ^(5,11,27,29).

En lo que respecta a las formulaciones de hierro parenteral de primera generación, están asociadas a una elevada frecuencia de efectos secundarios. Concretamente, el hierro dextrano de alto peso molecular presenta un alto riesgo de reacciones anafilácticas ^(11,29). Otras reacciones adversas descritas son náuseas, dolor abdominal, fiebre o mialgias ⁽¹⁾.

Sin embargo, las nuevas generaciones de formulaciones de hierro intravenoso han demostrado un perfil de seguridad superior ⁽²⁾. Algunos de ellos son el hierro sacarosa (Venofer®) y el hierro carboximaltosa (*Ferinject*®) ⁽¹¹⁾. El hierro sacarosa (20 mg/mL) es a día de hoy el más utilizado debido a su menor coste, su baja tasa de efectos secundarios y su mayor experiencia de uso en pediatría. Su principal inconveniente reside en las dosis limitadas de infusión, pues la dosis máxima diaria no debe superar los 200-300mg, siendo la dosis máxima semanal de 600mg. Esto conlleva que en algunas ocasiones sea necesaria la administración de varias infusiones. En cambio, el hierro carboximaltosa (50 mg/mL) permite la administración de dosis mayores en un menor periodo de tiempo (entre 100-1000mg de hierro en 15 minutos), reduciendo así la necesidad de múltiples infusiones ⁽³⁰⁾. Además, ha demostrado en población adulta un óptimo perfil de seguridad y tolerancia ^(4,18). No obstante, debido a la falta de estudios sobre eficacia y seguridad en población pediátrica, no está recomendado su uso en dicha población ^(2,3,5,9).

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La infancia es un periodo de desarrollo y aprendizaje para el niño, donde adquirirá las capacidades básicas para poder interactuar con el mundo en el que vive. Este proceso culmina en la pubertad, momento en el cual se alcanza la madurez en los aspectos físicos, psicosociales y reproductivos. Por tanto, se trata de un proceso continuo que va desde el nacimiento hasta la pubertad y durante el cual es muy importante mantener una buena alimentación y unos aportes energéticos suficientes para que pueda llevarse a cabo de forma correcta ⁽³²⁾.

El déficit de hierro es la carencia nutricional más frecuente en esta población. Este déficit puede tener consecuencias negativas en el neurodesarrollo y crecimiento del niño, por lo que es de vital importancia un diagnóstico y tratamiento precoz. En cuanto al tratamiento se refiere, la primera línea de tratamiento son los aportes orales de hierro. Estos suplementos, en muchas ocasiones, no son bien tolerados y, por tanto, se produce una alta tasa de fracaso terapéutico. Las principales causas del fracaso son las molestias gastrointestinales generadas secundariamente a su ingesta, como dolor abdominal, acidez de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea y, con ello una mala adherencia al mismo ⁽⁸⁾.

El hierro carboximaltosa intravenoso, es una de las mejores alternativas terapéuticas al hierro oral que existen actualmente. Es un tratamiento ampliamente utilizado en población adulta, con buenos resultados en cuanto a seguridad y tolerancia. No obstante, no se aconseja su administración en niños menores de 14 años, ya que no existen estudios suficientes sobre su uso en dicha población. A través de este estudio se pretende analizar la respuesta clínico-analítica y, con ello, determinar la eficacia y seguridad de la terapia intravenosa con *Ferinject*® en la población pediátrica.

3. HIPÓTESIS

Se propone que el tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso mejora la ferropenia y, con ello, la anemia ferropénica en la población pediátrica.

También planteamos la hipótesis de que estos pacientes no precisarán nuevas dosis de *Ferinject*® ni tratamientos de mantenimiento con hierro oral.

No esperamos encontrar efectos adversos graves secundarios al tratamiento con hierro carboximaltosa.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los cambios analíticos tras la infusión de hierro carboximaltosa en pacientes con edades entre 0 y 16 años afectos de anemia ferropénica o ferropenia.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar los datos epidemiológicos, las principales etiologías y manifestaciones clínicas de los niños de nuestra muestra.
- Analizar la eficacia del tratamiento con *Ferinject*® a través de la necesidad de tratamientos de mantenimiento o dosis adicionales del mismo.
- Analizar el perfil de seguridad del tratamiento con hierro carboximaltosa a través del estudio de los efectos secundarios aparecidos en nuestra población.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo y analítico.

La muestra estaba formada por 36 pacientes, con edades comprendidas entre 0 y 16 años, atendidos en el Hospital Materno Infantil Miguel Servet entre los años 2000 y 2022. Estos pacientes, afectos de anemia ferropénica o deficiencia de hierro, no habían respondido a la terapia oral con hierro o tenían contraindicaciones para su uso, por lo que recibieron tratamiento intravenoso con hierro carboximaltosa.

El objetivo principal de este estudio era determinar la respuesta clínico-analítica y los efectos secundarios derivados del tratamiento con hierro carboximaltosa en la población pediátrica.

5.2. PARTICIPANTES

Se realizó una búsqueda mediante la revisión de las historias clínicas de los 43 pacientes que entre los años 2000 y 2022 recibieron tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso (*Ferinject*®) en el Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza (HUMS).

Los criterios de inclusión dentro del grupo de pacientes que recibieron tratamiento con hierro carboximaltosa para participar en el estudio fueron:

- Pacientes con edad igual o menor a 16 años en el momento de la infusión.
- Pacientes afectos de anemia ferropénica o deficiencia de hierro.
- Pacientes que no respondieron a la terapia con hierro oral o en los que estaba contraindicado su uso.

Todos los casos debieron recibir tratamiento vía parenteral con hierro carboximaltosa (*Ferinject*®), bajo autorización de nuestro centro hospitalario (HUMS).

Por otra parte, los criterios de exclusión establecidos fueron:

- Pacientes mayores de 16 años en el momento de la infusión.
- Pacientes no afectados de anemia ferropénica o ferropenia.
- Pacientes que recibieron el tratamiento con hierro carboximaltosa fuera del intervalo comprendido entre los años 2000 y 2022.
- Pacientes con imposibilidad para recuperar los datos de sus historias clínicas o con información insuficiente.

De estos 43 pacientes, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron un total de 7, bien por presentar en el momento de la infusión una edad mayor a la incluida en nuestro estudio (mayor de 16 años) o por falta de información a la hora de realizar la búsqueda. Así pues, la muestra obtenida fue de 36 pacientes. No obstante, algunos de estos pacientes recibieron varias dosis de *Ferinject*®. Así pues, el tamaño muestral finalmente utilizado para nuestro estudio fue de 52 casos, correspondiente al número de dosis total administradas.

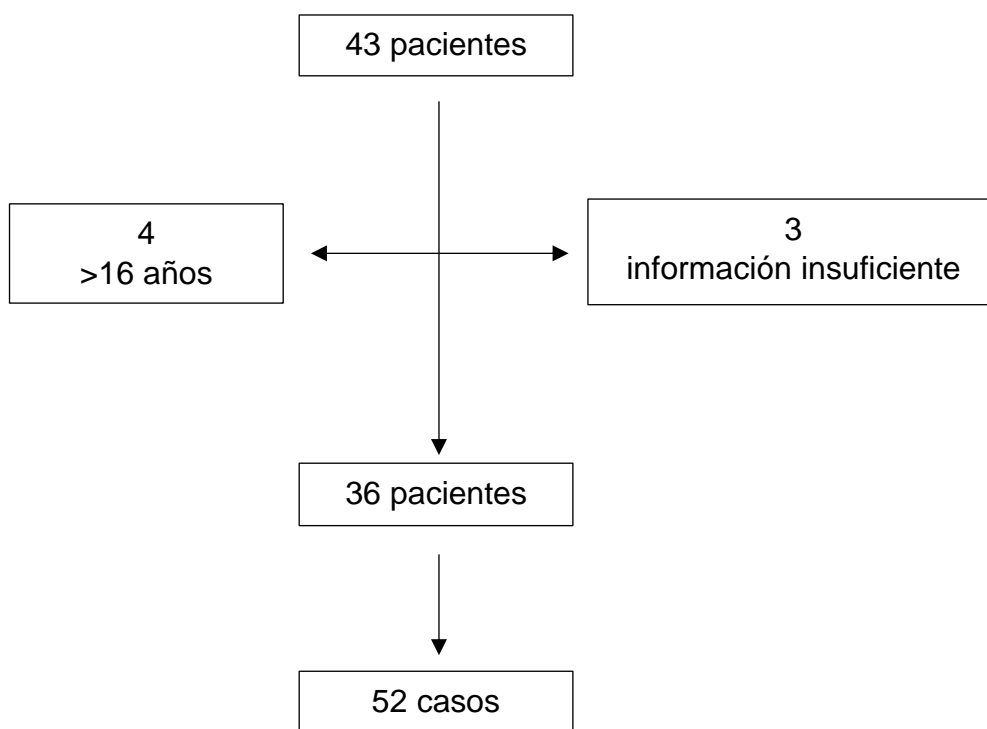


Gráfico 1. Algoritmo de pacientes incluidos en el estudio.
Casos: número total de dosis de hierro carboximaltosa administradas.

5.3. FUENTES DE INFORMACIÓN Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables evaluadas durante el estudio fueron:

Variables principales

Parámetros analíticos determinados en la valoración de la anemia ferropénica y la ferropenia:

- Hemograma: hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM.
- Estudio del metabolismo del hierro: ferritina, sideremia e índice de saturación de transferrina.

Variables secundarias

- Factores demográficos y datos perinatales: edad, sexo y etnia. Cada uno de estos factores fueron analizados por grupos. En cuanto a la edad, se dividieron a los pacientes en 3 grupos según la edad a la cual recibieron el tratamiento con *Ferinject*® (<6 años, 6-11 años, 11-16 años). También se dividió a los pacientes según el sexo, masculino o femenino. Finalmente, se diferenció a los pacientes según su etnia (caucásicos, árabes, amerindios, africanos).
- Etiología principal o patología predisponente a la anemia ferropénica o ferropenia: se dividió la muestra según etiología digestiva o no digestiva (resto). Posteriormente se realizó una segunda división en función de la causa digestiva principal (EII o enfermedad de Crohn) y el resto. Finalmente se diferenció entre todas las patologías (EII, enfermedad de Crohn, enfermedades hematológicas, pérdidas ginecológicas o quirúrgicas, enfermedades dermatológicas...).
- Otras patologías subyacentes
- Dosis administradas de hierro carboximaltosa
- Tratamientos previos recibidos a la infusión de hierro carboximaltosa
- Tratamientos de mantenimiento tras la infusión de hierro carboximaltosa
- Efectos adversos derivados de la infusión de hierro carboximaltosa

5.4. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Primero se realizó un análisis estadístico descriptivo, en el que se analizaron todas las variables recogidas.

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) y se analizaron las distintas variables según los grupos de estudio predeterminados (edad, sexo, etnia y etiología). Mientras que para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes.

Por otra parte, se realizó un estudio comparativo mediante el análisis de los cambios experimentados en la analítica sanguínea tras la administración de *Ferinject*®, con un tiempo medio desde la infusión hasta la primera analítica sanguínea de control de 28,3 días.

Inicialmente se comprobó la normalidad de las distribuciones mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov, en aquellas en las que la muestra era superior a 50, y el Test de Shapiro-Wilk, en aquellas en las que la muestra disponible era ≤ 50 .

Una vez determinada la normalidad, los test estadísticos utilizados para el análisis de las variables fueron los siguientes:

- T-student para muestras emparejadas para aquellas distribuciones que seguían la normal.
- Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para aquellas variables con distribución no normal.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante los programas SPSS y Microsoft Excel. Se consideraron como resultados estadísticamente significativos los valores de $p < 0,005$.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), con código EPA23/003 (Anexo I). Tras la aprobación por el Comité, se obtuvo el permiso para el acceso a las historias clínicas de los pacientes de nuestro estudio por parte del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet (Anexo II).

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Datos demográficos

La muestra se compuso de un total de 52 casos, correspondientes a las dosis totales administradas de *Ferinject*®. De ellos 28 eran mujeres (53,8%) y 24 hombres (46,2%).

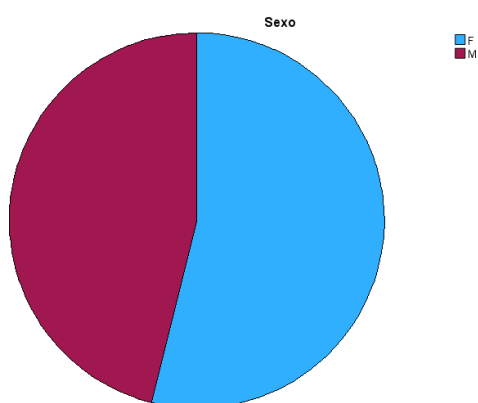


Gráfico 2. Distribución de la muestra según el sexo.

La media de edad a la que los pacientes estudiados recibieron *Ferinject*® fue de 11,5 años ($\pm 4,3$ DE). Dividimos la muestra en 3 grupos de edad, según la edad que tenían en el momento de la infusión. El primer grupo estaba formado por los niños con edades entre 1 y 6 años, con un total de 7 casos (13,5%). De ellos, 5 eran mujeres y 2 varones. En el segundo grupo se incluyeron a los pacientes entre los 6 y 11 años, compuesto por 12 casos (23,1%), siendo la mayoría niños, con 10 pacientes, y únicamente 2 niñas. Finalmente, el último grupo estaba formado por pacientes con edades comprendidas entre los 11 y 16 años, con un total de 33 casos (63,5%), de los cuales 21 eran mujeres y 12 varones. Ninguno de los pacientes presentaba edades inferiores al año de vida.

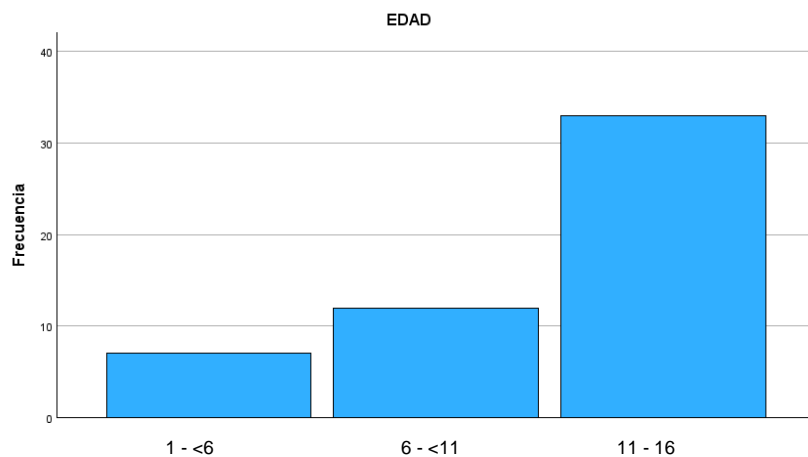


Gráfico 3. Distribución por edad

La mayoría de los casos estudiados correspondieron a pacientes de etnia caucásica, con un total de 44 casos (84,6%), seguidos de la raza árabe, con 5 casos (9,6%). Finalmente, únicamente se incluyeron dos casos de etnia amerindia (3,8%) y uno africana (2%).

Causas principales

La principal causa de anemia ferropénica o ferropenia fue secundaria a alteraciones digestivas, con un total de 37 casos (71,1%). De entre las diferentes etiologías digestivas, la más prevalente fue la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con 25 casos (48%), de los cuales 10 padecían enfermedad de Crohn, 9 colitis ulcerosa y el resto colitis inespecíficas o enfermedad celiaca. El resto de causas digestivas incluyeron neurodisplasia intestinal tipo B, enfermedad de Hirschprung o Síndrome de intestino corto, entre otros.

Por otra parte, de entre el 28,9% restante de los casos con anemia ferropénica/ferropenia de etiología no digestiva diferenciamos distintas entidades etiológicas. Estas incluían desde enfermedades neurológicas, acompañadas de carencias nutricionales, o dermatológicas, como la Epidermólisis ampollosa distrófica, hasta pérdidas de origen ginecológico o quirúrgico o trastornos crónicos secundarios a enfermedades nefrológicas, entre otras.

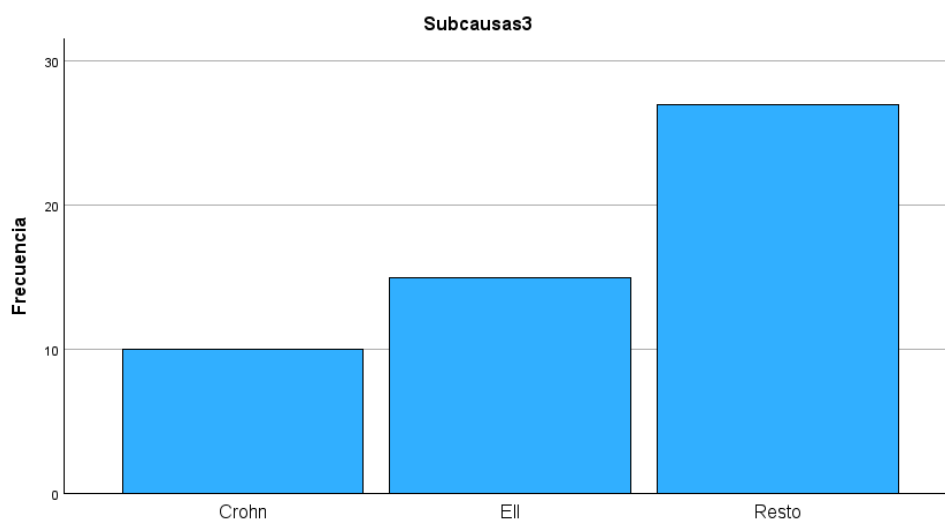


Gráfico 4. *Distribución por etiología.*

6.1.2. DATOS PREVIOS AL TRATAMIENTO CON HIERRO CARBOXIMALTOSA

Los valores analíticos de nuestra muestra previos a la infusión de hierro carboximaltosa se representan en la Tabla 1. Los niveles medios de hemoglobina (\pm DE) fueron de 10,08 g/dL (\pm 1,93g/ dL), con un mínimo de 5,40 g/dL y un máximo de 14 g/dL. En cuanto a la ferritina los valores medios iniciales fueron de 55,86 μ g/L (\pm 89,12 μ g/L), con un mínimo de 2 μ g/L y un máximo de 421,60 μ g/L.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
<i>HEMOGLOBINA</i>	5,40	14,00	10,08	1,93
<i>HEMATOCRITO</i>	19,30	45,60	31,39	5,41
<i>VCM</i>	52,90	90,00	74,14	8,87
<i>HCM</i>	14,90	30,90	23,90	3,77
<i>SIDEREMIA</i>	2,00	116,00	28,04	18,83
<i>FERRITINA</i>	2,00	421,60	55,86	89,12
<i>SATURACIÓN TRANSFERRINA</i>	1,58	17,43	7,67	4,07

Tabla 1. Valores analíticos previos a recibir tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso.

6.1.3. DOSIS ADMINISTRADAS

Las dosis medias totales (\pm DE) administradas fueron de 470,19 mg (\pm 227,18 mg), con una dosis mínima de 100 mg y máxima de 1000 mg. Por otra parte, las dosis medias según peso administradas fueron de 14,02 mg/Kg (\pm 5,9 mg/Kg), con una dosis mínima de 5,26 mg/Kg y una dosis máxima de 31,45 mg/Kg. (Tabla 2)

De los 36 pacientes de nuestro estudio, 9 de ellos precisaron varias administraciones de hierro carboximaltosa, llegándose a administrar un total de 25 dosis. Las dosis medias de estas fueron de 12,32 mg/Kg.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Dosis mg	52	100	1000	470,19	227,178
Dosis mg/Kg	52	5,263	31,447	14,019	5,896

Tabla 2. Dosis medias de hierro carboximaltosa.
N: número de casos.

6.1.4. TRATAMIENTOS PREVIOS Y DE MANTENIMIENTO

De los 52 casos incluidos en el estudio, 23 (44,2%) no habían realizado ningún tipo de terapia con hierro previamente a la infusión de hierro carboximaltosa. De los 29 casos (55,8%) en los que sí se había administrado algún tipo de tratamiento con hierro previo, 15 habían realizado tratamiento con hierro oral, mientras que los 14 restantes habían recibido alguna dosis de *Ferinject*®.

Por otra parte, en 9 (17,3%) de los casos se pautaron dosis de mantenimiento con hierro oral. De ellos, 3 ya habían recibido dosis previas de hierro carboximaltosa.

6.1.5. EXPRESIÓN CLÍNICA

La principal manifestación clínica en estos pacientes fue la astenia, seguida de la cefalea y, en uno de los casos, alopecia. La mejoría clínica tras haber recibido una primera dosis de *Ferinject*® fue clara en la mayoría de los pacientes, con mejora de la astenia y cese de la cefalea. En el caso de la alopecia, no se encontraron datos referentes a la misma posteriormente al tratamiento.

6.1.6. EFECTOS ADVERSOS

No se constataron reacciones adversas graves.

Únicamente presentó algún tipo de efecto adverso uno de los pacientes que recibió tratamiento con hierro carboximaltosa. Se trataba de un paciente varón de 15 años de edad que desarrolló, inmediatamente tras finalizar la infusión de *Ferinject*®, una reacción urticarial, consistente en lesiones habonosas en ambas axilas y angioedema palpebral bilateral. Dicha reacción cedió tras administración de tratamiento antihistamínico y corticoide oral.

6.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA MUESTRA

6.2.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO EN PARÁMETROS ANALÍTICOS

Realizamos un estudio analítico, mediante el cual se pretendía determinar si los cambios experimentados en las diferentes variables analizadas tras la administración de hierro carboximaltosa iv eran debidas al azar o al efecto de dicho fármaco (*Tabla 3*).

En todos los parámetros estudiados se observó un aumento en las respectivas medias tras recibir el tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso.

Hemograma

La media inicial (\pm DE) de Hb fue de 10,09 g/dL (\pm 1,93 g/dL), observando un incremento medio de 1,2 g/dL en los valores de Hb obtenidos en la primera analítica realizada tras la administración del tratamiento. Así pues, la media de hemoglobina tras la infusión de hierro carboximaltosa fue de 11,28 g/dL (\pm 1,76 g/dL). En cuanto al hematocrito la media previa a la infusión fue de 31,39% (\pm 5,41%), obteniéndose unos niveles tras el tratamiento de 34,93% (\pm 5,31%).

De los 52 casos de nuestra muestra, 41 (78,9%) presentaban niveles de Hb <11,5 g/dL previamente al tratamiento con hierro carboximaltosa iv. Tras recibir dicho tratamiento, únicamente 23 de estos 52 (44,2%), seguían presentando niveles de hemoglobina <11,5 g/dL.

En todos los casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles previos a la infusión de *Ferinject*® y los niveles de dichas variables tras haber recibido el tratamiento, con un p-valor <0,001 en todos los casos. Dicho de otra forma, el incremento experimentado en los niveles de la hemoglobina, el hematocrito, el VCM y el HCM tras la administración del tratamiento con hierro carboximaltosa iv se deben al efecto de dicho tratamiento y no al azar, con un nivel de confianza del 95%.

Perfil férrico

Como en el caso anterior, las diferencias obtenidas entre los niveles previos a la administración de hierro carboximaltosa y los niveles posteriores a su infusión fueron estadísticamente significativas, con un nivel de significación <0,001 en todos los casos.

En cuanto a la ferritina, se obtuvo un incremento de 176,56 $\mu\text{g/L}$, pasando de unos niveles medios previos al tratamiento de 56,93 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 89,79 \mu\text{g/L}$) a 233,5 $\mu\text{g/L}$ $\pm 222,6 \mu\text{g/L}$ tras la infusión.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que en 7 de los 52 casos estudiados no disponemos de los datos de la ferritina, únicamente en uno de ellos no se consiguieron niveles normales de ferritina ($\geq 15 \mu\text{g/L}$) posteriormente al tratamiento.

	<i>N pre</i>	<i>MEDIA pre</i>	<i>N post</i>	<i>MEDIA post</i>	Δ <i>MEDIA</i>	<i>IC 95% de la diferencia (post- pre)</i>		<i>SIGNIFICACIÓN</i>
						<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
<i>HEMOGLOBINA</i>	52	10,09 ± 1,93	52	11,28 ± 1,76	1,2	0,85	1,55	<0,001
<i>HEMATOCRITO</i>	51	31,39 ± 5,41	51	34,93 ± 5,31	3,54	2,50	4,57	<0,001
<i>VCM</i>	51	74,32 ± 8,86	51	77,35 ± 8,01	3,03	1,99	4,08	<0,001
<i>HCM</i>	51	23,90 ± 3,77	51	25,02 ± 3,15	1,11	0,68	1,55	<0,001
<i>HIERRO</i>	46	28,18 ± 19,02	46	73,20 ± 57,83	45,03	27,51	62,55	<0,001
<i>FERRITINA</i>	45	56,93 ± 89,79	45	233,5 ± 222,6	176,56	108,85	244,27	<0,001
<i>SATURACIÓN TRANSFERRINA</i>	30	7,55 ± 3,98	30	21,88 ± 14,14	14,34	9,44	19,23	<0,001

Tabla 3. Grado de asociación entre medias pre y post tratamiento con hierro carboximaltosa iv

Pre: datos previos a la infusión de hierro carboximaltosa; *Post:* datos posteriores a la infusión de hierro carboximaltosa; Δ : incremento de la media (pre-post); *IC 95%:* intervalo de confianza del 95%

6.2.2. EFECTOS DEL TRATAMIENTO EN PARÁMETROS ANALÍTICOS SEGÚN CATEGORÍAS

Las principales variables que utilizamos para determinar la respuesta a la infusión de hierro carboximaltosa en la anemia ferropénica o ferropenia en nuestra muestra fueron la hemoglobina y la ferritina (*Tablas 4 y 5*).

Edad

Para el estudio de las medias de dichos parámetros dividimos a los pacientes en 3 grupos de edad. En todos los casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, con un p-valor <0,05.

- **Niños 1-6 años:** la media (\pm DE) de hemoglobina previa a la infusión de hierro carboximaltosa fue 8,96 g/dL (\pm 1,72 g/dL), obteniendo un incremento medio tras la infusión de 1,61 g/dL. El nivel de significación fue de 0,02.

En cuanto a la ferritina, el incremento obtenido fue estadísticamente significativo con un p-valor de 0,028. Así pues, los niveles medios previos a la infusión fueron de 21,28 μ g/L (\pm 20,77 μ g/L), llegándose a alcanzar posteriormente una media de 124,35 μ g/L (\pm 114, 83 μ g/L).

- **Niños \geq 6-11 años:** La media de hemoglobina previa infusión de hierro carboximaltosa fue 11,17 g/dL (\pm 1,91 g/dL), obteniendo un incremento medio tras la infusión de 1,04 g/dL, con un nivel de significación de 0,002. Así pues, se alcanzaron niveles medios de Hb tras el tratamiento en rango de normalidad (>11,5g/dL).

En cuanto a la ferritina los niveles medios previos a la infusión eran más elevados que en el grupo anterior, con una media superior a los 30 μ g/L (79,68 μ g/L \pm 85,73 μ g/L), experimentando tras la terapia con *Ferinject*® un incremento medio de 171,92 μ g/L. El p-valor fue de 0,013.

- **Niños \geq 11 años:** la media de hemoglobina previa infusión de *Ferinject*® fue de 9,93 g/dL (\pm 1,84 g/dL), obteniendo unos niveles medios de Hb posteriormente a su infusión de 11,1 g/dL (\pm 1,91 g/dL), con un incremento de 1,167 g/dL.

En cuanto a la ferritina también presentaban niveles medios previos al tratamiento superiores a 30 μ g/L (54,03 μ g/L \pm 97,58 μ g/L), consiguiéndose un incremento medio tras la terapia con *Ferinject*® de 196,3 μ g/L.

Tanto en el incremento experimentado en los niveles de hemoglobina como en los de ferritina, el nivel de significación fue <0,001.

Sexo

En ambos casos se obtuvieron incrementos de las medias estadísticamente significativos tras el tratamiento con hierro carboximaltosa.

La media de Hb previa al tratamiento en pacientes de sexo masculino fue casi un punto mayor respecto al femenino, siendo en los hombres de 10,59 g/dL ($\pm 1,99$ g/dL) y en las mujeres de 9,66 g/dL ($\pm 1,8$ g/dL) con un incremento de 1,03 g/dL y 1,34 g/dL, respectivamente. El p-valor en ambos casos fue $<0,001$.

Por otro lado, la media en los niveles de ferritina previos a la terapia con *Ferinject*® en ambos casos se encontraba en rango de la normalidad (>30 $\mu\text{g/L}$), aunque en el caso de los hombres ($80,45$ $\mu\text{g/L} \pm 115,35$ $\mu\text{g/L}$) era superior al de las mujeres ($37,64$ $\mu\text{g/L} \pm 59,31$ $\mu\text{g/L}$). El incremento en los niveles medios de ferritina fue de $167,96$ $\mu\text{g/L}$ en el sexo masculino, con un nivel de significación de $0,008$, y $186,59$ $\mu\text{g/L}$ en el sexo femenino, con una significancia $<0,001$.

Etnia

Pacientes de 4 etnias distintas recibieron tratamiento con *Ferinject*®.

- **Caucásica:** la media de Hb de estos pacientes previa a recibir el tratamiento fue de $10,11$ g/dL ($\pm 1,97$ g/dL), con un incremento medio de $1,14$ g/dL.
En cuanto al valor medio de la ferritina previa al tratamiento fue de $55,25$ $\mu\text{g/L}$ ($\pm 87,48$ $\mu\text{g/L}$), obteniéndose un valor medio posterior de $226,67$ $\mu\text{g/L}$ ($\pm 221,95$ $\mu\text{g/L}$), con un incremento medio de $171,42$ $\mu\text{g/L}$.
Tanto en los cambios observados en los niveles medios de hemoglobina como en los de ferritina se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, con un p-valor $<0,001$ en ambos casos.
- **Árabe:** los niveles medios de Hb iniciales en estos pacientes eran de $10,52$ g/dL ($\pm 2,14$ g/dL). El incremento experimentado tras el tratamiento fue de $1,54$ g/dL. Este cambio fue estadísticamente significativo, con un nivel de significación de $0,019$.
Los niveles medios de ferritina previos al tratamiento se encontraban en el límite inferior de la normalidad, con $16,78$ $\mu\text{g/L}$ ($\pm 6,7$ $\mu\text{g/L}$), el incremento medio experimentado tras la infusión fue de $351,1$ $\mu\text{g/L}$ consiguiendo unos niveles medios de $367,88$ $\mu\text{g/L}$ ($\pm 252,32$ $\mu\text{g/L}$). El incremento obtenido fue significativo desde el punto de vista estadístico, con un p-valor de $0,033$.

- **Amerindia:** únicamente un paciente de etnia amerindia recibió tratamiento con *Ferinject*®, en este caso administrándose en dos ocasiones. En cuanto a los niveles medios de Hb no se consiguieron niveles normales de Hb tras el tratamiento, pasando de unos niveles previos al tratamiento de 9,25 g/dL (\pm 0,35 g/dL) a 10,3 g/dL (\pm 1,84 g/dL) tras la infusión, siendo el incremento medio de 1,05 g/dL. En cuanto a la ferritina, no se dispone de los niveles previos a recibir la primera dosis de hierro carboximaltosa intravenoso. Además, es el único caso en el que tras la segunda dosis de *Ferinject*®, los niveles de Ferritina disminuyeron. De esta forma, los niveles de ferritina disminuyeron de 281,6 μ g/L a unos niveles posteriores a la infusión de 158,8 μ g/L, siendo el incremento negativo (-122,8 μ g/L).
- **Africana:** solamente uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio era de etnia africana. Así pues, el incremento en los niveles de Hb fue de 2,5 g/dL, pasando de unos niveles previos al tratamiento de 8,5 g/dL a 11 g/dL. En cuanto a la ferritina, se consiguió un incremento de 155,3 μ g/L, pasando de unos niveles previos a la infusión inferiores al rango de la normalidad (11,3 μ g/L) a niveles superiores a 15 μ g/L tras el tratamiento (166,6 μ g/L).

En estos dos últimos casos (etnia africana y amerindia), no fue posible la realización de test estadísticos debido a la escasa muestra. Por lo tanto, no se pudo determinar si las diferencias eran estadísticamente significativas.

Etiología

Las causas principales de la anemia ferropénica o ferropenia, por la cual los pacientes de nuestra muestra precisaron tratamiento intravenoso con *Ferinject*®, las dividimos en 3 grupos principales:

- **Enfermedad de Crohn:** este grupo de pacientes fue el único caso en el cual las diferencias obtenidas en los test estadísticos, tanto en los niveles medios de ferritina como de hemoglobina, no fueron estadísticamente significativas, con un p-valor de 0,089 y 0,066, respectivamente.

Así pues, los niveles medios de Hb iniciales en estos pacientes eran de 10,08 g/dL (\pm 1,14 g/dL), siendo el incremento medio obtenido tras el tratamiento con *Ferinject*® de 0,48 g/dL.

Los niveles medios iniciales de ferritina en estos pacientes se encontraban dentro de la normalidad (112,04 μ g/L \pm 147,56 μ g/L), llegando a alcanzar tras el tratamiento niveles medios de 362,33 μ g/L (\pm 300,96 μ g/L).

- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** la media de hemoglobina previa a la infusión de hierro carboximaltosa fue de 10,75 g/dL (\pm 1,8 g/dL), obteniendo un incremento medio tras la infusión de 0,85 g/dL. Los cambios obtenidos fueron estadísticamente significativos, con un p-valor de 0,005.

En cuanto a la ferritina, se obtuvo un incremento estadísticamente significativo (p-valor 0,001), pasando de unos niveles medios previos a la infusión de 68,91 μ g/L (\pm 92,67 μ g/L) a 295,01 μ g/L (\pm 241,76 μ g/L) tras el tratamiento.

- **Resto (trastornos crónicos, pérdidas de origen ginecológico...):** en este grupo etiológico, donde se engloban varias patologías, destaca un valor medio de la Hb previo a la infusión de hierro carboximaltosa de 9,72 g/dL (\pm 2,17 g/dL), alcanzando posteriormente al tratamiento unos niveles de 11,38 g/dL (\pm 1,91 g/dL).

En cuanto a los niveles de ferritina media previa al tratamiento se encuentran en el límite inferior de la normalidad (29,78 μ g/L \pm 41,01 μ g/L), consiguiéndose un incremento medio de 122,08 μ g/L tras el tratamiento con *Ferinject*®.

En ambos casos el nivel de significación fue menor de 0,05, con un valor $<0,001$.

		<i>N pre</i>	<i>Hb pre</i>	<i>N post</i>	<i>Hb post</i>	Δ <i>Hb</i>	<i>SIGNIFICANCIA</i>
<i>EDAD</i>	1-6 años	7	8,957 ± 1,72	7	10,57 ± 0,75	1,613	0,02
	6-11 años	12	11,167 ± 1,91	12	12,208 ± 1,44	1,041	0,002
	> 11 años	33	9,933 ± 1,84	33	11,1 ± 1,91	1,167	<0,001
<i>SEXO</i>	Masculino	24	10,587 ± 1,99	24	11,62 ± 1,96	1,033	<0,001
	Femenino	28	9,657 ± 1,8	28	10,996 ± 1,55	1,339	<0,001
<i>ETNIA</i>	Caucásico	44	10,111 ± 1,97	44	11,248 ± 1,63	1,137	<0,001
	Árabe	5	10,52 ± 2,14	5	12,06 ± 2,99	1,54	0,019
	Amerindio	2	9,25 ± 0,35	2	10,3 ± 1,84	1,05	-
	Africano	1	8,5	1	11	2,5	-
<i>ETIOLOGÍA</i>	Enf Crohn	10	10,08 ± 1,14	10	10,56 ± 1,34	0,48	0,089
	EII	15	10,75 ± 1,8	15	11,60 ± 1,69	0,85	0,005
	Resto	27	9,72 ± 2,17	27	11,38 ± 1,91	1,66	<0,001

Tabla 4. Grado de asociación entre medias hemoglobina pre y post tratamiento con hierro carboximaltosa iv según grupos.

Pre: datos previos a la infusión de hierro carboximaltosa; *Post:* datos posteriores a la infusión de hierro carboximaltosa; Δ : incremento de la media (*pre-post*).

		<i>N pre</i>	<i>Ferritina pre</i>	<i>N post</i>	<i>Ferritina post</i>	Δ <i>Ferritina</i>	<i>SIGNIFICANCIA</i>
<i>EDAD</i>	1-6 años	6	21,283 ± 20,77	6	124,35 ± 114, 83	103,067	0,028
	6-11 años	11	79,682 ± 85,73	10	251,6 ± 254,95	171,918	0,013
	> 11 años	30	54,033 ± 97,58	31	250,332 ± 223,43	196,299	<0,001
<i>SEXO</i>	Masculino	20	80,45 ± 115,35	20	248,41 ± 211,22	167,96	0,008
	Femenino	27	37,637 ± 59,31	27	224,229 ± 230,19	186,592	<0,001
<i>ETNIA</i>	Caucásico	41	55,249 ± 87,48	40	226,668 ± 221,95	171,419	<0,001
	Árabe	4	16,775 ± 6,7	4	367,875 ± 252,32	351,1	0,033
	Amerindio	1	281,6	1	158,8	-122,8	-
	Africano	1	11,3	1	166,6	155,3	-
<i>ETIOLOGÍA</i>	Enf Crohn	9	112,04 ± 147,56	9	362,33 ± 300,96	250,29	0,066
	EII	13	68,91 ± 92,67	13	295,01 ± 241,76	226,1	0,001
	Resto	24	29,78 ± 41,01	24	151,86 ± 139,14	122,08	<0,001

Tabla 5. Grado de asociación entre medias de ferritina pre y post tratamiento con hierro carboximaltosa iv según grupos.

Pre: datos previos a la infusión de hierro carboximaltosa; *Post:* datos posteriores a la infusión de hierro carboximaltosa; Δ : incremento de la media (*pre-post*).

7. DISCUSIÓN

El hallazgo de ferropenia es frecuente en las consultas de pediatría. Bajo este hallazgo pueden subyacer múltiples causas, siendo la principal un aporte nutricional insuficiente, seguido de alteraciones gastrointestinales y/o un aumento en las pérdidas (ginecológicas, quirúrgicas...). Además, la prevalencia varía según la edad, con dos picos de prevalencia (entre el primer y tercer año de vida y la adolescencia) e, incluso, según el sexo (> mujeres). No obstante, en nuestro grupo de estudio la etiología principal difiere un poco respecto a la de la población general, pues la mayoría son pacientes que no habían respondido a la primera línea de tratamiento o en los cuales estaba contraindicada la terapia con hierro oral, entendiéndose con ello que las causas van más allá de una simple carencia nutricional. Así pues, se presenta un estudio con 36 pacientes con déficit de hierro que no respondieron a terapias orales o en los cuales estaba contraindicado su uso. Finalmente, de estos 36 pacientes se obtuvieron 52 casos correspondientes a las dosis administradas de hierro carboximaltosa.

La edad media a la cual nuestros pacientes recibieron tratamiento con *Ferinject*® fue de aproximadamente 11 años, algo inferior a estudios similares, como el de Jacquelyn M Powers et al, con 13 años ⁽²⁾ o Elpis Mantadakis et al ⁽¹⁰⁾, con 12 años. Cabe destacar que en ambos estudios se incluyeron a pacientes con edades superiores respecto al nuestro, incluyendo pacientes hasta los 18 años. Otro dato a comentar es que *Ferinject*® no fue probado en lactantes menores de 1 año.

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con *Ferinject*® se determinan en función del peso corporal y el nivel de Hb inicial del paciente. Las dosis habituales van desde 15mg/Kg hasta 30mg/Kg ⁽³¹⁾. En nuestro estudio, las dosis medias administradas fueron de 14,4 mg/Kg. Con ello, de los 41 casos con anemia ferropénica, un 43,9% consiguió una respuesta hematológica completa tras el mismo. En cuanto a la ferropenia, se consiguieron niveles de ferritina en rango de normalidad ($\geq 15 \mu\text{g/L}$) tras el tratamiento en 51 de los casos (98%). De los 14 casos en los que fueron necesarias varias administraciones de hierro carboximaltosa, la media de dichas dosis fue de 12,3 mg/Kg, algo inferior a la media general y a la dosis mínima recomendada. Esto podría explicar la respuesta hematológica incompleta y, por tanto, la necesidad de administrar alguna dosis extra de *Ferinject*®. Estos datos concuerdan con lo descrito en el estudio de Hulya Ozsahin et al ⁽⁴⁾, en el cual no se consiguió una respuesta hematológica completa en aquellos pacientes que recibieron dosis inferiores al déficit de hierro calculado.

En el análisis estratificado según las categorías sexo, edad y etnia de las medias de hemoglobina y ferritina, se observó en prácticamente todos los casos una mejoría de los parámetros analíticos (hemograma y metabolismo del hierro) tras la administración de dicho tratamiento. Ciertamente es que, a diferencia de lo ocurrido con los niveles de ferritina, en los cuales se alcanzó una respuesta completa en todos los grupos, en algunos de los grupos de medias de hemoglobina analizadas no se alcanzaron niveles en rango de la normalidad tras el tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos se obtuvieron niveles de hemoglobina cercanos al rango de la normalidad. Además, tanto en los niveles de hemoglobina, como en el resto de los parámetros analíticos analizados (hematocrito, VCM, HCM, ferritina, sideremia, índice de saturación de transferrina), se pudo demostrar en todos los grupos, con un nivel de confianza del 95%, que el incremento experimentado en dichas medias es estadísticamente significativo.

La etiología principal, como era esperable, no fue carencial sino digestiva, principalmente secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn...). En este tipo de patología el control de la ferropenia y la anemia ferropénica es más complejo, por lo que en algunas ocasiones se opta por el hierro carboximaltosa intravenoso como terapia de primera línea. Con esto se consigue evitar la mala tolerancia al tratamiento oral con hierro, permitiendo la administración de dosis únicas más altas de hierro en períodos de tiempo más cortos y con un menor número total de infusiones, lo que supone una gran ventaja respecto a los tratamientos orales diarios. De hecho, de los 25 pacientes incluidos en nuestro estudio con ferropenia o anemia ferropénica de etiología digestiva inflamatoria (enfermedad de Crohn o EII), únicamente 9 (36%) habían recibido tratamientos previos con hierro oral, algo inferior que en los pacientes incluidos en el estudio de Martin W Laass et al ⁽¹¹⁾, en el que un 54,2% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con hierro oral. Los resultados obtenidos tras el tratamiento con *Ferinject*® en este grupo de población son prometedores, pues a pesar de las dificultades que supone el control de la anemia ferropénica en estos pacientes, se consiguió en la práctica mayoría un aumento en los niveles tanto de hemoglobina como de ferritina. Este incremento en la media de Hb fue de aproximadamente 0,5 mg/dL en los casos de enfermedad de Crohn y de 1 mg/dL en los casos de enfermedad inflamatoria intestinal, obteniendo unas cifras finales de hemoglobina de 10,5 mg/dL y 11,6 mg/dL, respectivamente. No obstante, en aquellos casos afectados de enfermedad de Crohn, los cambios obtenidos en las medias de hemoglobina y ferritina no fueron estadísticamente significativos. Este hecho podría explicarse por dicha dificultad para el control de la enfermedad. Aun así, a largo plazo,

únicamente en 5 de los 25 casos (20%) se necesitaron dosis extra de *Ferinject*® y en otro 20% fue necesario tratamiento de mantenimiento con hierro oral.

A pesar de que uno de los objetivos de este tratamiento es evitar las terapias de mantenimiento con hierro oral, en 9 pacientes fueron necesarias terapias de mantenimiento con formulaciones de hierro oral tras la infusión de hierro carboximaltosa. Como ya se ha comentado, la mayoría de las etiologías son secundarias a procesos crónicos, tanto a procesos inflamatorios (enfermedad inflamatoria intestinal, patología nefrológicas o dermatológicas...) como a estados de desnutrición crónicos, secundarios a la dificultad para la alimentación de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo. La mejor estrategia terapéutica en estos pacientes, tras la infusión de hierro carboximaltosa, sería un buen control de la enfermedad de base. Sin embargo, en muchos casos son inevitables las reagudizaciones de las mismas y, por tanto, es complicado mantener unos niveles de hemoglobina y ferritina estables en el tiempo. Por ello, en algunas ocasiones se utiliza la terapia conjunta con dosis de hierro oral e intravenoso. No obstante, en el estudio de Rayko E. et al ⁽¹²⁾ se demostró que la infusión de dosis seriadas de hierro carboximaltosa cada dos o más meses, reducía la tasa de recurrencia de anemia en la EII. Así pues, en este tipo de pacientes podría ser interesante una terapia de mantenimiento mediante la infusión de dosis seriadas de *Ferinject*® para la prevención de la recurrencia de la ferropenia, consiguiendo así reducir las necesidades de hierro oral y con ello disminuir las molestias generadas por este.

La incidencia de anemia ferropénica puede variar según la etnia, pues en algunas culturas existen algunas restricciones dietéticas que pueden llevar a un déficit de diferentes nutrientes, entre ellos el hierro. Entre ellas, es bien conocida la cultura árabe en la cual no está permitida la ingesta de carne de cerdo. Sin embargo, de los pacientes incluidos en nuestro estudio, únicamente un 9,6% eran de raza árabe y las causas principales de la ferropenia en este grupo fueron digestivas, exceptuando un caso en el cual la causa fue secundaria a las dificultades en la nutrición derivadas de su trastorno del neurodesarrollo. Aun así, los niveles medios de ferritina previos al tratamiento con *Ferinject*® en este grupo fueron de los más bajos constatados en nuestra muestra, consiguiéndose una buena respuesta tras la infusión de hierro carboximaltosa, con unos niveles 22 veces superiores a los iniciales. El único paciente que presentó niveles de ferritina inferiores al rango de normalidad (<15 µg/L) previamente al tratamiento con hierro carboximaltosa fue el paciente de raza africana. En este caso también se experimentó una mejora significativa tras el tratamiento con *Ferinject*®, consiguiendo una respuesta hematológica casi completa. Por otra parte, uno de los datos a destacar,

es el incremento negativo que se obtuvo en los niveles de ferritina al comparar los niveles previos y posteriores a la administración de hierro carboximaltosa en el paciente de etnia amerindia. Este hecho probablemente se deba a la influencia de factores externos, ya que, como se ha mencionado anteriormente, la ferritina actúa como reactante de fase aguda. Así pues, no sería de extrañar que, en el momento de la extracción de la primera analítica sanguínea, nuestro paciente presentara algún proceso agudo tal como una infección o reagudización de su enfermedad (enfermedad de Crohn), entre otras.

Para el estudio de la anemia ferropénica se analizaron diferentes parámetros del hemograma (hemoglobina, hematocrito, VMC y HCM) y del metabolismo del hierro (ferritina, sideremia y transfusión de transferrina). De estos parámetros descritos, hay 2 que están sujetos a gran variabilidad, ya que se ven influenciados por agentes irruptores externos. Estos parámetros, como ya se ha ido comentando, son la ferritina y la sideremia. Es por ello por lo que no podemos fijarnos únicamente en una determinación aislada de los mismos para la valoración de la ferropenia. En esta línea, debemos tener cuidado a la hora de interpretar los valores obtenidos en estos parámetros, especialmente en aquellos afectos de enfermedad inflamatoria intestinal, puesto que en algunos de los casos los niveles de ferritina podrían estar falsamente aumentados y la sideremia alterada debido a dicha actividad como reactantes de fase aguda. Aun así, los resultados obtenidos en todas las categorías analizadas, excepto en el caso del paciente de raza amerindia que hemos comentado más arriba, se obtuvieron incrementos en todas las líneas estudiadas. Estos incrementos fueron estadísticamente significativos en todos los grupos, exceptuando en el grupo afecto por enfermedad de Crohn.

Finalmente, en concordancia con otros estudios realizados, como Hulya Ozsahin et al ⁽⁴⁾, Martin W Laass et al ⁽¹¹⁾ o Rayko Evstatiev et al ⁽¹²⁾, no se describieron efectos adversos graves. Algunos de los efectos adversos más frecuentes descritos en población adulta son cefalea, mareos, sofocos, hipertensión, náuseas, erupciones cutáneas o reacciones en el lugar de la inyección. De nuestros pacientes, únicamente se describió algún tipo de efecto secundario en uno de ellos, consistente en una reacción urticarial con lesiones habonosas en axilas y angioedema palpebral, sin afectación sistémica. Estos hallazgos corroborarían nuestra hipótesis de que el *Ferinject*® presenta un óptimo perfil de seguridad para su administración en población pediátrica.

8. LIMITACIONES

Para poder interpretar correctamente los datos del estudio es necesario tener en cuenta las limitaciones de este.

Se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral limitado, con 36 paciente correspondientes a 52 casos en total, una muestra inferior a la mayoría de series de pacientes de otros estudios.

Otra posible limitación es la falta de información. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, únicamente disponemos de los datos analíticos que en su momento se determinaron, sin posibilidad de obtener nueva información. Así pues, en ocasiones las analíticas sanguíneas de control realizadas no eran completas, con lo que no ha sido posible obtener los datos de algunos de los parámetros referentes al estudio del hierro. Por otra parte, a la hora de interpretar algunos de los parámetros se debería tener en cuenta el contexto clínico en el momento de la extracción, puesto que los niveles de algunos de ellos (ferritina y sideremia) pueden sufrir fluctuaciones en situaciones de estrés, como procesos infecciosos o inflamatorios. Por consiguiente, según las circunstancias los niveles de ferritina podrían verse falsamente aumentados.

También conviene comentar que los niveles de corte a partir de los cuales se considera que un paciente presenta ferropenia o anemia varían en función de la edad y, a partir de la adolescencia, también según el sexo. En este contexto, no se ha clasificado según edad y sexo conjuntamente, sino que los grupos de comparación se han establecido según edad o sexo por separado.

9. CONCLUSIONES

El tratamiento con hierro carboximaltosa en nuestro medio es un tratamiento eficaz para mejorar de forma significativa la ferropenia y, con ello, la anemia ferropénica en población pediátrica.

En el análisis estratificado por grupos según etnia, edad, sexo y etiología se obtuvieron asociaciones significativas entre el tratamiento con hierro carboximaltosa y la mejoría en la ferropenia y anemia ferropénica en la mayoría de ellos. Únicamente no se demostraron asociaciones significativas en aquellos pacientes afectos de enfermedad de Crohn.

El tratamiento con *Ferinject*® fue bien tolerado en prácticamente la mayor parte de los pacientes, sin llegar a constatarse reacciones adversas graves en ningún caso.

En nuestra experiencia, el grupo de pacientes que más frecuentemente precisaron hierro carboximaltosa intravenoso fueron los pacientes adolescentes, especialmente con enfermedad inflamatoria intestinal, precisando en una tercera parte de los casos varias dosis de *Ferinject*®.

Las manifestaciones clínicas aisladamente no son útiles para predecir el uso de hierro carboximaltosa, ya que las manifestaciones clínicas asociadas a la ferropenia fueron inespecíficas, siendo la más frecuentemente constatada la astenia.

En aproximadamente la mitad de los pacientes se pautaron terapias con hierro oral previamente. Sin embargo, la mayoría de estos no precisaron tratamiento de mantenimiento posteriormente a la infusión de *Ferinject*®.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Anemia ferropénica [Internet]. *Pediatría integral*. 2021. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/anemia-ferropenica-2021/>
2. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia who respond poorly to oral iron. *J Pediatr* [Internet]. 2017; 180:212–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776750/>
3. Quintana Guzmán EM, Salas Chaves M del P. Receptores solubles de transferrina como mejor indicador bioquímico para definir deficiencia de hierro. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2010;44(3):311–6.
4. Ozsahin H, Schaepfi M, Bernimoulin M, Allard M, Guidard C, van den Ouweland F. Intravenous ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia or iron deficiency without anemia after poor response to oral iron treatment: Benefits and risks in a cohort of 144 children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020; 67(10):e28614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729200/>
5. Madrazo González Z, García Barrasa A, Rodríguez Lorenzo L, Rafecas Renau A. Intravenous iron. *Cir Esp* [Internet]. 2009; 86(4):196–203. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-hierro-intravenoso-S0009739X09003674>
6. Anemia ferropénica [Internet]. *Pediatría integral*. 2016. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-06/anemia-ferropenica/>
7. Cano N, Oltra L, Hinojosa J. Estudio comparativo de 2 formulaciones de hierro intravenoso en una Unidad de Hospital de Día. *Enfermedad inflamatoria intestinal al día* [Internet]. 2016;15(1):10–4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1696780116000063>
8. Sulfato ferroso y glicina sulfato ferroso [Internet]. *Aeped.es*. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/sulfato-ferroso-y-glicina-sulfato-ferroso>
9. Hierro Carboximaltosa (Ferinject®) Tratamiento de la deficiencia de hierro. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Galdakao. 2009.

10. Mantadakis E, Roganovic J. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in children and adolescents with iron deficiency anemia. *J Pediatr* [Internet]. 2017; 184:241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196681/>
11. Laass MW, Straub S, Chainey S, Virgin G, Cushway T. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2014; 14(1):184. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-14-184>
12. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013; 11(3):269–77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356512012128>
13. FAPap - Anemia-en-la-edad-pediatrica [Internet]. *Fapap.es*. Disponible en: <https://fapap.es/articulo/403/anemia-en-la-edad-pediatrica>
14. Anemias. Clasificación y diagnóstico [Internet]. *Pediatría integral*. 2021. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/anemias-clasificacion-y-diagnostico/>
15. Mantadakis E. Advances in pediatric intravenous iron therapy: Intravenous iron therapy in children. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2016; 63(1):11–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25752>
16. Powers JM, Daniel CL, McCavit TL, Buchanan GR. Deficiencies in the management of iron deficiency anemia during childhood: Management of iron deficiency anemia in childhood. *Pediatric Blood Cancer* [Internet]. 2016; 63(4):743–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25861>
17. Powers MD MS J. Iron deficiency in infants and children <12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. *Uptodate.com*. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than12-years-screening-prevention-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=iron%20deficieny%20anemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
18. Powers MD MS J. Iron deficiency in infants and children <12 years: Treatment [Internet]. *Uptodate.com*. 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than12-years->

treatment?search=iron%20deficieny%20anemia&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7

19. Powers MD MS J. Iron requirements and iron deficiency in adolescents [Internet]. Uptodate.com. 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/iron-requirements-and-iron-deficiency-in-adolescents?search=hierro%20carboximaltosa%20ni%C3%B1os&source=search_result&selectedTitle=2~17&usage_type=default&display_rank=1

20. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years: A longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2006; 160(11):1108–13. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/205766>

21. Anemia por deficiencia de hierro [Internet]. NHLBI, NIH. [citado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/anemia/anemia-ferropenica>

22. Vilaplana M. El metabolismo del hierro y la anemia ferropénica. Offarm [Internet]. 2001; 20(4):123–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-metabolismo-del-hierro-anemia-12004009>

23. Wians FH Jr, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. Am J Clin Pathol [Internet]. 2001; 115(1):112–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcp/article/115/1/112/1757956?login=false>

24. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. Clin Chem [Internet]. 1998; 44(1):45–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9550557/>


25. Carretero Colomer M. Tratamiento de la anemia ferropénica. Offarm [Internet]. 2010; 29(4):76–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-anemia-ferropenica-X0212047X10540745>

26. Las Heras Manso G. Diagnóstico y tratamiento de la anemia ferropénica en la asistencia primaria de España. Medicina Clínica Práctica [Internet]. 2022; 5(4):100329. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-practica-5-articulo-diagnostico-tratamiento-anemia-ferropenica-asistencia-S2603924922000118>

27. Berns JS. Treatment of iron deficiency in patients with nondialysis chronic kidney disease (CKD) [Internet]. Uptodate.com. 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-in-patients-with-nondialysis-chronic-kidney-disease-ckd?search=hierro%20intravenoso&source=search_result&selectedTitle=2~98&usage_type=default&display_rank=2
28. Gordon M, Sinopoulou V, Ihezor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021; 1(1):CD013529. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013529.pub2/full/es?highlightAbstract=carboximaltosa%7Ccarboximaltos%7Chierro%7Chierro>
29. Facp MAM. Treatment of iron deficiency anemia in adults [Internet]. Uptodate.com. 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=hierro%20intravenoso&source=search_result&selectedTitle=2~113&usage_type=default&display_rank=1
30. Mearin F, Balboa A, Castells A, Domínguez JE, Esteve M, García-Erce JA, et al. Anemia ferropénica y uso de hierro endovenoso en patología digestiva. Gastroenterología y Hepatología [Internet]. 2010; 33(8):605–13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-anemia-ferropenica-uso-hierro-endovenoso-S0210570510001949>
31. Ficha técnica Ferinject 50 mg/ml dispersión inyectable y para perfusión. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69771/FT_69771.pdf
32. Adoración, M., López, B., Alcorcón, F., Madrid, C., Carrascón, C., Psicólogo, S., Equipo, T., Autismo, A., Gabinete, P., M., & Ángel, M. Desarrollo psicomotor y signos de alarma [Internet]. 2016. Aepap.org. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/2em.1_desarrollo_psicomotor_y_signos_de_alarma.pdf

11. ANEXOS

ANEXO I

	Informe Dictamen Favorable
	C.I. EPA23/003
	8 de febrero de 2023
Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)	
CERTIFICA	
1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/02/2023, Acta Nº 03/2023 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:	
Título: Hierro carboximaltosa intravenoso: riesgos y beneficios de su uso en la población pediátrica.	
Promotor y tutor: Ignacio Ros Arnal Alumna: Elena Buades Pérez	
Versión protocolo: Segunda versión. Febrero 2023. Versión documento de información y consentimiento: Versión 2, de fecha 1/01/2023	
Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con diseño diferente al de seguimiento prospectivo	
2º. Considera que <ul style="list-style-type: none">- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.- Es adecuada la utilización de los datos, los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.- Se recuerda al promotor que para los estudios de seguimiento prospectivo es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos y que este registro es opcional para el resto de los estudios.	
3º. Por lo que este CEIC emite DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.	
Lo que firmo en Zaragoza GONZALEZ HINJOS MARIA DNI 03857456B +011007 María González Hinjos Secretaria del CEIC Aragón (CEICA) <small>Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B Fecha: 2023.02.10 14:09:29</small>	
Página 1 de 1	
Tel. 976 71 5836 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragon.es	

ANEXO II



F-9_Z2(E)M_DC
Revisión B
Página 1 de 1

UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA Y ARCHIVO

Documentación Clínica y Archivo SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

SOLICITUD DE ACCESO A HISTORIAS Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET CON FINES DE INVESTIGACIÓN

D./D^a. ELENA BUAFES PÉREZ NIF.: 43197849P

Necesita acceder a información contenida en Historias Clínicas del Hospital Universitario Miguel Servet - (soporte electrónico y/o papel)-, para llevar a cabo el proyecto de investigación sobre

HIERRO CARBOXIMALTOSA INTRAVENOSO: RIESGOS Y BENEFICIOS DE SU USO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA
(Título del trabajo)

Con el objetivo de TRABAJO FIN DE MÁSTER (TFM)

(Tesis doctoral, artículo, trabajo fin de grado, etc.)

La realización de este trabajo se realiza bajo la dirección de los siguientes profesionales:

D./D^{ña}. IGNACIO ROS ARNAL
(Nombres de director/es de Tesis, Tutor de Residentes, profesionales que van a autorizar)

Este permiso esta condicionado a la obtención del dictamen favorable del CEICA (o de otro Comité de ética acreditado) a la realización del estudio. La recogida de datos no podrá comenzar hasta obtener dicho dictamen.

COMPROMISO DEL SOLICITANTE:

El solicitante declara que los datos aportados en esta solicitud son correctos y se compromete al uso adecuado de la información que recabe de la documentación revisada, de conformidad con lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

La falta de la debida custodia o secreto de identificación personal de acceso, el uso de la información para cualquier otro fin que no sea el expresado o el quebranto de la confidencialidad de la información recogida, dará lugar a la exigencia de responsabilidades administrativas/civiles/penales que correspondan según infracción/falta/delito cometido conforme al marco normativo vigente.

Zaragoza, a 15 de 02 de 2023

Fdo.: ELENA BUAFES PÉREZ
(Solicitante)

Fdo.: IGNACIO ROS ARNAL
(Centro, Organismo, Departamento Investigador)

Autorizado, Zaragoza, a 14 de 2 de 2023

Fdo.: Fdo JAVIER LAFFARO MARTINEZ
Responsable Unidad Documentación Clínica y Archivo

VºBº.: [Signature]
Director del Hospital Universitario Miguel Servet

Email: sdocumentacionclinica-hms@salud.aragon.es Teléfono: 976 76 55 50. Fax: 976 76 55 51