

Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes

José Rafael Borbolla,* Ricardo E Cicero^{†, **} Miguel Dibildox M,*** David Sotres R,*** Rafael Gutiérrez G***

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comparar la seguridad y la eficacia del sulfato ferroso (SF) y del complejo polimaltosado férrico (CPF) en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños lactantes.

La evaluación inicial incluyó la cuenta de células sanguíneas, reticulocitos, hierro plasmático, ferritina, capacidad de fijación del hierro y saturación de la transferrina. Treinta niños fueron asignados, de manera aleatoria, en dos grupos: con SF o con CPF. El comportamiento de las variables estudiadas fue similar entre ambos grupos, excepto para la cuenta de reticulocitos, la cual se elevó más rápidamente en el grupo SF al día 10, pero regresó a niveles comparables al grupo CPF al día 30.

No se encontró ningún evento adverso en el grupo con CPF ni en el de SF.

Conclusiones. El CPF es tan efectivo como el SF en la corrección de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. El perfil de seguridad y tolerancia del CPF permite suponer que es el preparado de elección en niños.

Palabras clave: Anemia ferropénica, tratamiento de la anemia, complejo polimaltosado férrico, sulfato ferroso.

De acuerdo a la Organización Mundial para la Salud, la deficiencia de hierro es la carencia nutricia más común de anemia en el mundo;¹ su prevalencia se estima en 15%.² En los países en desarrollo, la principal causa de anemia es la ingesta inadecuada de hierro.³

El tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro tiene como propósito aportar hierro en cantidad suficiente para la síntesis de la hemoglobina, y restituir las reservas.

SUMMARY

The objective of this study was to compare the safety and efficacy of oral iron sulfate (IS) versus iron hydroxide polymaltose complex (IPC) for the treatment of iron deficiency anemia in infants. Initial evaluation included complete medical history, cell blood count (CBC), reticulocyte count, plasma iron and ferritin levels, total iron-binding capacity and transferrin saturation. Thirty patients were randomly assigned to receive either IS or IPC. The changes in the different studied parameters were similar in both groups, except for the reticulocyte count, which in the IS group, rose significantly faster until the day 10 after treatment but returned to comparable levels after day 30. No adverse events were found in the IPC or IS groups.

It can be concluded that oral IPC is as effective as oral IS in the correction of iron-deficiency anemia in infants. The safety and tolerability profile of IPC makes it the oral iron preparation of choice in children.

Key words: Iron deficiency anemia, treatment of the anemia, iron polymaltose complex, iron sulfate.

El hierro por vía oral es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes debido a que es altamente efectivo, seguro y de bajo costo. Entre los compuestos de hierro se encuentran las sales, que contiene este metal en su forma ferrosa, el cual precisa ser convertido a la forma férrica para hacer posible su unión a la transferrina y ferritina. Una parte del hierro contenido en el sulfato ferroso (SF), forma sales insolubles con los fitatos, los tanatos y los fosfatos que están presentes en los alimentos;⁴ éstos son excretados en las heces y por tanto no están disponibles para su absorción.⁵ Otro compuesto oral es el complejo polimaltosado férrico (CPF), de moderada estabilidad; consiste en núcleos de hierro férrico

* Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

^{†, **} Hospital Infantil Privado.

*** Departamento de Investigación Clínica Byk Gulden México.

Cuadro 1. Características de la población y datos basales de laboratorio.

Variable	CPF (n = 15)	SF (n = 15)	Valor p*
Género (masculino/femenino)	12/3	8/7	0.245
Edad promedio (meses)	12.9	10.3	0.247
Peso promedio (kg)	8.7	7.8	0.253
Peso ideal (kg)	9.6	8.8	0.362
Déficit de peso (%)	10.3	13.2	0.342
Hemoglobina (g/dL)	8.5	8.6	0.782
Hematócrito (%)	29.0	29.4	0.757
Concentración media de hb (pg)	29.3	29.4	0.797
Reticulocitos (%)	2.1	1.7	0.175
Plaquetas (x10 ³ /mL)	583.0	619.7	0.809
Hierro plasmático (mg/dL)	45.3	46.0	0.908
Capacidad de fijación total de hierro (mg/dL)	355.3	356.0	0.975
Ferritina (ng/mL)	19.6	15.9	0.614
Saturación de transferrina (%)	11.6	11.5	0.931

*Ningún valor fue significativo

CPF: Complejo polimaltosado férrico (III).

SF: Sulfato ferroso (II).

envueltos por moléculas no covalentes de polimaltosa. Usando una técnica de isótopos gemelos (⁵⁵Fe y ⁵⁹Fe), se ha observado que no hay diferencia en la absorción del hierro trivalente contenido en el CPF y el hierro bivalente contenido en el SF.⁶⁻⁸ El riesgo de intoxicación accidental con hierro, mostró el desarrollo del CPF, el cual ha mostrado ser efectivo y seguro.⁹

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia y seguridad entre el SF y del CPF, en el tratamiento de la anemia ferropénica en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 30 lactantes con anemia ferropénica, atendidos en la consulta de control del niño sano del Hospital Infantil Privado de México. La evaluación inicial in-

cluyó historia clínica, biometría hemática, concentración de hierro sérico y de ferritina, capacidad de fijación del hierro y saturación de la transferrina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, para recibir 15 de ellos SF en gotas a la dosis de 3 mg/kg de peso, tres veces al día, entre los alimentos y 15 recibieron CPF a la misma dosis, también tres veces al día, con los alimentos. Los criterios principales de eficacia (hemoglobina, hematócrito, concentración media de hemoglobina y reticulocitos) se evaluaron inicialmente y después de 10, 30 y 60 días del tratamiento. Se excluyeron los pacientes en quienes se sospechó o se hizo el diagnóstico de hemorragia o hemólisis. Los resultados se analizaron usando la prueba de t de Student para variables cuantitativas y la prueba exacta de Fischer para las variables cualitativas. La comparación de los perfiles se hizo mediante la prueba de Wilk's Shapiro y el análisis de covarianza mediante la prueba de F de Snedecor.

RESULTADOS

Ambos grupos fueron similares en las variables antropométricas y valores iniciales de laboratorio (*Cuadro 1*). Los grupos fueron también homogéneos en los valores basales de hemoglobina, hematócrito y concentración media de hemoglobina (*Cuadro 1*).

Después de la primera semana del tratamiento, la cuenta de reticulocitos se incrementó significativamente; de manera más rápida en el grupo con SF (1.14 vs. 2.20; p = 0.0001) para después decrecer más que el grupo CPF (*Cuadros 2 y 3*) durante el primer mes (-0.23 vs. -1.06; p < 0.02). La mejoría en las variables principales, después de 30 y 60 días, fueron semejantes en los dos grupos; los resultados se encuentran resumidos en el *cuadro 2* y los cambios observados a través de las diferentes visitas se presentan en el *cuadro 3*, donde se muestra que la eficacia clínica es similar en ambos grupos.

En el grupo CPF se observó un incremento en los valores de hemoglobina, de un valor inicial de 8.6 g/dL a

Cuadro 2. Incremento/decremento de los parámetros primarios en diferentes tiempos y su significancia.

	Basal al día 10°			Día 10° al día 30°			Día 30° al día 60°		
	CPF	SF	p	CPF	SF	p	CPF	SF	p
Hemoglobina mg/dL	1.06	0.98	0.764	1.11	1.41	0.087	1.34	1.24	0.745
Hematócrito %	2.79	2.71	0.983	2.79	3.36	0.317	3.00	2.36	0.399
CMH pg	0.71	0.50	0.590	0.83	0.93	0.667	1.09	1.43	0.203
Reticulocitos %	1.14	2.20	0.001	-0.23	-1.06	0.019	-1.12	-1.23	0.832

CPF: Complejo polimaltosado férrico (III).

SF: Sulfato ferroso (II).

CMH: Concentración media de hemoglobina.

Cuadro 3. Incremento en hemoglobina, hematocrito, concentración media de hemoglobina y reticulocitos en diferentes evaluaciones entre los grupos de estudio.

Parámetro	Día	CPF	SF
Hemoglobina (g/dL)	0	8.5	8.6
	10	9.4	9.5
	30	10.6	10.9
	60	11.9	12.1
	p*	0.0001	0.0001
Hematocrito (%)	0	29.0	29.4
	10	31.4	31.9
	30	34.3	35.3
	60	37.1	37.6
	p*	0.0002	0.0001
Concentración media De hemoglobina (pg)	0	29.3	29.4
	10	29.9	29.8
	30	30.8	30.8
	60	31.9	32.1
	p*	0.0002	0.0001
Reticulocitos (%)	0	2.1	1.7
	10	3.3	3.9
	30	3.0	2.8
	60	1.9	1.7
	p*	0.0139	0.0001

CPF: Complejo polimaltosado férreo (III), n = 15.

SF: Sulfato ferroso (II), n = 15

* Día 30 al día 60

12.1 g/dL p = 0.0001 después de 60 días de tratamiento, el que resultó ser similar al del grupo con SF (*Figura 1*). Se observó también un aumento significativo en la concentración de la hemoglobina, el hematocrito, y la concentración media de hemoglobina, así como una disminución en los reticulocitos (*Cuadro 3*).

La mejoría en los otros criterios hematológicos de anemia, hierro plasmático, ferritina y saturación de transferrina, así como disminución de la capacidad de saturación del hierro se muestra en el *cuadro 4*. En todas estas variables, excepto en la ferritina, las diferencias fueron estadísticamente significativas al comparar los

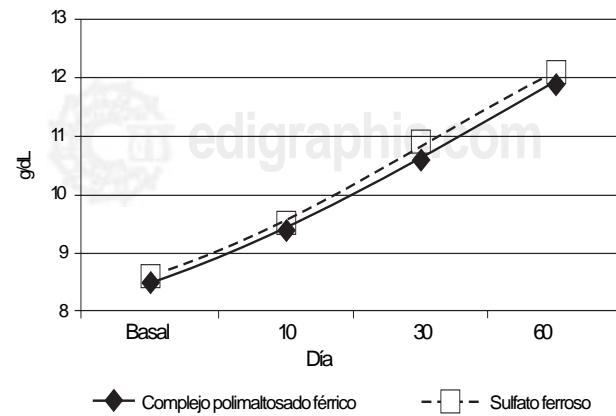


Figura 1. Niveles de hemoglobina después del tratamiento con CPF o SF.

valores iniciales y finales. Cuando se compararon los dos grupos en sus valores de inicio-final (incremento/decremento), no hubo diferencia estadísticamente significativa en el hierro plasmático (CPF = 19.3 vs SF = 38.1 p = 0.0768); capacidad de fijación total de hierro (CPF = -82.1 vs SF = -94.2 p = 0.5399); ferritina (CPF = 15.7 vs SF = 25.7 p = 0.6633) y saturación de la transferrina (CPF = 7.2 vs SF = 12.9 p = 0.0783).

No se informó que hubiese habido algún evento adverso (EA) en ninguno de los dos grupos.

DISCUSIÓN

El incremento significativo de la hemoglobina, el hematocrito y la concentración media de hemoglobina, así como la disminución en la cuenta de reticulocitos, muestra que el CPF es tan efectivo como el SF, lo que indica que la eficacia de los productos a base de hierro trivalente son tan eficaces como los que contienen hierro bivalente.⁴ Los resultados coinciden con lo publicado por Andrade y col.¹⁰ y otros autores.^{11,12}

Los productos comerciales que contienen sales de hierro para administración oral a base de hierro para el

Cuadro 4. Incremento/decremento de las variables secundarias, en la evaluación inicial y final y su significancia.

	Complejo polimaltosado férreo				Sulfato ferroso			
	Inicial	Final	Dif	p	Inicial	Final	Dif	p
Hierro sérico mg/dL	45.3	64.6	19.3	0.017	46.0	84.11	38.1	0.001
Capacidad de fijación total de hierro mg/dL	355.3	273.2	-82.1	0.001	356.0	261.8	-94.2	0.001
Ferritina ng/dL	19.6	35.3	15.7	0.413*	15.9	41.6	25.7	0.063*
Saturación de transferrina %	11.6	18.8	7.2	0.004	11.5	24.4	12.9	0.001

*No significativo.

tratamiento y prevención de la anemia ferropénica junto con los programas de fortificación de hierro en la dieta, son la base para la lucha contra la carencia de este mineral en los niños. Aunque en este estudio no se informaron eventos adversos, algunos estudios comunican que el SF se asocia a manifestaciones del tracto gastrointestinal (náusea, dolor abdominal, diarrea y constipación), hasta en el 52% de los pacientes.^{6,13}

No sólo en niños sino también en las embarazadas hay una mejor tolerancia que se refleja en mejor cumplimiento del tratamiento. En ocasiones, se recomienda tomar con los alimentos estos medicamentos con hierro, para mejorar su tolerancia, aunque hay cierta disminución en la absorción. Contrariamente a lo que ocurre con el SF, la absorción del CPF no se afecta al administrarlo después de consumir alimentos o lecho;⁶ hasta ahora no se conoce ninguna interacción con alimentos o medicamentos, tanto *in vivo*⁶ como *in vitro*.¹⁵ Por otro lado, no se ha informado que tiña los dientes como se ha observado con el empleo de SF.¹²

En los Estados Unidos de América, el Centro de Control de Envenenamientos, informó en 1997 que durante la década de 1986 a 1996 hubo en menores de 6 años 100,000 reportes de intoxicación con hierro, por excesiva ingesta accidental de tabletas que contenían hierro.¹⁶ En animales de laboratorio la toxicidad aguda del SF es al menos 10 veces mayor que la del CPF. Müller A y col.⁴ observaron que la DL₅₀ del SF es de 350 mg/kg, mientras que la DL₅₀ del CPF no pudo ser registrada ni a dosis arriba de 2,000 mg/kg.

De particular importancia es el hecho de que el hierro del CPF se absorbe en el intestino mediante un sistema de transporte activo, mediante un autolimitado intercambio competitivo de ligandinas, por lo que se satura el sistema de transporte intestinal en caso de una sobredosis. Como contraste el hierro del SF es absorbido por difusión pasiva,¹⁷ por lo que el hierro libre puede entrar a la circulación una vez que cruza la barrera intestinal, en proporción directa a la cantidad administrada.¹⁸ A una dosis alta de hierro, se observa una disminución en el índice de absorción con el CPF (hierro trivalente), debido a la activación de los procesos fisiológicos de regulación de la absorción del hierro.¹⁹ Así pues, es difícil observar una intoxicación accidental con CPF.

Tuomainen,²⁰ recientemente ha propuesto que la suplementación de hierro con SF puede dar lugar a efectos indeseables secundarios a la producción de radicales libres y a la consecuente peroxidación de los lípidos, durante la conversión de hierro bivalente a hierro trivalente; éste es precisamente la forma en que el hierro se transporta y almacena en el organismo humano. Se requiere confirmar si estos efectos tienen algún significado clínico.

CONCLUSIONES

En concordancia con otras publicaciones, en el presente estudio se encontró que el CPF es tan eficaz como el SF en el tratamiento de lactantes con anemia ferropénica. Ambos productos fueron bien tolerados por los lactantes; además de que la administración concomitante del hierro con los alimentos mejora el cumplimiento del tratamiento en los niños, principalmente con SF, y por tanto ayuda a continuarlo. El perfil de seguridad del CPF, que excluye el riesgo de una intoxicación accidental, hace que este medicamento sea el de elección en el tratamiento de la anemia ferropénica.

REFERENCIAS

1. The World Health Report 1998. *Life in the 21 St century. A vision for all*. World Health Organization, Geneva. 1998
2. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. *The prevalence of anemia in the world*. World Health Stat Q 1985; 38: 305.
3. Layrisse M. Deficiencia de hierro en América Latina. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1988; 149: 92.
4. Müller A, Geisser P. Iron pharmacokinetics after administration of ferric-hydroxide-polymaltose complex in rats. *Arneim Forsch Drug Res* 1984; 34(II) 11: 1560-1569.
5. Hallberg L, Herwerth HG, Vannotti A. Iron Deficiency. Academic Press INC 1970: 558.
6. Jacobs P, Wormald L, Gregory M. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. *S Afr Med J* 1979; 55: 1065.
7. Jacobs P. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med* 1984; 15: 367-377.
8. Kaltwasser JP. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arneim/Forsch/Drug Res* 1987; 37(1): 122.
9. Baumgartner JA. Overview of clinical studies regarding the safety of iron polymaltose complex. (Toxicity, iron overloading). *Vifor files* 1997.
10. Andrade J. Tratamento da anemia ferropénica con hidróxido de ferro polimaltosado. ABP supl. *Arqueves Brasileiros de Medicina* 1992; 66(3): 253.
11. Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler MA. Treatment of iron-deficiency anemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulfate. *Brit J Clin Res* 1993; 4: 191.
12. Schmidt BJ. Comparacao terapeutica entre o sulfato ferrosos o ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico polimatisadona deficiencia orgánica de ferro. *A Folha Medica* 1985; 90: 4.
13. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clinical Therapeutics* 1985; 7(5): 568-573.
14. Brock C, Curry H. Comparative incidence of side effects of a wax-matrix and a sustained-release iron preparation. *Clinical Therapeutics* 1985; 7(4): 492-496.

15. Geisser P. *In vitro* studies on interactions of iron salts and complexes with foodstuffs and medicaments. *Drug Res* 1990; 40: 754.
16. Preventing iron poisoning in children. *FDA Backgrounder* 1997.
17. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp Hematol* 1990; 18: 1064.
18. Kreuzer M, Kirchgessner M. Kinetics of Fe (III)-hydroxide-polymaltose supplied orally, intravenously and intramuscularly to rats as obtained by radiotracer techniques. *Trace elements in Medicine* 1991; 8(1): 43-52.
19. Mackintosh W, Jacobs P. Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Am J Hematol* 1988; 27: 17.
20. Tuomainen TM, Nyssönen K, Porkkala-Sarabato E et al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutrition Research. In Press.*

Correspondencia:
Dr. José Rafael Borbolla
Avenida 1º de mayo No. 130
Col. Industrial Atoto
Naucalpan Estado de Mex.
CP 53519
Tel: 55757022 Ext. 1345
Fax: 55757022 Ext. 1244
E-mail: rafael@borbolla.com