



Anemia
Working
Group
Latin
America

Guías Latinoamericanas Anemia en Pediatría

a



e



i

Aprobado y Recomendado por el Anemia
Working Group Latin America (AWGLA) y la
Asociación Latinoamericana de
Farmacología (ALF)



u



Editores



Hoover O. Canaval Erazo.

Profesor

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Facultad de Salud

Universidad del Valle.

Gerente de la Unidad Estratégica de Servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” E.S.E.

Presidente Anemia Working Group Latin America.



Rubén Darío Franco Tamayo

Médico Universidad El Bosque

Pediatra Universidad del Rosario

Jefe de Pediatría Clínica de la 100

Pediatra Clínica Infantil Colsubsidio

Investigador Colciencias

Coordinador Pediatría AWGLA Colombia.



Guillermo Stern

Médico Pediatra

Consultor Capítulo de Pediatría AWGLA



Jorge Vargas

Médico Farmacólogo

Miembro Asociación Colombiana y Latinoamericana de Farmacología

Editor Asociado Revista del AWGLA



Contenido



Epidemiología _____ 3



Relevancia y consecuencias _____ 5



Etiología _____ 13



Diagnóstico _____ 15



Tratamiento _____ 22



Profilaxis _____ 40



Epidemiología

La anemia ferropénica o ferropriva, o también conocida como anemia por deficiencia de hierro, afecta en Latinoamérica aproximadamente a la mitad de los niños menores de dos años. En los niños menores de 5 años la situación sigue siendo grave. Porcentajes pequeños de niños afectados tienden a generar cierta tranquilidad, pero ella se disipa cuando se tienen en cuenta las graves repercusiones que tiene la anemia ferropénica en el desarrollo cerebral. Las diferencias en los datos que presentan los países industrializados respecto a los no industrializados o en vías de desarrollo, son inmensas. Los segundos tienen una prevalencia que en los niños de 0-4 años alcanza a ser del doble y en los de -14 años puede llegar a ser seis veces mayor.

En Centroamérica las principales deficiencias de micronutrientes son las relativas al yodo, la vitamina A y el hierro (Val-

verde *et al.*, 1984). Tales deficiencias están más acentuadas en la población de menores recursos, que presenta también un mayor índice de desnutrición, representando por tanto la población más vulnerable. En Honduras, la deficiencia de vitamina A (DVA) y la anemia ferropénica (AF) han sido problemas de salud pública reconocidos desde hace más de 30 años. Un trabajo basado en la Encuesta Nacional de Micronutrientes de 1996 aplicada a 1 678 niños de 12 a 71 meses de edad, presentó los resultados relacionados con la situación de la vitamina A y la prevalencia de anemia, así como con las concentraciones de vitamina A en el azúcar de consumo domiciliario. Según los resultados, 14% de los niños tenían deficiencia subclínica de vitamina A (retinol plasmático < 20 mg/dL) y 32% estaban en riesgo de DVA (retinol en plasma 20-30 mg/dL). Estos datos indican que en Honduras la DVA es un problema de sa-

Tabla 1. Diferencias entre la prevalencia en porcentaje de anemia ferropénica de países industrializados vs. no industrializados

Edad	Industrializados	No industrializados
0-4 años	20.1%	39.0%
5-14 años	5.9%	48.1%



lud pública de importancia moderada. En general, 30% de los niños mostraron anemia ($Hb < 11$ g/dL). Un análisis de regresión logística reveló que los niños cuyos padres vivían con ellos pero no habían cursado por lo menos el cuarto año de primaria corrían un riesgo 33% mayor de tener anemia. La presencia de una infección y el tener insuficiencia de peso aumentaron el riesgo de anemia en 51 y 21%, respectivamente, lo cual indica que los proveedores de atención de salud no siempre saben que la anemia es un problema muy diseminado en niños pequeños ni tampoco saben diagnosticarla.

En 1996, se estudiaron en Costa Rica 961 niños con edades comprendidas entre uno y seis años, con representación por zona metropolitana, resto urbano y rural del país. Se aplicaron los criterios de clasificación emitidos por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud. La población preescolar presentó en el ámbito nacional una prevalencia de anemia del 26,3 % (niños de 1 a 4 años con hemoglobina $< 11,0$ g/dL y los de 5 a 6 años de edad con hemoglobina $< 12,0$ g/dL). La prevalencia de reservas de hierro depletadas (ferritina < 12 ng/mL) y deficiencia de hierro (Ferritina < 24 ng/mL) fueron de 24,4% y 53,8%, respectivamente. La deficiencia de folatos ($< 6,0$ ng/mL) fue de

11,4%. La deficiencia de hierro fue mayor en niños menores de 4 años, encontrándose la máxima deficiencia en los niños de 1 año de edad (75%). Más del 40% de los niños preescolares presentaron deficiencia sub-clínica de hierro; de ellos, el 10% mostró deficiencia severa de hierro sin presencia de anemia. Los niños de la zona rural presentaron la mayor prevalencia de anemia y reservas de hierro depletadas, mientras que en la zona metropolitana se encontró con más frecuencia deficiencia de hierro. Las anemias nutricionales aún constituyen un problema moderado de salud pública en Costa Rica. La principal causa es la deficiencia de hierro, asociada en menor proporción con la deficiencia de folatos y otros factores asociados con la eritropoyesis.

En la población infantil se estima que 1 de cada 4 niños sufre de anemia y un 40-50% presenta deficiencia de hierro. En Colombia, las estadísticas recientes reportan prevalencia de anemia por deficiencia de hierro (ADH) de 30%, siendo mayor para la zona rural, con predominio en zonas de la costa atlántica, seguida de la pacífica y territorios nacionales. Para el Ministerio y el Instituto Nacional de Salud la prevalencia de anemia para menores de cinco años es del 23.3%, tomando como referencia hemoglobina (Hb) menor a 11 g/dL; y mayor entre 12-23 meses (36.7%).



Relevancia y consecuencias

Los síntomas como cansancio, falta de energía, poca capacidad de concentración, baja eficiencia, dificultad para encontrar las palabras adecuadas y falta de memoria suelen relacionarse con la anemia. Se supone, generalmente, que estos síntomas son producidos simplemente por una menor capacidad de los eritrocitos para transportar oxígeno.

Hierro y función cerebral

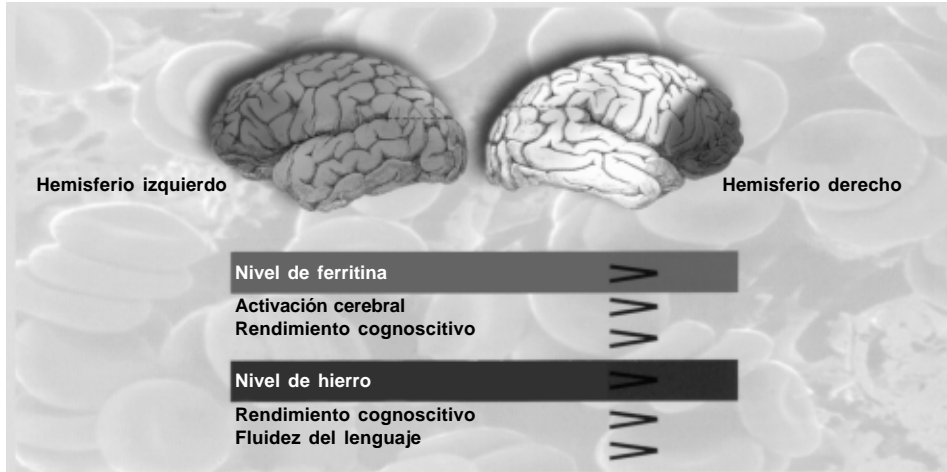
En un estudio de 69 estudiantes diestros (Tucker et al. 1984), se determinaron los niveles de hierro y ferritina séricos y se investigó la actividad del cerebro tanto en estado de reposo como en actividad cognoscitiva, en un intento por establecer posibles correlaciones entre los parámetros hematológicos y la actividad del cerebro y entre dichos parámetros y el rendimiento cognoscitivo. Los resultados fueron sorprendentes: tanto la activación del hemisferio izquierdo como el rendimiento cognoscitivo dependieron del nivel de hierro. Se determinó, en efecto, que entre menor fuera el nivel de ferritina, más débil era la activación no sólo del hemisferio izquierdo sino de la región occipital de ambos hemisferios.

Esto significa que si el nivel de ferritina sérica es bajo, el hemisferio dominante, en su totalidad, y los centros de memoria del área óptica de ambos hemisferios se activan en menor grado. Dado que tanto estos centros como el área de lenguaje visual y la de lenguaje sensorial del hemisferio izquierdo son esenciales para la memoria, es evidente que el estado de deficiencia de hierro puede llevar a un deterioro de la memoria.

Los resultados de este estudio mostraron también una correlación entre el nivel del hierro y la actividad cognoscitiva; sobre todo en la fluidez de lenguaje, medida para la capacidad de individuo de crear palabras que comenzaran y terminaran por letras específicas, que se encontró reducida en los casos de niveles de hierro reducidos. Esto no es sorprendente puesto que las áreas del lenguaje de los hemisferios dominantes se activan en menor grado cuando el nivel de hierro es más bajo. Por lo tanto, tanto la actividad cerebral como la capacidad cognoscitiva dependen del nivel de hierro.

Surge entonces el interrogante de en qué tipo de mecanismo se basa esta lateralización cerebral. Se creían anteriormente que los síntomas típicos de deficiencia de hie-

Figura 1. Lateralización cerebral que se correlaciona con ferritina y nivel de hierro



ro como cansancio, falta de concentración, etc., eran producidos únicamente por un bajo nivel de hemoglobina. Sin embargo, es muy poco probable que un nivel de hemoglobina bajo reduzca únicamente la actividad de ciertas áreas específicas del cerebro.

Este estudio, como muchos otros, han demostrado una reducción del rendimiento cognoscitivo en pacientes con deficiencia latente de hierro. La deficiencia de hierro puede afectar la función cerebral de dos formas:

- en primer lugar, el hierro desempeña una función importante en los sistemas dopaminérgicos y
- en segundo lugar, el nivel de hierro influye en la mielinización de las terminales nerviosas.

Como lo demostró Youdim, 1989, el intercambio de hierro a nivel cerebral es

muy lento y la capacidad del cerebro para almacenar hierro es significativamente menor que la del hígado. Sin embargo, el cerebro tiene una mayor tendencia que el hígado a reterner el hierro y evitar su depleción. La depleción de hierro por una deficiencia de hierro provocada es mucho más rápida en el hígado que en el cerebro. Por otra parte, el aumento de hierro después de una suplementación de este mineral es mucho más rápido a nivel hepático que a nivel cerebral y el hígado presenta también los niveles más altos de hierro.

Una explicación de la lentitud de los cambios de niveles de hierro a nivel cerebral es el proceso por el que el hierro atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) que difiere del proceso de absorción de hierro a nivel hepático. La BHE sólo permite la captación del hierro suplementado en caso de deficiencia de este mineral.



Fisiología de las sinapsis nerviosas

Si se genera un impulso eléctrico que produzca la liberación de dopamina, ésta se une en forma post-sináptica, es decir, mediante la siguiente célula nerviosa, o en forma pre-sináptica, es decir, a través de la célula original. Si se une a la siguiente célula nerviosa, se fija a un receptor de dopamina 2 (receptor D2) y estimula la célula nerviosa para transmitir el impulso de una célula a otra. Si se une a la misma célula, se fija a un receptor de dopamina-1 y produce una retroalimentación negativa que le ordena a la célula dejar de liberar dopamina.

En casos de deficiencia de hierro, se reduce el número o la sensibilidad de los receptores D2. Esto hace que se reduzca el efecto estimulador de la dopamina en la siguiente célula de modo que el número de impulsos transmitidos es menor.

Se han descrito tres posibles mecanismos dependientes del hierro que pueden llevar a una disminución del número o la

sensibilidad de los receptores de dopamina-2:

- 1 El hierro puede ser la parte del receptor de dopamina-2 al que se unen los neurotransmisores.
- 2 Se considera la posibilidad de la participación del hierro en la bicapa lipídica de la membrana en la que se encuentra incorporado el receptor.
- 3 Hay indicaciones de que el hierro participa en la síntesis de los receptores de dopamina-2.

Receptores D2 y aprendizaje

Se sabe que las áreas del cerebro que contienen la mayor concentración de hierro son también las que cuentan con la mayor cantidad de neuronas que responden específicamente a los péptidos opiáceos (encefalinas, endorfinas, etc.). Ha sido evidente, en los últimos años que los opiopéptidos desempeñan un papel en la memoria y en los procesos de aprendizaje porque una inyección central de dichos péptidos produce amnesia y mala memoria.

Figura 2. Hierro y receptores de dopamina

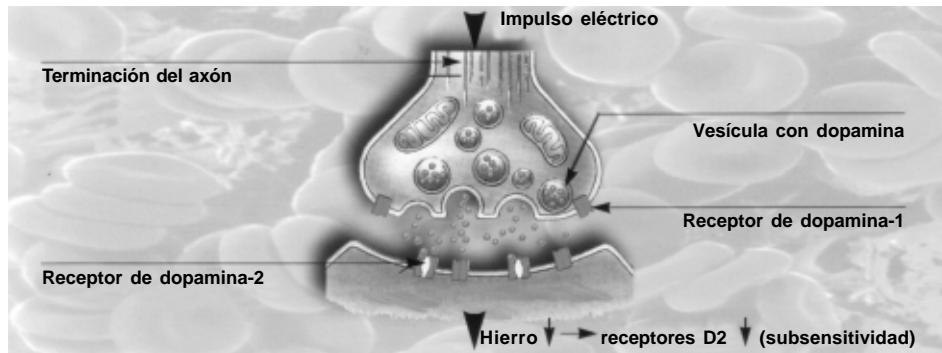
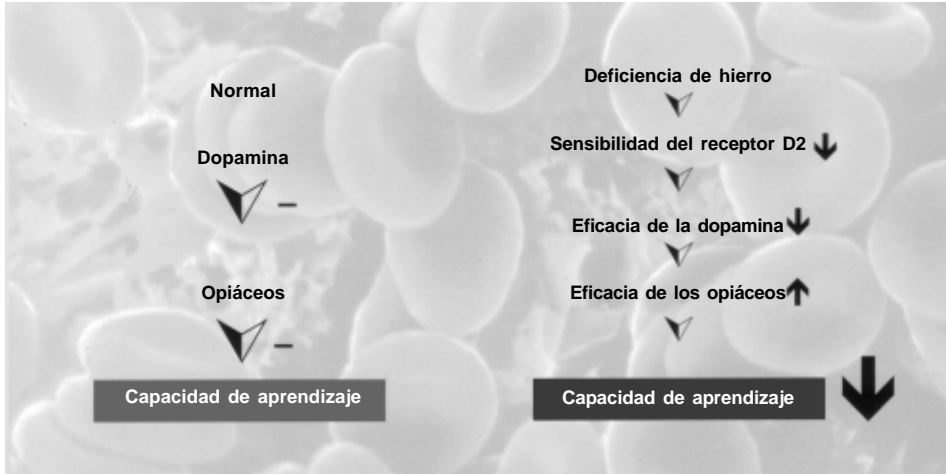


Figura 3. Capacidad de aprendizaje



Yehuda et al., 1988, demostraron que las ratas ferropénicas presentaban un incremento significativo de opiopéptidos. No se conoce a ciencia cierta el mecanismo subyacente pero se ha prouesto que la dopamina inhibe los opiáceos. En otras palabras, parece ser que los opiáceos disminuyen la capacidad de aprendizaje y que la dopamina inhibe los opiáceos. Si hay menos receptores D2, el efecto de la dopamina se reduce y esto aumenta los opiáceos.

Hierro y mielinización

En un estudio realizado en ratas neonatas (Yu et al., 1986), se demostró que la deficiencia de hierro durante la gestación y la lactancia produce menores niveles de mielinización en comparación con ratas que recibieron suplementación de hierro. Es evidente que si los recubrimientos de mielina está defectuosos, la transmisión

de impulsos no es más adecuada, resultando en el funcionamiento normal afectado de las células nerviosas. Como consecuencia lógica, aparecen problemas mentales que pueden ser irreversibles.

La deficiencia latente de hierro es un problema que no afecta sólo a niños pequeños sino también a adolescentes y a mujeres jóvenes. Un estudio realizado en Japón demostró que hasta el 71.8% de las jóvenes en edad escolar presentan deficiencia latente de hierro tres años después de la menarquia.

Etapas de la deficiencia de hierro

Con una nutrición adecuada, se almacena una reserva de hierro en los tejidos y se utiliza cuando no se absorbe suficiente hierro, por ejemplo, cuando el consumo alimentario es inadecuado o la biodispo-



nibilidad es baja. El tamaño de la reserva corporal de hierro, principalmente en el hígado, es por lo tanto un índice del estado nutricional férrico. La deficiencia de hierro se manifiesta en tres etapas sucesivas de desarrollo.

La primera etapa es *depleción de los depósitos de hierro*. Esta ocurre cuando el organismo ya no tiene reservas de hierro, aunque la concentración de hemoglobina permanece por encima de los límites establecidos. Una depleción de los depósitos de hierro se determina mediante una concentración sérica baja de ferritina ($<12\mu\text{g/L}$). Debido a que la ferritina es una proteína reactiva de fase aguda, es importante tomar en cuenta que su concentración en la sangre aumenta ante la presencia de enfermedades inflamatorias/infecciosas clínicas y subclínicas. Por lo tanto, no se puede usar para evaluar con exactitud la depleción de los depósitos de hierro en entornos donde los problemas de salud son comunes.

La segunda etapa se conoce como *eritropoyesis con deficiencia de hierro*. Los glóbulos rojos en desarrollo tienen mayor necesidad de hierro y, en esta etapa, la disminución en el transporte de hierro está asociada con el desarrollo de eritropoyesis con deficiencia de hierro. Sin embargo, la concentración de hemoglobina continúa por encima del valor límite establecido. Este estado se caracteriza por un incremento en la concentración receptora de transferrina y aumento de la protoporfirina libre en glóbulos rojos.

La tercera y más grave manifestación de deficiencia de hierro es la *anemia fe-*

rropriva. La anemia ferropriva se desarrolla cuando la reserva de hierro es inadecuada para la síntesis de hemoglobina, resultando en concentraciones de hemoglobina por debajo de los límites establecidos. Para diagnosticar la anemia ferropriva, se necesita calcular tanto la deficiencia de hierro como la concentración de hemoglobina.

Por razones de orden práctico, la primera y segunda etapa, con frecuencia se consideran conjuntamente como *deficiencia de hierro*. La deficiencia de hierro se asocia con alteraciones en muchos procesos metabólicos que pueden tener impacto en la función cerebral; entre ellos están el transporte de electrones en la mitocondria, la síntesis y degradación de neurotransmisores, la síntesis proteica, la organogénesis y otras. Es necesario separar los aspectos del desarrollo de la deficiencia de hierro y la función nerviosa, de los aspectos de la deficiencia de hierro que puede ocurrir en cualquier momento de la vida.

Deficiencia de hierro por grupos de edad

El cerebro es el sitio más significativo de concentración de hierro en el cuerpo humano. En ciertas regiones del cerebro, la concentración de hierro es igual o incluso más alta que en el hígado, «considerado el depósito de hierro del organismo». La concentración de hierro puede llegar a ser tan alta como 21.3 mg/100 mg de peso fresco comparada con 13.4 mg/100 mg para el hígado.



La importancia del hierro durante los primeros años de vida se vuelve más evidente cuando se considera que 80% del total de hierro en el cerebro que se encuentra en los adultos ha sido almacenado en sus cerebros durante la primera década de la vida.

El cerebro de un niño se desarrolla durante los 9 meses del embarazo y en el primer mes de vida. Cuando se mide el log de la concentración de ADN, el incremento más dramático de neuronas ocurre durante el embarazo pero continúa en los primeros años de vida.

Lactantes y niños jóvenes (6-24 meses)

Existen diferencias sustanciales entre los sexos en la Hb y otros indicadores del estado de hierro durante la lactancia. Algunas de estas pueden ser determinadas genéticamente, mientras que otras parecen reflejar una incidencia incrementada de deficiencia de hierro verdadera en los niños.

Los lactantes y niños jóvenes con anemia por deficiencia de hierro (ADH) a menudo muestran dificultad con el lenguaje, pobre coordinación motora y del equilibrio, y quizás más evidente, calificaciones más pobres en atención, capacidad de respuesta y evaluaciones del humor. Se ha postulado, que la atención más pobre, el desempeño más pobre sobre las tareas motoras, o ambos, pueden mediar los puntajes más bajos sobre las pruebas de desarrollo mental. La mayoría de los estudios de intervención en los cuales se ha administrado tratamiento con hierro durante menos de 2 semanas utilizaron

un diseño doble ciego, aleatorio, controlado con placebo.

Pre-escolares (2-5 años)

Los beneficios cognoscitivos del tratamiento con hierro en niños preescolares son más aparentes que en los lactantes. Aunque todavía no se comprenden las razones para esto, puede ser que las pruebas disponibles para uso en niños mayores son inherentemente más sensibles o que los niños preescolares han pasado la edad crítica en la cual la ADH puede tener efectos de larga duración.

Se piensa que las principales áreas que se afectan en los preescolares son la atención, el entusiasmo y la motivación más que las capacidades cognoscitivas básicas. La distinción entre atención y problemas de adquisición de conceptos es de particular interés porque las dificultades en la atención pueden ocultar capacidades cognoscitivas en los niños. Tales dificultades pueden, a largo plazo, resultar en desempeño más pobre sobre las pruebas de función cognoscitiva. También es posible que la atención más pobre y la irritabilidad sean reacciones de los niños a tareas más allá de sus capacidades.

Escolares y adolescentes (5-16 años)

El hematocrito (Ht), como un indicador de la anemia en individuos y poblaciones, muestra variaciones en relación a los factores mesológicos y genéticos. La anemia por deficiencia de hierro (ADH) es un problema importante de salud pública que se calcula afecta a más de 2.000 millones de



personas en todo el mundo. El hierro es un nutriente esencial no solamente para el crecimiento normal, la salud y la sobrevivencia de los niños, sino también para su desarrollo mental y motor normal así como para una buena función cognoscitiva.

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) se asocia con desempeño significativamente más pobre en las escalas de desarrollo psicomotor y mental y en las calificaciones de comportamiento de los lactantes, puntajes más bajos sobre las pruebas de función cognoscitiva en niños preescolares y puntajes más bajos sobre las pruebas de función cognoscitiva y pruebas de avance educativo en niños escolares. Se han llevado a cabo numerosos estudios para examinar los efectos de la de la DH y la ADH sobre los desenlaces mentales.

Existe fuerte evidencia que entre los niños escolares, los puntajes inicialmente más bajos sobre las pruebas del área cognoscitiva o el logro escolar debidos a la ADH pueden ser mejorados y en algunos casos incluso revertidos después del tratamiento con hierro. Una razón para esta evidencia puede ser el gran número de ensayos controlados con placebo, los cuales pudieron capturar los efectos del tratamiento. Otra razón puede ser la sensibilidad incrementada de las pruebas usadas. Alternativamente, podría ser que los efectos de la ADH en los niños escolares son más transitorios que en los lactantes y por lo tanto responden más a los efectos del tratamiento con hierro.

Así como con los estudios en lactantes y pre-escolares, parece haber una indica-

ción de alteraciones en la atención y el comportamiento en niños con ADH. Es posible que los puntajes más bajos en la basal en la función cognoscitiva en niños con DH y ADH fueran el resultado de insuficiencia hematológica más temprana en la vida. En verdad, si los factores que predisponen a los niños escolares a la DH o la ADH no son recientes, existe una probabilidad incrementada de que estos niños hayan sido anémicos antes, como lactantes y como preescolares (niños jóvenes). Durante la lactancia, la ausencia de pérdida sanguínea menstrual es parcialmente compensada por la secreción de unos 0.3 mg de hierro por día en la leche materna, además de las pérdidas basales. Se estima que el requerimiento promedio de la mujer en lactancia durante los primeros 6 meses es aproximadamente 1.3 mg de hierro por día.

Requerimientos de hierro

Los lactantes, niños y adolescentes, requieren hierro para su expansión de la masa de eritrocitos y el tejido corporal en crecimiento. Un lactante normal al nacimiento tiene alrededor de 75 mg de hierro por kg de peso corporal, dos tercios de los cuales se presentan en los eritrocitos. Durante los primeros dos meses de vida, existe un decremento marcado en la concentración de hemoglobina con un incremento consecuente en los depósitos de hierro. Estos depósitos son movilizados subsecuentemente para suministrar hierro para las necesidades del crecimiento y reemplazar las pérdidas; de aquí que, durante este período existe un requerimiento mínimo por hierro dietario.



Tabla 1. Requerimientos de hierro del 97.5% de los individuos (promedio + 2 s.d.) en términos de hierro absorbido,^a por grupo de edad y sexo.

Edad/sexo	En mg/kg/día	En mg/día ^b
4 – 12 meses	120	0.96
13 – 24 meses	56	0.61
2 – 5 años	44	0.70
6 – 11 años	40	1.17
12 – 16 años (niñas)	40	2.02
12 – 16 años (niños)	34	1.82

^a Hierro absorbido es la fracción que pasa desde el tracto gastrointestinal al organismo para uso adicional.

^b Calculado con base en la mediana del peso por edad.

Hacia los 4 – 6 meses, sin embargo, los depósitos de hierro han disminuido significativamente y el lactante necesita una ingesta dietaria generosa de hierro. Durante el primer año de vida, un niño triplica su peso corporal y duplica sus depósitos de hierro. Los cambios en la concentración de ferritina sérica con la edad van en paralelo con los cambios en los depósitos de hierro.

En general, los requerimientos de hierro por kg de peso corporal son sustancialmente más altos en lactantes y niños que en adultos. Ya que ellos tienen requerimientos de energía total más bajos que los adultos, comen menos y por lo tanto tienen mayor riesgo de desarrollar deficiencia de hierro, especialmente si el hierro en su dieta es de baja biodisponibilidad (Tabla 1).



Etiología

La anemia ferropénica es la patología nutricional, y en especial por micronutriente, más frecuente en la población infantil de países tercer mundistas, donde la pobreza, la miseria, el analfabetismo y la desnutrición, alcanzan cifras muy altas, aunado a la alta prevalencia de infestación parasitaria (*Uncinaria*, *Estrongiloides* y *Giardia*) que ocasionan pérdida sanguínea y mala absorción de hierro agravando más el problema nutricional.

El contenido de hierro en la dieta es un aspecto importante desde el punto de vista nutricional pero su biodisponibilidad en los alimentos consumidos es la que tiene mayor significado. Existen dos tipos de hierro: el heme, orgánico o animal (carnes, pollo, pescado, vísceras) y el no heme, vegetal o inorgánico (lácteos, verduras y granos). La disponibilidad de la fracción no heme es la que merece especial atención, ya que representa sin duda la mayor cantidad de hierro dietético ingerido por las personas de bajos recursos económicos.

Hay alimentos que facilitan la absorción del hierro tales como la carne y el ácido ascórbico, y otros que inhiben su absorción a nivel de la parte alta del in-

testino como fenoles, fitatos, calcio y fosfatos.

La causa más frecuente de la anemia ferropénica continúa siendo la pobre ingesta de hierro y su baja biodisponibilidad, pero su origen generalmente es multicausal; entre las causas sobresalen la infestación parasitaria y el aumento de las pérdidas por sangrado, en especial gastrointestinales.

Como se mencionó, además de deficiencias específicas de nutrientes, las infecciones generales y las enfermedades crónicas, incluyendo VIH/SIDA, así como la pérdida de sangre, también pueden causar anemia. Por ejemplo, el riesgo de anemia incrementa cuando los individuos están expuestos a la malaria e infecciones por helmintos. También existen otras causas de anemia, mucho más raras, siendo las más comunes los trastornos genéticos, tales como las talasemias.

La malaria, especialmente el producido por el protozooario *Plasmodium falciparum*, causa anemia por ruptura de glóbulos rojos y por cesación de la producción de glóbulos rojos nuevos. Sin embargo, la malaria no provoca deficiencia de hierro, ya que gran parte del hierro que está en la hemoglobina liberada por la



ruptura de las células permanece en el organismo.

Los helmintos tales como los anquilostomas, y los trematodos tales como los esquistosomas, pueden causar pérdida de sangre y por lo tanto pérdida de hierro. Los anquilostomas adultos se adhieren a la pared intestinal, donde las larvas maduras y los vermes adultos ingieren tanto la pared intestinal como la sangre. Los anquilostomas varían el lugar de donde se alimentan cada 4 a 6 horas y durante su alimentación secretan un anticoagulante, causando una pérdida de sangre secundaria de la pared intestinal dañada, después que han cesado de alimentarse los vermes. La cantidad de anquilostomas adultos y el recuento de huevos en heces, el cual es un cálculo indirecto de la cantidad de vermes, están íntimamente correlacionados a la cantidad de sangre que se pierde, y si es un estado crónico puede causar anemia ferropiva.

El nematodo *Trichuris trichiura* puede causar anemia cuando la infestación de vermes es intensa. Las infecciones agudas también causan inflamación y disentería, lo que a su vez puede causar pérdida adicional de sangre.

El trematodo *Schistosoma haematobium* puede causar, en infecciones graves, considerable pérdida de sangre en la orina. El efecto de ésta pérdida de sangre, si la persona es joven y ya estaba anémica puede ser significativo aún en infecciones moderadas. Cuando los vermes hembras ponen los huevos los encajan en los capilares y los movimientos mecánicos del organismo los empujan hacia las paredes de la vejiga. Al emerger, los huevos rompen la pared de la vejiga causando que se filtre la sangre a la vejiga. En el caso del *Schistosoma mansoni*, al emerger, los huevos rompen la mucosa intestinal ocasionando filtración de sangre, de otros líquidos y de nutrientes en el lumen.



Diagnóstico

La anemia se define como Hb inferior a 11 g/dL, para edades entre 6 meses y 6 años de edad, y menor de 12 g/dL entre 6 y 14 años, cifras que pueden variar según la altura sobre el nivel del mar (OMS). Sin embargo, es importante hacer un reconocimiento médico comprensivo en el cual se analicen todas las variables que pueden contribuir al diagnóstico de anemia ferropénica.

1) Antecedentes

- **Perinatales:** el riesgo de déficit de hierro aumenta cuando el neonato tiene bajo peso, es prematuro, se trata de mellizos, presenta infecciones perinatales o hemorragias perinatales, etc. Por esto, es fundamental revisar los indicadores del estado nutricional del neonato con respecto a su nivel de hierro, su peso y la hemoglobina (Hb) al tercer o cuarto día de vida.
 - **Nutricionales:** la alimentación que toma el niño debe ser evaluada y determinar su impacto en el estado nutricional. Debido a que en la población infantil la leche de vada es una fuente alimenticia importante, la anemia ferropénica por deficiencia nutricional se presenta especialmente entre el primer año y los tres años de vida.
 - La alimentación con leche materna exclusivamente asegura un buen aporte de hierro durante los primeros seis meses de vida. El contenido de hierro en la leche materna es de 0,5mg/l, siendo su absorción del 50%.
 - La alimentación basada en leche de vada da lugar a una menor absorción de hierro (10 %) aunque la concentración (0,8mg/l) es un poco mayor con respecto a la leche materna humana, con la desventaja de generar pérdida intestinal de sangre.
 - Si el niño recibe únicamente leche de vaca el primer año, puede desarrollar en forma prematura y con alta intensidad anemia ferropiva. Por otro lado, esto es más factible si se observa muy bajo consumo de hierro por deficiente alimentación de fuentes ricas en este mineral.
- Se también considerar el alto valor de saciedad de la leche de vaca y el retardo del vaciamiento gástrico producido por ésta, lo cual interfieren con la ingestión de cantidades adecuadas de alimentos que contienen hierro. La leche de vaca tiene bajo contenido de hierro e interfiere con la absorción del mineral.



Además puede causar hemorragia gastrointestinal oculta. Las pérdidas pueden ser controladas si se disminuye el consumo de este tipo de leche o bien reemplazarlo por la leche artificial fortificada.

- **Los niños alimentados a base de fórmulas lácteas artificiales**, reciben un alimento enriquecido con hierro entre 7 – 12,8mg/l según las diferentes marcas comerciales y con un porcentaje de absorción que varía entre 6 – 4 %.
- El aporte de hierro a través de otros alimentos depende de la calidad de los mismos y del tipo de hierro que contenga

El porcentaje de absorción de hierro varía según el tipo de alimento, por ejemplo:

- Carne de vaca: 20%
- Carne de pescado: 11%
- Carne de pollo: 12%
- Hígado : 15%
- Huevo : 3 %
- Soja : 7%
- Trigo : 5 %
- Maíz : 3%
- Lechuga : 4%
- Espinaca : 2%
- Arroz : 1%

Aproximadamente el 10 % de la dieta occidental típica es hierro hem (es el hierro incorporado en las moléculas hem de la Hb y la mioglobina) a partir de la carne roja, el pollo, el pescado y las vísceras.

La mayor parte del hierro alimentario es no hem o inorgánico presente en los vegetales y también en la leche y el huevo, la absorción por el organismo varía y es afectada por varios factores, como el tipo de dieta y la cantidad de hierro existente en el organismo.

El consumo de hierro hem, aún en pequeñas cantidades, facilita la absorción del hierro no hem. Si se combinan diferentes alimentos entre sí, puede incrementarse la absorción del mineral en el intestino, por ejemplo tomar jugo de naranjas con las comidas produce el doble de absorción del hierro no hem en la comida.

El salvado, las fibras, el calcio, los taninos (té, café) y los oxalatos, los fitatos y los polifenoles (en alimentos sobre la base de vegetales) inhiben la absorción de hierro, por ejemplo tomar té con leche enriquecida con hierro, inhibe la absorción del mismo en un 75%.

Si bien es muy importante conocer los antecedentes alimentarios, los cuales pueden sugerir carencia de hierro, presentan baja especificidad para la detección de anemia ferropénica, por lo tanto no se puede prescindir de los exámenes de laboratorio para su confirmación y también del ensayo clínico terapéutico con hierro (prueba terapéutica) como método práctico para el diagnóstico de anemia ferropénica.

- **Patológicos:** Interesa conocer si presentaron infecciones gastrointestinales,



trastornos de la absorción, diarrea crónica (puede asociarse con hemorragia oculta); parasitosis entre ellas la uncinariasis, giardias.

En niños mayores se deberá tener en cuenta las pérdidas ocultas de sangre por lesiones en el aparato digestivo por ejemplo, úlcera péptica, divertículo, pólipo, enfermedad inflamatoria crónica.

- **Familiares:** Los antecedentes familiares son importantes en el diagnóstico diferencial para descartar otras anemias como los trastornos de la hemoglobina por ejemplo la Talasemia o rasgos talasémicos.

Además es importante tener en cuenta el nivel socioeconómico, ante escasos recursos o nivel socioeconómico bajo, presentan con mayor frecuencia este pro-

blema nutricional, agravado también por la asociación con enfermedades, como las parasitosis; pero no debemos olvidar que aquellos niños mal alimentados, con comida chatarra, mucha leche, etc. y de buen medio socioeconómico pueden presentar deficiencias de micronutrientes (desnutrición oculta)

2) Examen Físico

a) Los datos antropométricos son muy importantes en la evaluación de estos niños: los niños con talla por debajo del percentil 25 para la edad y sexo, tienen niveles más bajos de hierro sérico y de hemoglobina que los niños por encima de dicho percentil, y por lo tanto constituyen un grupo de riesgo a tener en cuenta.

En los períodos de velocidad de crecimiento acelerado como ocurre en el pri-

Tabla 2. Síntomas asociados con la anemia por deficiencia de hierro

Fatiga	Uñas aplanadas, brillantes (uñas en cuchara)
Letargo	
Mareo	Estomatitis angular (laceraciones en las esquinas de la boca)
Cefaleas	Glositis
Disnea	Escleras azules
Tinnitus	Conjuntivas pálidas
Alteraciones del gusto	Pica (masticar hielo)
Síndrome de pierna inquieta	



mer año de vida y en la adolescencia, se debe controlar y prevenir la depleción de hierro. b) La búsqueda de signos indicadores de anemia : los signos y síntomas de la carencia de hierro con o sin anemia dependen de la deficiencia y de la velocidad a la que se desarrolla la anemia. Los niños con cuadro de carencia de hierro o con anemia leve a moderada pueden ser poco sintomáticos o incluso asintomáticos.

La palidez cutáneo mucosa es el signo más frecuente (Tabla 2). La detención del peso y el regular progreso del mismo, cuando los valores de hemoglobina se encuentran próximos a 5 g/l el niño manifiesta poco apetito, enflaquecimiento, irritabilidad y adinamia.

El 10 a 15 % de los niños pueden presentar esplenomegalia. Signos de compromiso hemodinámico (taquicardia, soplos sistólicos, etc) en caso de anemia intensa.

3) Laboratorio

Son muchos los exámenes que pueden ser usados para el diagnóstico de anemia ferropénica, pero sus altos costos no están al alcance de toda la población, es por esto que algunos autores sugieren los siguientes:

- Disminución de Hb y de Volumen Corpuscular Medio (VCM).
- Disminución de la Hb y aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre (PEL).
- Disminución de la Hb y aumento del RDW o ADE (Ancho de Distribución del Eritrocito).

Ha venido tomando auge la determinación de los niveles séricos de receptores solubles de transferrina, como diagnóstico diferencial y determinante de déficit de hierro, cuando sus valores se encuentran aumentados. Para determinar el estado corporal de los depósitos de hie-

Tabla 3. Valores normales de hemoglobina y hematocrito.

Edad/Sexo	Hemoglobina g/dL	Hematocrito %
Nacimiento	17	52
Niñez	12	36
Adolescencia	13	40

Tabla 4. Valores de hemoglobina indicativos de anemia a nivel del mar.

Edad/Sexo	Hemoglobina g/dL
Niños 6 meses - 5 años	<11
Niños 6 - 14 años	<12



ro, el examen indicado es la detección de ferritina, considerada normal mayor de 24 mcg/L y déficit severo menor de 12.

- El déficit de hierro con anemia y la talaemia menor son las causas más frecuentes de anemia microcítica en la infancia.
- No existe un único estudio que permita hacer el diagnóstico de déficit de hierro con o sin anemia.
- Los estudios hematológicos, entre ellos la Hb y el Hto, son las pruebas más frecuentemente indicadas para detectar la carencia de hierro; son generalmente más accesibles y menos costosas que los estudios bioquímicos.

a) **Hemograma**, el mismo nos brinda mucha información:

- Determinación de la Hb, la concentración de proteínas que transportan oxígeno, es un examen muy sensible y más directo que el hematocrito (Tablas 3 y 4). La anemia se define por Hb inferior al percentil 5 de una población de referencia sana, menor a 11,0 g/dl en niños de 6 meses a 2 años.
- Hematocrito, es el porcentaje de glóbulos rojos en la sangre entera, constituye un examen de fácil acceso para estudiar anemia junto a la Hb, pero se trata de marcadores tardíos de carencia de hierro. El valor de Hto está disminuido.
- Frotis : habitualmente los glóbulos rojos se presentan con hipocromía y microcitosis.
- Glóbulos blancos : de cantidad y fór-

mula dentro de límites normales.

- Plaquetas : dentro de límites normales.
- Índices hematimétricos : la mejor forma de valorar las características de los glóbulos rojos es a través de los índices hematimétricos como el VCM o volumen corpuscular medio y el CHCM o concentración de hemoglobina corpuscular media .

En la anemia ferropénica ambos se encuentran disminuidos. La anemia ferropénica leve es normocítica y normocrómica, porque el tamaño de los eritrocitos y la hemoglobina disminuyen dentro del rango normal por la falta de hierro, luego se hace microcítica e hipocrómica.

Debido a las modificaciones que presentan con el crecimiento los valores de hemoglobina y del volumen corpuscular medio se pueden evaluar a través de las tablas de percentiles tanto para uno como para el otro parámetro, según la edad y sexo del niño en cuestión.

b) **Recuento de reticulocitos** : mide glóbulos rojos inmaduros circulantes y está disminuido en el déficit de hierro o es normal. Una prueba hematológica nueva, el contenido reticulocitario de Hb (CRH) es igual a la concentración de proteínas que contienen hierro en los reticulocitos, puede ayudar a diagnosticar la carencia de hierro antes de que haya anemia.

c) **Métodos bioquímicos de detección de hierro en sus dos compartimentos:**



1)-Funcional

- Sideremia: menor de 60 microgramos/decilitro. El hierro sérico no es un indicador confiable del déficit de hierro, al igual que la saturación de la transferrina (relación entre el hierro sérico y la capacidad total de unión con el hierro), en la infancia temprana debido a su mala reproducibilidad.
- Capacidad total de saturación de hierro (TIBC): la cual está aumentada, a menos que coexista proceso infeccioso, inflamatorio o tumoral.
- Porcentaje de saturación: menor de 16 %
- Protoporfirina libre eritrocitaria: mayor de 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Se refiere a la concentración de protoporfirina no unida al hierro en una población de eritrocitos. Puede detectar tempranamente la deficiencia de hierro, antes de producirse anemia.

La falta de hierro produce un exceso de protoporfirina libre en los eritrocitos, que no vuelve a la normalidad por el tratamiento con hierro hasta que se produzca una población de células hierro-suficientes, lo que tarda de 3 a 4 meses.

Por lo tanto esta determinación contribuye a determinar si un niño cuya anemia persiste, simplemente no ha recibido un tratamiento adecuado con hierro.

- Receptores solubles de transferrina: mayor de 30 nMol/l

2)-De depósito:

- Ferritina sérica: la ferritina sérica es una proteína que almacena hierro y permite medir con bastante exactitud los depósitos de hierro en el organismo, en ausencia de enfermedad inflamatoria.

Si se encuentran valores por debajo de 12 ng/ml, se está en presencia de una disminución del hierro de depósito. Es el único parámetro que indica el déficit o el exceso de hierro en el organismo.

La ferritina es un reactante de fase aguda, por lo tanto se encuentra aumentada en los procesos infecciosos o inflamatorios. La prueba es costosa y poco accesible, por lo cual no se la indica de rutina como prueba de detección.

- Medulograma, la biopsia de médula ósea con coloración azul de Prusia, permite identificar el déficit de hierro, pero se trata de un procedimiento muy invasivo para indicarlo de rutina, de manera que se recurre a las pruebas indirectas.

d) **Prueba terapéutica**

La prueba terapéutica es de gran utilidad para evaluar si la anemia se debe a un déficit de hierro o no.

En caso de no disponer de pruebas de laboratorio como las citadas previamente, se puede realizar esta prueba que consiste en la administración de hierro a una dosis de 3 mg/kg/d, en una dosis, idealmente previo al desayuno, durante un mes. La respuesta se evalúa, en primer instancia, con un recuento de reticulocitos den-



tro de los 7-10 días, y luego con un control de hemograma al mes para evaluar el incremento de 1 g/L o más de la concentración de hemoglobina o de 3% del hematocrito.

Desde ese momento o cuando se normalicen los valores de Hb, se debería suplementar hierro a razón de 3 mg/kg/día durante 2 meses más para suplir los depósitos corporales.

Ante la sospecha clínica de anemia por déficit de hierro, el siguiente paso será su confirmación por medio de los análisis de sangre, fundamentalmente un hemograma con frotis los cuales brindan bastante información: hemoglobina, hematocrito, morfología de los glóbulos rojos y los índices hematimétricos.

En segundo lugar, según los recursos disponibles se realizará solamente la prueba terapéutica o bien se realizarán laboratorios más específicos, los métodos más recomendados son: porcentaje de saturación, ferritina sérica y la protoporfirina libre.

e) **Sangre oculta en materia fecal:**

Como algunos niños pueden presentar hemorragia digestiva como causa de la anemia ferropénica, está indicado para su diagnóstico diferencial, y no es costoso. En la deficiencia nutricional grave de hierro se pueden encontrar cantidades mínimas de sangre en la materia fecal debido a falta de hierro en los citocromos y lesión de la mucosa intestinal o por alergia a la leche de vaca y enteropatía, pero la

investigación de sangre oculta sólo debe detectar trazas.

f) **Diagnóstico diferencial**

Se deben tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales que en orden de frecuencia serían:

- anemia inflamatoria o infecciosa (AI)
- anemias hemolíticas (talasemias menores)
- anemias sideroblásticas
- intoxicaciones por plomo

La presencia de anemia ante procesos infecciosos se corrige en forma espontánea después de 2 semanas de superado el proceso mórbido. De tal manera que si se quisiera estudiar un paciente con infección se deberá esperar este tiempo antes de suplementar con hierro. Su explicación es dada por el secuestro por parte de los macrófagos del sistema retículo-endotelial, inducidos por la liberación de citoquinas inflamatorias. En la AI se espera encontrar disminución de la Hb con valores normales de RDW.

En las talasemias menores (alfa y beta), puede presentarse la disminución de la Hb, pero los valores de ferritina, hierro sérico y % de saturación de transferrina son normales; su diagnóstico se haría por el antecedente racial y el uso de la electroforesis de Hb.

En los pacientes con anemia sideroblástica, puede existir disminución de la Hb, pero hay aumento importante del valor del hierro.



Tratamiento

El abordaje terapéutico debe contemplar varios de los puntos tratados sobre la base del desarrollo de la anemia, lo que involucra los aspectos nutricionales, el tratamiento de parasitosis y el aporte de hierro.

Modificación dietaria

La ingesta de hierro dietario puede incrementarse de dos formas. La primera es asegurar que las personas consuman mayores cantidades de sus alimentos habituales, de tal manera que satisfagan sus necesidades energéticas. Ya que no se necesitan cambios cualitativos en la dieta, este abordaje puede parecer sencillo, pero involucra incrementar el poder de compra de los habitantes, lo cual está más allá de las capacidades del sector de la salud solo. No obstante, la importancia práctica de esta estrategia no debe ser subestimada, particularmente en situaciones donde puede ser difícil mejorar la biodisponibilidad de hierro ingerido.

El aumento de la biodisponibilidad del hierro ingerido, más que su cantidad total, es el segundo abordaje básico de la manipulación dietaria. Existen cierto número de estrategias disponibles, cada una con sus ventajas y desventajas, pero todas

se basan en promover la ingesta de aumentadores de la absorción de hierro, incluyendo hierro hem, o en la reducción de la ingestión de inhibidores de la absorción tales como taninos y ácido fítico. Una recomendación de incluir carne en la dieta con el fin de combatir la anemia por deficiencia de hierro se debe hacer teniendo en cuenta las limitaciones no sólo económicas sino también culturales.

Por lo anterior, los esfuerzos para incrementar el contenido de ácido ascórbico en la dieta tienen una mayor posibilidad de éxito. La vitamina C tiene un notable efecto sobre la absorción del hierro no hem, siendo dependiente de la dosis.

En muchas zonas rurales, los vegetales y frutas se consumen sólo infrecuentemente y en cantidades pequeñas. Por esto, persuadir a las familias a que agreguen estos alimentos a su dieta básicamente de almidón puede tener un impacto considerable.

Aproximadamente 50-80% de la vitamina C originalmente presente en los alimentos se puede perder durante la cocción. Más aún, el contenido de vitamina C de los alimentos que se cocinan y se dejan en reposo disminuye considerable-



mente; el recalentamiento lo reduce todavía más.

Es importante adecuar la dieta del niño con un aporte de todos los nutrientes y según los requerimientos para su edad y sexo. Se debe limitar el consumo de leche de vaca hasta 500 ml/día o bien según las necesidades del niño se combinará con las leches de fórmula. Será necesario aumentar en la dieta la cantidad de alimentos ricos en hierro.

Se recomiendan las siguientes pautas alimentarias para prevenir la deficiencia de hierro:

- Al nacimiento : alimentación con leche materna exclusiva hasta los 6 meses y continuarlo hasta los 12 meses, si no reciben leche materna indicar leches artificiales fortificadas, indicar 2 a 4 mg/kg/día de hierro y evaluar la anemia antes de los 6 meses en los recién nacidos pretérminos o los recién nacidos con bajo peso al nacer alimentados a pecho.
- A los 6 m.: Indicar cereal para lactantes fortificado con hierro, 2 o más porciones, para cumplir con las necesidades de hierro e indicar una comida por día con alimentos ricos en vitamina C, frutas y vegetales, para mejorar la absorción del hierro.
- A los 9 - 12 m : fomentar el consumo de carnes. Brindar informaciones adecuadas a las familias vegetarianas. Desalentar el consumo de leche de vaca antes de los 12 meses.

Entre las poblaciones rurales en la mayoría de países en desarrollo, la alimentación con leche materna exitosa y prolongada es la regla; lo contrario es más típico de las áreas urbanas, donde se deben concentrar los esfuerzos para promover la alimentación con leche materna. La leche materna es adecuada para cubrir los requerimientos de hierro dietario de los lactantes de peso normal al nacer hasta los 6 meses de edad. Los infantes de bajo peso al nacer pueden, sin embargo, requerir suplementación de hierro ya desde los 2 meses de edad. Los lactantes que requieren profilaxis de hierro pueden tomar 2-4 gotas/día de hierro polimalto-sado.

- De 1 - 5 años : estimular el consumo de alimentos ricos en hierro y limitar el consumo de leche a 500 ml por día.
- Mayores de 6 años : estimular el consumo de alimentos ricos en hierro y vitamina C para mejorar la absorción de hierro, especialmente para jóvenes que menstrúan.

Control de infecciones virales, bacterianas y parasitarias

El cuidado efectivo, curativo oportuno, podría disminuir las consecuencias nutricionales adversas de la enfermedad viral y bacteriana. Aunque el número de episodios infecciosos probablemente se reduzca, los servicios curativos apropiados pueden al menos contribuir con una reducción en la duración y la severidad de las infecciones. Esto solo ayudaría a me-



jorar el estado de hierro incluso si no existe incremento en el consumo de hierro dietario. En especial, los niños preescolares, se beneficiarían de tales mejorías en el cuidado de la salud.

Es vital educar a la familia acerca de prácticas de alimentación apropiadas durante y después del período de una enfermedad infecciosa. Esto es especialmente importante donde la preocupación son los niños pequeños, ya que ellos a menudo son dejados con dietas pobres cuando están enfermos. Los trabajadores de la salud primaria necesitan convencer a la familia de darle a los niños enfermos tanto líquido como sea posible y continuar alimentándolos tanto como lo toleren con una persuasión gentil. La alimentación con leche materna no debe ser interrumpida.

La inmunización continúa ganando aceptación y el cuidado de salud primaria puede fortalecer esta actividad considerablemente. Sin embargo, todavía no existen vacunas disponibles contra las infecciones gastrointestinales y respiratorias más frecuentes. El control de estas infecciones requiere medidas de salud pública preventivas.

Los hematelmintos (*Ancylostoma* y *Necator*) y *Schistosoma* juegan un papel en la etiología de la anemia al causar pérdida crónica de sangre. El papel de otros parásitos intestinales comunes está menos esclarecido. Existe alguna evidencia de que cierto número de parásitos pueden interferir con la absorción de algunos nutrientes, particularmente si la carga de gusanos es alta; se ha mostrado que *Giar-*

dia reduce la absorción de hierro. Desde un punto de vista de salud y nutricional es indeseable albergar parásitos, y frecuentemente se dan recomendaciones sobre hacer una desparasitación rutinaria como parte del cuidado de salud primario. Esto no significa que es la mejor forma de tratar el problema.

La desparasitación en la ausencia de esfuerzos simultáneos para erradicar el reservorio de la infección es seguida rápidamente por reinfestación y una necesidad renovada de desparasitación. La desparasitación *per se* puede ser efectiva temporalmente en la disminución de la carga parasitaria pero puede ser sólo de beneficio menor en términos del nivel de hemoglobina. La provisión de hierro adicional, ya sea a través de la suplementación con hierro medicinal o por fortificación de los alimentos, resulta en un incremento mucho mayor en la concentración de hemoglobina, aun cuando no se haga desparasitación. En casos individuales de anemia severa resultante de una carga de parásitos intensa, el tratamiento obviamente debe incluir la desparasitación.

Fortificación de alimentos

La fortificación de alimentos ampliamente consumidos y procesados con hierro es la base del control de la anemia en muchos países. Es una de las formas más efectivas de prevenir la deficiencia de hierro. Puede ser dirigida para alcanzar algunos o todos los grupos poblacionales, y no necesariamente requiere la cooperación del individuo. El costo inicial es modesto, y los gastos recurrentes son



menores que aquellos de la suplementación. La principal dificultad es identificar un alimento adecuado para ser fortificado y, de igual importancia, una forma de hierro que sea absorbida adecuadamente sin alterar el sabor o la apariencia del alimento. La población objetivo necesita, por supuesto, acostumbrarse a la alimentación fortificada y debe estar en capacidad de comprarla.

La fortificación con hierro es más difícil técnicamente que la fortificación con otros nutrientes porque las formas biodisponibles de hierro son químicamente reactivas y tienden a producir cambios indeseables en los alimentos. Por ejemplo, las sales ferrosas solubles a menudo producen cambios en el color, formando complejos con compuestos de azufre, taninos, polifenoles y otras sustancias. La decoloración es particularmente indeseable cuando el alimento a ser fortificado es de color claro. Además, los compuestos de hierro reactivo catalizan reacciones oxidativas, dando como resultado sabores y aromas indeseables.

Ya que es improbable que las personas acepten un alimento fortificado en el cual se puede detectar el hierro agregado, los programas de fortificación han tendido a confiar sobre compuestos de hierro inertes que son pobremente absorbidos y por lo tanto más o menos inefectivos. Hoy en día, sin embargo, se están haciendo grandes esfuerzos para encontrar formas más adecuadas de fortificación de hierro.

Si la respuesta al hierro no es la esperada, se debe corroborar que exista ade-

cuada utilización de los suplementos de hierro, y reconsiderar el diagnóstico, en este caso hay que definir si se debe realizar una nueva evaluación de laboratorio y determinar factores asociados. Siempre hay que considerar la posibilidad de una baja adherencia al tratamiento. Confirmada la respuesta adecuada al tratamiento, éste debe continuarse hasta restablecer los valores normales de hemoglobina y se extenderá en caso de querer restituir los depósitos tisulares, ello requiere de un mayor periodo de tiempo dado que la absorción y la velocidad de la misma se tornan menores con a medida que los niveles sanguíneos de hierro alcanzan la normalidad.

Terapia con hierro oral

En 1832 Blaud introdujo la terapia de hierro en la forma de lo que se conoció como “píldora de Blaud”: una tableta que contenía carbonato férrico como su principal constituyente. Efectivo en la corrección de la anemia por deficiencia de hierro, permaneció como el pilar del tratamiento hasta que se introdujeron otras preparaciones.

El beneficio real de un suplemento de hierro está condicionado por factores como la efectividad terapéutica, la incidencia de eventos adversos y el número de tomas diarias necesarias. La respuesta de la anemia a la terapia con hierro, está influenciada por la severidad de la anemia, la capacidad del paciente para tolerar y absorber los suplementos de hierro y la presencia de otras enfermedades concomitantes.



Al evaluar la terapia oral con hierro, la capacidad del paciente para tolerar y absorber el hierro suplementado es un factor muy importante para determinar el nivel de respuesta. El intestino delgado regula la absorción, y cuando se incrementan las dosis del hierro oral, limita la entrada de hierro al torrente sanguíneo, por lo tanto es evidente que existe un umbral natural de cuánto hierro se puede suplementar por vía oral. Las enfermedades concomitantes también interfieren con la respuesta a la terapia oral, enfermedades intrínsecas de la médula ósea (MO), van a disminuir la respuesta y las enfermedades inflamatorias suprimen la tasa de producción de glóbulos rojos.

El hierro tiene una fuerte reactividad, esencial en muchos procesos metabólicos, pero también puede ser potencialmente nocivo. Por ejemplo, puede participar en varias reacciones capaces de producir radicales libres que pueden lesionar componentes celulares.

El promedio de la dosis de hierro para adultos, requerido por día para el tratamiento de la anemia es de 200 mg (2-3 mg/kg), niños entre 15-30 kg requieren la mitad de la dosis de los adultos, niños más pequeños requieren 5 mg/kg/día. La profilaxis y las deficiencias nutricionales leves de hierro, como por ejemplo en el embarazo, pueden ser manejadas con dosis de 30-60 mg/día.

Si se administra en su forma ferrosa (Fe²⁺)-como las sales ferrosas-, el hierro tiene que ser oxidado para poder incorporarse a las proteínas de transporte que son la

transferrina y la ferritina. Este proceso de oxidación causa la liberación de radicales libres, capaces de producir efectos nocivos, tales como peroxidación lipídica y por consiguiente daño celular. El proceso es diferente si se administra en forma de hierro férrico (Fe³⁺), debido a que este no necesita oxidarse para unirse a las proteínas de transporte, y por lo tanto no genera liberación de radicales libres, disminuyendo la presentación de efectos secundarios.

Sales ferrosas

El sulfato ferroso es una sal hidratada la cual contiene 20% de hierro elemental, el fumarato ferroso contiene 33% de hierro elemental y es moderadamente soluble en agua, el gluconato ferroso contiene 12% de hierro. La cantidad de hierro elemental es más importante que la masa total de la sal de hierro en la tableta. Variaciones específicas en las diferentes sales ferrosas, tienen relativamente poco efecto en la biodisponibilidad. Sulfato, fumarato, succinato, gluconato y otras sales ferrosas son absorbidas aproximadamente en la misma cantidad.

La dosis usada está regulada entre los beneficios terapéuticos deseados y los efectos tóxicos presentados, este es uno de los inconvenientes más frecuentes encontrados con el uso de las sales ferrosas. La intolerancia a las preparaciones orales de hierro es principalmente debida a la cantidad de hierro soluble en el tracto gastrointestinal superior. Los efectos secundarios incluyen pirosis, náusea, plenitud gástrica, estreñimiento y diarrea. Estos efectos secundarios pueden presentarse en



aproximadamente el 26% de los pacientes y se incrementa aproximadamente al 40% cuando se duplica la dosis de hierro.

Hierro aminoquelado

El hierro aminoquelado resulta de la unión covalente del hierro en forma ferrosa (Fe^{+2}) quelado con un aminoácido, (bisglicinato ferroso y trisglicinato férrico), lo cual reduce la carga del catión y provee alguna protección espacial en el sitio de la unión, lo que podría disminuir la toxicidad gastrointestinal debida a la irritación local. Los compuestos quelados teóricamente generan menos efectos secundarios con relación a otras presentaciones ferrosas (Fe^{+2}), pero no con respecto al complejo de hierro polimaltosado. La biodisponibilidad de los hierros aminoquelados presenta variaciones marcadas a diferencia de otros suplementos, observándose menos absorción así como hierro disponible para la síntesis de la hemoglobina; por esta razón la FDA sólo lo recomienda para la fortificación de alimentos, pero no como un suplemento terapéutico, por lo que es preferible recurrir a otras opciones de hierro disponibles.

El bisglicinato ferroso tiende a causar reacciones no deseadas sobre el color y la oxidación de grasas (rancidez) en las harinas de cereal almacenadas, lo cual limita su uso en estos alimentos. Sin embargo, parece ser útil para fortificar la leche. El trisglicinato férrico causa menos reacciones en los alimentos, pero su biodisponibilidad es mucho menor que la del bisglicinato ferroso.

La vía de absorción enterocítica del hierro bis-glicinato ha sido motivo de controversia debido a que no es claro si esta sustancia usa la vía clásica de la absorción del hierro no-heme o una vía similar a la de la absorción del heme. Algunos estudios muestran que el hierro bisglicinato a nivel del estómago o el duodeno se vuelve parte del acúmulo de hierro no-heme y es absorbido como tal. Sin embargo, Leif Hallberg y Lena Hulthén del Instituto de Medicina del Hospital Universitario de la Universidad Sahlgrenska (American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 72, No. 6, 1592-1593, December 2000) al analizar los datos de estudios presentados sobre la absorción del hierro bis-glicinato, llegaron a la conclusión de que no hay evidencia que apoye la afirmación que el hierro bisglicinato es útil como un fortificante del hierro.

Otro preparado es el sulfato de ferroglicina, respecto al cual hay que tener en cuenta varios aspectos. Hay que espaciar la administración de éste entre 1 y 2 horas con los siguientes alimentos: queso, yogur, huevos, leche, espinacas, café, té y pan integral. Además, debe administrarse con especial precaución en caso de enteritis, colitis ulcerosa, diverticulitis, pancreatitis o úlcera gástrica.

Algunos medicamentos que interaccionan con el sulfato de ferroglicina son los antiácidos, los suplementos de calcio, las hormonas tiroideas, las quinolonas, las tetraciclinas, la levodopa, la metildopa y la penicilamina. Por lo tanto, se recomienda espaciar al menos 2 horas la administración de sulfato de ferroglicina y estos



medicamentos. El sulfato de ferroglicina puede alterar los resultados de los análisis en sangre y orina. Los efectos adversos más frecuentes son irritación gastrointestinal, dolor abdominal, pirosis, náuseas, diarrea o estreñimiento, los cuales pueden ser más frecuentes que otras sales. Por otra parte, se encuentran pocos estudios clínicos.

Ferritina orgánica

La ferritina es una ferroproteína que contiene hierro de reserva y que difunde hierro funcional cuando el organismo lo requiere. Es una proteína conformada por péptidos ensamblados dentro de un escudo esférico. La ferritina tiene una pobre absorción, y su uso como preparación farmacéutica no tiene apoyo, esto sumado a los costos involucrados en la purificación de la ferritina equina o bovina, hacen que no sea recomendable para el tratamiento de la deficiencia de hierro. Los antiácidos y algunos alimentos disminuyen aún más su absorción y no cuenta con un sistema de eliminación fisiológico, por lo cual puede acumularse. Sin embargo, diariamente se elimina una pequeña cantidad en orina, heces y durante la menstruación. Su origen bovino o equino, eventualmente puede producir reacciones de hipersensibilidad. La presencia de efectos secundarios gastrointestinales, sumada a su absorción irregular, hacen de ella una terapia poco utilizada para el manejo de la anemia. Ferrimanitol ovoalbúmina contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo. Los preparados como ferrimanitol ovalbúmina y

hierro polisuccinato han sido suspendidos en varios países por sus efectos secundarios.

Complejo de hidróxido de hierro férrico (Fe⁺³) polimaltosado no iónico (IPC)

El IPC es un complejo hidrosoluble de hidróxido de hierro férrico (Fe⁺³) polinuclear y dextrina parcialmente hidrolizada (polimaltosa). El complejo es estable y no libera hierro iónico bajo condiciones fisiológicas.

Las propiedades farmacológicas y el potencial toxicológico del IPC son diferentes a las que se han observado con el sulfato ferroso. El potencial prácticamente no tóxico del IPC se explica por el hecho de que existe un transporte activo de hierro y una tasa determinante del intercambio con ligantes, en vez de una difusión pasiva, y que este proceso ocurre con total ausencia de iones libres de hierro en todo momento. Se sugiere que el IPC transfiere el hierro cuando entra en contacto con los sitios de unión del hierro en la superficie de las células mucosas. Se forma un complejo mixto entre el hierro, el ligando polimaltosa y los sitios de unión en las células mucosas para que se lleve a cabo un proceso de absorción (intercambio competitivo de ligandos). No es posible demostrar la bioequivalencia del IPC aplicando los métodos usuales de determinación del «área bajo la curva del plasma» del hierro. Esto se debe a que el IPC tiene un comportamiento de absorción completamente diferente a las sales de hierro (Fe⁺²), lo que resulta en una absorción



con niveles de hierro sérico diferentes, así como distintas constantes de consumo y eliminación de hierro sérico y diferentes volúmenes de distribución.

En conjunto, se puede decir que las pruebas de las preparaciones del IPC y las sales ferrosas, se comportan esencialmente en forma diferente. Las diferencias en los hallazgos toxicológicos así como en el comportamiento farmacocinético se pueden explicar y pronosticar con base de las propiedades físico-químicas de las preparaciones.

La toxicidad aguda del IPC es baja; aproximadamente 10 veces menor que la del sulfato ferroso. Con el IPC no es de esperar que se desarrollen lesiones en el hígado, ya que éste se ha confirmado por medio de resultados experimentales e histológicos.

Estudios de interacción in-vitro, demostraron que el IPC es apropiado para la administración oral simultánea con otros medicamentos, sin que se afecte la absorción del hierro o de los otros componentes. El IPC debido a su mecanismo de absorción fisiológicamente controlado, tiene efectos secundarios y toxicidad mucho menores que otras formas de suplementos de hierro, manteniendo unos óptimos niveles de absorción y biodisponibilidad que aseguran la respuesta terapéutica esperada.

Schmidt et al, 1985, hicieron un estudio en treinta niños entre los 24 y 81 meses de edad, con deficiencia de hierro, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en

forma doble ciego, la duración fue de 60 días, recibiendo tratamiento con IPC jarabe o un jarabe de sulfato ferroso. Ambos compuestos de hierro se administraron a una dosis diaria de 4 mg de hierro/kg de peso corporal.

Los dos grupos tratados mostraron un incremento significativo en los niveles de hemoglobina y en los niveles séricos de hierro y ferritina al día 60 ($p < 0.05$). No había diferencia en el incremento de Hb entre los dos grupos, pero el 30% de los niños tratados con sulfato ferroso presentaron manchas oscuras en los dientes. Este efecto no se detectó en el grupo tratado con IPC.

Otro estudio, Andrade et al., 1992, examinó ciento trece niños entre los seis meses y los cuatro años de edad, con deficiencia de hierro (Hb: 11 g/dL), quienes fueron tratados durante 90 días con IPC gotas, en una dosis equivalente a 2.5 mg de hierro/día, administrado con o sin alimentos.

En los dos grupos, se observó un incremento similar, estadísticamente significativo, en el recuento eritrocítico, y en los valores de hemoglobina y hematocrito ($p < 0.05$). El compuesto fue bien tolerado.

Se concluyó que la eficacia del IPC era igual al administrarlo con las comidas. Estos hallazgos confirman los resultados de otros estudios.

En un estudio (Ramos) doble ciego, paralelo, controlado, en 30 lactantes entre los 10 y los 13 meses de edad, con ane-



mia por deficiencia de hierro, recibieron tratamiento con IPC gotas o gotas de sulfato ferroso. Los dos grupos presentaron un incremento similar en los valores medios de hemoglobina y hematocrito.

Se han publicado otros dos informes de estudios abiertos realizados en Italia con IPC gotas. Veintisiete lactantes o niños con anemia por deficiencia de hierro recibieron de 12.5 mg a 45 mg de hierro por día durante 28 días. Los resultados indicaron una significativa mejoría en los siguientes parámetros: recuento eritrocítico, hemoglobina, hematocrito y hierro sérico ($p < 0.01$). Estos resultados son más destacables, considerando que la duración del tratamiento esa sólo de 28 días. No se informaron efectos adversos.

Un segundo estudio, realizado en 45 niños con anemia por deficiencia de hierro después de una infección, 36 niños recibieron 3 mg de hierro/kg de peso corporal, por día, durante 28 días. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de hemoglobina y hematocrito al día 28 de tratamiento ($p < 0.001$). Se informó buena tolerabilidad.

Hierro IPC vs hierro aminoquelado

Madero comparó la eficacia y la seguridad del IPC con el hierro aminoquelado. La población consistió de pacientes pediátricos entre 6 meses y 14 años de edad con anemia ferropénica. El estudio fue aleatorio y simple ciego. En el grupo A la terapia fue realizada con IPC a dosis de 50 mg/d y en el grupo B con hierro aminoquelado 30 mg/d. Se incluyeron en

el estudio un total de 100 niños, 49.5% de los cuales recibieron IPC y 50.5% hierro aminoquelado.

Se observó una respuesta terapéutica adecuada a los 60 días de tratamiento, con un aumento promedio de 2 g% de hemoglobina y 4.7% en el hematocrito, el cual se mantuvo durante todo el seguimiento; este aumento fue mayor en valores absolutos en el grupo que recibió IPC con relación al que recibió hierro aminoquelado. El nivel de ferritina en el grupo que recibió IPC fue estable, mientras que en el grupo con hierro aminoquelado se presentó una marcada caída, probablemente debida a la necesidad de mayor movilización de hierro desde el depósito de ferritina.

Respecto a los eventos adversos, el grupo que recibió hierro aminoquelado presentó un porcentaje mucho mayor que el grupo con IPC, 33,3% vs 13,8%, respectivamente. De otra parte, el porcentaje de pacientes que alcanzó el aumento objetivo de hemoglobina fue mayor en el grupo con IPC a diferencia del grupo con hierro aminoquelado. Por lo tanto, el tratamiento con IPC dio como resultado una terapia segura y eficaz para el manejo de la anemia ferropénica.

IPC vs sulfato ferroso

Del Águila y Núñez llevaron a cabo un estudio doble ciego para evaluar la eficacia, la tolerabilidad y el cumplimiento entre el IPC y el sulfato ferroso en niños con edades comprendidas entre 6 meses a 2 años de edad con anemia ferropénica



(Hb entre 8 y 11 g/dL y ferritina sérica disminuida). La población del estudio comprendía dos grupos. El grupo A conformado por 50 niños manejados con IPC y el grupo B constituido por 50 niños quienes recibieron sulfato ferroso. La dosis utilizada fue 5 mg/kg/día para administrar en una toma diaria en las primeras horas de la mañana. Los pacientes de ambos grupos recibieron los tratamientos durante 12 semanas y fueron seguidos con parámetros hematológicos en las semanas 3, 7 y 12. De los 100 pacientes incluidos inicialmente en el estudio fueron retirados un total de 11 niños, 5 en el grupo A y 6 en el grupo B. Al final del estudio se evaluaron los resultados de 89 pacientes con anemia microcítica e hipocrómica presente en el 100% de los casos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales de las mediciones hematológicas en ambos grupos ($p > 0.05$). A partir de la semana 7 comenzó a presentarse una diferencia significativa ($p < 0.05$) la cual se mantuvo en la semana 12 a favor del grupo tratado con IPC, con excepción de los niveles de transferrina. El 80.5% de los pacientes del grupo con IPC incrementaron la hemoglobina por encima de 11g/dL en comparación al 68,2% de los pacientes del grupo con sulfato ferroso. El 98.85% de los niños tratados con IPC presentaron valores de volumen corpuscular medio mayores de 70 fL.

Resultados similares se encontraron con los niveles de ferritina, los cuales fueron homogéneos al inicio del estudio, comenzando a presentar diferencias estadística-

mente significativas a partir de la semana 3, a favor del grupo tratado con IPC, diferencia que se mantuvo hasta la semana 12 ($p < 0.05$). El 72% de los niños con IPC presentó aumento de apetito referido por las madres en comparación con el 48% del grupo con sulfato ferroso.

Se observó un 100% de tolerabilidad y cumplimiento del tratamiento en los niños que recibieron tratamiento con IPC. Dentro de los efectos secundarios, las deposiciones oscuras fueron las más frecuentes en ambos grupos. Esto último se observa con todas las sales de hierro y con las fórmulas lácteas fortificadas con hierro y constituye un hecho no dañino al organismo. Por el contrario, el estreñimiento, la tinción de los dientes, las erupciones de piel y las diarreas, más frecuentes en el grupo tratado con sulfato ferroso, sí pueden ser motivo de preocupación de los padres y requieren frecuentemente atención médica.

Estudio de aceptabilidad

Los niños con necesidad de tomar gotas de hierro oral no consiguen expresar su opinión verbalmente, en lugar de eso, ellos expresan su aversión con una mueca de rechazo, negativa o emesis. El cuidador puede mejorar la adhesión a un tratamiento de largo plazo si el niño acepta el producto de hierro con menos o ninguna queja. Con base en lo anterior, Walter et al., compararon el IPC con sulfato ferroso en términos de tolerabilidad y aceptabilidad en lactantes, dado que es muy común que la suplementación con preparaciones de hierro se vea perjudicada por falta de adhesión al tratamiento.



El estudio se hizo en 80 lactantes saludables entre 6 y 24 meses de edad. Se evaluó y comparó la tolerabilidad y la aceptabilidad del IPC con el sulfato ferroso con la ayuda de una escala hedónica de 5 retratos en un estudio abierto, controlado, aleatorizado y cruzado. Además de la observación directa, un investigador que no tenía conocimiento de la medicación dada al niño clasificó, diariamente y de manera independiente, un registro fotográfico. Cada producto fue dado a los niños durante cinco días, con un periodo de depuración de dos días y un cruzamiento de más 5 días.

Al comparar las preferencias, el 86,5% de los niños prefirió el IPC y el 9,5% prefirió el sulfato ferroso, mientras que el 4% no mostró preferencia ($p < 0,006$). Ni la edad, ni la secuencia influyó en los resultados. La tolerabilidad se midió como incidencia de síntomas gastrointestinales o respiratorios y no fue frecuente ni diferente. Los autores concluyeron que el IPC en lactantes es significativamente mejor aceptado que el sulfato ferroso en la primera semana de terapia. Ahora bien, la aceptación inicial mejorada de una preparación de hierro por un niño, debería aumentar la adhesión del cuidador en un tratamiento de largo plazo.

Comparación de preparados de IPC

Núñez y Del Águila llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia, la seguridad y la adherencia terapéutica del tratamiento para la anemia ferropénica en un grupo de niños lactantes, entre dos compuestos de polimalto-

sado férrico (IPC). El diseño fue controlado, doble ciego, en 100 niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre 6 meses y 2 años, que tuvieran diagnóstico de anemia ferropénica (Hb entre 8 y 11 g/dL, con ferritina sérica disminuida) y que tuvieran un estado ponderoestatural comprendido entre los percentiles 10 y 90 según las tablas de la NCHS.

La población de estudio fue dividida en dos grupos tratados con IPC a una dosis de 5 mg/kg/día para administrar en una toma diaria en las primeras horas de la mañana. El grupo A estuvo conformado por 50 niños manejados con Maltofer® (IPC original, investigado y desarrollado por Vifor Inc) y el grupo B estuvo constituido por 50 niños que recibieron Hematin (IPC de Chalver lab). Los pacientes de ambos grupos recibieron los tratamientos señalados durante 12 semanas y fueron seguidos con parámetros hematológicos en las semanas 3, 7 y 12.

De los 100 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, fueron retirados un total de 12 niños, 5 (10%) en el grupo A y 7 (14%) en el grupo B. Al final del estudio se evaluaron los resultados de 88 pacientes con anemia microcítica e hipocrómica presente en el 100% de los casos, distribuidos así: 45 niños en el grupo A y 43 niños en el grupo B. La edad promedio fue de 1.23 ± 0.68 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales de las mediciones hematológicas en ambos grupos ($p > 0.05$). Sin embargo, a partir de la semana 7 comenzó a presentarse una diferencia significativa ($p < 0.05$) la cual se mantuvo hasta la se-



mana 12 a favor del grupo tratado con Maltofer®, a excepción de los niveles de transferrina. El 80.5% de los pacientes del grupo A incrementaron la hemoglobina por encima de 11 g/dL en comparación al 70.5% de los pacientes del grupo B. El 98.85 % de los niños tratados en el grupo A presentaron valores de volumen corpuscular medio mayores de 70 fL.

Resultados similares se encontraron con los niveles de ferritina, los cuales fueron homogéneos al inicio del estudio, comenzando a presentar diferencias estadísticamente significativas a partir de la semana 3, a favor del grupo tratado con Maltofer®, diferencia que se mantuvo hasta la semana 12 ($p < 0.05$).

Los efectos secundarios como tinción de los dientes, erupciones de la piel y diarrea, fueron más frecuentes en el grupo con Hematin®. El 72% de los niños del grupo con Maltofer® presentaron aumento del apetito referido por las madres en comparación con el 65% del grupo con Hematin®. La tolerabilidad y cumplimiento del tratamiento fueron mayores en el grupo con Maltofer®.

Hierro parenteral

Cuando la terapia oral es insuficiente y/o se requiere mayor velocidad en la respuesta, la administración de hierro parenteral es una alternativa efectiva. Constituyen indicación las siguientes condiciones: malabsorción del hierro (esprue tropical, síndrome intestino corto, etc.), intolerancia severa al hierro oral, suplemento en nutrición parenteral total, pacientes con insuficiencia renal crónica que presentan

deficiencia funcional de hierro (pacientes en hemodiálisis, pacientes con depósitos bajos de hierro), anemia moderada a severa en el embarazo, terapia conjunta con eritropoyetina, programas de autotransfusión predepósito, necesidad de recuperación rápida de los niveles de hemoglobina y/o depósitos de hierro (pre y post quirúrgico, postparto, embarazo), enfermedad inflamatoria intestinal.

En las áreas donde más experiencia y difusión del hierro parenteral existe son nefrología, gineco-obstetricia y programas de autotransfusión, donde indudablemente las publicaciones existentes en la literatura médica soportan la eficacia de este tratamiento. No obstante, a diferencia de la eficacia claramente demostrada del hierro oral, la seguridad de las formulaciones parenterales es objeto de revisión crítica. Existen tres formas de hierro parenteral: el hierro dextrano, el gluconato férrico sódico y el hierro sacarato, con diferencias en la farmacología y seguridad de los mismos.

Hierro dextrano

Es una solución coloide de oxihidróxido férrico con dextrano polimerizado, que puede ser administrado por vía intravenosa o intramuscular, generalmente su peso molecular es +/- 96.000 Da. Cuando se utiliza por vía intramuscular profunda, es movilizado gradualmente por los linfáticos y transportado al sistema reticuloendotelial (SRE), el hierro es liberado luego de la molécula de dextrano. Una proporción variable (10-50%) se puede fijar localmente en el músculo por varias semanas o meses, especialmente si hubo reac-



ción inflamatoria. La administración intravenosa proporciona una respuesta más adecuada y por esto es la preferida.

La aplicación intramuscular de hierro dextrano, únicamente puede ser iniciada después de realizada una dosis de prueba de 0.5 ml (25mg de hierro). Si no se presentan reacciones adversas, se puede llevar a cabo la aplicación de la dosis total. Con frecuencia se informan reacciones locales, incluyendo dolor crónico y coloración local de la piel. Una dosis de prueba también debe preceder la administración intravenosa de la dosis terapéutica del hierro dextrano. El paciente debe ser observado durante la administración para signos de anafilaxis inmediata, y por una hora después de la aplicación para cualquier signo de inestabilidad vascular o hipersensibilidad, incluyendo dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o dolor torácico. Así el paciente reciba hierro dextrano crónicamente, siempre es recomendable una dosis de prueba antes de cada infusión, debido a que la hipersensibilidad puede aparecer en cualquier momento.

Igualmente, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad retardada, especialmente en pacientes con artritis reumatoidea o historia de alergias. Es posible que se presente fiebre, malestar general, linfadenopatías, artralgias, y urticaria días o semanas posteriores a la aplicación. En caso de documentarse hipersensibilidad, se debe abandonar la terapia con hierro dextrano. Sus reacciones anafilácticas críticas constituyen el riesgo más serio, ocurriendo en cerca del 0.1-1% de los pacientes. Esta condición ha hecho que se prefieran otras formas de hie-

rrero parenteral. La reacción puede tener un desenlace fatal aún con tratamiento adecuado, es por este motivo que su utilización en diálisis en EE.UU. en los últimos años ha sido suspendida gradualmente.

Aunque algunos fabricantes han propuesto como alternativa el hierro dextrano de bajo peso molecular, éste presenta idénticos beneficios y efectos adversos al de alto peso molecular; por lo que no se ha demostrado una ventaja clara del uno sobre el otro.

Hierro gluconato

El complejo de gluconato férrico sódico, tiene un peso molecular de aproximadamente 350.000 +/- 23.000 Da, contiene el mismo centro de hidróxido de hierro que el hierro dextrano, pero utiliza el gluconato para estabilizar y solubilizar el compuesto; este carbohidrato también puede tener un potencial anafiláctico. Se ha encontrado que los pacientes presentan disminución de la presión arterial y flushing posterior a la administración del gluconato. Ocasiona una sobre-saturación de la transferrina mayor al 100%, lo que lleva a un aumento en la toxicidad del hierro debido al hierro libre. En algunos estudios, los exámenes histotxicológicos con complejos de hierro del tipo lábil y débil como el gluconato de hierro férrico revelan zonas de necrosis severas y extensas en el tejido hepático. Las reacciones anafilácticas con hierro gluconato ocurren con menor frecuencia e intensidad que con hierro dextrano, reportándose hasta en el 0.8% de los pacientes en algunas series.



Hierro sacarato **[Complejo de hierro férrico (Fe^{+3})** **con hidróxido de sacarato]**

Consiste en un complejo de hierro polinuclear similar a la ferritina (complejo proteico de hierro (Fe^{+3}) con hidróxido fosfato), en que el ligando de la proteína apoferritina es sustituido por un carbohidrato. Esta sustitución es necesaria debido a que la ferritina posee propiedades antigénicas al ser aplicada por vía parenteral. Contiene el hierro en forma no iónica, como un complejo soluble en agua de hierro (Fe^{+3}) con hidróxido de sacarato. Los filamentos polinucleares de hierro (Fe^{+3})—hidróxido se hallan rodeados periféricamente por un gran número de moléculas de sacarato unidas por enlaces covalentes. De este modo se forma un complejo férrico de alto peso molecular (PM), aproximadamente 43 kDa, que no es excretado por vía renal. Adicionalmente, la estabilidad del complejo es óptima lo que asegura que, en condiciones fisiológicas, no se libere hierro no iónico.

La farmacocinética del hierro sacarato muestra que se obtienen niveles máximos de hierro de alrededor de $538 \mu\text{mol/L}$, 10 minutos después de la inyección de 100 mg de hierro. El hierro administrado es rápidamente depurado del suero, siendo la vida media de aproximadamente 6 horas. La eliminación renal de hierro es baja, tiene lugar durante las 4 primeras horas después de la inyección y corresponde a menos del 5% de la depuración orgánica total, aproximadamente 20 mL/min. Después de 24 horas, las concentraciones sé-

ricas de hierro se reducen a los niveles pre-dosis y se elimina alrededor del 75% de la concentración de sacarato. Alrededor de 5 minutos después de la inyección, se encuentra un alto nivel de actividad no sólo en el hígado sino también a nivel de la médula ósea, lo cual indica una alta concentración del hierro en estas áreas. Por lo tanto, es posible afirmar que el hierro del hierro sacarato es utilizado muy rápidamente para la eritropoyesis.

Las propiedades del hierro sacarato resultan especialmente útiles en pacientes con requerimientos clínicos de rápida liberación de hierro a los depósitos de hierro, en pacientes con anemia por deficiencia de hierro debida a administración insuficiente de hierro o pérdida exagerada del mismo, que no toleran o que responden insuficientemente a la terapia con hierro oral o en pacientes con malabsorción o mala tolerancia al hierro por vía oral. En los pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina (rHuEpo), la optimización de la eritropoyesis es capaz de reducir significativamente, gracias al hierro, los requerimientos de rHuEpo.

Con hierro sacarato, el hierro es captado casi exclusivamente por el sistema retículo endotelial (SRE) hepático, el bazo y la médula ósea, lo mismo que por la transferrina y la apoferritina. Es rápidamente metabolizado subsecuentemente y disponible para la eritropoyesis. Como la mayor parte de los depósitos de hierro se encuentran en el SRE, y no en el parénquima, el hierro sacarato posee la ventaja de no provocar peroxidación lipídica inducida por los radicales de hierro. La baja toxici-



cidad hepática observada con hierro sacarato quizá se debe a la estabilidad del complejo del hierro sacarato, lo que se traduce en la ausencia de hierro iónico en la circulación, evitando así una sobrecarga de hierro al sistema de transporte fisiológico del hierro. Estos datos se confirman por la baja incidencia de reacciones adversas y complicaciones después de su aplicación.

Comparado con los complejos de hierro del tipo lábil y débil, como son por ejemplo el gluconato férrico o el citrato férrico, el hierro sacarato ofrece la ventaja de ser rápidamente utilizable para la eritropoyesis. En relación con los efectos colaterales potenciales, la menor masa molecular de hierro sacarato puede considerarse una ventaja sobre los complejos de hierro del tipo robusto y fuerte. Debido a la ausencia de biopolímeros lentamente degradables, la frecuencia de reacciones alérgicas inducidas por la aplicación i.v. de hierro sacarato es muy baja. En un estudio que involucró 8100 pacientes/año, con más de 160.000 dosis de 100 mg de hierro sacarato, no se presentó ninguna reacción adversa que pusiera en peligro la vida, documentando la seguridad de esta forma de presentación. La FDA lo aprobó para su uso en los EE.UU, donde es ampliamente utilizado en los pacientes en diálisis y pre-diálisis. Recientemente, su uso en ginecología y obstetricia ha mostrado beneficios clínicos importantes, sustentado en gran número de publicaciones que evidencian resultados satisfactorios. Respecto al hierro dextrano, el hierro sacarato ofrece una mejor tolerabilidad, no se requiere dosis de prueba y la tasa de infusión es más rápida.

Uso en prematuros

Los prematuros frecuentemente son anémicos en las primeras semanas de vida, especialmente si nacen antes de las treinta semanas de edad gestacional. La así llamada "anemia en prematuros" tiene varias causas. Primero, el nivel de hemoglobina al nacer en niños de edad gestacional baja es menor que en los de edad gestacional completa. Segundo, el prematuro crece rápidamente y hay un fenómeno de dilución de la hemoglobina. Tercero, los glóbulos rojos en el prematuro tienen corta vida. Cuarto, se toman grandes cantidades de muestras de sangre para análisis de laboratorio en los prematuros que generalmente están enfermos durante los primeros días. Finalmente, los prematuros producen menos eritropoyetina, con relación al grado de anemia, que los nacidos a término.

Esta situación abre la posibilidad del uso terapéutico de rHuEPO en la anemia en prematuros, para reducir la disminución posnatal de la hemoglobina y por lo tanto disminuir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. Una serie de ensayos aleatorios, controlados, doble ciego y con placebo estudiaron la eficacia de rHuEPO en el tratamiento de la anemia en prematuros. En resumen, estos ensayos demostraron una estimulación de la eritropoyesis y un efecto en el nivel de hemoglobina. La necesidad de transfusión en prematuros tratados con dosis de rHuEPO >500 UI/kg/semana se redujo. No obstante, muchos prematuros tratados mostraron signos biológicos de déficit de hierro.



Los depósitos de hierro fetal son fijados esencialmente en el tercer trimestre del embarazo. Por lo tanto, los prematuros tienen depósitos de hierro limitados. Por esa razón, se recomienda que los prematuros reciban suplementos de 2 mg/kg/día oral iniciando 15 días después del parto. Si el prematuro está en tratamiento con rHuEPO la situación es bastante diferente. En la mayoría de los ensayos aparecía déficit férrico en los prematuros si el suplemento con hierro oral era menor a 6-9 mg/kg/día. De hecho, esto es difícil de aplicar en prematuros pequeños en las primeras semanas de vida a causa de la intolerancia gastrointestinal y el riesgo de enterocolitis necrotizante.

Meyer et al., 1996, compararon prematuros tratados con rHuEPO y les administraron suplemento con hierro oral o con hierro sacarosa iv. Se asignaron aleatoriamente 42 prematuros con edad gestacional <33 semanas, peso al nacer <1500 g, hematocrito <38% y fueron asignados al grupo A (n=21) tratados con hierro sacarosa correspondiente a 6 mg/kg de hierro elemental y rHuEPO una vez a la semana o al grupo B (n=21) tratados con lactato ferroso oral diario correspondiente a 12 mg/kg de hierro elemental y rHuEPO semanalmente. Fueron tratados durante un período de seis semanas o hasta que llegaban a 1900 g de peso corporal.

Si bien el hematocrito fue similar en ambos grupos, se observaron concentraciones de ferritina sérica marcadamente más elevadas en el grupo A tratado con hierro sacarosa ($p < 0.001$). El incremento promedio de peso diario en el grupo A

(27 ± 6.4 g/día) fue mayor que en el grupo B (22.9 ± 4.78 g/día, $p = 0.04$).

La rHuEPO y el hierro intravenoso fueron bien tolerados. Tres pacientes fueron retirados del estudio. Dos pacientes del grupo A presentaron enterocolitis necrotizante o ictericia, respectivamente, y un paciente del grupo B tuvo distensión abdominal. En otros dos pacientes del grupo B se suspendió temporalmente el suplemento con hierro oral a causa de distensión abdominal y enterocolitis necrotizante precoz, respectivamente.

El hierro de los depósitos se agotó en el grupo oral mientras que pudo mantenerse en el grupo con hierro iv. El incremento de peso fue mejor en el grupo tratado con hierro sacarosa sin efectos secundarios. Por lo tanto, el suplemento con hierro iv parece posible en prematuros que habitualmente reciben alimentación parenteral durante las primeras semanas de vida. Estos prematuros habitualmente tienen una vía venosa central durante ese período inicial y de este modo es posible administrar rHuEPO además de hierro por infusión iv.

Dosificación

Una respuesta positiva al tratamiento puede ser definida como un incremento diario en la concentración de hemoglobina de 0.1 g/dL desde el cuarto día en adelante. Aunque la respuesta en términos de la concentración de hemoglobina es virtualmente completa después de 2 meses, la terapia con hierro se debe continuar por otros 2 a 3 meses para conformar depósitos de hierro de aproximada-



mente 250 – 300 mg, o el nivel de ferritina sérica a 30 mg/L.

Para lactantes y niños, la dosis recomendada es 3 mg de hierro por kg de peso corporal al día. Se han usado dosis más altas, por ejemplo, dos veces esta cantidad, pero ellas probablemente son innecesarias. También incrementan el riesgo de sobredosis accidental, especialmente en niños entre los uno y cinco años de edad.

Fracasos del tratamiento

Las causas más frecuentes de fracaso en el tratamiento de la anemia ferropénica son :

Cuando el niño no recibe el hierro indicado.

Cuando se administra mal el hierro, por ejemplo con las comidas, en el caso del sulfato ferroso, no así con el hierro Polimaltosato.

Cuando se administra una forma de hierro que se absorbe mal.

Cuando existe una pérdida de sangre no detectada (malabsorción oculta).

En caso de error en el diagnóstico, la anemia no mejora con el tratamiento indicado debido a la ausencia de déficit del mineral, se denomina "anemia estadística", los niños pertenecientes a esta categoría tienden a mantener concentraciones de hemoglobina inferiores a 11 g/dl a lo largo de toda su niñez. Habitualmente son detectados al efectuar una prueba de suplementación con hierro durante 1-3 meses pero sin respuesta. A los padres se les tranquilizará al informarles que su niño

presenta una variante de salud y no un problema de salud.

Seguimiento

- Aquellos pacientes con hemoglobina menor de 7g/dl, deberán ser controlados cada siete días hasta alcanzar el valor de 7 gr/dl. Luego cada 30 días hasta alcanzar los valores normales según edad y sexo.
- Aquellos pacientes con hemoglobina mayor de 7 gr/dl., deberán tener un control dentro de los siete días para evaluar el aumento del porcentaje de reticulocitos y luego cada 30 días hasta alcanzar los valores normales según edad y sexo.
- Una vez alcanzado los valores normales de hemoglobina deberá continuarse con igual tratamiento el mismo tiempo o duración en la cual se consiguió la normalización de los valores de hemoglobina, de esta forma se completa el llenado de los depósitos.
- El alta hematológica será dado una vez que se halla cumplido ambas fases de tratamiento.
- Se recomienda continuar con una dosis profiláctica de hierro y ajustar la dieta del niño según sus requerimientos por edad y sexo.

Consecuencias no deseables:

La importancia de la anemia por déficit de hierro se debe a su asociación con retrasos del desarrollo psicomotor y trastornos de la conducta en niños menores de 2 años que pueden ser irreversibles.

Los mismos se presentan principalmente en la motricidad gruesa y en el lenguaje.



Las concentraciones de hemoglobina menores a 10,5 g/dl. y la anemia de más de 3 meses de duración se asocian con puntajes mucho más bajos en las pruebas de desarrollo e incluso algunos estudios sugieren que en algunos niños con anemia los puntajes bajos persisten aún después de una buena respuesta hematológica al hierro, por lo tanto el tratamiento no le alcanzó para mejorar este aspecto tan necesario para su vida futura.

El retraso madurativo de estos niños en relación con otros de la misma edad, persiste durante los años escolares cuando han tenido anemia siendo lactantes.

La anemia por carencia de hierro también se asocia con retraso del crecimiento y puede causar otras alteraciones generales como: escleróticas azules, coiloniquia, estomatitis angular, aumento de infecciones y alteraciones digestivas.



Profilaxis

Las medidas generales que se han propuesto para prevenir la anemia por deficiencia de hierro son: 1) suplementación con hierro medicinal, 2) educación y otras medidas que contribuyan a elevar la ingesta de hierro dietario, 3) el control de las infecciones e infestaciones parasitarias, 4) la fortificación de la alimentación básica con hierro.

Suplementación con hierro medicinal

La principal ventaja que ofrece es la mejoría rápida del estado de hierro. La experiencia muestra que la suplementación de hierro tiene una mayor posibilidad de éxito cuando se dirige a grupos específicos, debido a que el cubrimiento de la población completa es virtualmente imposible, excepto cuando hay un sistema de distribución de salud excepcionalmente efectivo, y de todos modos es innecesario.

Un aspecto importante es la facilidad en la posología. El hierro polimaltosado (IPC) tiene dos ventajas para la administración profiláctica: a) Se administra 1 gota por cada kg de peso a diferencia de otras formulaciones de hierro, y b) la práctica ausencia de efectos colaterales lo colocan

Población en mayor riesgo de desarrollar deficiencia de hierro y anemia ferropénica, sobre la cual se debe dirigir la atención para su prevención:

- Prematuros, bajo peso al nacimiento, restricción del crecimiento intrauterino, gemelos.
- Desnutrición
- Periodos de altos requerimientos de hierro caracterizados por aceleración de crecimiento: lactantes, adolescentes (en especial mujeres).
- Población con evidencia de sangrados activos o pérdidas aumentadas en la menstruación.
- Introducción temprana de leche de vaca antes del año de edad.
- Embarazo especial, tercer trimestre, sangrado en el embarazo y el parto; no suplencia de hierro en el embarazo.

como el preferido para la terapia profiláctica en programas de larga duración, en los que es fundamental el cumplimiento y la adherencia a la terapia.

Los programas de suplementación logran el mayor éxito cuando se concentran en grupos de alto riesgo como mujeres embarazadas, lactantes y niños pre-escolares, y en "audiencias cautivas", como escolares o trabajadores que pueden recibir la suplementación en la escuela y el



trabajo, respectivamente. Sin embargo, la efectividad está restringida por dos factores importantes: los efectos colaterales gastrointestinales del hierro oral y la dificultad de sostener la motivación por 2 a 3 meses en los “pacientes”, ya que ellos no se perciben a sí mismos como enfermos.

Lactantes

Las estrategias para la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes son: 1) alimentar con leche materna durante los primeros seis a 12 meses de edad, 2) si se usa fórmula, únicamente tomar fórmula fortificada con hierro, 3) no tomar leche de vaca durante el primer año de vida debido al incremento en el sangrado gastrointestinal oculto, 4) cuando se introducen alimentos sólidos a los cuatro a seis meses de edad, se debe hacer con cereales enriquecidos con hierro.

Entre las poblaciones rurales en la mayoría de países en desarrollo, la alimentación con leche materna exitosa y prolongada es la regla; lo contrario es más típico de las áreas urbanas, donde se deben concentrar los esfuerzos para promover la alimentación con leche materna.

La leche materna es adecuada para cubrir los requerimientos de hierro dietario de los lactantes de peso normal al nacer hasta los 6 meses de edad. Los infantes de bajo peso al nacer pueden, sin embargo, requerir suplementación de hierro ya desde los 2 meses de edad. Los lactantes que requieren profilaxis de hierro pueden tomar 2-4 gotas/día de hierro polimalto-sado.

Recomendaciones de la OMS para la prevención primaria de la anemia ferropénica

- Evitar parto prematuro y bajo peso al nacimiento.
- Suplemento de hierro durante el embarazo y en la mujer en edad fértil.
- Promover y fortalecer la lactancia materna exclusiva durante 4 a 6 meses.
- Cuando se suspende la leche materna, usar fórmulas lácteas enriquecidas con hierro, al igual que cereales ricos en hierro después de los 6 meses de edad.
- No introducir leche de vaca entera antes del año.
- Recién nacido a término. Suplementación fisiológica de hierro a dosis de 1 mg/kg/día a partir del 4°-6° mes (con base en hierro elemental) hasta el año.
- Recién nacido prematuro con peso entre 1500 y 2500 g. Suplementar hierro a 2 mg/kg/día desde los 2 meses hasta el año de edad.
- Recién nacido con bajo peso entre 750 y 1500 g. Hierro 3-4 mg/kg/día desde el mes de edad hasta el año.
- Recién nacido con bajo peso inferior a 750 g administrar 5-6 mg/kg/día desde el mes de edad hasta el año.
- Cuando se prolonga la lactancia materna después del año se deberá usar hierro hasta el destete.
- Después de los 6 meses, diversificar alimentos ricos en hierro.

La Secretaría de Salud Pública de Bogotá ha recomendado suplementar hierro con base en sulfato ferroso dado 2 veces por semana, 2 veces al mes y 2 veces al año:

- 6 meses a 1 año: 15 mg/día
- 1 a 2 años: 20 mg/día
- 2 a 5 años: 25 mg/día



Pre-escolares

La suplementación de hierro en niños pre-escolares también es importante y requiere planeación especial. Los suplementos pueden ser administrados por los responsables de los centros infantiles, liberando así al trabajador de la salud primaria para otras tareas. Además, por supuesto, se debe aprovechar cualquier oportunidad para supervisar la ingesta de los suplementos en las clínicas pediátricas y durante otros contactos con los servicios de salud.

Algunos programas promueven cursos de 2 – 3 meses de una o más tabletas de hierro al día. Aunque tal régimen es necesario para corregir la anemia severa, es dudoso que se requiera esta duración para la anemia leve a moderada que usualmente se encuentra en este grupo de edad. Para asegurar un cubrimiento más uniforme de hierro y tasas de cumplimiento más altas, puede ser más práctico darle a los niños un curso de 2 – 3 semanas con base en una dosis más baja (30 mg de hierro elemental al día en tableta o forma líquida) varias veces al año. Nuevamente, es importante tener en cuenta que los efectos colaterales pueden tener un impacto negativo en la anemia por deficiencia de hierro, especialmente en los niños. Una preparación como el hierro polimaltosado puede administrarse profilácticamente a dosis de 4-6 gotas/día.

Escolares

Los niños en edad escolar usualmente no tienen la misma alta prevalencia de

anemia que la de los niños pre-escolares. Los mejores cursos son los cortos, como los establecidos para los pre-escolares; la dosis diaria debe estar entre 30 – 60 mg de hierro elemental, dependiendo de la edad y el peso del niño. El hierro polimaltosado, el cual tiene una mejor tolerabilidad, se puede administrar a dosis de 4-6 gotas/día.

Modificación dietaria

La ingesta de hierro dietario puede incrementarse de dos formas. La primera es asegurar que las personas consuman mayores cantidades de sus alimentos habituales, de tal manera que satisfagan sus necesidades energéticas. Ya que no se necesitan cambios cualitativos en la dieta, este abordaje es sencillo, pero involucra incrementar el poder de compra de los habitantes, lo cual está más allá de las capacidades del sector de la salud. No obstante, no se debe subestimar la importancia práctica de esta estrategia, particularmente en situaciones donde puede ser difícil mejorar la biodisponibilidad del hierro ingerido.

El aumento de la biodisponibilidad del hierro ingerido, más que su cantidad total, es el segundo abordaje básico de la manipulación dietaria. Existen cierto número de estrategias disponibles, cada una con sus ventajas y desventajas, pero todas se basan en promover la ingesta de aumentadores de la absorción del hierro o en la reducción de los inhibidores de ella tales como taninos y ácido fólico. La recomendación de incluir carne en la dieta con el fin de combatir la anemia por defi-



ciencia de hierro, se debe hacer teniendo en cuenta las limitaciones no sólo económicas sino también culturales.

Por lo anterior, los esfuerzos para incrementar el contenido de ácido ascórbico en la dieta tienen una mayor posibilidad de éxito. La vitamina C tiene un notable efecto sobre la absorción del hierro no hem, siendo dependiente de la dosis.

En muchas zonas rurales, los vegetales y frutas se consumen infrecuentemente y en cantidades pequeñas. Por esto, persuadir a las familias para que agreguen estos alimentos a su dieta básicamente de almidón, puede tener un impacto considerable.

Aproximadamente 50-80% de la vitamina C originalmente presente en los alimentos se puede perder durante la cocción. Más aún, el contenido de vitamina C de los alimentos que se cocinan y se dejan en reposo disminuye considerablemente; el recalentamiento lo reduce todavía más.

Control de infecciones virales, bacterianas y parasitarias

El cuidado efectivo y curativo oportuno podría disminuir las consecuencias nutricionales adversas de la enfermedad viral y bacteriana. Aunque el número de episodios infecciosos probablemente se reduzca, los servicios curativos apropiados pueden al menos contribuir con una reducción en la duración y la severidad de las infecciones. Esta sola estrategia ayudaría a mejorar el estado de hierro inclu-

so si no existe incremento en el consumo del hierro dietario. En especial, los niños preescolares, se beneficiarían de tales mejorías en el cuidado de la salud.

Es vital educar a la familia acerca de prácticas de alimentación apropiadas durante y después del período de una enfermedad infecciosa. Esto es especialmente importante donde la preocupación son los niños pequeños, ya que a menudo se les suministra dietas pobres cuando están enfermos. Los trabajadores de la salud primaria necesitan convencer a la familia de darle a los niños enfermos tanto líquido como sea posible y continuar alimentándolos tanto como lo toleren con una persuasión gentil. La alimentación con leche materna no debe ser interrumpida.

La inmunización continúa ganando aceptación y el cuidado de salud primaria puede fortalecer esta actividad considerablemente. Sin embargo, todavía no se dispone de vacunas contra las infecciones gastrointestinales y respiratorias más frecuentes. El control de estas infecciones requiere medidas de salud pública preventivas.

Los helmintos (*Ancylostoma* y *Necator*) y *Schistosoma* juegan un papel clave en la etiología de la anemia al causar pérdida crónica de sangre. El papel de otros parásitos intestinales comunes está menos esclarecido. Algunos parásitos pueden interferir con la absorción de algunos nutrientes, especialmente cuando la infestación es particularmente alta; se ha mostrado que *Giardia* reduce la absorción de hierro. Desde un punto de vista de sa-



lud y nutricional es indeseable albergar parásitos, y frecuentemente se dan recomendaciones sobre hacer una desparasitación rutinaria como parte del cuidado de salud primario. Esto no significa que sea la mejor forma de tratar el problema.

La desparasitación en la ausencia de esfuerzos simultáneos para erradicar el reservorio de la infección es seguida rápidamente por reinfestación y una renovada necesidad de desparasitación. La desparasitación *per se* puede ser efectiva temporalmente en la disminución de la carga parasitaria pero puede ser sólo de beneficio menor en términos del nivel de hemoglobina. La provisión de hierro adicional, ya sea a través de la suplementación con hierro medicinal o mediante la fortificación de los alimentos, da como resultado un incremento mucho mayor en la concentración de hemoglobina, aun cuando no se haga desparasitación. En casos individuales de anemia severa resultante de una carga de parásitos intensa, el tratamiento obviamente debe incluir la desparasitación.

Fortificación de alimentos

La fortificación con hierro de alimentos de amplio consumo y procesados es la base del control de la anemia en muchos países. Es una de las formas más efectivas de prevenir la deficiencia de hierro. Puede ser dirigida para alcanzar algunos o todos los grupos poblacionales, y no necesariamente requiere la cooperación del individuo. El costo inicial es modesto, y los gastos recurrentes son menores que aquellos de la suplementación. La princi-

pal dificultad es identificar un alimento adecuado para ser fortificado y, de igual importancia, una forma de hierro que sea absorbida adecuadamente sin alterar el sabor o la apariencia del alimento. La población objetivo necesita, por supuesto, acostumbrarse a la alimentación fortificada y debe estar en capacidad de comprarla.

La fortificación con hierro es más difícil técnicamente que la fortificación con otros nutrientes, porque las formas bio-disponibles de hierro son químicamente reactivas y tienden a producir cambios indeseables en los alimentos. Por ejemplo, las sales ferrosas solubles a menudo producen cambios en el color, formando complejos con compuestos de azufre, taninos, polifenoles y otras sustancias. La decoloración es particularmente indeseable cuando el alimento a ser fortificado es de color claro. Además, los compuestos de hierro reactivo catalizan reacciones oxidativas, dando como resultado sabores y aromas indeseables.

Ya que es improbable que las personas acepten un alimento fortificado en el cual se puede detectar el hierro agregado, los programas de fortificación han tendido a confiar sobre compuestos de hierro inertes que son pobremente absorbidos y por lo tanto más o menos inefectivos. Hoy en día, sin embargo, se están haciendo grandes esfuerzos para encontrar formas más adecuadas de fortificación de hierro.

El sulfato ferroso ha sido usado extensamente para la fortificación del pan y otros productos de panadería que son al-



macenados solamente por períodos cortos. Cuando tales alimentos fortificados se almacenan unos pocos meses, desarrollan un aroma rancio.

El uso de lactato ferroso y gluconato ferroso está limitado, por razones económicas, a la fortificación de productos como fórmulas lácteas para lactantes basados en soya. El hierro elemental también es ligeramente más costoso que el sulfato ferroso; de buena biodisponibilidad y estabilidad, se usa frecuentemente para fortificar la harina de trigo y el pan en Norteamérica y Europa occidental. En países industrializados, los alimentos más frecuentemente fortificados son la harina de trigo y el pan, las comidas de maíz, los productos lácteos incluyendo fórmulas para lactantes y los alimentos para destete (cereales para lactantes).

En Chile, se ha observado que el uso de leche de fórmula fortificada con hierro y ácido ascórbico reduce la prevalencia

de anemia a los 15 meses de edad a menos del 2%, comparada con el 28% entre lactantes que recibieron fórmula no fortificada.

Se ha encontrado que el EDTA (tetraacetato diamino etileno), ampliamente usado en la industria para el procesamiento de alimentos como un agente quelante, es un efectivo aumentador de la biodisponibilidad del hierro. La sal de hierro del EDTA ha sido utilizada exitosamente para fortificar el azúcar en Guatemala (13 mg de hierro/100 g de azúcar). Los ensayos en campo han mostrado que su consumo (40 g por día por persona) mejora el estado de hierro de la población. Los costos del azúcar fortificado son aproximadamente 2% mayores que el azúcar no fortificado. Se debe reconocer que aunque la fortificación de alimentos con hierro posee pocos o ningún problema en el mundo desarrollado, se requiere una infraestructura industrial que no existe en algunos países en desarrollo.

Lecturas complementarias

Epidemiología

Blot I, Vovor A. [Anemia in Third World children] Rev Prat. 1989 Oct 21;39(24):2125-7. French.

Chopra JG. [Inherent problems of a hemoglobin determination survey in Latin America] Bol Oficina Sanit Panam. 1974 Jul;77(1):13-23.

Dewey KG, Romero-Abal ME, Quan de Serrano J, Bulux J, Peerson JM, Engle P, Solomons NW. A randomized intervention study of the effects of discontinuing coffee intake on growth and morbidity of iron-deficient Guatemalan toddlers. J Nutr. 1997 Feb;127(2):306-13.

Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. Nutr Rev. 1997 Jun;55(6):183-8.

Gueri M. [Presentation of the monographic issue: micronutrient deficiencies in the Americas] Bol Oficina Sanit Panam. 1994 Dec;117(6):477-82.

Layrisse M. Iron deficiency in Latin America. Causes and prevention. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1985;27:105-16.

Rivera Damm R, del Rosario Ruiz M, Navarro Chavarria C, Ortiz Cisneros E, Almonte Huerta H. [Prevalence of anemia in women attending family planning clinic in Durango. Rev Invest Clin. 1980 Oct-Dec;32(4):369-74.

Relevancia y consecuencias

Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. Pediatr Res. 2003 Feb;53(2):217-23.

Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. J Nutr. 2003 May;133(5 Suppl 1):1468S-72S.

Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. Annu Rev Nutr. 2003;23:41-58. Epub 2003 Apr 10.

Cankaya H, Oner AF, Egeli E, Caksen H, Uner A, Akcay G. Auditory brainstem response in children with iron deficiency anemia. Acta Paediatr Taiwan. 2003 Jan-Feb;44(1):21-4.

Gordon N. Iron deficiency and the intellect. Brain Dev. 2003 Jan;25(1):3-8.

Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. J Nutr. 2001 Feb;131(2S-2):649S-666S; discussion 666S-668S.

Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. Pediatrics. 2003 Oct;112(4):846-54.

Tanner EM, Finn-Stevenson M. Nutrition and brain development: social policy implications. Am J Orthopsychiatry. 2002 Apr;72(2):182-93.

Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. Pediatr Neurol. 2002 Aug;27(2):85-92.

Etiología

Almeida CA, Ricco RG, Ciampo LA, Souza AM, Pinho AP, Oliveira JE. Factors associated with iron deficiency anemia in Brazilian preschool children. J Pediatr (Rio J). 2004 May-Jun;80(3):229-34.

Castejon HV, Ortega P, Amaya D, Gomez G, Leal J, Castejon OJ. Co-existence of anemia, vitamin A deficiency and growth retardation among children 24-84 months old in Maracaibo, Venezuela. Nutr Neurosci. 2004 Apr;7(2):113-9.

Hadler MC, Colugnati FA, Sigulem DM. Risks of anemia in infants according to dietary iron density and weight gain rate. Prev Med. 2004 Oct;39(4):713-21.

Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. Pediatrics. 2004 Jul;114(1):104-8.

Neumann CG, Gewa C, Bwibo NO. Child nutrition in developing countries. Pediatr Ann. 2004 Jul;33(10):658-74.

Tantracheewathorn S, Lohajaroensub S. Incidence and risk factors of iron deficiency anemia in term infants. J Med Assoc Thai. 2005 Jan;88(1):45-51.

Zlotkin S. A new approach to control of anemia in "at risk" infants and children around the world. 2004 Ryley-Jeffs



memorial lecture. *Can J Diet Pract Res.* 2004 Fall;65(3):136-8.

Diagnóstico

de Paz R, Hernandez-Navarro R. [Management, prevention and control of anaemia secondary to iron deficiency] *Nutr Hosp.* 2005 Sep-Oct;20(5):364-7.

Fundación Argentina Contra la Anemia. http://www.fundanemia.org.ar/info_anemia_ninos_nfrm.asp?#sintomas

Gunnarsson BS, Thorsdóttir I, Pálsson G. Iron status in 6-year old children: associations with growth and earlier iron status. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jun;59(6):761-7.

Ong KH, Tan HL, Lai HC, Kuperan P. Accuracy of various iron parameters in the prediction of iron deficiency in an acute care hospital. *Ann Acad Med Singapore.* 2005 Aug;34(7):437-40.

Rohrer F, Zeder C, Zimmermann MB, Hurrell RF. Comparison of manual and automated ELISA methods for serum ferritin analysis. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(5):196-8.

Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, Shapiro D, Bernstein H. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA.* 2005 Aug 24;294(8):924-30.

Zona pediátrica. www.zonapediatrica.com

Tratamiento

Hierro oral

Braunwald, E; et.al. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York:McGraw-Hill. 2001 pp. 660

Del Águila CM, Núñez O. Estudio Controlado de Polimaltosado Ferrico (Maltifer®)* vs

Sulfato Ferroso (Ferinsol®) en el Tratamiento de Anemia Ferropénica en Niños de 6 Meses a 2 Años *Revista del AWGLA* 1(1):33-42. 2005

DeMaeyer, EM; et.al. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care:A guide for health administrators and programme managers. WHO. 1989

Dugdale, M; et.al. Anemia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28 (2): 363 – 81

Franco RD. Anemia por deficiencia de hierro en la población infantil colombiana. *Revista del AWGLA* 1(2):39-43. 2005

Hardman, JG; Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York:McGraw-Hill. 2001 pp. 149

Jacobs, P; et.al. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. *S Afr Med J.* 1979; 55 (10): 1065 – 72

Jacobs, P; et.al. Better tolerance of Iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of Anaemia. *Hematology.* 2000; 5 (1): 77 – 83

Jacobs, P; et.al. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med.* 1984; 15 (5): 367 - 77

Jacobs, P; et.al. The bioavailability of an iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency. *J Med.* 1979; 10 (4): 279 – 85

Jeppsen, RB; et.al. Toxicology and safety of Ferrochel and other iron amino acid chelates. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición.* 2001; 51 (1): 26 – 34

Kaltwasser, JP; et.al. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Drug Res.* 1987; 37 (1) (I): 122 – 9

Langstaff, RJ;et.al. Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with ferrum hausmann than ferrous sulphate. *Br J Clin Res.* 1993; 4: 191 – 198

Madero D. Eficacia y seguridad del Complejo de hidróxido de hierro Férrico (III) y Polimaltosa (IPC) Vs el Hierro Aminoquelado en el manejo de la Anemia ferropénica en niños. (En prensa)

Naude, S; et.al. Iron supplementation in preterm infants: a study comparing the effect and tolerance of a Fe²⁺ and a nonionic Fe^{III} compound. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40 (12) (2): 1447 – 51

Núñez O., Del Águila C. Estudio controlado de polimaltosado férrico en el tratamiento de anemia ferropénica en niños de 6 meses a 2 años *Revista del AWGLA* 1(2):31-38. 2005

Pestaner, JP; et.al. Ferrous sulfate toxicity: a review of autopsy findings. *Biol Trace Elem Res.* 1999; 69 (3): 191 – 8

Pineda, O; et.al. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J Appl Nutr.* 1994; 46 (1): 1 – 13

Ramírez F. et.al. Anemia ferropénica en niños, rapidez de la respuesta al tratamiento con polimaltosado férrico (IPC) y ferritina (F o Proteína férrica). Data on file



Skikne, B; et.al. Bovine ferritin iron bioavailability in man. *Eur J Clin Invest* 1997;27:228-33

Toumainen, TP; et.al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic: Iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutr Res*, 1999; 19 (8): 1121 – 32

Walter T, Zacarías I, Yañez CG. Comparación del Complejo de Hierro-polimaltosa con Sulfato Ferroso en Términos de Tolerancia y Aceptabilidad en Lactantes: un Estudio Abierto, Cruzado y Aleatorizado. *Revista del AWGLA* 1(1):43-48. 2005

Hierro parenteral

Al-Mómen, AK; et.al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstetrics Gynecol* 1996;69:121-4

Braunwald, E; et.al. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol. 1. New York:McGraw-Hill. 2001 pp. 660

Danielson, BG; et.al. Pharmacokinetics of iron(III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Drug res* 1996;46(6): 615-21

Fishbane,S; et.al. The comparative safety of intravenous iron Dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Seminars in Dialysis* 2000; 13(6):381-4

Geisser, P; et.al. Structure / histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Drug Res*, 1992; 42: (12): 1439 - 52

Hamstra, RD ; et.al. Intravenous iron Dextran in clinical medicine. *Jama* 1980;243:1726-31

Harju, E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17(2):69-8

Hardman, JG; Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York:McGraw-Hill. 2001 pp. 149

Johnson, C; et.al. Intravenous iron products. *ANNA Journal* 1999 ;26(5) :522-4

Van Wyck, DB; et.al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron Dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1):88-97

Wood, JK; et.al. The metabolism of iron-dextran given as a total-dose infusion to iron deficient Jamaican subjects. *Br J Haematol*, 1968; 14 (2): 119 - 29

Yee, J; et.al. Iron sucrose: The oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1111-1121

Zanen, AL; et.al. Oversaturation of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferlecit) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:820-4

Profilaxis

World Health Organization. Malnutrition: the global picture. Geneva: The Organization; 2000.

Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S-668S.

Pollitt E. Iron deficiency and cognitive function. *Ann Rev Nutr* 1993;13:521-37.

Lozoff B, Jimenez MD, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:E51.

Zlotkin SH, Ste-Marie M, Kopelman H, Jones A, Adam J. The prevalence of iron depletion and iron-deficiency anaemia in a randomly selected group of infants from four Canadian cities. *Nutr Res* 1996:729-33.

Willows N, Dewailly E, Grey-Donald K. Anemia and iron status in Inuit infants from Northern Quebec. *Can J Public Health* 2000;91;407-10.

Willows N, Morel J, Grey-Donald K. Prevalence of anemia among James Bay Cree infants of Northern Quebec. *CMAJ* 2000;162(3);323-6.

Yip R. The challenge of improving iron nutrition: limitations and potentials of major intervention approaches. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:516-24.

Dallman PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Fomon SJ, Zlotkin SH, editors. *Nutritional anemias*. Nestle Nutrition Workshop Series. New York: Vevey/Raven Press; 1992. p. 29-38.

Saarinén UM. Need for iron supplementation in infants on prolonged breastfeeding. *J Pediatr* 1978; 93:177-80.



**Esta publicación forma parte del
Programa de Educación Médica Continuada
del AWGLA
www.awgla.com**

