

EVALUACION COMPARATIVA DE EFICACIA Y TOLERANCIA DE HIERRO SULFATO Y HIERRO POLIMALTOSATO PARA EL TRATAMIENTO DE ANEMIA FERROPENICA EN LACTANTES

COMPARATIVE EVALUATION OF EFFICACY AND TOLERANCE OF IRON POLYMALTOSE COMPLEX AND FERROUS SULPHATE FOR TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN INFANTS

Dr. Amaral, Diego *; Dra. Galimberti, Griselda*; Lic. Cuesta, Soledad*; Lic. Pinto, Juana*; Dra. Ferrario, Claudia **; Dra. Graciela, Elena *

RESUMEN

Introducción: La anemia ferropénica es la deficiencia nutricional más frecuente en niños menores de 2 años, alcanzando una prevalencia de 34,1% en Argentina. El suplemento con hierro es la opción terapéutica de elección. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la eficacia y tolerancia de dos formas farmacéuticas de hierro disponibles (polimatosato y sulfato).

Métodos: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, enmascarado "doble-ciego". Se incluyeron pacientes de 6 a 18 meses de edad con diagnóstico de anemia ferropénica (hemoglobina < 11 g/dl y saturación de transferrina < 20%), que fueron asignados aleatoriamente a dos tratamientos con hierro (6 mg/kg/día): hierro polimatosato (HPM) o sulfato ferroso (SF). Se valoró eficacia, tolerancia y efectos adversos.

Resultados: Se estudiaron 60 niños; 29 recibieron SF y 31 HPM. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a valores de hemoglobina basal ($10,09 \pm 0,92$ vs. $10,26 \pm 0,41$; $p= 0,17$) y a los 90 días de tratamiento ($11,26 \pm 0,49$ vs. $11,14 \pm 0,60$; $p= 0,21$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos entre ambos grupos (SF: 4/29 y HPM: 9/31; $p=0,2$).

Conclusiones: No se encontraron diferencias significativas entre HPM y SF en cuanto a eficacia y presencia de efectos adversos en el tratamiento de niños de 6 a 18 meses con anemia ferropénica.

PALABRAS CLAVE: Hierro, Hierro polimatosato, Sulfato ferroso, anemia, deficiencia de hierro

ABSTRACT

Introduction: Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency in children under 2 years, affecting to 34.1% in Argentina. Iron supplementation is the standard treatment. The aim of our study was to evaluate the efficacy and tolerability of two iron containing drugs.

Methods: Randomized, double-blind, controlled trial, including children aged 6 to 18 months with iron deficiency anemia (hemoglobin < 11 g/dl, transferrine saturation < 20%). Patients were randomly assigned to one of two treatments: iron polymaltose complex (IPC) or ferrous sulphate (FS). Efficacy, tolerance and adverse events occurrence were evaluated.

Results: 60 children with iron deficiency anemia were included; 29 in the FS group and 31 in the

* Servicio Hemato-Oncología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad de Buenos Aires

** Departamento de Promoción y Protección de la Salud, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad de Buenos Aires

Autor responsable: Dr. Amaral Diego
damaral@intramed.net

Conflicto de intereses: Las drogas empleadas en el estudio fueron provistas por el Laboratorio Roemmers

IPC group. There were no significant differences between groups regarding hemoglobin at baseline ($10,09 \pm 0,92$ vs. $10,26 \pm 0,41$; $p= 0,17$) and after 90 days treatment ($11,26 \pm 0,49$ vs. $11,14 \pm 0,60$; $p= 0,21$).

Also, there were no differences regarding adverse events frequency (FS: 4/29 y IPC: 9/31; $p=0,2$).

Conclusions: In our study, there were no differences in efficacy and safety between FS and IPC in the treatment of children with iron deficiency anemia.

KEYWORDS: Iron, iron polymaltose complex, ferrous sulphate, anemia, iron deficiency

INTRODUCCION

La anemia ferropénica es la deficiencia nutricional más frecuente en niños menores de 2 años, alcanzando en Argentina una prevalencia de 34,1% en niños de 6 a 24 meses ⁽¹⁾. Además de las estrategias preventivas, el suplemento con hierro es la opción terapéutica de elección para el control de la anemia ferropénica y, en la Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación pone este suplemento a disposición de todos los centros de atención pediátrica públicos como estrategia de prevención a través del Programa Remediar. Sin embargo, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ⁽²⁾ puso de manifiesto la falla del mencionado programa y, al explorar sus posibles causas, Sammartino encontró que el gusto desagradable del sulfato ferroso podría ser una de ellas ⁽³⁾.

Cuando la administración de hierro suplementario es adecuada, la eficacia en cuanto a la recuperación de la deficiencia se aproxima a 100%. La causa más frecuente de la ineficacia terapéutica es la falta de adhesión al tratamiento, debido a la poca tolerabilidad o a escasa adhesión a tratamientos prolongados ⁽⁴⁾. Las sales ferrosas como el sulfato ferroso (SF), pueden causar efectos colaterales gastrointestinales, lo cual limita la tolerancia y, por consiguiente, la adhesión al tratamiento ⁽⁴⁾. La posibilidad de utilizar sales de hierro diferentes, como el hierro polimaltosato (HPM), con mejor tolerancia que el SF podría representar una opción terapéutica útil ^(5,6). Aunque se han considerado ventajas y desventajas de ambas formulaciones, no existe aún evidencia concluyente al respecto.

El objetivo del presente trabajo fue la evaluación de la eficacia y descripción de la tolerancia de dos formas farmacéuticas de hierro disponibles en nuestro medio, el polimaltosato y el sulfato,

en lactantes con diagnóstico de anemia ferropénica.

MÉTODOS

Diseño: estudio clínico controlado, aleatorizado, con enmascaramiento doble-ciego.

Población: Niños de 6 a 18 meses de edad, por todo lo demás sanos, asistidos habitualmente en el Departamento de Promoción y Protección de la Salud del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde en los que se sospechó y confirmó anemia ferropénica. Se excluyeron aquellos con patología crónica, afecciones agudas o que se encontraran recibiendo sales de hierro.

Durante 10 meses (mayo 2009 a marzo de 2010) fueron identificados 117 niños con sospecha de anemia, que no estuvieran recibiendo profilaxis para la misma, los cuales fueron derivados al Servicio de Hematología. En 71 de ellos se constató anemia ferropénica y se los invitó a participar en el estudio, aceptando 61.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente, valorando peso, talla y estado nutricional. Para el presente estudio, anemia ferropénica fue definida como hemoglobina inferior a 11 g/dl, saturación de transferrina <20%, volumen corpuscular medio inferior a 74 fl, presencia de microcitosis e hipocromía, y ausencia de alteraciones morfológicas estructurales del eritrocito que pudieran relacionarse a otro tipo de anemia ⁽⁷⁾.

Intervención: A todos los pacientes se les indicó ferroterapia (6 mg/kg/día de hierro elemental) ⁽⁷⁾. Fueron aleatorizados a recibir uno de los dos preparados (polimaltosato: 50 mg Fe/ml o sulfato: 25 mg Fe/ml). Las medicaciones estaban presentadas en envases idénticos; ni los padres ni el investigador conocían que preparado recibía el paciente. Además, se les dio instrucciones de

administración y cantidad adecuada del medicamento hasta el próximo control. La asignación de tratamiento fue efectuada en base a tabla de números aleatorios, en bloques de 6 sujetos.

Evaluación: Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados mensualmente durante 3 meses, realizando en cada control una extracción de sangre e interrogatorio sobre adherencia, tolerancia y efectos adversos potencialmente relacionados con el medicamento administrado. En cada control se suministró medicamento necesario para la continuidad del tratamiento.

El dosaje de ferremia, transferrina, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y reticulocitos se realizó en el primer (basal) y cuarto control. En el segundo y tercer control sólo se realizó hemograma y recuento de reticulocitos.

La eficacia fue evaluada por la diferencia entre los valores medios de hemoglobina de ambos grupos al finalizar el tratamiento. También se evaluó el perfil de hierro en el cuarto control.

La tolerancia al tratamiento fue clasificada como BUENA (administración adecuada, sin presentar signos de intolerancia digestiva), REGULAR (recibió más del 75 % de la dosis estipulada, presentando síntomas digestivos, con rechazo parcial a la medicación) o MALA (síntomas digestivos que impiden recibir al menos 75% de la dosis indicada). Estos datos fueron evaluados por el mismo investigador, por medio de interrogatorio directo a los padres del niño, al igual que el registro de los efectos adversos.

Consideraciones éticas: Se solicitó y obtuvo aprobación del estudio por parte del Comité de Docencia e Investigación y del Comité de Bioética de Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. El estudio fue notificado al Registro de Investigaciones del Consejo de Investigaciones en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (N° de registro 0678/09). Se solicitó y obtuvo consentimiento informado escrito de los padres de todos los participantes.

Análisis estadístico: Se estableció un tamaño muestral de 60 sujetos (30 por rama de tratamiento), suficiente para objetivar diferencias de al menos $0,8 \pm 1$ g/dl en los valores finales de hemoglobina (6) y 8 ± 10 % en los valores finales de saturación de transferrina, considerando un nivel de confianza de 95%, poder de 80% y pérdida para el seguimiento de hasta 15%.

La comparación entre los valores de las determinaciones de laboratorio de ambos grupos se efectuó por medio de prueba de T a dos colas, luego de verificar ajuste a normalidad (Kolmogórov-Smirnov). La comparación de proporciones (seguridad) se realizó con prueba de chi cuadrado. En todos los casos se asumió un nivel de significación de $p < 0,05$. El análisis de datos se efectuó con Epi info 2000 (OMS-CDC).

RESULTADOS

Se incorporaron 61 pacientes con anemia ferropénica, asignándolos aleatoriamente a recibir HPM (n= 31) o SF (n= 30). Uno de los pacientes asignados al grupo sulfato no se presentó al control post-tratamiento, por lo que el análisis se limita a los 60 sujetos que cumplieron el tratamiento (HPM = 31 y SF = 29).

No se encontraron diferencias entre aquellos que recibieron polimaltoso y sulfato en los valores basales de hemoglobina ($10,09 \pm 0,92$ vs $10,26 \pm 0,41$ g/dl; $p=0,17$), saturación (12,9 vs 15 %; $p= 0,09$), ni ferritina (12,6 vs 13,8 ng/dl; $p= 0,18$). Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos en los valores de hemoglobina al finalizar el tratamiento (11,26 vs. 11,14; $p=0,21$) (Tabla 1).

	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Sulfato	Polimaltoso	Sulfato	Polimaltoso
Hemoglobina (g/dl)	10,26	10,09	11,14	11,26
Ferremia (ug/dl)	44,1	40,6	72,7	77,6
TIBC (ug/dl)	308,2	331,3	285,7	295,03
SAT (%)	15	12,9	22,4	24,9
Ferritina (ng/ml)	13,8	12,6	36,1	29,06

Tabla 1. Valores medios de laboratorio de lactantes con anemia ferropénica antes y después de 90 días de tratamiento con dos preparaciones de hierro.

TIBC: Capacidad total de fijación del hierro

La proporción de pacientes que a los 90 días alcanzó un valor de hemoglobina igual o superior a 11 g/dl fue similar en ambos grupos (HPM: 26/31 vs. SF: 21/29; $p=0,28$).

En relación a la adherencia, en ambos grupos se observó una buena aceptación de la prescripción efectuada; ningún paciente suspendió

el tratamiento.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la proporción de sujetos que presentaron efectos adversos (HPM: 9/31 vs. SF: 4/29; $p=0,2$). Se registraron diarrea, constipación, cólicos y vómitos esporádicos, los cuales en ningún caso impidieron continuar con el tratamiento.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre hierro polimaltosato y sulfato ferroso en la eficacia y tolerancia para el tratamiento de lactantes con anemia ferropénica.

El sulfato ferroso ha sido la preparación más utilizada para el tratamiento de la anemia ferropénica, sin embargo, consideraciones sobre su tolerancia digestiva y alteración en su absorción con ciertos alimentos ⁽⁸⁾ han llevado a buscar alternativas. De tal manera, se ha ensayado el empleo de otras sales de hierro con resultados variables, incluyendo el hierro polimaltosato ⁽⁹⁾.

Existen pocos estudios que evalúen en forma comparativa la eficacia de hierro polimaltosato y sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica. Donato y col. ⁽¹⁰⁾ encontraron que aunque ambos compuestos elevan significativamente los valores de hemoglobina, el incremento alcanzado a los 90 días es mayor con el SF, pero su estudio fue muy seriamente cuestionado por consideraciones metodológicas ^(11, 12). En nuestro estudio, sin esas limitaciones, no encontramos diferencia en la eficacia entre ambos preparados de hierro.

También encontramos efectos adversos digestivos (vómitos, constipación, diarrea, cólicos, etc.) en una proporción significativa de la población estudiada (cerca a 25%), tal cual ha sido referido ⁽¹²⁾. A pesar de ello debe consignarse que la intensidad de dichos eventos fue siempre considerada leve por los padres y en ningún caso obligó a suspender el tratamiento.

Nuestro estudio posee la fortaleza de haber sido efectuado en forma aleatorizada, con enmascaramiento del tratamiento, un tamaño muestral calculado a partir de una premisa muy exigente y desarrollado específicamente en lactantes, el grupo más vulnerable a esta patología.

Por otro lado, nuestro estudio posee potenciales limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. El seguimiento sólo tuvo 3 meses de duración,

en los cuales se alcanzó éxito terapéutico en aproximadamente 80% de los sujetos, sin estudiar cuanto hubieran requerido para normalizar su hemoglobina el resto de los pacientes. Sin embargo, 3 meses es el período habitual en el que puede esperarse una respuesta al tratamiento. También podría llamar la atención que todos los pacientes cumplieron con el tratamiento, habiéndose mencionado las dificultades en la profilaxis con sales de hierro ⁽⁴⁾. Es posible que dada la condición de "enfermos" de los sujetos, la motivación de los padres fuera más elevada que cuando el hierro se administra con fines profilácticos. Además, no puede olvidarse que se trata de una investigación y que los participantes seguramente se vieron más estimulados para cumplir con el tratamiento.

Finalmente, no se consideró la historia alimentaria de los sujetos. Sin embargo, el limitado tiempo de evaluación (3 meses) disminuye la posibilidad de cambios en los índices relacionados con esta variable, de igual forma que la aleatorización garantiza que una potencial interferencia por tal motivo se distribuyera homogéneamente en ambas ramas de tratamiento.

Aunque este estudio se centra en el tratamiento de la anemia ferropénica, no debe olvidarse que la mejor estrategia para controlar el problema es la prevención. Esta incluye diferentes herramientas, como la ligadura oportuna del cordón umbilical, prevención de la anemia en la gestante, duración adecuada de la lactancia materna, introducción oportuna de carne en la dieta, fortificación de alimentos y, finalmente, suplementación farmacológica ⁽¹⁴⁾.

La prevención de la anemia y su tratamiento oportuno son estrategias fundamentales para garantizar la salud infantil. Identificar los preparados que generen la mejor adherencia brinda al pediatra una herramienta fundamental para decidir la opción terapéutica en base a su percepción global del problema, basado en la mejor evidencia científica disponible.

CONCLUSION

En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre hierro polimaltosato y sulfato ferroso para el tratamiento de anemia ferropénica en lactantes en relación a eficacia, tolerancia ni efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeya Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Arch Argent Pediatr 2009; 107(5):397-404.
2. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Buenos Aires; 2006.
3. Sammartino G. Representaciones culturales acerca de la anemia y la suplementación con hierro. Arch Argent Pediatr 2010; 108(5):401-408.
4. Walter T, Zacarías I, Yañez CG. Revista del AWGLA (Anemia Working Group Latin America) 2005; 1(1):33-42.
5. González Aguilar P. Anemia y déficit de hierro en niños y adolescentes. Revista Anemia 2009; 2(2). Disponible en <http://www.revistaanemia.org/presentacion-pdf-revista-anemia.php?fileid=r0202&filepdf=gr0pdf2>. Accedido el 11 de junio de 2012.
6. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. Exp Hematol 1990; 18:1064-1069.
7. Comité Nacional de Hematología, Sociedad Argentina de Pediatría. Anemia ferropénica. Guía para el diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr. 2009; 107(4):353-61.
8. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, Taylor L.. Adverse effects of iron supplementation a comparative trial of WAX matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate. Clin Ther 1985; 7(5):568-573.
9. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. Arzneimittelforschung. 2007; 57(6A):431-8.
10. Donato H, Rapetti MC, Morán L, Cavo M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch Argent Pediatr 2007; 105(6):491-497.
11. Suwezda A. Hidróxido férrico polimaltoso contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica [carta]. Arch Argent Pediatr 2008; 106(3):286-287.
12. Durán P. Anemia por deficiencia de hierro: estrategias disponibles y controversias por resolver. Arch Argent Pediatr 2007; 105(6):488-490.
13. Almache O et al. Tolerancia y respuesta de hierro polimaltosato versus sulfato, Revista AWGLA 2006; 1(2):44-46.
14. Stoltzfus RJ. Iron interventions for women and children in low-income countries. J Nutr. 2011; 141(4):756S-762S.