

## SUPLEMENTOS DE HIERRO EN EL TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA

Ana Conchillo Armendáriz. Centro de Información de Medicamentos

La carencia de hierro (ferropenia) es el principal déficit nutricional a nivel mundial, con una prevalencia del 25 al 50% en países en vías de desarrollo y del 2 al 28% en los países desarrollados<sup>1</sup>.

En España, la prevalencia de anemia ferropénica en mujeres en edad fértil es del 4-5%, en niños lactantes y preescolares del 7-12% y en adolescentes y varones adultos es inferior al 1%, mientras que en mujeres adultas alcanza el 4%.

Los síntomas típicos de la anemia ferropénica son: fatiga, menor rendimiento durante el ejercicio, astenia, caída del pelo, estreñimiento, dolor de cabeza, palidez, depresión, irritabilidad, queilosis (fisuras en los labios), glositis (inflamación de la lengua), estomatitis y coiloniquia (uñas delgadas y cóncavas, en forma de cuchara)<sup>2</sup>.

Puesto que el tratamiento de la ferropenia conlleva la administración de suplementos de hierro, sería conveniente que el farmacéutico profundizase en los conocimientos acerca del hierro, su importancia en el organismo, funciones, metabolismo y patologías relacionadas con alteraciones del mismo, con el fin de poder proporcionar un consejo adecuado.

### IMPORTANCIA BIOLÓGICA Y REGULACIÓN DEL HIERRO

En el cuerpo humano, el hierro está presente en todas las células y tiene varias funciones, entre ellas: el transporte de oxígeno en forma de hemoglobina, como facilitador de la utilización y almacenamiento de oxígeno en el múscu-

lo formando parte de la mioglobina, como medio de transporte de electrones en la célula en forma de citocromos y como parte integrante de numerosos enzimas: catalasas, peroxidasas, oxigenasas, etc<sup>3</sup>. Por tanto, la depleción de hierro puede interferir con estas funciones vitales<sup>4</sup>.

La mayoría del hierro corporal (hasta un 80%) se puede clasificar como hierro funcional y el resto está almacenado o unido a la transferrina como hierro circulante (0.1-0.2%). Más del 65% del hierro funcional se encuentra en los eritrocitos en forma de hemoglobina y el resto formando parte de la mioglobina. El hierro se almacena en los tejidos a nivel intracelular como un complejo soluble denominado ferritina y, en menor cantidad, en forma insoluble ligado a la hemosiderina.

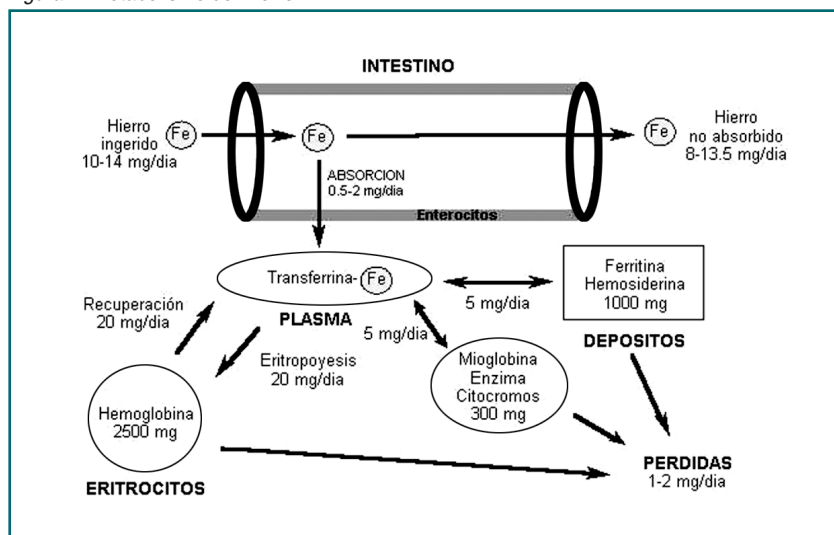
Pequeñas cantidades de ferritina circulan en sangre y su medición refleja los niveles de hierro almacenados<sup>5</sup>.

El ciclo del hierro (Fig. 1) tiene un carácter cerrado puesto que en condiciones fisiológicas existe una constante reutilización por el organismo y las pérdidas, que son mínimas, se compensan a través de la dieta.

La cantidad de hierro total está determinada por la ingesta, las pérdidas corporales y los niveles de almacenamiento:

**1.- Ingestión de hierro:** La cantidad asimilada por el organismo depende de la cantidad, del tipo de hierro presente en los alimentos (hemo o no-hemo) y de su interrelación con otros componentes de la dieta<sup>7</sup>:

Figura 1: Metabolismo del hierro<sup>6</sup>



- Facilitadores de la absorción: ácido ascórbico, fructosa, ácido cítrico, ácido láctico.

- Inhibidores: fosfatos, fitatos, calcio, fibras, oxalatos, tanatos, polifenoles.

La capacidad de absorción del hierro hemo (de origen animal, presente en carnes rojas, hígado y pescado) es de dos a tres veces superior al hierro no hemo (de origen vegetal presente en levadura de cerveza, higos, legumbres, espinacas, nueces, almendras. La yema de huevo, aunque es de origen animal, contiene hierro no hemo)<sup>8,9</sup>.

**2. Pérdidas corporales:** Las pérdidas fisiológicas de hierro se producen fundamentalmente a través de las células intestinales descamadas portadoras de ferritina, heces, orina, descamación de la piel y sudor. Además, en las mujeres en edad fértil hay que tener en cuenta las pérdidas menstruales<sup>10</sup>.

**3. Depósitos de hierro:** que pueden modificar dos o tres veces la cuantía de absorción de hierro, por mecanismos no conocidos<sup>11</sup>.

La absorción de hierro tiene lugar en el duodeno y en la parte proximal del yeyuno<sup>12</sup>. Es un proceso muy complejo, estrechamente regulado, en el que el enterocito desempeña un papel central y en el que se han identificado, al menos, tres mecanismos de regulación<sup>13</sup>:

**a) la concentración de hierro oral:** un aumento del hierro en la dieta puede, paradójicamente, hacer disminuir su absorción por acumulación de hierro intraenterocitario, incluso si los depósitos de hierro en el organismo están bajos.

**b) los depósitos sistémicos de hierro:** si éstos están bajos, aumenta la capacidad de absorción de hierro.

**c) las necesidades eritropoyéticas,** que parece ser el factor regulador más potente de todos: al aumentar las necesidades, se estimula la absorción intestinal por un mecanismo no conocido.

El déficit de hierro representa un espectro que se desarrolla en tres etapas<sup>14</sup>:

**1. Ferropenia latente:** depleción de depósitos de hierro, disminución de ferritina sérica:

- hombres y mujeres postmenopáusicas: <10µg/L

- mujeres premenopáusicas: <5µg/L

**2. Ferropenia sin anemia:** en este estado aparece también deficiencia de hierro sérico:

- hombres: <14µmol/L

- mujeres: <11µmol/L

**3. Anemia ferropénica:** representa el estadio final de la carencia de hierro. Además de lo anterior, encontramos disminución de hemoglobina:

- hombres <13g/dl

- mujeres <11g/dl

En general, la deficiencia de hierro puede estar causada por:

- Dieta pobre en hierro

- Absorción inadecuada

- Aumento en las necesidades de hierro (niños, embarazadas)

- Pérdida sanguínea crónica.

En condiciones normales, las pérdidas de hierro se suplen perfectamente a través de la dieta. Pero hay ciertas etapas de la vida y situaciones patológicas en la que

se requiere un aporte extra. Los dos primeros años de la infancia, la adolescencia, el embarazo y las menstruaciones abundantes en mujeres en edad fértil, son situaciones en las que las necesidades se ven aumentadas. En la tabla 1 se detallan todas las causas que pueden producir una deficiencia de hierro.

## FARMACOTERAPIA

El tratamiento de elección para la ferropenia consiste en la administración por vía oral de preparados de hierro, durante períodos prolongados, ya que una vez restaurado el valor normal de hemoglobina en sangre, debe continuar la administración de los mismos durante 3-6 meses más, con el objeto de asegurar la restitución completa de los depósitos.

El beneficio de un suplemento de hierro está condicionado por factores como la efectividad terapéutica, la incidencia de efectos adversos y el número de tomas diarias necesarias.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 150-200mg de hierro elemental al día en adultos, 3-5 mg/kg/día en niños, y para embarazadas 60 mg/día a partir del segundo trimestre de embarazo<sup>16</sup>.

Tabla 1: Causas de deficiencia de hierro<sup>15</sup>

Aumento de las necesidades	Crecimiento acelerado: lactantes y adolescentes Embarazo Lactancia
Disminución del aporte	Ingesta dietética insuficiente o inadecuada Lactancia materna exclusiva prolongada en lactantes
Disminución de la absorción	Síndromes de malabsorción: enfermedad celiaca, gastritis atrófica Infecciones de repetición Consumo excesivo de alimentos que inhiben la absorción del hierro Medicamentos que inhiben la absorción del hierro (antiácidos, grasa MCT, tetraciclinas) Gastrectomía
Pérdidas aumentadas	Pérdidas menstruales excesivas Digestivas (parasitosis, hernia hiatal, ulcus, divertículo de Meckel, etc.) Extradigestivas (epistaxis de repetición, hem siderosis pulmonar idiopática, etc.)
Alteraciones en el transporte	Atransferrinemia congénita Síndrome nefrótico

Como se ha descrito anteriormente, la asimilación del hierro no es proporcional a la dosis administrada. El hierro por vía oral sólo se asimila parcialmente y la absorción es tanto mayor cuanto mayor es el déficit. Los individuos normales suelen aprovechar el 5-10% del hierro de la dieta. Los pacientes con cuadros de deficiencia absorben el 10-30% del ión de la dieta y hasta el 60% del administrado terapéuticamente. Hay que contar, por tanto, con una disminución progresiva de la absorción a medida que mejora el cuadro de ferropenia.

La dosis del suplemento se calcula a partir del contenido en hierro elemental de la sal elegida (tabla 2).

En el mercado existen diversos preparados de hierro para administración oral: sales ferrosas ( $\text{Fe}^{2+}$ ) y sales férricas ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Las sales ferrosas, al ser más solubles, se absorben mejor que las férricas<sup>18</sup>; y entre ellas, el sulfato ferroso se considera la sal de elección dada su buena solubilidad y bajo precio.

### 1. Sales ferrosas

El sulfato ferroso es una sal hidratada que contiene un 20% de hierro elemental, es la forma con la que se consigue una mejor absorción. Sin embargo, su eficacia se ve limitada por la frecuente aparición de molestias digestivas, causa habitual del abandono del tratamiento.

La intolerancia a las sales ferrosas es debida a la cantidad de hierro soluble en el tracto gastrointestinal superior. Este hierro tiene que ser oxidado para poder incorporarse a las proteínas de transporte, que son ferritina y transferrina, y el proceso de oxidación causa la liberación de radicales libres, capaces de producir alteración del epitelio glandular.

En la tabla 3, se detallan los medicamentos comercializados que contienen sales ferrosas como único principio activo.

Además, se pueden encontrar sales ferrosas asociadas a polivitamínicos y minerales (tabla 4). En principio, se desaconseja la administración rutinaria de hierro asociada a otras sustancias (ácido fólico y vitamina B12) ya que, además de ser más caros, pueden dificultar la interpretación de la respuesta terapéutica, o

Tabla 2: Contenido en hierro elemental de las distintas sales<sup>17</sup>

SAL DE HIERRO	CANTIDAD (mg)	HIERRO ELEMENTAL (mg)
Fumarato ferroso	200	65
Gluconato ferroso	300	35
Glicina sulfato ferroso	225	40
Succinato ferroso	100	35
Sulfato ferroso	300	60
Sulfato ferroso anhidro	200	60
Polisacárido complejo	330	40
Ferritina	100	20

Tabla 3: Medicamentos que contienen sales ferrosas

SAL FERROSA	MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	HIERRO ELEMENTAL
Sulfato ferroso	Tardyferon	256mg, comp recubierto	80mg
	Fero gradumet 525	325mg, comp lib. controlada	105mg
Ferroglucina	Ferbisol	567.66mg cap gastrorresistente	100mg
	Ferrosanol	567.66mg cap gastrorresistente	100mg
	Glutaferro	170mg/ml, gota	30mg/ml
Gluconato	Losferron	695mg, comp efervescente	80mg
Lactato	Cromatonbic ferro	157.1mg, vial bebible	37mg

Tabla 4: Medicamentos que contienen sales ferrosas asociadas a vitaminas y/o minerales

SAL FERROSA	MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	HIERRO ELEMENTAL
Lactato	Hidropolivit A mineral	2mg + vitaminas + minerales, comp. masticable	
Fumarato	Elevit	183mg + vitaminas + minerales, comp recubierto	80mg
	Foliferron	100mg + ácido fólico, gragea	32.8mg
	Forcemil	60mg + vitaminas + minerales + ginseng, comp . recubierto	18mg
	Lunafem	91.27mg + vitaminas + minerales, capsula blanda	30mg
Glucetato	Normovite antianemico	300mg + ácido fólico, gragea	33.9mg

aumentar la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales. También se desaconseja utilizar preparados polivitamínicos con minerales, ya que la cantidad de hierro que contienen suele ser inadecuada.

Las variaciones específicas en las diferentes sales ferrosas, tales como sulfato, fumarato, succinato o gluconato, tienen relativamente poco efecto en la biodisponibilidad y se absorben aproximadamente en la misma cantidad<sup>19,20</sup>.

Hay preparados con cubierta entérica que evitan la liberación de hierro en el estómago pero, al ser liberado en zonas más distantes del intestino, su absorción podría ser menor y originar diarrea debido a la irritación que produce<sup>21</sup>.

La recomendación clásica es que los preparados ferrosos sean prescritos con una pauta que distribuya las tomas a lo largo del día, siempre antes de las comidas. Se asume que así se incre-

menta la absorción del hierro. Por otro lado, también existen trabajos que apoyan indirectamente la idea de que las sales ferrosas han de darse en ayunas para mejorar su absorción, dado que si se administran junto con tratamientos que disminuyan la secreción ácida gástrica, como el omeprazol, la absorción de las sales ferrosas disminuye. Sin embargo, esta forma de administración con frecuencia aumenta la intolerancia a las sales ferrosas.

## 2. Sales férricas

Los preparados férricos presentan una menor absorción de hierro que los ferrosos pero, al no necesitar oxidarse para unirse a las proteínas de transporte, no liberan radicales libres, por lo que producen menos efectos adversos. Los medicamentos que contienen sales férricas se detallan en la tabla 5.

## 3. Hierro parenteral

Existen también formas parenterales de hierro (tabla 6) que se utilizan como alternativa a las orales en casos de malabsorción o intolerancia al hierro oral que impida el tratamiento, y especialmente para casos de anemia grave, presencia de lesiones inflamatorias intestinales activas, o si se necesita corregir la anemia rápidamente (p. ej., antes de una cirugía).

### Efectos adversos

Se estima que un 25% de los pacientes con suplementos de hierro experimentan reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea), que son proporcionales a la cantidad de hierro ionizado en el tubo digestivo. Su frecuencia no se debe al tipo de sal, sino a la cantidad de hierro elemental administrado<sup>22</sup>; por tanto, no es que los preparados férricos sean mejor tolerados que los ferrosos, sino que habitualmente contienen menor cantidad de hierro.

La intolerancia gastrointestinal disminuye el cumplimiento y favorece el abandono del tratamiento. Para aliviarla, puede iniciarse el tratamiento con dosis bajas (mínimo: 100 mg/día de hierro elemental), incrementándolas gradualmente hasta alcanzar la dosis total diaria. Si sigue existiendo intolerancia, puede administrarse con las comidas, con la consiguiente reducción de absorción, u optar por un preparado de liberación controlada<sup>21</sup>.

Es habitual la coloración negruzca de las heces, que no requiere el cese del tratamiento<sup>23</sup>. Las formas líquidas pueden teñir los dientes, por lo que se aconseja diluirlas o tomarlas con agua<sup>24</sup>.

También hay que tener en cuenta la administración de suplementos de hierro junto con otros medicamentos. Hay

Tabla 5: Medicamentos que contienen sales férricas

SAL FÉRRICA	MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	HIERRO ELEMENTAL
Ferrocianato	Podertonic adultos	1g, sobre bebible	112mg
	Podertonic niños	500mg, sobre bebible	56g
Ferromanitol ovoalbúmina	Ferroprotina	300mg, comp soluble	40mg
		300mg, sobre	
	Kilor Profer Syron	600mg, sobre	80mg
		300mg, comp 300mg, sobre	40mg
Proteinsuccinato	Ferplex Ferrocure Lactoferrina	600mg, sobre	80mg
		800mg, vial bebible	40mg

Tabla 6: Medicamentos con hierro parenteral

HIERRO PARENTERAL	MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	HIERRO ELEMENTAL
Fe férrico sacarosa	Venofer Feriv Fermed EFG Hierro sacarosa FME EFG	20mg/ml ampolla	100mg
Fe carboximaltosa	Ferinject	50mg/ml ampolla	100mg
Fe dextrano	Cosmofer	50mg/ml ampolla	100mg
	Monoferro	50mg/ml ampolla	100mg

medicamentos que disminuyen la absorción de hierro como: antiácidos, antiulcerosos (anti-H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) y procinéticos, que son muy utilizados para evitar las reacciones adversas gastrointestinales producidas por el hierro. A su vez, el hierro puede disminuir la eficacia de: quinolonas, tetraciclina, levodopa, metildopa, penicilamina y hormonas tiroideas, por lo que se recomienda distanciar 2 horas su administración.

El tratamiento con suplementos de hierro puede agravar trastornos gastrointestinales previos: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y úlcera péptica.

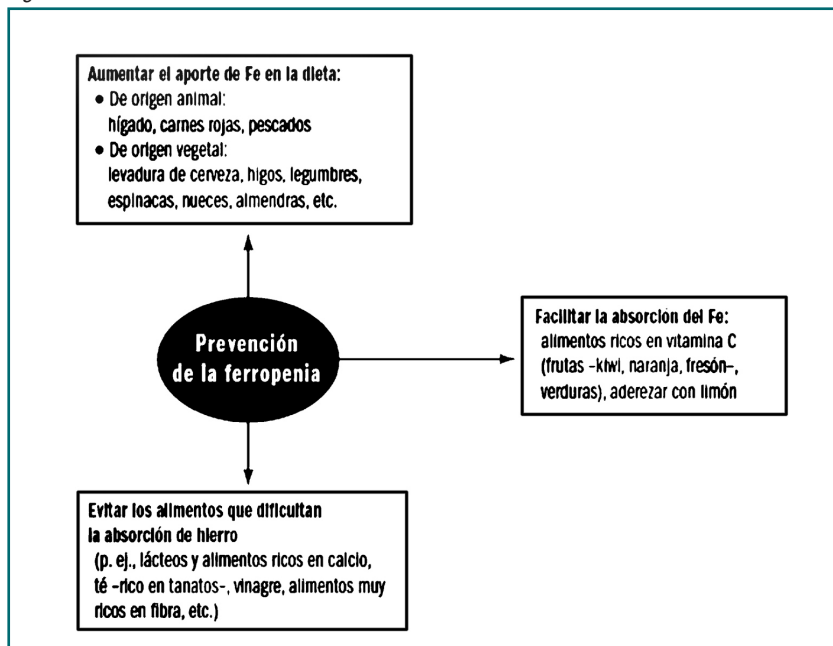
### CONSEJOS PARA EL PACIENTE

- Aumentar el aporte de hierro en la dieta<sup>25</sup>, (figura 2) teniendo en cuenta:

1.- La cantidad de hierro que contienen los alimentos. Los principales alimentos que proporcionan hierro en la dieta son: hígado, morcilla, almejas, berberechos, salvado, yema de huevo, soja, lentejas, carne de ternera, pistachos, almendras, espinacas, etc.

2.- El tipo de hierro, ya que el hemo (de origen animal) tiene mayor capacidad de absorción que el de origen vegetal (no hemo) y además éste está asociado a fitatos y polifenoles. En el caso de las legumbres mantenerlas en remojo antes de la cocción elimina los polifenoles, favoreciendo la biodisponibilidad del hierro.

Figura 2: Recomendaciones dietéticas



3.- Asociación con otros componentes de la dieta:

- Promotores de la absorción de hierro: carne, pescado, vitaminas C y E, ácido cítrico, ácido láctico.
- Inhibidores de la absorción de hierro: calcio (productos lácteos), tanatos (té), fibra, oxalatos, polifenoles, fitatos (pan y cereales), la cafeína en gran cantidad, etc.

Respecto a los suplementos de hierro:

- Ingerir el suplemento de hierro con el estómago vacío, media hora antes o dos horas después de las comidas, aun-

que los efectos gastrointestinales pueden ser más frecuentes.

- Tomar el suplemento de hierro junto con zumo de naranja natural (la vitamina C aumenta su absorción) y evitando los lácteos (el calcio disminuye la absorción de hierro).
- Es habitual la coloración negruzca de las heces, que no requiere el cese del tratamiento.
- Las formas líquidas pueden teñir los dientes, por lo que se aconseja diluirlas o tomarlas con agua.

## REFERENCIAS

- 1.- World Health Organization, World Health Report 2002: Reducing Risks, promoting life, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.
- 2.- Blesa Baviera LC. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral* 2008; XII (5): 457-464.
- 3.- Sánchez Peralta AM. Deficiencia de hierro. Suplementos. Atención del farmacéutico. *Aula de la farmacia* 2012; 8 supl I: 1-9.
- 4.- Division of Nutrition. Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. CDC. Iron deficiency screening. Recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:1-39.
- 5.- Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias. 3th ed. New York: Springer, 1996.
- 6.- Finch C, Deubelbliss K, Cook J, Eschbach J, Harker L, Funk D, Marsaglia G, Hillman RS, Slichter S, Adamson J, Canzoni A, Giblett ER. Ferrokinetics in man. *Medicine* 1970;49:17-53.
- 7.- Donato H, Cedona A, Rapetti M, Buys M, et al. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent pediatr* 2009; 107(4): 353-361.
- 8.- Hallberg L. Prevention of iron deficiency. *Baillières Clinical Haematology* 1994; 7: 805-814.
- 9.- Forrellat BarriosM, Gautier du Defaix H, Fernandez Delgado N, Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16(3): 149-160.
- 10.- Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron metabolism in man. London: Blackwell Scientific, 1979.
- 11.- Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-1702.
- 12.- Muir A, Hopfer U. Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranes from normal and iron deficient mice. *Gastrointestinal Liver Pathol* 1985; 11: 6376-6383.
- 13.- Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci*. 1999; 318: 213-229.
- 14.- Bilbao Garay J. Anemias carenciales I: anemia ferropénica. *Int Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 35-41.
- 15.- González de Aledo A, Rollán A, Bonilla C. Estudio prospectivo sobre a prevalencia de ferropenia en lactantes de Cantabria, su relación con la introducción de leche de vaca y el desarrollo psicomotor. *An Esp Pediatr* 1990; 32:24-27.
- 16.- Anon. Comparison of oral iron supplements. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2008; 24 (240811).
- 17.- Flórez J. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético. En: Flórez J, director: *Farmacología Humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997, p. 981-990.
- 18.- McDiarmid T, Johnson ED. Are any oral formulations better tolerated than ferrous sulfate? *J Fam Pract* 2002; 51:576-578.
- 19.- Retamal González A. Anemias: tratamiento farmacológico. *Bol Farmacoter Castilla La Mancha* 2000; 182: 1-8.
- 20.- Uso racional de los preparados de hierro. *Notas Farmacoter* 1996; 3(9): 1-4.
- 21.- Mateos Roncero B, et al. Selección y administración de preparados de hierro en la anemia ferropénica. *Bol Farmacoter AP Zamora* 1997; 11(5): 1-4.
- 22.- Rimón E, Kangansky N, Kangansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118:1142-1147.
- 23.- Moreira VF, López San Roman A. Anemia ferropénica: tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101 (1): 70.
- 24.- Goddard AF, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60 (10): 1309-1316
- 25.- Urdampilleta Otegui A, Martínez Sanz JM, González-Muniesa P. Intervención dietético-nutricional en la prevención de la deficiencia de hierro. *Nutr Clin Diet Hosp* 2010; 30(3): 27-41.

### Centro de Información de Medicamentos

**Farmacéuticos:** M<sup>a</sup> Pilar Ardanaz, Arantza Viamonte, Marta Irujo, Ana Conchillo, Manuel Serrano.

**Teléfono:** 948 222 111 • **Fax:** 948 221 616 • **e-mail:** cimna@redfarma.org

**Edita** Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º. 31002 PAMPLONA

**Depósito legal** NA-569/2003

### Horario del CIM

**Lunes a Viernes:** de 8,30 h. a 19,30 h. ininterrumpido

**Sábados:** de 8,30 h. a 13,30 h.