

## Artículo original

## Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado

*Iron polymaltose versus ferrous sulfate for the treatment of iron deficiency anemia: A prospective randomized study*

Dres. Hugo Donato\*, María C. Rapetti\*, Lorena Morán\* y Marcela Cavo\*

### RESUMEN

**Introducción.** Con el objetivo de clarificar la controversia sobre la eficacia del hidróxido férrico polimaltosado en relación al sulfato ferroso, se comparó prospectivamente la eficacia y la tolerabilidad de ambos.

**Población, material y métodos.** Niños de 6-48 meses, con hemoglobina <11,0 g/dl, volumen corpuscular medio <72 fl y saturación de transferrina ≤15% o ferritina <16 ng/ml fueron estratificados por grupos etarios y aleatorizados para recibir hidróxido férrico polimaltosado o sulfato ferroso (5 mg/kg/día) durante 90 días. Se analizaron hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, ferremia, saturación y ferritina. La tolerabilidad se evaluó como buena, regular o mala, según el porcentaje de dosis que efectivamente recibía el niño.

**Resultados.** Se incluyeron 59 pacientes (23 con hidróxido férrico polimaltosado, 36 con sulfato ferroso). Hemoglobina y hematocrito mostraron valores significativamente más elevados en el grupo sulfato ferroso que en el hidróxido férrico polimaltosado desde el día 30 hasta el final (p <0,05). Ferremia, saturación y ferritina al día 90 fueron significativamente mayores en el grupo sulfato ferroso (p <0,05). La diferencia inicial-final fue significativamente mayor en el grupo sulfato ferroso para todas las variables. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo sulfato ferroso alcanzó valores normales para hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, ferremia y saturación (p <0,05). Sólo un paciente del grupo sulfato ferroso (por mala tolerancia) y uno del grupo hidróxido férrico polimaltosado (por caída de hemoglobina >1 g/dl) debieron suspender tratamiento.

**Conclusiones.** El sulfato ferroso es de elección pues produce incrementos más precoces y de mayor intensidad para todos los parámetros, permite la normalización de valores en mayor cantidad de pacientes y presenta similar tolerabilidad y grado de adhesión al tratamiento que el hidróxido férrico polimaltosado.

**Palabras clave:** hierro, sulfato ferroso, hidróxido férrico polimaltosado, anemia, deficiencia de hierro.

### SUMMARY

**Introduction.** The usefulness of iron polymaltose (IP) for the treatment of iron deficiency anemia is still controversial. The aim of this prospective, randomized study was to compare efficacy and tolerability of IP and ferrous sulfate (FS).

**Patients, materials and methods.** Children aged 6-48 months, with hemoglobin <11.0 g/dl, mean corpuscular volume <72 fl and transferrin saturation ≤15% or ferritin <16 ng/ml were stratified in age groups and randomized to receive IP or FS (5 mg/kg per day) throughout 90 days. Hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, serum iron, transferrin saturation, and ferritin were determined. Tolerability to oral administration was classified as good, intermediate or poor, according to the percentage of the total daily iron dose received.

**Results.** Fifty-nine patients (23 IP, 36 FS) were included. Hemoglobin and hematocrit showed significantly higher values in group FS than in group IP from day 30 to the end of the study (p <0.05). Serum iron, saturation and ferritin at day 90 were significantly higher in group FS (p <0.05). The difference between initial and final values was significantly higher in group FS for every determination. Normal values for hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, serum iron and saturation were achieved by significantly more patients in group FS (p <0.05). Only one patient in group FS (due to poor tolerance) and another in group IP (due to hemoglobin fall >1 g/dl) had to discontinue treatment.

**Conclusions.** The first choice for treatment is FS, since it is more effective, with similar safety, tolerability and compliance profiles than IP.

**Key words:** iron, ferrous sulfate, iron polymaltose, anemia, iron deficiency.

\* Hospital del Niño de San Justo. Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Hugo Donato hugodonato@aol.com

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección de la anemia ferropénica se realiza con sales de hierro, especialmente sulfato ferroso (SF).<sup>1,2</sup> Su efectividad para corregir la anemia y restablecer los depósitos de hierro no ha sido superada por otros compuestos,<sup>2,3</sup> pero la intolerancia digestiva que a veces provoca puede limitar su eficacia. El hidróxido férrico polimaltosado (HFPM) es un complejo hidrosoluble de hidróxido de Fe<sup>+++</sup> y polimaltosa (dextrina parcialmente hidrolizada) adecuado para tratamiento por vía oral. Su interacción con otros compo-

centes de la dieta parece ser menor que la del SF,<sup>4,5</sup> y algunos estudios han informado que presenta mejor tolerabilidad y similar biodisponibilidad que este último.<sup>6-8</sup> Varios autores han comunicado que el HFPM es efectivo para corregir estados ferropénicos en adultos, mujeres embarazadas, niños y lactantes,<sup>9-12</sup> mientras que para otros su empleo no igualó a los resultados obtenidos con las sales ferrosas.<sup>13-19</sup>

Con el objetivo de clarificar esta controversia aún vigente, el presente estudio aleatorizado fue diseñado para comparar en forma prospectiva eficacia y tolerabilidad del HFPM y el SF en una población pediátrica.

### POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Para inclusión en protocolo, los pacientes debían cumplir los cuatro criterios siguientes:

- 1) Edad de 6-48 meses.
- 2) Presentar anemia microcítica, definida como concentración de hemoglobina <11,0 g/dl y volumen corpuscular medio (VCM) <72 fl.<sup>20,21</sup>
- 3) Presentar depleción de hierro, definida como porcentaje de saturación de transferrina (ST) ≤15% o ferritina sérica (FS) <16 ng/ml;<sup>3</sup> y
- 4) Consentimiento paterno firmado.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Hemoglobina <6 g/dl.
- 2) Enfermedad crónica preexistente.
- 3) Infección aguda en curso.
- 4) Diarrea crónica o síndrome de malabsorción.

Los pacientes fueron estratificados por grupos etarios (6-12, 13-24 y 25-48 meses) y aleatorizados para recibir tratamiento con HFPM (grupo HFPM) o SF (grupo SF) a dosis de 5 mg de hierro elemental/kg/día, hasta normalización de todos los parámetros evaluados en dos controles mensuales consecutivos. La duración mínima del tratamiento se

estableció en 90 días. Los criterios de eliminación del estudio fueron caída de hemoglobina mayor de 1 g/dl al día 30 o ascenso de hemoglobina menor de 1 g/dl al día 60.

Al ingreso se realizó historia clínica completa, medición de peso y talla, encuesta alimentaria y determinación de los siguientes exámenes de laboratorio en muestras obtenidas por punción venosa: hemograma, índices hematimétricos, recuento de reticulocitos, ferremia, capacidad total de saturación del hierro, ST y FS. Durante el período de estudio se realizó, cada 30 días, control clínico, registro de interurrencias, hemograma con reticulocitos y determinación de la aceptación y tolerancia al tratamiento, de acuerdo a los siguientes criterios: *Buena*: administración adecuada que no produce síntomas de intolerancia digestiva; *Regular*: la administración es parcialmente rechazada o produce síntomas digestivos, pero el niño llega a recibir no menos del 75% de la dosis indicada; *Mala*: el rechazo total a la medicación o la intolerancia digestiva impiden recibir al menos 75% de la dosis indicada. Ferremia, capacidad total de saturación, ST y FS se determinaron al día 90 de tratamiento.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital del Niño de San Justo.

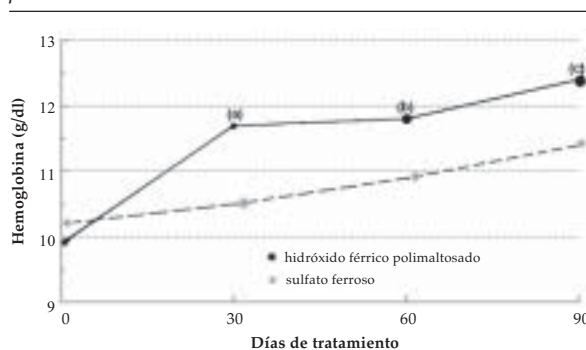
El estudio fue diseñado para incorporar 50 pacientes por grupo. La comparación de los parámetros asociados a las variables continuas se efectuó mediante la prueba *t* de Student, y la de porcentajes

TABLA 1. Datos al ingreso

	Grupo HFPM	Grupo SF	p
n	23	36	
Edad (meses)	25,3 (6-48)	28,3 (11-48)	0,518
Sexo masculino (n)	13	23	0,770
Hemoglobina (g/dl)	10,2 (8,7-11,0)	9,9 (7,0-11,0)	0,718
Hematócrito (%)	33,3 (28-36)	32,0 (24-36)	0,209
VCM (fl)	69,6 (60,0-84,0)	68,3 (51,4-82,4)	0,690
Ferremia (µg/dl)	34,6 (15-57)	34,3 (13-55)	0,981
ST (%)	9,1 (3,7-14,3)	8,0 (1,7-14,0)	0,191
FS (ng/ml)	16,0 (1,5-61,3)	24,2 (1,9-84,7)	0,568

VCM: volumen corpuscular medio; ST: porcentaje de saturación de transferrina; FS: ferritina sérica.

FIGURA 1. Valores promedio de hemoglobina durante el período de estudio



	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
HFPM	10,1 ± 0,9	10,5 ± 0,7	10,9 ± 0,8	11,4 ± 0,7
SF	9,9 ± 1,5	11,7 ± 1,2	11,8 ± 1,0	12,4 ± 1,0

Los niveles de hemoglobina fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HFPM durante todo el tratamiento: <sup>(a)</sup>p= 0,004; <sup>(b)</sup>p= 0,050; <sup>(c)</sup>p= 0,007.

mediante la prueba de homogeneidad de  $X^2$  (Ji al cuadrado). Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epi Info™ versión 3.4.1.

### RESULTADOS

Entre julio de 2005 y diciembre de 2006 se incluyeron en protocolo un total de 59 pacientes (23 en el grupo HFPM y 36 en el grupo SF), y luego del segundo corte para análisis de datos el estudio fue detenido. Una primera evaluación estadística, realizada cuando se llevaban incorporados 27 pacientes, había mostrado que el grupo SF alcanzaba valores significativamente mayores que el grupo HFPM para todas las variables en estudio. En el segundo análisis estadístico, con 59 niños ingresados, los resultados mostraron una tendencia irreversible a alcanzar respuestas más rápidas y más completas en los pacientes ingresados al grupo SF, por lo que se decidió dar por terminado el estudio. A pesar del desbalance que se produjo por tal motivo en la cantidad de casos ingresados en cada grupo, ambas poblaciones fueron totalmente comparables, como se puede observar en la *Tabla 1*.

Los niveles promedio de hemoglobina al día 30 de tratamiento mostraron valores significativamente más elevados en el grupo SF que en el HFPM, manteniéndose esta diferencia en los controles mensuales posteriores (*Figura 1*). Los valores de hematocrito siguieron un patrón similar al de la hemoglobina (*Figura 2*). Los incrementos de hemo-

globina y hematocrito alcanzados a los días 30 y 90 del período de estudio fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HFPM (*Tabla 2*). El aumento del VCM también fue significativamente más alto en el grupo SF que en el HFPM al día 30; al día 90, los valores seguían mostrando diferencia, pero su grado no fue significativo (*Tabla 2*).

Los valores promedio de ferremia, ST y FS al final del período de estudio mostraron niveles significativamente más elevados en el grupo SF que en el HFPM (*Figura 3*). Los incrementos alcanzados con respecto al valor inicial también fueron significativamente mayores (*Tabla 2*).

El porcentaje de pacientes que alcanzó valores dentro de límites normales fue significativamente mayor en el grupo SF que en el grupo HFPM para hemoglobina, hematocrito, VCM, ferremia y ST (*Figura 4*).

La tolerancia a la administración del hierro fue similar en ambos grupos. Sólo un paciente en el grupo SF tuvo que suspender el tratamiento por intolerancia digestiva; en los demás niños de ambos grupos la tolerancia se estimó como buena o regular.

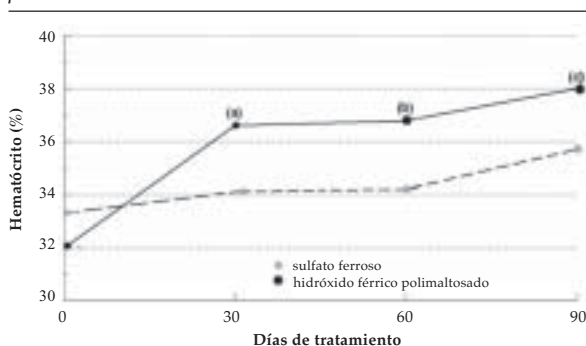
Tampoco se observaron diferencias en la cantidad de pacientes que debieron ser eliminados del estudio por fracaso terapéutico. Sólo un paciente en el grupo HFPM debió suspender el tratamiento, por haber presentado una caída de hemoglobina mayor de 1 g/dl al día 30.

Tabla 2. Incrementos alcanzados a partir del valor inicial para todas las variables evaluadas

Determinación	Período	Grupo HFPM	Grupo SF	p
Hemoglobina (g/dl)	Días 0-30	0,6	2,1	0,001
	Días 0-90	1,3	2,6	0,050
Hematocrito (%)	Días 0-30	1,6	5,6	0,003
	Días 0-90	2,4	6,2	0,028
VCM (fl)	Días 0-30	0,1	4,3	0,045
	Días 0-90	0,7	5,0	0,101
Ferremia (µg/dl)	Días 0-30	10,8	51,6	0,005
	Días 0-90	10,8	51,6	0,005
ST (%)	Días 0-30	2,2	16,5	0,002
	Días 0-90	2,2	16,5	0,002
FS (ng/ml)	Días 0-30	6,7	29,4	0,018
	Días 0-90	6,7	29,4	0,018

VCM: volumen corpuscular medio; ST: saturación de transferrina; FS: ferritina sérica.

Figura 2. Valores promedio de hematocrito durante el período de estudio



	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
HFPM	33,3 ± 2,3	34,1 ± 2,1	34,2 ± 2,5	35,7 ± 2,1
SF	32,0 ± 3,4	36,6 ± 3,3	36,8 ± 2,7	38,0 ± 3,0

Los niveles de hematocrito fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HFPM a días 30 y 90: <sup>(a)</sup>p= 0,012; <sup>(b)</sup>p= 0,101; <sup>(c)</sup>p= 0,034.

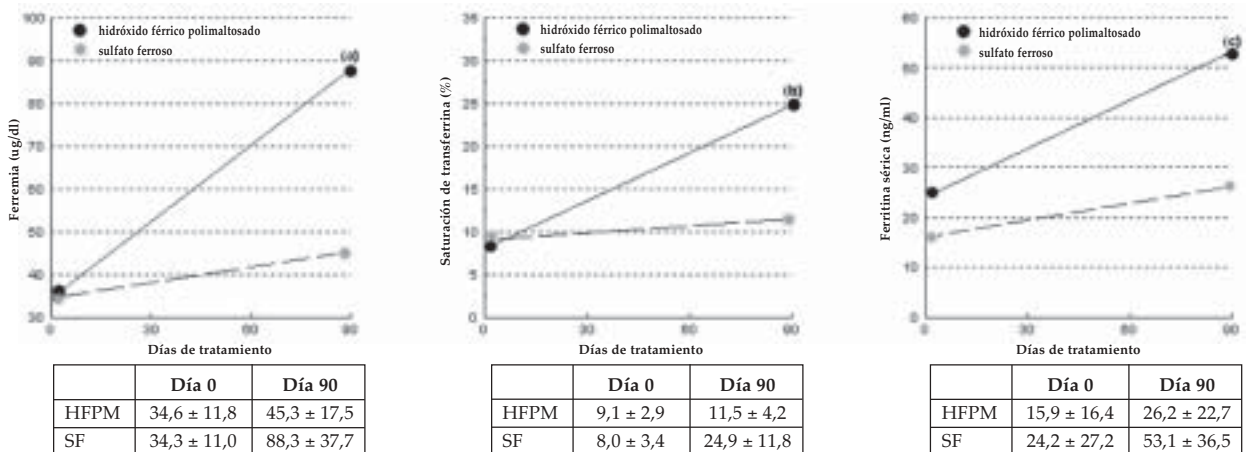
**DISCUSIÓN**

La administración de sales ferrosas (principalmente sulfato y fumarato) es la modalidad terapéutica más ampliamente utilizada en el mundo, debido a su eficacia y costo relativamente bajo; el SF sigue siendo el referente contra el cual se mide la eficacia de todos los otros compuestos.<sup>3</sup> Según Lanzkowsky, para el tratamiento de la deficiencia de hierro en niños deben usarse únicamente sales ferrosas, ya que los compuestos férricos son pobremente absorbidos e ineficientes.<sup>2</sup> Sin embargo, las manifestaciones de intolerancia digestiva (rechazo a la ingesta, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, dolor abdominal) que a veces provoca su administración pueden limitar su eficacia. Como estas sales en el estómago se disocian en iones bivalentes o trivalentes que pueden interactuar con otros componentes de la dieta y formar complejos insolubles que no son absorbidos,<sup>22,23</sup> se recomienda su ingesta alejada de las comidas, lo cual puede aumentar su intolerabilidad. La incidencia de estas reacciones adversas es dosis-dependiente y por tal motivo muchas veces los padres, para disminuir los trastornos digestivos, administran dosis menores a las indicadas por el médico. En otras oportunidades, con el mismo objetivo, lo administran junto con las comidas, lo cual disminuye significativamente su absorción. Cualquiera de estas conductas puede dar como resultado una respuesta terapéutica inadecuada y la no corrección del estado ferropénico. El HFPM en condiciones fisiológicas es estable y no libera hierro iónico, por lo cual su interacción con los otros componentes de la

dieta parece ser menor que la del SF.<sup>4,6,24</sup> Como consecuencia, se ha postulado que la tolerancia digestiva a su administración, y por ende la adhesión al tratamiento por parte del paciente, son mejores que con el SF.<sup>8,10</sup> Respecto a su biodisponibilidad, algunos estudios en animales y en seres humanos han comunicado que la captación total de hierro del HFPM es similar a las del ascorbato, sulfato o fumarato ferrosos, aunque con una diferencia cinética en el corto plazo, ya que su absorción es más lenta.<sup>4,7,22,25</sup>

A pesar de estos argumentos a favor de su utilización, la eficacia del tratamiento con HFPM sigue siendo motivo de fuerte controversia y de opiniones encontradas. Jacobs et al. comunicaron que el grado de absorción del HFPM, a distintas dosis analizadas, era similar al del SF y fumarato ferroso, en un estudio realizado sobre una población de adultos compuesta por 34 pacientes en tratamiento con flebotomía por hemocromatosis idiopática o eritrocitosis secundaria y 6 voluntarios sanos.<sup>6</sup> Los autores también observaron correlación negativa entre la absorción de hierro y los niveles de ferritina, pero no informaron los valores de FS en una población en la que, *a priori*, se los debe suponer elevados. En un ensayo sobre donantes voluntarios de sangre anémicos, aleatorizados en cuatro grupos para recibir tres preparados distintos de HFPM o SF, se observó que el ascenso de hemoglobina, ferremia, ST y ferritina intraeritrocitaria fue similar en todos los grupos, mientras que la FS mostró valores significativamente más elevados en el grupo con SF;<sup>10</sup> la incidencia de manifes-

FIGURA 3. Valores promedio de ferremia, saturación de transferrina y ferritina durante el período de estudio



Los niveles de las tres determinaciones fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HFPM al día 90: <sup>(a)</sup>p= 0,002; <sup>(b)</sup>p= 0,004; <sup>(c)</sup>p= 0,031.

taciones de intolerancia digestiva fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron SF que en los que recibieron HFPM. En otros dos estudios, Reddy et al. comunicaron que el HFPM era igualmente efectivo que el fumarato ferroso para el tratamiento de la ferropenia en mujeres anémicas y en embarazadas;<sup>9,12</sup> a estos estudios se les ha cuestionado como altamente improbable el hecho de que la mayoría de las mujeres hubiera alcanzado valores de hemoglobina tan elevados como 15 g/dl en no embarazadas y 13 g/dl en embarazadas.<sup>17</sup>

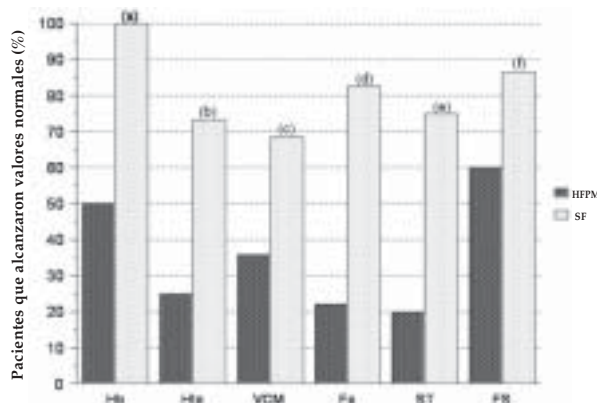
Otros autores han comunicado que las sales ferrosas son superiores al HFPM. Heinrich demostró que la absorción del HFPM era significativamente menor que la del ascorbato ferroso tanto en voluntarios anémicos como en no anémicos.<sup>26</sup> Estos resultados fueron posteriormente confirmados en un estudio similar por Nielsen et al., en el cual, además, no obtuvieron aumento de hemoglobina en ninguno de 9 pacientes anémicos luego de 4 semanas de tratamiento con HFPM; todos ellos respondieron posteriormente al tratamiento con SF.<sup>27</sup> Varios autores han informado que el tratamiento con HFPM no es efectivo para el tratamiento de la anemia ferropénica en adultos y en mujeres embarazadas,<sup>14-17,19,28</sup> e incluso se lo ha invocado como uno de los motivos que se deben tener en cuenta como causa de fallo terapéutico.<sup>14,15,17,19,28</sup>

Los estudios comparativos publicados sobre tratamiento en niños con ferropenia son escasos.

En un pequeño estudio aleatorizado, Schmidt et al. compararon un grupo de 12 niños tratados con HFPM con otro compuesto por 10 niños que recibieron SF.<sup>29</sup> El incremento de hemoglobina obtenido no mostró diferencia significativa entre ambos grupos, pero al observar que el ascenso en el grupo con SF (1,85 g/dl) casi duplicó al del grupo con HFPM (1,08 g/dl) no se puede descartar la posibilidad de que esta falta de significación haya sido, simplemente, producto del escaso número de casos analizados. El incremento de FS fue significativamente más alto en el grupo con SF que en el HFPM, y la tolerancia digestiva fue buena en ambos. Borbolla et al. aleatorizaron 30 niños con anemia ferropénica para recibir HFPM o SF a dosis de 3 mg/kg/día;<sup>11</sup> los resultados mostraron que el incremento obtenido en los valores de hemoglobina, hematócrito, ferremia, TS y FS fue de similar intensidad en ambos grupos, sin que se registraran reacciones adversas en ninguno de ellos. En su conclusión, fundamentada más en algunas referencias bibliográficas que en los resultados de su propio trabajo, los autores afirman que el HFPM debe ser el preparado de elección, a pesar de que en su estudio tanto la efectividad terapéutica como la falta de efectos adversos fueron iguales en ambos grupos. En otro estudio pediátrico, diseñado exclusivamente para analizar el grado de tolerancia y aceptación a HFPM y SF, Walter et al.<sup>8</sup> administraron hierro como suplemento a 73 niños sanos y evaluaron la tolerancia y aceptación a ambos preparados mediante una escala hedónica que otorgaba puntaje de 1-5 según las expresiones faciales, correspondiendo 1 punto a muy desagradable y 5 a muy agradable. El puntaje fue significativamente mayor para el HFPM (2,81) que para el SF (2,03) y la frecuencia de complicaciones digestivas fue similar para ambos grupos (3 niños con diarrea en cada uno).

Por el contrario, otros trabajos han informado que los resultados obtenidos con el SF son claramente superiores a los del HFPM. En el estudio con mayor número de casos publicado hasta la fecha, Arvas y Gur aleatorizaron 123 niños con anemia ferropénica para recibir SF o HFPM, y concluyeron que el grupo que recibió SF alcanzó valores significativamente mayores que el grupo con HFPM para todos los parámetros estudiados.<sup>13</sup> En un ensayo que comparó la eficacia del succinato de hierro con el HFPM en 100 niños con ferropenia, Haliotis y Papanastasiou observaron que la respuesta en los valores de hemoglobina, hematócrito, VCM, ferremia, ST y FS fue significativamente más precoz y de mayor intensidad en los niños que

FIGURA 4. Comparación del porcentaje de pacientes que alcanzaron valores normales en ambos grupos



Hb: Hemoglobina; Hto: Hematócrito; VCM: Volumen corpuscular medio; Fe: Ferremia; ST: Saturación de transferrina; FS: Ferritina sérica.

La diferencia entre ambos grupos fue significativa para Hb, Hto, VCM, Fe y ST: <sup>(a)</sup>p=0,000; <sup>(b)</sup>p=0,004; <sup>(c)</sup>p=0,050; <sup>(d)</sup>p=0,002; <sup>(e)</sup>p=0,006; <sup>(f)</sup>p=0,165.

habían recibido succinilato de hierro.<sup>30</sup> En un interesante estudio diseñado para evaluar los perfiles de seguridad, Kavakli et al. investigaron los efectos oxidativos del tratamiento con hierro oral en 72 niños con anemia ferropénica aleatorizados para recibir SF o HFPM, mediante la determinación de varios sustratos oxidables y enzimas antioxidantes.<sup>18</sup> Sus resultados mostraron que el ascenso de hemoglobina fue significativamente superior en el grupo con SF, mientras que no se observaron diferencias entre ambos grupos en lo relativo a actividad de los sistemas antioxidantes, el estado de los sustratos oxidables y la toxicidad clínica. Basados en estos resultados, los autores concluyen que el tratamiento de elección para la anemia ferropénica en niños es el SF, debido a que es más eficiente y no causa toxicidad.<sup>18</sup> También los estudios de Ozsoylu han informado sobre la superioridad del SF sobre el HFPM en la respuesta terapéutica obtenida en pacientes pediátricos.<sup>31,32</sup>

Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los ensayos clínicos realizados en niños con anemia ferropénica.<sup>13,18,30,31</sup> El estudio fue detenido debido a la clara diferencia que se observaba entre ambos grupos, a favor del SF. Esta medida produjo un desbalance entre los grupos (con más pacientes incluidos en el grupo SF que en el HFPM), pero los datos de ambas poblaciones fueron totalmente comparables. Durante todo el período de estudio se observó que los valores promedio fueron significativamente más altos en el grupo SF para cada una de las variables analizadas; también se puso de manifiesto una respuesta hemoglobínica más precoz, evidenciada por el hecho de que ya al día 30 de tratamiento la diferencia entre los grupos era significativa. La cantidad de niños que alcanzaron valores normales durante el período de estudio también fue significativamente mayor en el grupo SF, especialmente en lo relativo a hemoglobina, hematocrito, ferremia y ST.

En resumen, de los estudios en niños publicados hasta la fecha el único que demostró igual respuesta para ambos preparados fue el realizado por Borbolla et al. No tenemos una explicación clara para esta discordancia entre sus resultados y los de otros estudios, pero creemos que un factor importante por considerar es el tamaño de la muestra estudiada: en su estudio se incluyeron solamente 30 niños (15 en cada grupo), mientras que el total de pacientes estudiados en los otros trabajos,<sup>13,18</sup> incluido el actual, llega a 254 (139 con SF y 115 con HFPM). Por otra parte, en todos los estudios citados se han utilizado distintos preparados de HFPM y también se debe considerar la

posibilidad de que, además, presenten diferencias en su actividad biológica.

La mejor tolerancia y aceptación al tratamiento es otro argumento frecuentemente utilizado para justificar la indicación preferencial del HFPM sobre el SF. Sin embargo, al igual que en nuestro trabajo, en ninguno de los estudios pediátricos diseñados para comparar la eficacia de ambos preparados se pudieron encontrar diferencias significativas en la frecuencia de manifestaciones de intolerancia digestiva, ocurrencia de efectos adversos o grado de adhesión al tratamiento.<sup>11,13,18,29</sup> El interesante estudio de Walter et al., especialmente dirigido a evaluar el grado de aceptación de ambos preparados, demostró mejor aceptación al HFPM y similar frecuencia de efectos adversos digestivos.<sup>8</sup> En nuestra opinión, este estudio merece algunos reparos metodológicos. Primeramente, no queda claro con qué justificación se administró el hierro a dosis de tratamiento elevadas (5 mg/kg/día) a niños sanos no anémicos, cuando la dosis profiláctica universalmente aceptada es de 1 mg/kg/día.<sup>1,3,23,33</sup> En segundo lugar, no es la práctica habitual administrar esa dosis de hierro en una única toma diaria, ya que su tolerabilidad es dosis-dependiente.<sup>1,3,23,33</sup> Por último, el hecho de que las manifestaciones objetivas de intolerancia digestiva (diarrea, vómitos, constipación, etc.) se presentaran con frecuencia igualmente baja en ambos grupos no fue evaluado en su verdadera importancia.

La toxicidad oxidativa es un posible efecto adverso del tratamiento con hierro.<sup>34,35</sup> Sobre la base de argumentos teóricos, algunos autores han opinado que el uso del HFPM podría ser preferible al del SF por provocar menor generación de radicales libres,<sup>10,11</sup> pero los resultados de Kavakli et al., han demostrado, concluyentemente, que ambos preparados de hierro producen similar efecto sobre el sistema oxidativo.<sup>18</sup>

## CONCLUSIÓN

Ambos preparados produjeron incrementos de las variables evaluadas, pero el tratamiento con SF sigue siendo de elección sobre el HFPM debido a que:

- Produce incrementos más precoces y de mayor intensidad que el HFPM para todos los parámetros estudiados;
- Permite la normalización de valores en mayor cantidad de pacientes;
- Presenta similar tolerabilidad digestiva y grado de adhesión al tratamiento que el HFPM.

El uso de HFPM debe quedar limitado a aquellos casos en los cuales no se pueda administrar SF por distintas razones. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Comité Nacional de Hematología. Donato H, Rosso A, Buys C, et al. Anemia ferropénica. Normas de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99:162-167.
- Lanzkowsky P. En: Lanzkowsky P, eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Burlington: Elsevier 2005:31-46.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: Nathan DG, Orkin SA, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Filadelfia: Saunders; 1993. Págs. 413-450.
- Jacobs P, Wormald L, Gregory M. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. *S Afr Med J* 1979; 55:1065-1070.
- Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with foodstuffs and medicaments. *Drug Res* 1990; 40:754-759.
- Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects. Comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med* 1984; 15:367-377.
- 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.
- Walter T, Zacarías I, Yáñez CG. Tolerance and acceptability in infants of iron polymaltose complex. *Ars Medicinae* 2005; 9:428-431.
- Reddy PSN, Adsul BB, Gandewar K, Desai A. Mumfer (iron polymaltose complex) in the management of anemia in pregnancy-an Indian study. *J Indian Med Assoc* 2000; 98:343-346.
- Jacobs P, Wood L, Bird AR. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology* 2000; 5:77-83.
- Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox M, et al. Complejo polimaltosado férrico vs. sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67:63-67.
- Reddy PS, Adsul BB, Gandewar K, et al. Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs. iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia. *J Indian Med Assoc* 2001; 99:154-155.
- Arvas A, Gur E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr* 2000; 42:352-353.
- Mehta BC. Iron hydroxide polymaltose: iatrogenic cause of persistent iron deficiency anemia despite continuous iron therapy. *J Assoc Phys India* 2002; 50:279-280.
- Bichile SK, Kumar V. Persistent iron deficiency anemia. *J Assoc Phys India* 2002; 50:617-618.
- Bhatia RS. Iron deficiency anemia. *J Assoc Phys India* 2002; 50:861-862.
- Mehta BC. Ineffectiveness of iron polymaltose in treatment of iron deficiency anemia. *J Assoc Phys India* 2003; 51:419-42.
- Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, et al. Safety profiles of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21:403-410.
- Ruiz-Arguelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology* 2007; 12:255-256.
- Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 1979; 94:26-31.
- Dallman PR. Developmental changes in red blood cell production and function. En: Rudolph AM, ed. *Pediatrics*. Norwalk: Appleton and Lange; 1991. Págs. 1091-1095.
- Müller R, Geisser P. Iron pharmacokinetics after administration of ferric-hydroxide-polymaltose complex in rats. *Arzneimittelforschung* 1984; 34:1560-1569.
- Donato H, Rapetti C, Crisp R, Buys MC. Anemias carenciales. En: Donato H, Rapetti C, eds. *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires: Fundasap Ed; 2005. Págs. 39-86.
- Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontoura JB, et al. Tratamiento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimaltosado. Estudio multicentrico comparativo entre tratamiento ministrado com e sem alimentação concomitante. *Arq Bras Med (Supl)* 1992; 66:253-258.
- Kreuzer M, Kirchgessner M. Kinetics of Fe (III)-hydroxide-polymaltose supplied orally, intravenously and intramuscularly to rats as obtained by radiotracer techniques. *Trace Elements Med* 1991; 8:43-52.
- Heinrich HC. Intestinal iron absorption of <sup>59</sup>Fe from neutron activated commercial iron (III) citrate and iron (II) hydroxide polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung* 1987; 37:105-107.
- Nielsen P, Gubbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from ferric polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung* 1994; 44:743-748.
- Mehta BC. Iron (III) hydroxide polymaltose is ineffective in treatment of iron deficiency anemia. *Med Image* 2001; 25:36-37.
- Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, et al. Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e o ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico polimaltosado na deficiência orgânica de ferro. *F Med (Br)* 1985; 90:225-229.
- Haliotis FA, Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:320-325.
- Ozsoylu S, Ozbek N. Bioavailability of iron. *Exp Hematol* 1991; 19:1065-1068.
- Ozsoylu S. Treatment of iron deficiency anemia (letter). *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22:645-646.
- Donato H. Anemias: detección, tratamiento y profilaxis. En: Boggiano E, Bonadeo M, Breitman F, et al, eds. *Guías para la Supervisión de la Salud de Niños y Adolescentes*. Buenos Aires: Ediciones SAP; 2002. Págs. 257-262.
- McCord JM. Iron, free radicals, and oxidative injury. *Semin Hematol* 1998; 35: 5-12.
- Grau PW. Intravenous iron therapy. En: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, eds. *Disorders of Iron Homeostasis, Erythrocytes, Erythropoiesis*. Genova, Italia: Forum Service Editore; 2006. Págs. 420-435.