

## 4. Avances en el uso del hierro para la prevención y tratamiento de la anemia

### ADVANCES IN THE USE OF IRON FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ANEMIA

**Nerea Peláez Herrero**

Graduada en Farmacia por la Universidad de Granada.

#### RESUMEN

La anemia ferropénica es un trastorno muy común en el mundo caracterizado por una deficiencia en los niveles de hierro que desencadenan una producción deficiente en el recuento de eritrocitos.

Está causada principalmente por el aumento de los requerimientos de hierro, malabsorción, pérdidas de sangre y escasez de hierro en la dieta. En los países subdesarrollados y en vías de desarrollo, la causa principal que desencadena la anemia es la deficiente alimentación a la que está sometida esta población, ya que se trata de dietas pobres en micronutrientes indispensables para el buen funcionamiento del organismo. Sin embargo, en países ricos las causas de la anemia son totalmente distintas, generalmente son debidas a hemorragias o pérdida de sangre como la menstruación.

En la actualidad, la anemia constituye un problema de salud pública, pues puede llegar a afectar a un 40% de los niños a nivel mundial y por encima del 50% en el caso de mujeres embarazadas.

Esta revisión trata de ofrecer una visión general sobre la anemia, en especial la ferropénica, y el papel del hierro en la misma, haciendo hincapié en tres situaciones concretas: Embarazo, infancia y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que son especialmente vulnerables por las causas mencionadas.

Asimismo, se discutirá acerca de los diferentes preparados de hierro que han sido utilizados hasta ahora y los desarrollados recientemente, comparando los administrados por vía oral con los administrados por vía intravenosa. Destacando de forma clara sus principales ventajas, pero, al mismo tiempo, destacando sus efectos adversos, que en muchos casos provocan el abandono del tratamiento.

El tratamiento de elección o de primera línea de la anemia ferropénica se realizará con el sulfato ferroso, ya que es ba-

rato, presenta buena absorción y repone bastante bien los niveles de hierro en el paciente, incrementando los valores de hemoglobina, ferritina y saturación de hierro, pero presenta baja tolerabilidad con numerosos efectos secundarios de tipo gastrointestinal. En caso de no ser tolerado por el paciente, se sustituirá por otro preparado.

La utilización de preparados orales o intravenosos va a depender de la gravedad de la anemia, así como de la necesidad que tengamos de reponer de forma muy rápida los niveles fisiológicos normales.

Los destinados a la vía oral tienen la ventaja de ser de fácil administración y más económicos, pero presentan una baja tolerancia gastrointestinal y bajo cumplimiento terapéutico. Además, no requieren para su administración ningún ambiente hospitalario, sino que se pueden administrar en la propia casa del paciente.

Los compuestos intravenosos, a pesar de requerir un ambiente hospitalario y por tanto ser menos aceptados por la población, ofrecen una rápida reposición de las reservas de hierro y mayor seguridad, y, por supuesto, no presentan efectos secundarios a nivel gastrointestinal.

Finalmente, se valorará cuál de estos tratamientos será más adecuado emplear en función de la particularidad de cada individuo y de sus reservas naturales de hierro que posea el paciente en esos momentos.

En aquellos que padecen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) resultará más beneficioso la administración de hierro intravenoso con objeto de no empeorar los signos y síntomas de la patología.

En niños, para lograr una mayor aceptación será más conveniente la terapia con hierro oral y, en embarazadas parece ser mejor el tratamiento con hierro intravenoso, pero esto deberá ser estudiado con detenimiento tanto por la paciente como por el facultativo.

Las preparaciones de hierro oral que vamos a analizar principalmente, son: Lactoferrina, maltol férrico y ascorbato ferroso, como preparaciones de hierro oral. Como preparaciones de hierro intravenoso tendremos el hierro dextrano de bajo peso molecular, el hierro sacarosa y la carboximaltosa férrica.

En resumen, podemos concluir diciendo que hoy en día hay una gran variabilidad de preparaciones farmacéuticas para combatir los procesos anémicos y disminuir los efectos secundarios indeseables gastrointestinales.

**Palabras clave:** Anemia ferropénica, hierro, embarazo, infancia, enfermedad inflamatoria intestinal.

#### ABSTRACT

*Iron deficiency anemia is a very common disorder in the world characterized by a deficiency in iron levels that trigger poor production in the red blood cell count.*

*It is mainly caused by increased iron requirements, malabsorption, blood loss and shortage of iron in the diet. In underdeveloped and developing countries, the main cause that triggers anemia is the deficient diet to which this population is subjected, since these are diets poor in micronutrients essential for the proper functioning of the body. However, in rich countries the causes of anemia are totally different, usually due to bleeding or blood loss such as menstruation.*

*Currently, anemia is a public health problem, affecting 40% of children worldwide and over 50% in the case of pregnant women.*

*This review aims to provide an overview of anaemia, especially iron deficiency, and the role of iron in it, highlighting three specific situations: pregnancy, childhood and inflammatory bowel disease (IBD), which are particularly vulnerable due to the aforementioned causes.*

*Likewise, it will be discussed about the different iron preparations that have been used so far and those developed recently, comparing those administered orally with those administered intravenously. Clearly highlighting its main advantages, but, at the same time, highlighting its adverse effects, which in many cases cause the abandonment of treatment.*

*The treatment of choice or first line of iron deficiency anemia will be performed with ferrous sulfate, since it is cheap, has good absorption and replenishes iron levels in the patient quite well, increasing the values of hemoglobin, ferritin and iron saturation, but it has low tolerability with numerous gastrointestinal side effects. If it is not tolerated by the patient, it will be replaced by another preparation.*

*The use of oral or intravenous preparations will depend on the severity of anemia, as well as the need we have to replace normal physiological levels very quickly.*

*Those intended for the oral route have the advantage of being easy to administer and more economical, but have a low gastrointestinal tolerance and low therapeutic compliance. In addition, they do not require any hospital environment for their administration, but can be administered in the patient's own home.*

*Intravenous compounds, despite requiring a hospital environment and therefore being less accepted by the population, offer a rapid replenishment of iron stores and greater safety, and, of course, do not present side effects at the gastrointestinal level.*

*Finally, it will be assessed which of these treatments will be more appropriate to use depending on the particularity of each individual and their natural iron reserves that the patient possesses at that time.*

*In those suffering from inflammatory bowel disease (IBD), the administration of intravenous iron will be more beneficial in order not to worsen the signs and symptoms of the pathology.*

*In children, to achieve greater acceptance, oral iron therapy will be more convenient and, in pregnant women, intravenous iron treatment seems to be better, but this should be studied carefully by both the patient and the physician.*

*The oral iron preparations that we are going to analyze mainly are: Lactoferrin, ferric maltol and ferrous ascorbate, as oral iron preparations. As intravenous iron preparations we will have low molecular weight iron dextran, sucrose iron and ferric carboxymaltose.*

*In summary, we can conclude by saying that today there is a great variability of pharmaceutical preparations to combat anemic processes and reduce undesirable gastrointestinal side effects.*

**Keywords:** *Iron deficiency anemia, iron, pregnancy, childhood, inflammatory bowel disease.*

## INTRODUCCIÓN

En este trabajo de revisión bibliográfica, se van a tratar los últimos avances sobre el uso del hierro en la prevención y tratamiento de la anemia. Concretamente nos centraremos en la anemia por deficiencia de hierro, y especialmente en embarazadas, niños menores de 5 años y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Para ello, se empezará hablando de la anemia en términos generales, y poco a poco se irá profundizando en los temas a tratar.

Según la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), la anemia o deficiencia de hierro es una alteración hematológica que se manifiesta por un número más bajo de lo normal de glóbulos rojos, y como consecuencia se produce una reducción en el aporte de O<sub>2</sub> que va a provocar un aporte insuficiente de esta molécula para satisfacer las demandas fisiológicas normales. (1). También podemos afirmar que hay anemia cuando la concentración de Hemoglobina está por debajo de 12 g/dL en mujeres y por debajo de 13 g/dL en varones. (1)

Los valores de Hemoglobina según los distintos tramos de edad, los veremos más adelante.

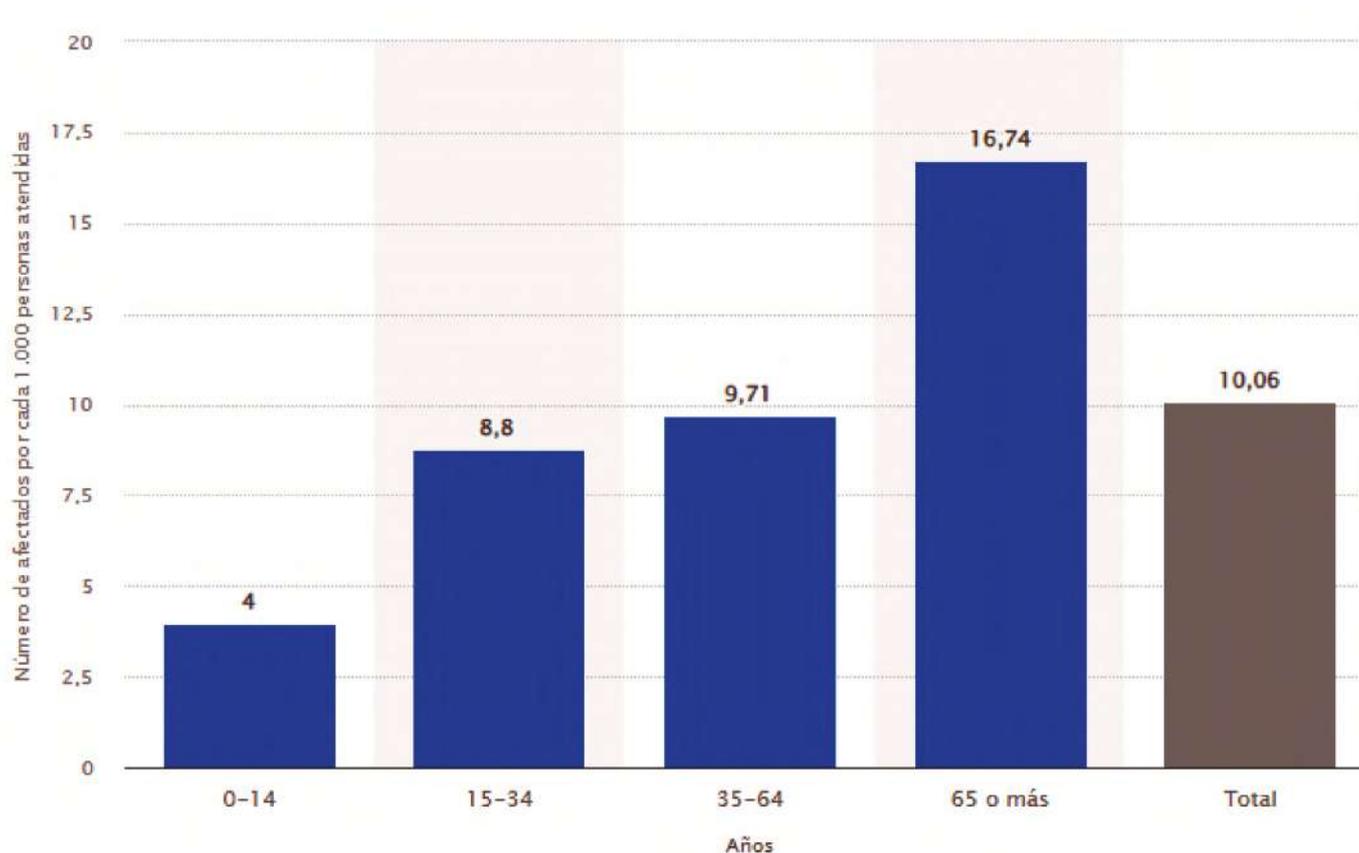
No obstante, el proceso de formación de glóbulos rojos (eritropoyesis) va a mantener su funcionamiento normal hasta que los niveles de hierro no sean lo bastante bajos, por lo que la anemia se consideraría el resultado final del mismo. (2,3)

La anemia es un verdadero problema de Salud Pública. Se estima que el 24% de la población mundial tienen algún tipo de anemia, siendo la más frecuente la anemia por deficiencia de hierro y suele presentarse en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas. Así, se estima que el 40% de los niños menores de 5 años tienen anemia y en torno a un 54% de las mujeres embarazadas. (4)

Cuando los porcentajes superan claramente el 40% se considera que la patología se ha convertido en un problema de Salud Pública.

Actualmente parece ser que se ha reducido el porcentaje global de personas con anemia. Así en 2010 el 32% de la población mundial tenía anemia, sin embargo, en la actualidad este porcentaje se ha reducido un 8%, bajando, así al 24%. (4)

Tabla 1. Número de afectados por anemia ferropénica en España. STATISTA (5).



En el caso de niños menores de 5 años, en 19 años, que abarcan desde el año 2000 al año 2019 la tasa de anemia ha descendido 8 puntos porcentuales, pasando del 48% al 40%, pero con la paradoja de que dicha tasa no ha variado casi nada desde 2015, quedándose prácticamente estabilizada. (4)

Según datos del *Banco Mundial* (BM), el 31% de las mujeres en edad fértil, es decir, entre 15-49 años, presentaban anemia. Sin embargo, en el año 2013 este porcentaje se había reducido en dos puntos porcentuales, pasando así al 29%. Pero desde este año hasta el 2019 el porcentaje ha crecido en un punto porcentual, siendo del orden del 30%. (4)

Con respecto a los datos en España, podemos decir que, en niños menores de 5 años, la tasa de anemia era en el año 2000 de un 12%, sin embargo 19 años después se ha producido un incremento de 3 puntos porcentuales, pasando de esta forma a un 15%. Se estima que en mujeres embarazadas la tasa podría ser mucho más elevada, en torno al 54% lo que constituiría un verdadero problema de Salud Pública. (4)

Podemos diferenciar distintos tipos de anemias, entre ellas, tendremos:

- **Anemia microcítica:** Es un tipo de anemia en la que el eritrocito es más pequeño de lo normal, es decir, el volumen corpuscular medio (volumen de un glóbulo rojo) (VCM) está por debajo de los 80 fL (femtolitros). Esta puede estar provocada por la anemia ferropénica, por la anemia por enfermedad crónica, anemias sideroblásticas y hemoglobinopatías. (3)

- **Anemia normocítica:** Está definida por un volumen corpuscular medio comprendido entre 80- 95 fL, es decir, el tamaño del eritrocito es normal. Su principal causa es la pérdida de sangre, generalmente provocada por hemorragias. (3)

- **Anemia macrocítica:** Definida por un volumen corpuscular medio superior a 95 fL. (3)

- **Anemia por deficiencia de hierro:** Caracterizada por un volumen corpuscular medio bajo, niveles de ferritina sérica bajos, capacidad total de fijación del hierro en suero elevada, saturación de transferrina baja, hierro sérico bajo y recuento de reticulocitos bajo. (3)

- **Talasemias:** Se trata de un grupo de anemias hereditarias en las cuales se observa una producción errónea de una o más de las subunidades de globina que componen la hemoglobina. A su vez, dependiendo de la cadena de globina que no se ha sintetizado correctamente, estas se dividen en alfa y beta talasemias. Como consecuencia de ello se produce un exceso de hierro, anemia hemolítica crónica y una eritropoyesis ineficaz. (6, 7)

- **Anemia por enfermedad crónica:** Es un trastorno de origen inmunitario, muy frecuente en pacientes hospitalizados, caracterizado por una hipoferremia (deficiencia anormal de hierro en sangre), limitación de hierro en el eritron y captación del mismo por los macrófagos y células dendríticas del sistema reticuloendotelial. En pacientes con anemia por enfermedad crónica "clásica" hay un aumento de los niveles de ferritina, al contrario

Tabla 2. Valores para el diagnóstico de anemia microcítica. (9)

Parámetro	Anemia ferropénica	Talasemia menor	Anemia de los trastornos crónicos
Hemoglobina	↓	↓	↓
VCM	↓	↓	Normal o ↓
RDW (índice de distribución eritrocitaria)	↑	Normal o ↑	Normal o ↑
Ferritina	↓	Normal o ↑	↑ o normal
Transferrina	↑	Normal	↓ o normal
Índice de saturación de la transferrina	↓	Normal	Normal o ↓
Receptor soluble de la transferrina	↑↑	↑	Normal o ↓

de lo que ocurre con la concentración y saturación de transferrina, que están disminuidas. (8)

- *Anemia hemolítica*: Tipo de anemia caracterizada por aumento en el recambio de los eritrocitos consecuencia de que los eritrocitos duran menos tiempo, es decir, se destruyen antes de lo normal. (3)
- *Anemia por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico*: Una carencia de ambos es la principal causa de anemia megaloblástica. (3)

### 2.1. Anemia por deficiencia de hierro

En la anemia ferropénica se produce una perturbación entre el hierro que se ingiere, las reservas existentes en el organismo y la pérdida de hierro que se produce. Como consecuencia de la perturbación de este equilibrio se va a generar un deficiente número de glóbulos rojos.

Principalmente está causada por pérdidas de sangre, que puede ser crónica como en el caso de infección por *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus* (anquilostomas) o por la menstruación; por un incremento de las necesidades de hierro en condiciones fisiológicas o no fisiológicas, como ocurre en el embarazo y periodo perinatal; en casos de malaria, y por supuesto, por falta de hierro en la dieta o bien debido a un síndrome de malabsorción como es el caso de la enfermedad celíaca o enfermedad inflamatoria intestinal. (10)

Según Jonker et al. (2017) (11), deberíamos considerar a la anemia ferropénica como un síndrome y no como una enfermedad. Asimismo, afirman que para padecer anemia no es una condición necesaria el hecho de que exista una deficiencia de hierro en el organismo, pues se han dado multitud de casos que aun teniendo las reservas de hierro normales se han producido estados anémicos de más o menos gravedad.

De forma general, la principal causa de anemia en los países desarrollados suele ser una pérdida crónica de sangre, probablemente del tracto gastrointestinal o del útero.

Mientras que en los países en vías de desarrollo o subdesarrollados la principal causa de anemia es una dieta pobre e inadecuada en micronutrientes esenciales para el buen funcionamiento del organismo.

Sin embargo, la anemia puede estar ocasionada por muchas causas o factores que la desencadenen como puede ser VIH; malaria y anquilostomiasis anteriormente mencionadas; anemia de células falciformes, alfa-talasemia; algunos fármacos como antibióticos y antirretrovirales y trastornos genéticos como puede ser la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (11, 3)

La anemia ferropénica se caracteriza por una serie de síntomas, representados en la tabla 3, entre los cuales se pueden citar: La fatiga; disminución de la tolerancia al ejercicio; palidez de piel, uñas, y conjuntiva; desmayos; taquicardia y disnea (dificultad para respirar) como consecuencia del descenso de la cantidad de O<sub>2</sub> e hipoxia periférica; angina de pecho; disnea en reposo; soplo cardíaco sistólico, especialmente en situaciones donde hay una mayor deficiencia de hierro e incluso desordenes en el sistema inmune innato y de tipo adaptativo. (8, 12, 13)

La hipoxia producida y mencionada anteriormente, se achaca, a nivel intestinal, a malabsorción, dolor abdominal, náuseas, anorexia y trastornos de la motilidad. A nivel

Tabla 3. Síntomas de la anemia ferropénica. (14)

Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, letargo, vértigo, síncope, disfunción cognitiva y depresión.
Sistema Cardiovascular	Palpitaciones, taquicardia, hipotensión, angina, isquemia, signos electrocardiográficos y fallo cardíaco.
Sistema Respiratorio	Dificultad para respirar.
Piel	Palidez, alopecia, intolerancia al frío.
Síntomas Gastrointestinales	Anorexia, náuseas, Alteraciones de la motilidad, estomatitis angular (manchas rojas e inflamadas en la comisura de la boca), glositis (síndrome de Plummer-Vinson)
Sistema Inmune	Desordenes en el sistema inmune innato y adaptativo
Síntomas urogenitales	Disminución de la libido, desordenes menstruales
Síntomas Generales	Disminución de la calidad de vida, actividad física más baja.

central, también se genera vértigo y cefaleas, entre otros. (8, 12, 13)

Aparte de los síntomas hematológicos, existen otros síntomas denominados no hematológicos. Entre ellos, podemos citar a los siguientes: Trastornos en el funcionamiento de la hormona tiroidea, de las catecolaminas, pérdida de la libido y mayor riesgo de infección. Asimismo, se pueden mencionar una serie de síntomas en los cuales desemboca la deficiencia de hierro sin necesidad de que se manifieste anemia. Estos son: Fatiga que se presenta de forma crónica, "síndrome de piernas inquietas" o una debilitación cognitiva, que en algunos casos puede ser significativamente importante. (8, 13)

Considerando que en esta investigación se va a tratar fundamentalmente la anemia por deficiencia de hierro, es conveniente profundizar sobre dicho factor.

### 2.2. Diagnóstico de la anemia ferropénica

Para un buen diagnóstico de anemia, vamos a seguir los siguientes pasos:

- 2.2.1. Anamnesis. En esta entrevista se le preguntará al paciente sobre su alimentación para conocer si toma alimentos ricos en hierro, sobre sus antecedentes familiares, si ha tenido patología perinatal, si hay pérdida de sangre, que se manifiesta por heces oscuras o por hematuria, etc, si tiene trastornos gastrointestinales. Es también importante preguntarle al paciente por su procedencia geográfica. (15)
- 2.2.2. En el examen físico se observará la palidez de las mucosas, leve esplenomegalia, etc... (15)
- 2.2.3. En los estudios de laboratorio se realizará un hemograma completo y pruebas que nos evalúen el estado de hierro, como pueden ser: ferritina (debe de estar disminuida), capacidad total de saturación del hierro (CTSH), que

Tabla 4. Valores normales de volumen corpuscular medio en infancia y adolescencia. (15)

Edad	VCM (fL)
Nacimiento	108 (98)
1 mes	104 (85)
2 meses	96 (77)
3 meses	91 (74)
6 meses-2 años	78 (70)
2-6 años	81 (75)
6-12 años	86 (77)
12-18 años	88 (78)

Tabla 5. Valores normales de pruebas de laboratorio. (15)

Edad	Ferremia* (µg/L)	Saturación de transferrina* (%)	Ferritina sérica (ng/mL)
6 meses a 2 años	-	-	<10
2 a 4 años	<60	<12	<10
5 a 10 años	<60	<14	<10
11 a 14 años	<60	<16	<10
>15 años	<60	<16	<12

debe de estar elevada, porcentaje de saturación de la transferrina (debe de estar disminuida), protoporfirina libre eritrocitaria (que debe estar aumentada), receptores solubles de transferrina (que deben estar elevados), ferritina sérica (por debajo de los valores normales y hemosiderina en médula ósea, que puede estar elevada o disminuida. (15)

- 2.2.4. Prueba terapéutica, que consiste en administrar FeSO<sub>4</sub> y observar sus efectos. Si al mes de tratamiento con FeSO<sub>4</sub> se produce un aumento de la Hb, en torno a un gr o más por dL, se dice que la prueba es positiva, y, por tanto, el paciente presenta anemia. (15)

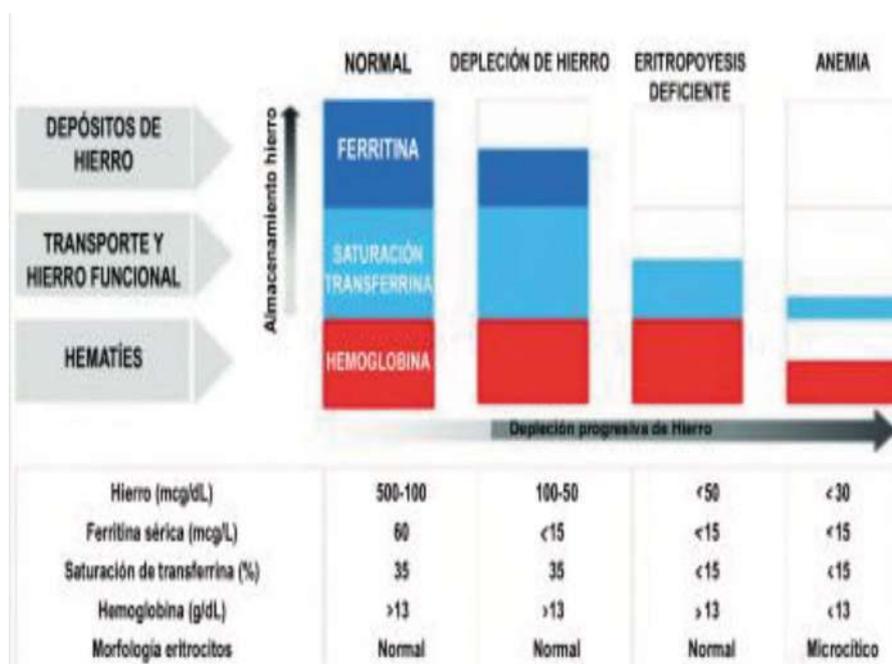


Figura 1. Biomarcadores para el diagnóstico de anemia ferropénica. (16)

Los cuatro apartados anteriores son fundamentales para un buen diagnóstico de anemia. Sin embargo, en la práctica clínica podemos simplificar algunas pruebas de laboratorio.

Tanto en la deficiencia de hierro, como en la anemia ferropénica se observan alteraciones en los valores de la concentración de hemoglobina (Hb), la concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC), saturación de transferrina, volumen corpuscular medio (VCM), protoporfirina zinc (que se ve menos afectada por la inflamación), concentración de hemoglobina reticulocitaria, capacidad de fijación del hierro, concentración de receptores de transferrina en suero (TfR1) (la cual se ve aumentada ante la carencia de hierro), y concentración de ferritina sérica que es baja durante la deficiencia de hierro. (17, 18, 11)

Para realizar un buen diagnóstico de anemia debemos realizar un recuento de reticulocitos, conocer la concentración de ferritina sérica, y saturación de transferrina. Con la intención de ver el funcionamiento de la médula ósea, también es posible realizar un frotis de esta. Sin embargo, se trata de un método muy invasivo y que nos puede producir graves consecuencias. Luego para el caso del diagnóstico de anemia no suele emplearse. (17, 19, 18)

Los valores de la concentración de Hb, no son lo suficientemente sensibles ni poseen la suficiente especificidad como para aceptarlos ciegamente, sin embargo y a pesar de ello, nos pueden servir como medida para comprobar la evolución del paciente al tratamiento de la anemia. No obstante,

para conocer bien cuál es el estado del hierro utilizaremos parámetros como la ferritina sérica (SF), el receptor de transferrina en suero (TfR1), y la hemoglobina reticulocitaria (CHR). La ventaja que presentan estos dos últimos valores, es que la inflamación, ni la malignidad, ni incluso la anemia por enfermedad crónica van a influir directamente sobre estos parámetros, y se utilizan preferentemente como biomarcadores del estado del hierro. (17, 19, 18)

La concentración de ferritina sérica es un parámetro sensible que sirve para evaluar las reservas de hierro en sujetos sanos. Tiene el inconveniente de que se trata de un reactante de fase aguda, y de ahí que sus valores puedan verse incrementados en caso de que los pacientes presenten inflamación crónica, infección, tumor o enfermedad hepática. (17, 19, 18)

Cuando hay un proceso inflamatorio, lo que suele hacerse para evitar estos datos falseados es medir también la Proteína C reactiva, de tal forma que si esta está elevada sabremos que hay un proceso inflamatorio que nos está interfiriendo en los valores de la ferritina. (17, 19, 18)

### 2.3. El hierro

Se trata de un elemento imprescindible para el organismo, pues interviene en multitud de funciones fisiológicas de vital importancia, así podemos citar: La generación de eritrocitos, la síntesis de hemoglobina, y por medio de

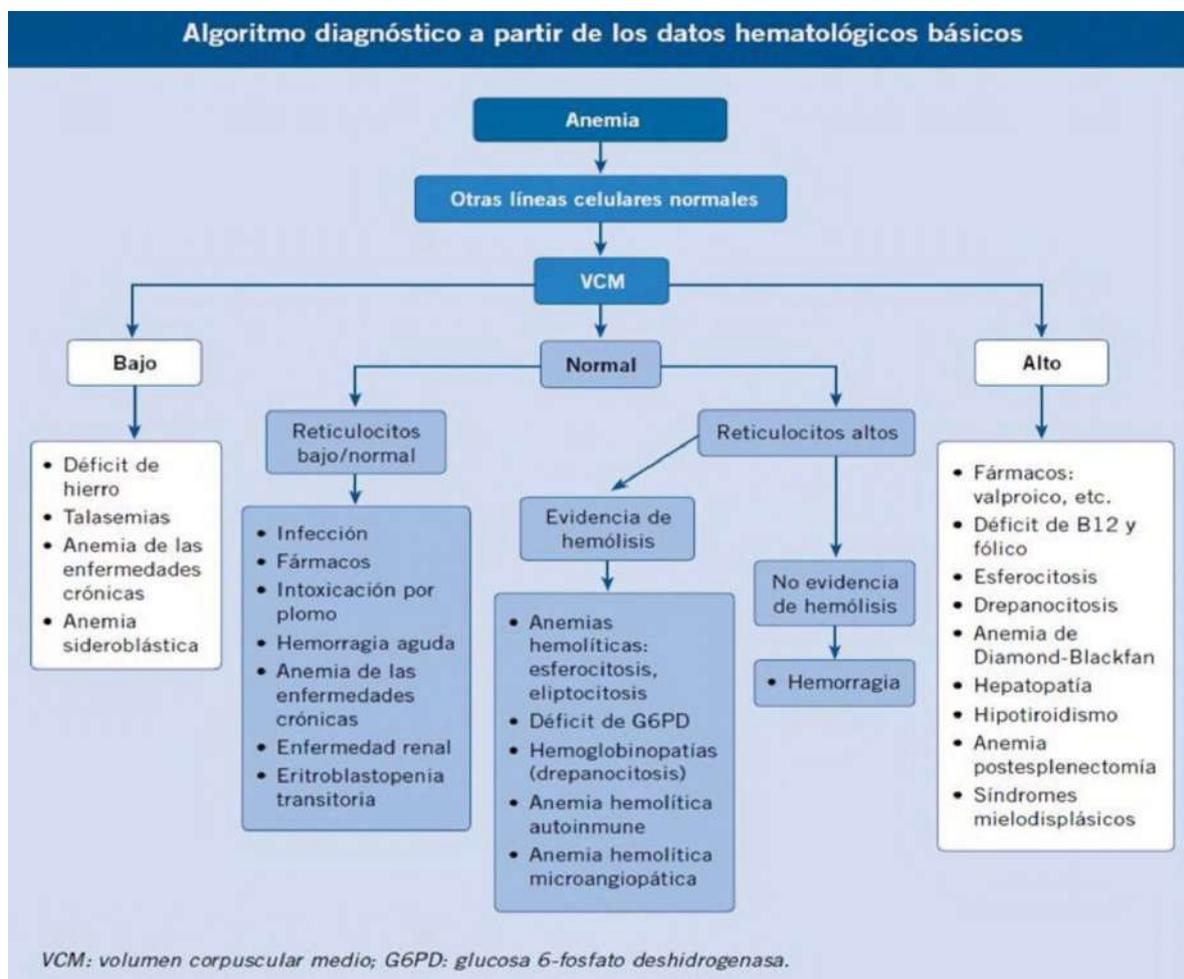


Figura 2. Se muestra un esquema del algoritmo para el diagnóstico de la anemia, a partir de los datos de laboratorio. (27)

esta, el transporte de oxígeno, síntesis de DNA a través de la ribonucleótido reductasa y reparación del mismo. Forma parte de la mioglobina (proteína semejante a la hemoglobina, pero formada por una sola cadena polipeptídica), encargada de transportar el oxígeno en los músculos, además el hierro, interviene en el intercambio gaseoso y función cardiopulmonar, y en la respiración celular mediante proteínas de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. Es fundamental para el desarrollo del cerebro y neurotransmisión, crecimiento y diferenciación celular, para determinados procesos enzimáticos y para el sistema inmunitario. (2, 20, 19, 18, 11, 12)

Igualmente, el hierro es un micronutriente imprescindible para el desarrollo de microorganismos patógenos, de tal forma que actúan quitando hierro del huésped. Algunas bacterias y hongos lo hacen a través de la secreción de sideróforos, que lo que hacen es formar complejos con el  $\text{Fe}^{3+}$ , que a través de un transporte activo pasan a la célula, para posteriormente reducir el  $\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$ . (11)

El organismo reacciona ante tal situación liberando una proteína llamada siderocalina que es capaz de unirse a los sitios donde se une el Fe en los sideróforos, para que de esta forma los microorganismos patógenos no puedan secuestrarle el hierro. (11)

Cuando hay procesos infecciosos, el organismo, también se defiende creando como una especie de estado de deficiencia funcional del Fe o hipoferremia, de esta forma los microorganismos patógenos no encuentran el hierro necesario para su desarrollo. Este mecanismo está mediado por la hepcidina, que es capaz de unirse a la ferroportina que está presente en los macrófagos, trofoblastos placentarios, células del sistema nervioso central (SNC) y enterocitos, impidiendo el paso del hierro a la circulación, como se explicará posteriormente. (11)

El hierro (Fe) pertenece a los metales de transición, con un número atómico de 26, es fundamental para el desarrollo del ser humano. Su configuración electrónica es:  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^6$ , lo que hace que el hierro se pueda encontrar en la naturaleza de forma de ion ferroso  $\text{Fe}^{2+}$  y de ion férrico  $\text{Fe}^{3+}$ .

El hierro en estado férrico es estable, pero presenta una baja solubilidad en agua, por ello, para aumentar dicha solubilidad el  $\text{Fe}^{3+}$  se une a la transferrina. Sin embargo, cuando hay un exceso de  $\text{Fe}^{3+}$  se forman lo que se conoce con el nombre de especies reactivas del oxígeno (ERO) a través de la reacción de Fenton:

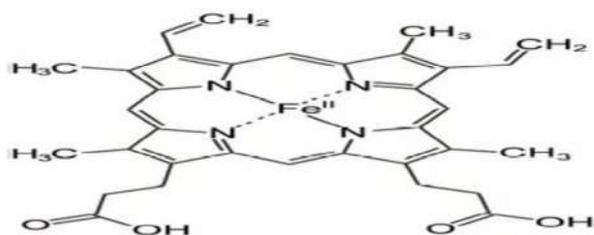
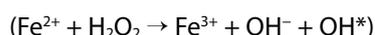


Figura 3. Estructura de grupo hemo. (22).

Estas especies reactivas son muy perjudiciales para órganos vitales como como el hígado, corazón, páncreas, entre otros. Mientras que el ion ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) es muy reactivo y soluble en agua. (20, 21)

La cantidad de hierro que se puede encontrar en el organismo humano puede oscilar entre 3000-5000 mg. De estos, la proteína transferrina es capaz de aportar alrededor de entre 0,025-0,030 g/día, mientras que la ferritina es capaz de suministra hasta 5 mg/día. (20, 13, 21)

En cuanto a las pérdidas diarias de hierro, están en torno a dos mg/día y se producen como consecuencia del desprendimiento de células epiteliales que componen la mucosa intestinal, también de tracto biliar y urinario, piel, y, sobre todo, en mujeres a través de la pérdida de sangre procedente de la menstruación. (20, 13, 21)

En el organismo humano, el hierro aparece de dos maneras diferentes: El hierro que siendo transportado por la transferrina aparece circulando por la sangre y que es el encargado de formar la Hb, y el hierro que es capaz de almacenarse, y que, por tanto, va unido a proteínas como la hemosiderina y la ferritina. Como el organismo es incapaz de excretar el hierro, sus niveles van a estar regulados por la hepcidina y ferroportina. (20, 13, 21), las cuales se explicarán detalladamente más adelante.

El hierro procedente de la dieta se puede presentar de dos formas:

- Forma hemo, procedente de la hemoglobina y digestión mecánica y enzimática de la mioglobina. Este hierro hemo tiene su procedencia de la carne ya sea de aves de corral, como de otros animales, o bien del pescado. Este hierro en forma hemo, tiene la particularidad de que su absorción es muy buena.
- Forma no hemo procede de alimentos vegetales y plantas. El hierro de la forma no hemo tiene dificultades a la hora de absorberse, ya que ésta depende de una serie de factores. Entre los factores que favorecen la absorción del hierro no hemo, podemos citar: la cantidad HCl gástrico, la presencia de ácido ascórbico y citrato. Sin embargo, hay factores que disminuyen la absorción del hierro no hemo como son: los fitatos, los polifenoles (sobre todo en verduras), el ácido oxálico, los taninos, el té, el café, el  $\text{Ca}^{2+}$  y medicamentos que son inhibidores de la bomba de protones, como puede ser el omeprazol o el esomeprazol.

El lugar anatómico en donde se va a producir la máxima absorción del hierro va a ser en el duodeno, aunque también se produce absorción del hierro en el íleon proximal, pero en mucha menos cantidad. Podemos considerar que alrededor del ochenta por ciento del hierro que consumimos se elimina en las heces. (8, 12, 13).

El grupo hemo formado por 4 anillos pirrólicos unidos por un enlace metileno ( $=\text{CH}_2$ ) con un átomo de  $\text{Fe}^{2+}$  en el centro. El tetrapirrol recibe el nombre de porfirina. La molécula, también presenta dos grupos ácido carboxílicos ( $\text{COOH}$ ).

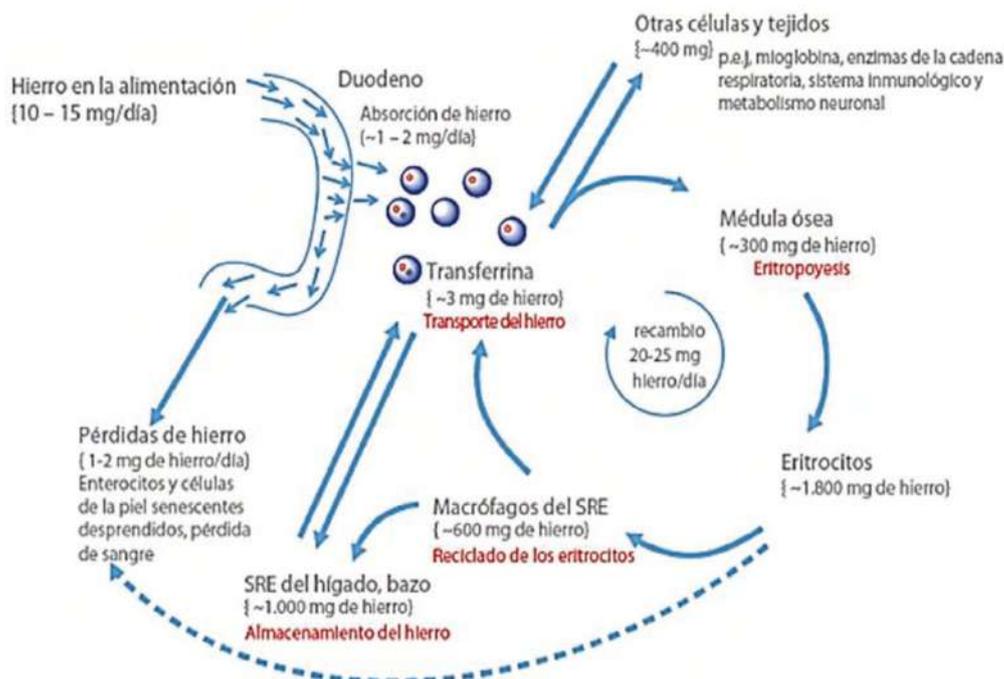


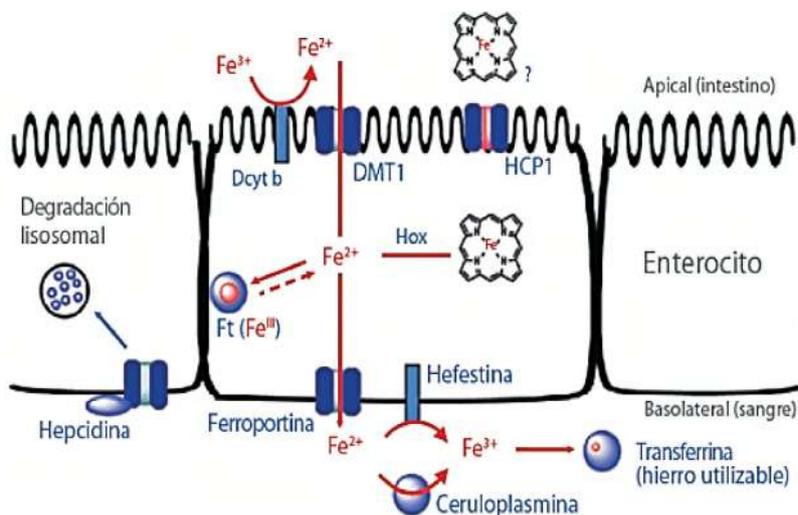
Figura 4. Recambio del hierro en el organismo. (23)

### 2.3.1. Absorción del hierro

Como hemos dicho anteriormente, el hierro es absorbido por medio de los enterocitos, fundamentalmente en el duodeno. (12,21). La forma de absorción del hierro va a realizarse de manera distinta según se trate de hierro no hemo o de hierro hemo.

- En el caso del hierro no hemo. En esta situación el hierro se encuentra en estado férrico  $Fe^{3+}$ . Este  $Fe^{3+}$ , como hemos dicho anteriormente es insoluble en agua, y por tanto, no tiene capacidad de absorberse, para que se produzca su absorción el hierro férrico deberá reducirse a hierro ferroso.

Esta reducción va a ser llevada a cabo por la enzima reductasa férrica del citocromo b duodenal (DCYTb). En este proceso, también interviene otras enzimas reductoras o agentes reductores como pueden ser el ácido ascórbico, anteriormente citado. (20,19,12). A continuación, el ion  $Fe^{2+}$ , que ya si es absorbible va a ser captado, por el transportador de metales divalentes-1 (DMT-1) y lo va a transportar a la membrana de los enterocitos, para, posteriormente introducirlo en el interior de la célula. (20,19,12). A partir de ahora, el hierro ferroso tiene dos opciones, una que se produzca su almacenamiento junto con la ferritina y la otra posibilidad es que pueda dirigirse hacia la circulación sanguínea, para ello, nece-



Dcyt b: citocromo b duodenal

DMT1: transportador de metales divalentes 1

HCP1: proteína transportadora de hemo 1

Hox: hemo oxigenasa

Ft: ferritina

Figura 5. Mecanismo de absorción del hierro hemo y no hemo. (23)

sita a la ferroportina. Además, necesita, que el hierro se oxide pasando a hierro férrico (Fe<sup>3+</sup>). Esto se consigue mediante enzimas como son la ferroxidasa, ceruloplasmina o su homóloga de membrana, la hefaestina. A continuación, este hierro férrico (Fe<sup>3+</sup>), se une a la transferrina y es transportado por todo el organismo. Cabe destacar, en relación con la transferrina sérica que, en sujetos sanos, un tercio de ella está saturada de hierro y, que la restante actúa como solución Buffer o solución amortiguadora con la finalidad de impedir que el hierro no unido a la transferrina (NTBI) se acumule en el organismo. (20,19,12)

- En cuanto al hierro hemo (ver figura 5), este, para su absorción, se va a llevar a cabo, a través de la proteína transportadora del hemo (HCP1), para, posteriormente trasladarlo al enterocito. Y una vez aquí, el hierro será liberado al plasma gracias al exportador de hemo (FLVCR1) o bien se convertirá en Fe<sup>2+</sup> por acción de la hemo oxidasa, el cual se liberará al plasma por medio del receptor de la ferroportina. (12)

### 2.3.2. Homeostasis y metabolismo del hierro

La cantidad de hierro en nuestro organismo se encuentra regulado, principalmente, por tres fenómenos como son la absorción intestinal, la reutilización y por la cantidad del mismo procedente de la alimentación. Podemos decir, que existen dos tipos de regulación del hierro, una regulación a nivel sistémico y otra regulación a nivel celular. (2, 20, 12, 13, 21)

La hepcidina es un polipéptido que se va a encargar de regular de manera eficiente la homeostasis sistémica del hierro, que se trata de un péptido formado por 25 aminoácidos. En realidad, es una hormona peptídica, que es secretada por los hepatocitos, y que, además, su acción está controlada o regulada por la ferroportina. (2, 20, 12, 13, 21)

La proteína ferroportina que está presente en todos los mamíferos es la única proteína exportadora y que además tie-

ne la capacidad de contener hierro almacenado, ya sea el hierro procedente de la dieta o bien el hierro procedente de su reciclaje, y además, se encarga de transportar dicho hierro por toda la circulación sanguínea. (2, 20, 12, 13, 21)

La hepcidina es capaz de unirse a la ferroportina y como consecuencia de esta unión se favorece su internalización y degradación, o endocitosis, en los lisosomas de enterocitos, macrófagos y hepatocitos. (2, 20, 11, 12, 21)

Esto da lugar a un impedimento en la salida de hierro de los macrófagos, y enterocitos duodenales al torrente circulatorio. Esto va a provocar que se produzca un aumento considerable de la cantidad de hierro en los tejidos, y al mismo tiempo, se va a producir una reducción significativa de los niveles de hierro en sangre. (2, 20, 11, 12, 21)

Por tanto, la circulación del hierro en la circulación sistémica está modulada negativamente por la hepcidina. (2, 20, 11, 12, 21)

Todo ello justifica el hecho de que dicha hormona se encuentre elevada en procesos inflamatorios, y por tanto se produzca un exceso de hierro en el torrente circulatorio; y sin embargo se encuentre disminuida en casos de hipoxia, pérdida de sangre, aumento de eritropoyesis y deficiencia de hierro. (2, 20, 11, 12, 21)

La hepcidina es codificada por el gen HAMP, y cuya expresión depende de la proteína morfogenética ósea (BMP), hemojuvelina y proteína de la hemocromatosis humana (HFE). (2, 20, 11, 12, 21)

Concretamente, tanto la BMP6 como la BMP2, liberados en respuesta al hierro, son los activadores de esta vía (2, 20, 11, 12, 21)

La deficiencia de hierro puede, puede provocar dos situaciones radicalmente distintas, por un lado, esta deficiencia en hierro es capaz de favorecer la proliferación de infecciones, ya que lo que se produce es una inhibición de la

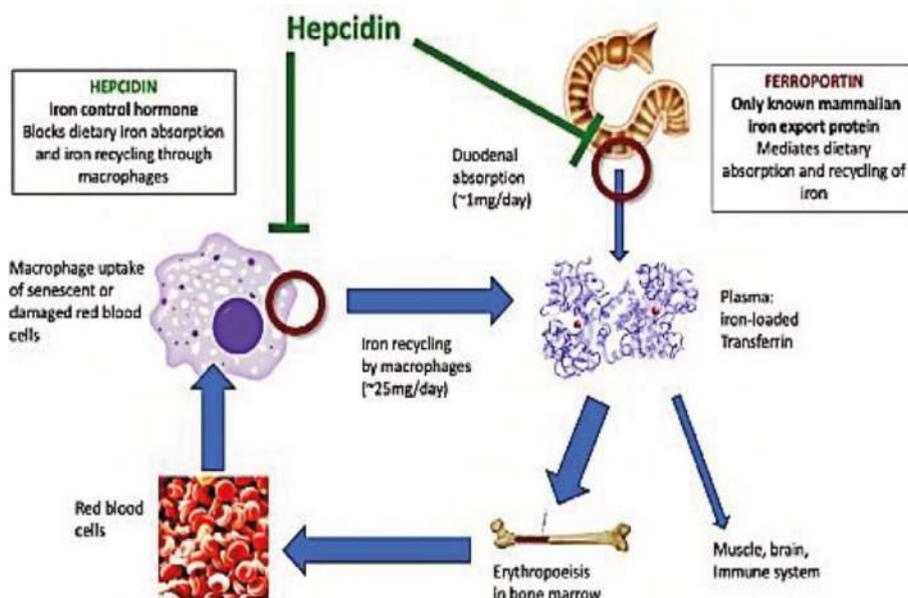


Figura 6. Muestra la interacción entre el hierro a nivel sistémico y el hierro a nivel celular. Esquema de la función de la Hepcidina y ferroportina. (Benson et al., 2021). (2)

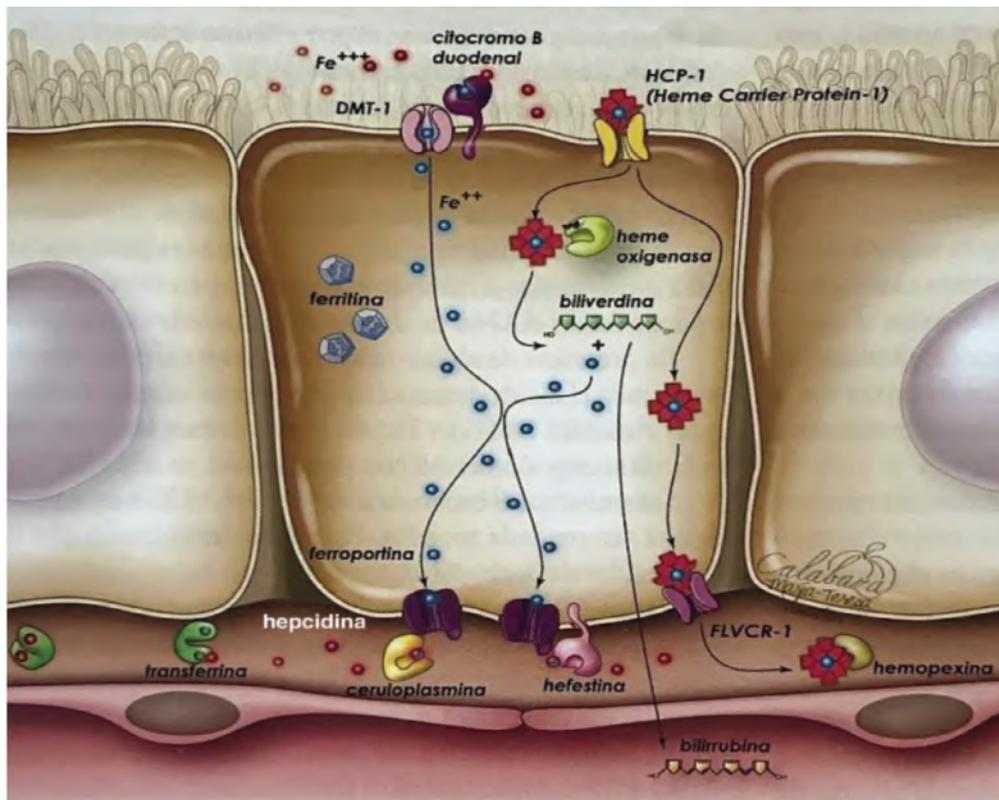


Figura 7. Metabolismo del hierro en el enterocito. (9)

respuesta inmunológica a los microorganismos patógenos; pero, por otro lado, es capaz de proteger al huésped frente a la invasión de microorganismos patógenos, como ocurre en la malaria. La falta de hierro influye de forma directa en el desarrollo y diferenciación de linfocitos B y Th1, pero, sin embargo, un exceso de hierro provoca un mal funcionamiento de las células killer naturales, empeoramiento de la citotoxicidad de los neutrófilos y cambios en la proporción de linfocitos CD<sup>4+</sup> y CD<sup>8+</sup>. (8, 11)

Por otro lado, Jonker et al. (2017) (11). Afirman que la falta de hierro influye negativamente, ocasionando una depresión de los linfocitos T, así como disminución de la función de los neutrófilos y de la producción de interleucina 2. Sin embargo, los monocitos y macrófagos no se ven tan afectados por la escasez de hierro ya que pueden adquirirlo mediante diferentes vías. Por ejemplo, la proteína de macrófagos asociada a la resistencia natural (NRAMP-1) es un transportador de hierro que produce resistencia a la infección por patógenos intracelulares. (8)

#### 2.4. Anemia en el embarazo

En esta investigación hemos considerado relevante enfocar una parte de ella en hablar acerca de la deficiencia de hierro y anemia en mujeres embarazadas, ya que hay bastantes factores que hacen que las mujeres durante el periodo de gestación sean propensas a padecer estas patologías.

Esto, principalmente está justificado porque las mujeres presentan menor volumen sanguíneo, menos glóbulos rojos y menor masa de hemoglobina que los hombres. Y si a esto se le suman las hemorragias uterinas anormales, pérdidas de sangre procedente del tracto gastrointestinal

o como consecuencia de la menstruación, obesidad, mujeres púerperas, vegetarianismo o veganismo, donaciones de sangre o prácticas de deportes de resistencia, se elevaría aún más el riesgo de padecer anemia o déficit de hierro.

Durante el embarazo aumentan de forma considerable los requerimientos de hierro, de ahí, que la mujer gestante sea incapaz de satisfacer sus necesidades de hierro durante el periodo de embarazo, y, por tanto, debe acudir a gastar sus propias reservas de hierro. Se considera que las necesidades de hierro en una mujer gestante estarían en torno al 1g, de los cuales 0,5 g se utilizarían para el aumento de la masa eritrocitaria, entre 0,3-0,35 g para la placenta y el desarrollo del feto. (24)

En mujeres procedentes de países subdesarrollados o en vías de desarrollo, las causas más frecuentes de padecer anemia o, bien, deficiencia de hierro son la malaria, las infecciones causadas por parásitos nematodos, como *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, enfermedades agudas producidas por gusanos y trastornos de células falciformes. (Benson et al., 2021). (2)

Si a estas causas anteriormente citadas añadimos otras causas como pueden ser que la embarazada sea una mujer adolescente, que entre embarazos sin lactancia exista un espacio de tiempo breve entre embarazo y embarazo, o bien, que existan varios embarazos seguidos, entonces el posible riesgo de padecer anemia aumenta de forma considerable. Según la OMS, la anemia en el embarazo se define en función del periodo en el que se encuentre la mujer embarazada: Así, por ejemplo, en el primer trimestre se define en función de los niveles de Hb, que tienen que estar por debajo de 11 g/L. En el segundo y tercer trimestre, los niveles de Hb tienen que ser inferiores a 10,5

g/L y durante el post parto, estos niveles deben de estar por debajo de los 10 g/L. (25, 3)

Tanto la anemia como el déficit de hierro provocan una serie de síntomas que limitan bastante el desarrollo normal de las tareas cotidianas de las gestantes. Así, podemos citar los siguientes: Fatiga severa, debilidad, letargo, disminución de la tolerancia al ejercicio y al trabajo, menor productividad y capacidad intelectual, falta de concentración, pérdida de cabello, uñas quebradizas, piernas doloridas o inquietas, irritabilidad o bajo estado de ánimo, y mayor propensión a padecer infecciones, sobre todo, en casos leves o moderados de la patología. En casos más graves se puede dar situaciones extrañas como es el consumo de hielo, así como edema en el tobillo, insuficiencia cardiaca congestiva, estomatitis y glositis. (2, 25)

Como consecuencia de todas estas manifestaciones clínicas que desencadenan la anemia y la deficiencia de hierro es necesario un diagnóstico en aquellas mujeres en situación de riesgo en el periodo prenatal. No obstante, establecer un buen diagnóstico es bastante complicado, ya que tanto la hemodilución fisiológica u otros procesos inflamatorios hacen que los niveles de hemoglobina y el estado del hierro se vayan a ver alterados. Para obtener un diagnóstico más acertado, deberíamos usar marcadores más precisos como, por ejemplo, la ferritina sérica, la saturación de transferrina. Pese a lo dicho anteriormente, también es importante realizar una prueba de hemoglobina. (2, 21)

Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto la ferritina sérica, como la saturación de transferrina se encuentran elevadas en procesos inflamatorios o incluso en procesos de gestación y en caso de cirugías. (2, 21)

Todos los marcadores mencionados están reducidos en caso de anemia por déficit de hierro. Según (Benson et al., 2021; Roemhild et al., 2021) (2,21) se puede considerar que hay déficit de hierro, cuando los niveles de ferritina durante el primer trimestre de la gestación estén por debajo de 15 µg/L, y los valores de saturación de transferrina estén por

debajo del 16% o del 20% en adultos que conjuntamente presentan inflamación (2, 21)

Otro parámetro que se ve alterado durante el embarazo es la hepcidina, así, por ejemplo, sus valores se encontrarán aumentados, cuando las necesidades de hierro son bajas, es decir, durante el primer trimestre del embarazo. (2, 25)

Los valores de hepcidina van a estar disminuidos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Al disminuir los valores de hepcidina el organismo consigue que se incremente de forma notable la absorción del hierro que procede de los procesos alimenticios, al igual que el hierro liberado que procede de las reservas de almacenamiento que el organismo posee. (2, 25)

Aunque no se haya aludido anteriormente, la anemia materna conlleva complicaciones graves tanto maternas como fetales. (La anemia o deficiencia de hierro en embarazadas aumenta el riesgo de producir recién nacidos de bajo peso al nacer y mayor mortalidad perinatal y neonatal). (2, 25)

De igual forma, la deficiencia de hierro en el útero materno influye de forma negativa, y a largo plazo, en estos recién nacidos, provocando trastornos neurocognitivos que pueden implicar mala memoria, un desarrollo físico y mental insuficiente o incluso reflejos neurológicos anormales. (2, 25)

La trascendencia acerca de padecer anemia durante el embarazo sobre el feto será tratada con mayor profundidad a continuación.

### 2.5. Anemia en la infancia

La mayor prevalencia de la anemia se encuentra en niños menores de 5 años y en mujeres embarazadas. De acuerdo con la OMS aproximadamente el 42% de niños menores de 5 años padecen anemia siendo la deficiencia

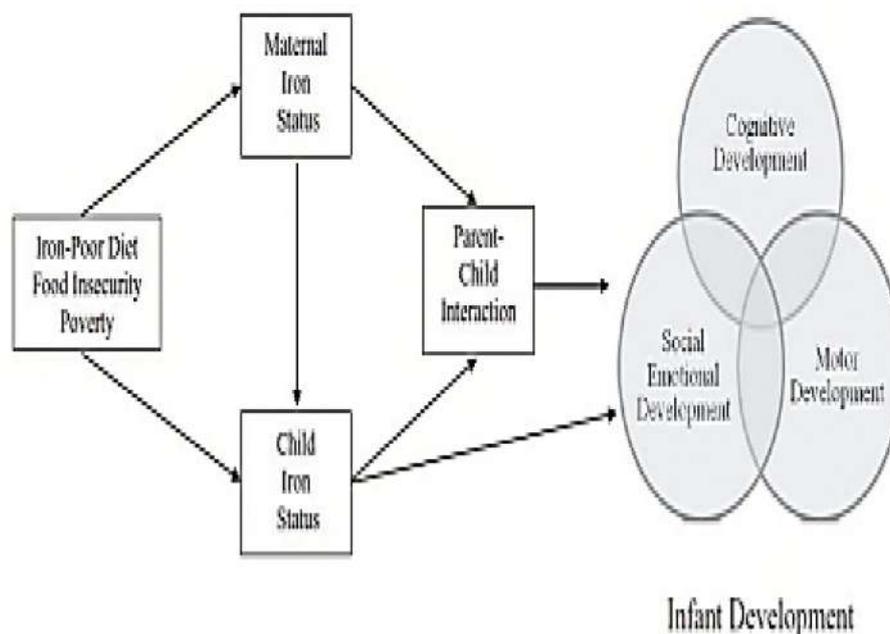


Figura 8. Relación entre la anemia ferropénica materna e infantil con el desarrollo del niño (Black et al., 2011). (26)

de hierro la principal causa. En niños menores de 5 años, la deficiencia de hierro, anemia ferropénica y las infecciones son las principales causantes de morbilidad y mortalidad especialmente en países de subdesarrollados y en vías de desarrollo, dándose, sobre todo, en regiones del África Sub-sahariana. (26, 19, 11,12)

Durante el tercer trimestre del embarazo es cuando se almacena la mayor parte del hierro que posee el recién nacido. Estas reservas almacenadas suelen ser suficiente para satisfacer sus necesidades durante las primeras 16-24 semanas de vida. Asimismo, los recién nacidos van a presentar una mayor concentración de Hb y de volumen sanguíneo en proporción con su peso corporal; pero conforme pasan los meses de vida tanto la Hb, como el volumen sanguíneo van a ir descendiendo. No obstante, a partir de las 24 semanas, se produce un rápido crecimiento del bebé, lo que conlleva a un aumento de las necesidades de hierro. Dichas necesidades no son proporcionadas por la lactancia materna, pues la leche materna, es muy pobre en hierro y tienen que ser suplementado con una buena dieta que aporte el hierro necesario para cubrir las necesidades del bebé. Es en estos momentos, es cuando se produce un mayor riesgo de sufrir una deficiencia de hierro que puede desencadenar una anemia ferropénica. A partir de este momento, los lactantes necesitan alimentos complementarios ricos en hierro, en especial aquellos bebés que estén siendo amamantados puesto que el desarrollo de deficiencia de hierro está relacionado con el tipo de leche que se consume. Después de este periodo, disminuyen las demandas de hierro y estas pueden satisfacerse con una buena dieta rica en hierro. (17, 26, 19)

Hay otras circunstancias que pueden provocar una menor reserva de hierro en el feto y en los lactantes y que pueden provocar una anemia ferropénica. Entre estas circunstancias podemos citar que la madre tenga pocas reservas de hierro, el bajo peso al nacer o recién nacidos prematuros, un pinzamiento temprano del cordón umbilical, la administración temprana de leche de vaca o de alimentos pobres en Fe, la diabetes gestacional, la hipertensión de la madre, o una deficiencia funcional del hierro. Esta última, se produce por una mala modificación del transporte del Fe, aunque las reservas de Fe sean normales. Esta modificación del transporte del Fe se produce por la liberación de citoquinas, que a su vez está producida por una infección aguda, y que está influenciada por la hepcidina. Como consecuencia de ello, se produce una disminución de la distribución del hierro, éste no llega bien a la médula ósea, y, por tanto, hay una insuficiente síntesis de Hb, generando anemia. (17, 26, 11)

Sin embargo, son las repercusiones que conllevan la anemia o déficit de hierro, a nivel fisiológico, uno de los puntos más elementales que se quiere destacar en esta investigación.

De forma general, en los bebés que padecen anemia se produce un peor funcionamiento en tareas cognitivas y conductuales, un posible desequilibrio entre las interacciones madre-hijo, también se ve afectado el desarrollo y la forma de comportarse a largo plazo. Es más, parece ser que una deficiencia de Fe en niños, está directamente relacionada con el metabolismo energético de la neurona, de neurotransmisores, de las vainas de mielina y de la función de memoria. (17, 26, 19)

En su revisión, Black et al. (2011) (25) afirman que, durante la adolescencia y la juventud, la anemia es capaz de provocar un desarrollo psicocognitivo y socioemocional, deficiente. Además, puede ser que el proceso se muestre de forma irreversible, especialmente de la anemia ferropénica, aunque repongamos los niveles de hierro a posteriori. Sin embargo, existen algunos estudios que nos indican todo lo contrario, es decir, que cuando suplementamos correctamente los niveles de hierro, revierte de forma clara todos los efectos producidos. También se habla de que cuando hay bajos niveles de hierro en el útero o hay anemia se produce un retraso en la maduración del cerebro, sobre todo en recién nacidos y en prematuros.

Asimismo, se hace referencia a una serie de estudios electrofisiológicos, concretamente a uno de ellos en el que se observó que bebés anémicos tenían una mayor latencia en las respuestas auditivas y potenciales visuales, lo cual nos puede indicar a que tanto la anemia como la deficiencia de hierro afecta al proceso de mielinización y a la transmisión a través de los sistemas auditivo. (26)

Igualmente, en dicho trabajo se citan otros estudios que afirman que bebés con anemia ferropénica, o deficiencia de hierro pueden tener menor rendimiento mental, tono emocional más pobre, menor capacidad de respuesta, peor memoria a corto plazo, exploración del entorno y despliegue afecto positivo más lento, etc. De esta manera se puede ver afectada de forma negativa la interacción madre-hijo contribuyendo a que dichas alteraciones en el ámbito socioemocional se prolonguen en el tiempo. (26)

Como se mencionó anteriormente, la escasez en las reservas de hierro interfiere en el metabolismo de la dopamina y en la mielinización. Esto es muy relevante, especialmente en el caso de la dopamina ya que el aclaramiento de la misma está implicado en funciones como la atención, percepción, memoria, motivación, control motor y ciclos del sueño. (26)

Con respecto a los efectos de la deficiencia de hierro materna sobre los niños, dos revisiones de estudios realizados en países de América Latina y Caribe a los que aluden (26) encontraron una relación entre la depresión materna y un desarrollo infantil deficiente.

En definitiva, en los niños la anemia ferropénica repercute directamente sobre su desarrollo, o de forma indirecta a través de sus padres.

En cuanto al diagnóstico, la OMS establece que un valor de ferritina sérica inferior a 12 mg/L es considerado deficiencia de hierro en niños menores de 5 años que aparentemente están sanos. Sin embargo, no es un valor muy fiable ya que no está fundamentado en resultados clínicos. De ahí que el valor de la ferritina se convierta en un resultado no preciso en etapas en las que se produce un desarrollo rápido, sobre todo en lactantes. De ahí, que según (Holmlund-Suila et al., 2022) (19), sea más preciso utilizar el valor de ferritina sérica de 10 mg/L.

Por otro lado, Baker et al. (2010) (17), sostienen que se debería utilizar, para el diagnóstico de anemia o deficiencia de hierro, en niños, la concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHR), de esta forma, niveles inferiores a los

Tabla 6. Valores hematológicos, en sangre periférica, en niños y adolescentes. (27)

Edad	Hb (g/dL)		Hcto (%)		Hematies (millones/ $\mu$ L)		VCM (fl)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Nacimiento *	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1-3 días	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 semana	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 semanas	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 mes	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 meses	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3-6 meses	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
6-24 meses	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2-6 años	12,5	11,5	40	35	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
6-12 años	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
12-18 años	Mujer 14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
	Varón 14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31

\* Sangre de cordón. CHCM: concentración de la hemoglobina corpuscular media; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hcto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio. Adaptado de: Nathan, DG, Oski, FA. Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia, PA; 1993, p. 352 and The Harriet Lane Handbook, Mosby, St Louis 1993, p. 231.

normales indicarían un déficit de hierro. Esta hemoglobina reticulocitaria (CHR) nos da información acerca del hierro que recientemente ha sido liberado por la médula ósea. Por otro lado, el ensayo TfR1 mide el estado del hierro y nos indica el déficit de hierro a nivel celular. Sin embargo, no se han establecido valores estándar para niños y bebés. De ahí que para el diagnóstico de anemia ferropénica en niños se medirán, por un lado, la concentración de Hb, y si dicha concentración fuera inferior a 11g/dL, se medirá conjuntamente, la proteína C reactiva (para visualizar si hay un proceso inflamatorio o infeccioso), la ferritina sérica, y por supuesto, la concentración de Hb reticulocitaria (CHR). Otra manera de enfocar el diagnóstico de anemia ferropénica leve en niños, es decir con concentraciones de Hb entre 10-11 g/dL, es añadir a la dieta una suplementación con hierro y observar la respuesta que se va produciendo tanto en niños, como en recién nacidos. (17)

## 2.6. Anemia en enfermedad inflamatoria intestinal

La anemia ferropénica se produce en muchas enfermedades inflamatorias crónicas como puede ser la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica y enfermedad inflamatoria intestinal, y será esta última en la que nos centraremos a continuación. (11)

Con el nombre de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hacemos referencia a un conjunto de trastornos inflamatorios de carácter crónico y recidivante que afectan tanto al intestino grueso como delgado y terminan provocando úlceras y hemorragias en la mucosa. La EII que incluye la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, es una enfermedad de causa desconocida (idiopática) que está asociada a eventos

inmunológicos y que da lugar a bastantes trastornos y enfermedades. Su característica principal es la inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Entre los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal encontramos dolor abdominal, diarrea, fiebre, así como una serie de manifestaciones extraintestinales, de las cuales hablaremos a continuación, y de varios sistemas orgánicos. (28, 18, 13, 14)

Entre las manifestaciones extraintestinales podemos citar aquellas que se manifiestan en el sistema musculoesquelético, en la piel, hígado, páncreas, ojos, riñones y sistema pulmonar. Sin embargo, la más común de todas ellas es la aparición de anemia. Podemos afirmar que la anemia es más prevalente en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. (28, 18, 13, 14)

En su etiopatogenia intervienen muchos factores como la flora intestinal, factores inmunológicos, genéticos y ambientales. No obstante, en el caso de la EII es muy complicado saber exactamente la etiología de la anemia, pues esta patología cursa con hemorragias intestinales, inflamación, úlceras, malnutrición, efectos tóxicos de los fármacos, etc... Sin embargo, los motivos más frecuentes de anemia en la EII son, principalmente, la deficiencia de hierro; en segundo lugar, la anemia por inflamación crónica; y por último la anemia de origen mixto. Aunque también puede ser generada por una hemólisis, síndrome mielodisplásico o aplasia inducida por medicamentos, inacción de proteínas, enfermedad hepática, o por deficiencias de cobalamina o folato (ver tabla 7). (28, 18, 13, 14)

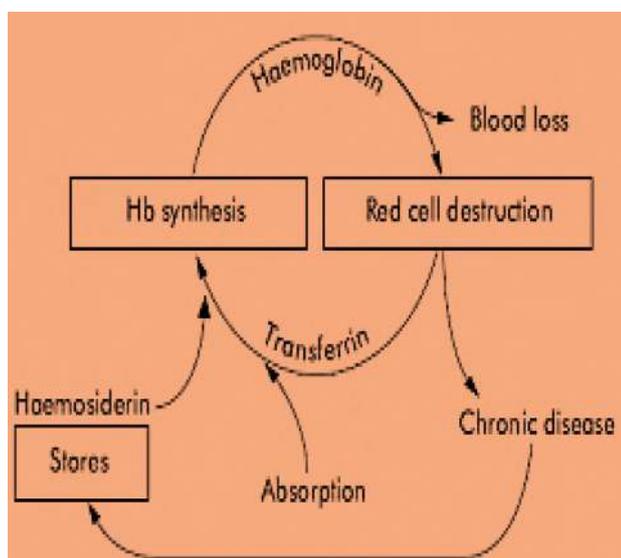
Asimismo, se ha observado una mayor tendencia de anemia asociada a EII en mujeres y en personas de edad avanzada. Incluso varios estudios afirman que el taba-

**Tabla 7.** Etiología de la anemia ferropénica en la enfermedad inflamatoria intestinal (Gasche et al., 2004). (8)

Común	Deficiencia de hierro, anemia de enfermedad crónica
Ocasional	Deficiencia de cobalamina, deficiencia de folato, inducida por drogas (sulfasalazina, 5-ASA, 6-MP, azathioprine)
Excepcional	Hemólisis, Síndrome mielodisplástico, anemia aplásica
5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; 6-MP, 6-mercaptopurina	

quismo disminuye el riesgo de sufrir de anemia en pacientes con EII, y que valores de proteína C reactiva elevados aumenta la prevalencia de anemia en dichos pacientes (28, 18, 13, 14)

Como consecuencia de la inflamación crónica que se produce en el intestino, así como la disminución de la absorción intestinal o la malabsorción, se va a producir una reducción significativa del hierro. Esta reducción en la absorción de hierro también puede ser debida a pérdidas de sangre, a desnutrición, a una dieta pobre en hierro, etc... La fisiopatología de la anemia por deficiencia de hierro puede desarrollarse a través de daños en la mucosa intestinal que provocan pérdidas de sangre oculta y crónica, o por inflamación crónica que conlleva una menor capacidad de absorción de hierro en los eritrocitos, inhibición de la eritropoyetina y de la diferenciación/proliferación de las células progenitoras eritroides, y una inmovilización de hierro en los macrófagos (ver figura 9) (18, 12, 13, 14, 21)



**Figura 9.** Hierro y eritropoyesis en enfermedades crónicas (Gasche et al. 2004). (8)

La anemia asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, concretamente la mencionada en el párrafo anterior, suele provocar una sintomatología clara, como puede ser: Dolores de cabeza, palidez de la piel, uñas y conjuntiva, desmayos, fatiga crónica, etc. También, se ha observado un incremento en la actividad trombótica en la EII que puede deberse a la combinación de dos eventos al mismo tiempo,

por un lado, estaría la deficiencia de Fe y por el otro el proceso de inflamación que se padece.

Como hemos descrito anteriormente el efecto de la inflamación está principalmente influenciado por la hepcidina. En pacientes con EII se observó que los valores de hepcidina hepática están aumentados, como consecuencia de estar incrementados los valores de las interleucinas como la Il-6, Il-1, Il-7 y factor de necrosis tumoral (TNF-alfa). Este incremento de los valores de hepcidina lo que ocasiona es un bloqueo de la ferroportina 1, lo que va a ocasionar un impedimento para que se produzca la liberación de Fe de los glóbulos rojos, de los macrófagos y de los hepatocitos. (8, 18, 13)

De igual forma, se ha demostrado, que un incremento de las citoquinas inflamatorias produce una disminución en la expresión del ARNm de la eritropoyetina (8, 18, 13)

Parece ser que el verdadero factor patogénico de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa, es una citoquina proinflamatoria llamada TNF- $\alpha$ . Así mismo, este factor TNF- $\alpha$ , también, parece ser responsable de los daños ocasionados en la artritis reumatoide, psoriasis, y espondilitis anquilosante. (8, 18, 13)

Como consecuencia de la inflamación local crónica típica de la EII, el hierro no es absorbido, de ahí, pasa al colon donde entra en contacto con la flora intestinal. (26, 13)

De este contacto se produce la liberación de lipocaína 2 y, a continuación, el Fe es captado por los sideróforos bacterianos. Esto mismo ocurre en el caso de bacterias entéricas de familia aerobias y anaerobias como Enterobacteriaceae, Streptomyetaceae y Bacillaceae que liberan dichos sideróforos o compuestos acomplejantes que se encargan de recolectar el hierro del entorno. (26, 13)

Este hierro es esencial para la multiplicación de la mayoría de las bacterias. Algunas cepas intestinales como *Bacteroides fragilis*, son muy dependientes del hemo, mientras que microorganismos como *Lactobacillus plantarum* y *Borrelia burgdorferi* no requieren del hierro para su funcionamiento, lo cual facilita la infección en ausencia de hierro. (13)

Una serie de estudios realizados en ratas y conejos tras haberse sometido a un tratamiento con antibióticos, confirman que tanto la absorción como la retención de hierro disminuyen alrededor de 1/4 en ausencia de microbiota intestinal viable. (12)

Para el diagnóstico de la anemia asociada a la inflamación crónica, se siguen los criterios establecidos por la OMS: Endoscopia para confirmar la inflamación, proteína C reactiva elevada, ferritina superior a 100  $\mu\text{g/L}$  y saturación de transferrina inferior al veinte por ciento. (14)

Según las recomendaciones de Organización Europea de Crohn y Colitis, si la hemoglobina está por debajo de los niveles normales deben controlarse el recuento de eritrocitos, ferritina sérica que estará elevada en caso de inflamación y se reducirá en caso de deficiencia de hierro, concentración de proteína C reactiva, saturación de transferrina, recuento de reticulocitos, distribución de la

**Tabla 8.** Diferencia entre anemia ferropénica clásica y la debida a proceso inflamatorio crónico y de tipo mixto. (29)

	Anemia ferropénica	Anemia de proceso crónico	Anemia de proceso crónico y ferropénica
Saturación transferrina	Baja	Baja	Baja
Ferritina <sup>a</sup>	Baja	Elevada	Normal o elevada
Receptor soluble de transferrina	Elevado	Bajo o normal	Normal o elevado
Cociente receptor soluble transferrina/logaritmo de ferritina	>2	<1	>2
Hepcidina	Baja	Elevada	Normal o elevada

Fuente: Gomollón y Gisbert<sup>3</sup>; y Bermejo y García-López<sup>19</sup>.

<sup>a</sup> Ferritina baja: en condiciones de inflamación < 100 µg/l; sin inflamación asociada < 30 µg/l.

anchura de los eritrocitos y volumen corpuscular medio. (14)

## METODOLOGÍA

Hemos realizado una revisión bibliográfica del manejo de los distintos preparados farmacéuticos existentes en la actualidad para el tratamiento de los estados carenciales del hierro en mujeres embarazadas, niños y en pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal.

Hemos intentado exponer cuál sería el preparado idóneo para cada caso estudiado, teniendo en cuenta la eficacia de estos preparados, su tolerabilidad y los eventos adversos que pueden producir. Para esto nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

1. Investigar sobre la anemia y sus diferentes variantes, iniciando en la anemia por deficiencia de hierro.
2. Ahondar en dicho elemento, sus vías de absorción, metabolismo y homeostasis y su papel en la inmunidad.
3. Indagar sobre la anemia ferropénica en tres escenarios: embarazo, infancia y enfermedad inflamatoria intestinal.
4. Analizar las diversas formulaciones basadas en el uso de hierro, empleadas con anterioridad y en la actualidad, disponibles para el tratamiento de la anemia ferropénica en las tres condiciones anteriores.
5. Profundizar en los preparados administrados por vía oral e intravenosa y valorar cuales son los más convenientes en cada caso.

Para conseguir dichos objetivos hemos realizado una búsqueda coherente y constante de toda la información científica disponible que hay en la actualidad referente a los tres estados descritos de anemia, así como una actualización de los principales y más novedosos preparados farmacéuticos para corregir la deficiencia de hierro en embarazadas, infancia y en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Para ello, hemos analizado, de forma fiel a los criterios científicos, una serie de fuentes científicas primarias y secundarias.

Hemos seleccionado, fundamentalmente, publicaciones posteriores al año 2017, hasta la actualidad, aunque se ha

escogido, también, bibliografía anterior a esos años debido a la importancia que algunos estudios o artículos científicos tenían. Así, por ejemplo, hemos analizado alguna bibliografía de los años 2008 y 2010.

Debido a la gran cantidad de artículos científicos que hay sobre las anemias, hemos realizado una actualización de toda la bibliografía hasta febrero de 2023.

La elaboración de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo a través de la búsqueda en libros, bases de datos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, revistas del área de medicina, química, farmacología, toxicología, productos farmacéuticos, y por supuesto, en páginas web, utilizando el buscador "Google Academic". La literatura científica que se ha revidado ha sido la escrita en lengua española e inglesa. Se han desechado los artículos en otras lenguas como la francesa, alemana y portuguesa.

Las fuentes que hemos usado para la búsqueda de toda la información científica relacionada con las anemias han sido: PUBMED, Medline, revistas, páginas web, Google Académico, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane y Scopus. En Scopus se introdujeron una serie de palabras clave en inglés como "anemia" o "anaemia", "iron", "iron deficiency anemia", "pregnancy", "children", "treatment", "inflammatory bowel disease", o, en el caso de los tratamientos, se buscaban formulaciones concretas de interés. Para aquellos temas en los cuales se tuvieron problemas a la hora de encontrar estudios suficientes, como en los tratamientos para la anemia ferropénica en la infancia, se recurrió a PUBMED, siguiendo el mismo procedimiento.

De las primeras búsquedas realizadas se hicieron en Google Academic, así con el descriptor "anemia en niños" se obtuvieron 76900 resultados. Cuando se aplicaron los filtros de año (2017 en adelante), ordenados por relevancia y en idioma español, nos aparecieron 2 resultados. Esto mismo hemos hecho con los descriptores: "anemia en embarazadas", "anemia en enfermedad inflamatoria intestinal", "polimaltosa de hierro", "lactoferrina", "ascorbato ferroso", "carboximaltosa férrica" y "maltol férrico".

El mismo procedimiento hemos seguido utilizando las fuentes de PUBMED, Medline, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane y Scopus. La gran cantidad de información obtenida hemos tenido que reducirla aplicando criterios de estricto rigor científico, como artículos que

han sido revisados por pares, o bien que han sido citados por otros muchos autores.

**Palabras clave:** Anemia ferropénica, hierro, embarazo, infancia, enfermedad inflamatoria intestinal, polimaltosa de hierro, lactoferrina, ascorbato ferroso, carboximaltosa férrica y maltol férrico.

## RESULTADOS

Para corregir los estados deficientes de hierro o anemia tendremos que realizar una terapia de reposición de Fe con la finalidad de que los pacientes puedan mantener su funcionamiento biológico normal, así como una buena calidad de vida, y que su funcionamiento intelectual sea el más idóneo, ver tabla 9. (30)

**Tabla 9.** Ejemplos de complejos de hierro empleados en el tratamiento de la anemia ferropénica (Kontoghiorghes et al., 2021). (31)

<b>Ferrous iron formulations</b> (Ferrous sulphate, ferrous ascorbate, ferrous fumarate, ferrous gluconate, ferroglycine sulphate)
<b>Ferric iron formulations</b> (Ferric fumarate, ferric polymaltose, iron dextran, ferric gluconate, ferric iron sucrose, ferric saccharate, iron bis-glycinate chelate)
<b>Ferric intravenous formulations</b> (Iron sucrose, ferric carboxymaltose, ferric gluconate, ferumoxylol, iron isomaltoside-1000, iron dextran (low-molecular-weight forms))
<b>Lipophilic (hetero)aromatic iron complex formulations</b> (Ferric maltol, ferric 8-hydroxyquinoline, ferric tropolone, ferric 2-hydroxy-4-methoxypyridine-1-oxide (L6))

Para poder aumentar los niveles de Hb en 2000 mg/L, se van a necesitar, aproximadamente unos 0,5 g de hierro absorbido, que deberá administrarse en una dosis única, ya sea de forma intravenosa, o bien de forma oral. Si la ingesta es por vía oral, deberá de administrarse en dosis única diaria, por lo menos, durante un mes. (20)

**Tabla 10.** Formulaciones de hierro oral disponibles (Mahadea et al., 2021). (13)

Fe <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>
Ferrous fumarate	Iron protein succinylate
Ferrous sulphate	Iron polymaltose complex
Ferrous gluconate	

### 4.1. Suministro de hierro por vía oral

Los compuestos de hierro por vía oral más usados actualmente son el Sulfato ferroso (FeSO<sub>4</sub>), es el preparado de primera línea para la anemia, el fumarato, el lactato, el gluconato, el glutamato, el succinato, todos ellos son compuesto de Fe<sup>2+</sup>, así como la lactoferrina, (ver tabla 10). (32, 33)

Las recomendaciones para la administración del hierro por vía oral, según, Bermejo & García-López (34), serían las siguientes:

- Primero habrá que empezar administrando FeSO<sub>4</sub>, como tratamiento de primera línea, en un comprimido al día. Si

aparecen eventos indeseables, entonces cambiaremos a otros preparados orales, que nos reduzcan estos eventos adversos.

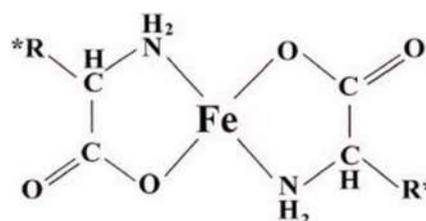
- Segundo, empezaremos administrando dosis bajas en un único comprimido, aproximadamente de 0,1 g/día de Fe elemental.
- Se debe de administrar después de las comidas, nunca se debe administrar en ayunas. Para aumentar la absorción del hierro se puede tomar el comprimido con zumo que sea rico en vitamina C, y no se debe tomar café o té.
- El tratamiento se debe continuar, como mínimo unos tres meses, hasta que tengamos plena constancia de que se han alcanzado los resultados deseados. Para ello, volveremos a realizar una analítica, midiendo la Hb, el número de eritrocitos, la ferritina y la saturación de transferrina.

La gran ventaja que presenta la administración de estas sales de hierro por vía oral es que tienen un bajo coste, es decir son baratas, y además por su forma galénica, son de fácil administración. Las formas farmacéuticas en las cuales se encuentran disponibles estas sales de hierro son en forma de comprimidos, capsulas, también pueden ser comprimidos y capsulas de liberación prolongada, o bien, preparados líquidos que contienen entre 0,03 y 0,1 g de Fe elemental. Los comprimidos deben de ser tragados enteros. (30, 31)

Los principales inconvenientes de estos preparados son los eventos secundarios negativos que provocan en el tracto gastrointestinal como vómitos, náuseas y molestias epigástricas. Esto hace que muchos pacientes abandonen el tratamiento o no lo tomen de forma adecuada. (30, 31)

Otros inconvenientes que tenemos que tener en cuenta es que tienen una biodisponibilidad baja en determinadas circunstancias, y, sobre todo, son capaces de formar radicales hidroxilos reactivos, por reacción de Fenton. Estas especies reactivas del O<sub>2</sub> se forman en el intestino y son debidas a gran parte del hierro que no ha sido capaz de absorberse. Esto puede provocar daños graves en la mucosa intestinal. (30, 31)

A pesar de esto, se puede mejorar la absorción del hierro, por ejemplo, administrándolo conjuntamente con Vitamina C (ácido ascórbico). Otra forma que hay de mejorar la tolerabilidad es administrando el compuesto de hierro conjuntamente con la ingesta de alimentos, o bien, empezando a administrarlos con dosis más bajas de lo normal y por supuesto, espaciando en más tiempo las dosis a administrar. (30, 33). Aprovechando esta ventaja que



**Figura 10.** Tomada de Nutilab. (35)

ofrece la vitamina C se ha diseñado el ascorbato ferroso, un preparado que ha resultado efectivo y seguro para la terapia de la anemia, como se verá más adelante.

#### 4.1.1. Lactoferrina

Se trata de una glucoproteína con varias funciones, que es capaz de unirse a los átomos de Fe y que proviene de la leche. Es una glucoproteína que presenta bastantes similitudes con la transferrina. Se une a  $Fe^{3+}$  de forma reversible. (35)

Se utiliza como suplemento alimenticio en mujeres que practican deporte de forma profesional, ya que se ha demostrado que previene de forma eficiente la aparición de anemias en deportistas, manteniendo los niveles de ferritina, hierro y glóbulos rojos prácticamente normalizados. Estos mismos resultados también se han obtenido cuando se utiliza la lactoferrina en mujeres gestantes y en niños. (35)

Cuando la lactoferrina está saturada de Fe es capaz de favorecer la absorción del mismo de forma independiente al nivel de reservas de Fe existentes en el organismo. Cuando existe anemia, la lactoferrina permite la liberación del Fe, pero si hay un exceso de reservas de Fe, entonces se inhibe su absorción. Esto es debido a que parece ser que existen unos receptores de lactoferrina en las células epiteliales intestinales cuya síntesis va a depender de los niveles de Fe que haya en el interior de la célula. (35)

La lactoferrina tiene como inconveniente el hecho de que se tendrá que administrar con mucha precaución en pacientes con patologías de tipo autoinmune debido a que mejora la respuesta inmunitaria. (35)

Tiene una alta afinidad para unirse a los átomos de Fe, incluso en un amplio rango de valores de pH. La lactoferrina que se comercializa es capaz de lograr una saturación de Fe comprendida entre el 10-20%. (33)

Si bien su mecanismo de acción no está totalmente definido, se sabe que la lactoferrina es un inmunomodulador y muestra eventos antiinflamatorios y antimicrobianos, además de presentar un menor número de eventos secundarios a nivel gastrointestinal, aunque se consuma en grandes cantidades. Se cree que el mecanismo de acción que

produce esta alta eficacia de la lactoferrina en el estado del Fe y la eritropoyesis, es debido a su poder antiinflamatorio. (Figura 11). (33)

No obstante, hay que indicar que el hierro que se liga a la lactoferrina no es un suplemento de Fe como tal, sino que se trata de un fenómeno de modulación inmunitaria, que afecta, principalmente al metabolismo u homeostasis del hierro. (33)

Zhao et al. (2022) (33) realizaron una serie de estudios comparativos entre el sulfato ferroso y la lactoferrina. Concretamente se eligieron 11 estudios, de los cuales 8 de ellos se realizaron en personas con deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro, 6 en mujeres embarazadas y 4 en mujeres no embarazadas. De los 11 estudios analizados, en 8 estudios se analizó el estado del hierro, incluyéndose pruebas de laboratorio, entre las cuales estaban la ferritina, el hierro sérico y la concentración de hemoglobina, y en los otros 3 estudios se midió la absorción de hierro. El total de pacientes al que se le administró lactoferrina fue de 680, mientras que el total de pacientes a los que se les administró  $FeSO_4$  fue de 580 pacientes.

En todos los casos se pudo comprobar que la lactoferrina mostraba valores superiores sobre el hierro sérico total, la ferritina sérica, y una mejoría de la eritropoyesis en comparación con el sulfato ferroso. Además, el grupo que recibió suplementación con lactoferrina mostró niveles inferiores de IL-6. (33)

No obstante, a pesar de que la lactoferrina muestra valores superiores en cuanto al hierro circulante y en cuanto a su nivel de almacenamiento, la lactoferrina también presentó menor cantidad de hierro absorbido, en comparación con el sulfato ferroso. Esto podría ser debido a que la lactoferrina tiene la capacidad de unirse más fuertemente al hierro, no permitiendo que la liberación del hierro de la lactoferrina se haga con facilidad, esto, a su vez, produce que exista una disminución importante de la absorción de lactoferrina en el intestino. (33)

En conclusión, en dichos estudios se puede corroborar que la lactoferrina puede ser un suplemento preferible al sulfato ferroso por sus efectos positivos sobre los nive-

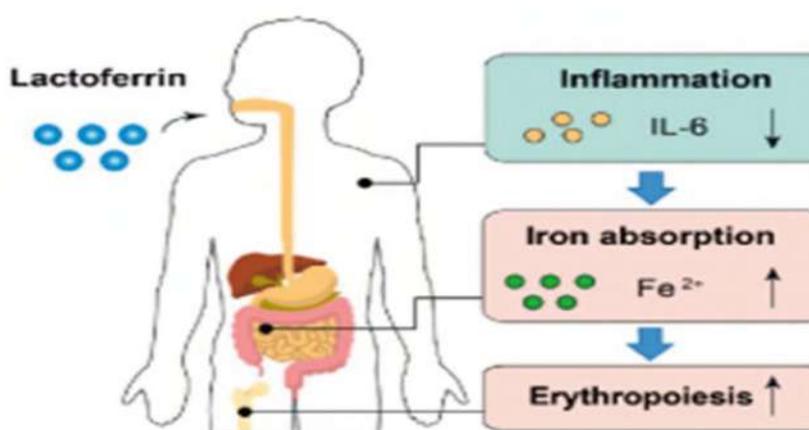


Figura 11. Modelo propuesto que explica los efectos de la lactoferrina en la mejora de los niveles de hierro y eritropoyesis (Zhao et al., 2022). (33)

les de hierro, ferritina y hemoglobina, anteriormente mencionados. (33)

#### 4.1.2. Maltol Férrico

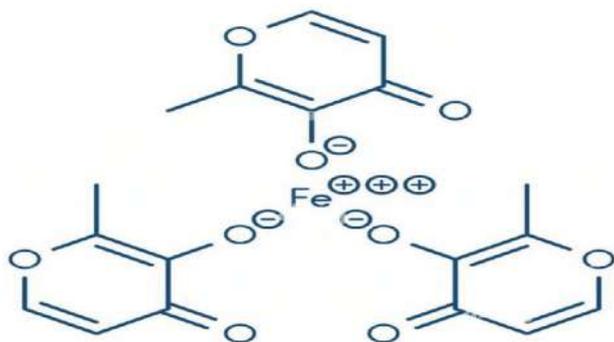


Figura 12. Estructura del maltol férrico. (36)

El maltol férrico está indicado en casos de EII, ya sea en la colitis ulcerosa o bien, en la enfermedad de Crohn, siempre y cuando se produzca una deficiencia de hierro. (37)

Se ha comprobado que el complejo de hierro trimaltol, cuya Denominación Común Internacional (DCI) es maltol férrico, y otros agentes formadores de complejos, como pueden ser los alfa-ceto-heteroaromáticos (KHP) de naturaleza lipófila, son capaces de formar complejos de hierro estables, que transportan dicho elemento a través de las membranas celulares aumentando su absorción. Otra serie de compuestos que tienen propiedades muy parecidas al maltol férrico, referidas a que son capaces de producir un incremento de la absorción de hierro son los compuestos de hierro lipófilos derivados de la 8-hidroxiquinolina, tropolona, 2-hidroxi-4-metoxipiridina-1-óxido y semejantes. (31)

El maltol férrico es un complejo de hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) y maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona). El maltol es un derivado que se obtiene por ruptura de azúcares, fundamentalmente de la fructosa, que está presente en muchos alimentos y vegetales, que se usa en la industria alimentaria para potenciar el sabor de los alimentos; pero, sobre todo, presenta una gran afinidad por los iones Fe, ya que se trata de una

molécula muy lipofílica. Además, debido a sus características fisicoquímicas, farmacológicas, y a su lipofílica es capaz de transportar al hierro de forma eficaz. El maltol es un sólido blanco, soluble en  $\text{H}_2\text{O}$  caliente, y que forma una solución incolora, mientras que el complejo del maltol férrico es de color rojo/naranja intenso; es estable en un amplio rango de pH, en concreto es estable entre 5-9 de pH, y se mantiene fuertemente unido al Fe hasta su absorción en el intestino. (31, 30)

Tanto el maltol, como el etilmaltol presentan la particularidad de que se absorben de forma rápida en el intestino. Los dos compuestos se metabolizan por un proceso de conjugación con el ácido glucurónico. Por otra parte destacar, que tanto el maltol libre como el maltol formando el complejo con el  $\text{Fe}^{3+}$ , poseen carga neutra a pH fisiológico. A este pH, el maltol reacciona con el Fe para formar un complejo de estructura octaédrica (ver figura 13). (31, 30)

Lo que ha provocado que haya un aumento en las investigaciones de estos fármacos es la especificidad por el sitio de unión del Fe alfa-ceto-hidróxido, su carga neta y su liofilia. (31,30)

El maltol férrico constituye una terapia de reciente aparición de administración de hierro por vía oral que se diseñó para optimizar la absorción y tolerabilidad del mismo. En esa misma línea, se ha podido comprobar, que tiene grandes ventajas como la de ser bien tolerado, aunque se administre durante largos periodos de tiempo, y, además, presenta un buen índice terapéutico (es una medida para valorar el margen de seguridad de un fármaco) a largo plazo. Este índice terapéutico es mucho mejor en el maltol férrico que en otros preparados de Fe. Por si sólo es capaz de restituir los valores normales en pacientes con anemia. Así, normaliza los valores de Hb, ferritina y saturación de transferrina. Se encuentra disponible en el mercado como Feracru o Accrufer, en Estados Unidos y Europa para individuos con anemia ferropénica y deficiencia de hierro. (31,30)

La dosis de maltol férrico en adultos aprobada es de 0,030 g dos veces al día. Se debe preferiblemente administrar en ayunas. De esta forma su absorción será aún mejor. La duración del tratamiento debe de ser, de aproximadamente, unos tres meses, pero esto va a depender de la gravedad de la anemia o deficiencia de Fe que presente el paciente. Al utilizarse dosis muy bajas en sus preparaciones galénicas, en comparación con otros complejos de hierro, va a producir muchos menos efectos tóxicos, para que de esta forma el maltol que se ha dissociado del Fe, presente un balance negativo con respecto al Fe. (31,30)

Pese a esto, hay muchos factores que afectan a la absorción del complejo. Las siguientes moléculas que vamos a citar a continuación son capaces de competir con el maltol provocando una inhibición de la absorción de Fe en el tracto gastrointestinal. Entre estas moléculas, podemos citar los taninos y fosfatos,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ , la deferoxamina, deferiprona, hidroxurea, levodopa, penicilamina, y tetraciclina. Por ello, será incompatible el administrar de forma conjunta el maltol férrico, junto con antiácidos con Aluminio en su composición. Tampoco se debe administrar conjuntamente con mezclas de iones metálicos. Otros

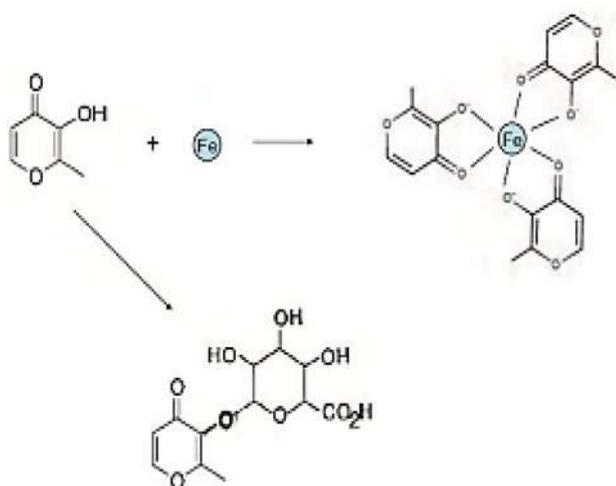


Figura 13. Formación del complejo hierro trimaltol y su glucurónico (Kontoghiorghes et al., 2021) (31)

factores que están relacionados con la absorción del maltol férrico es el agua y el alcohol, pues afecta de forma directa a la solubilización, tanto del maltol libre como del maltol férrico. También influyen en el transporte del Fe a través del enterocito, el pH del estómago y del intestino. (31)

En cambio, los fitoqueladores lipofílicos como la 8-hidroxi-quinolina y la omadina, deferasirox, y el ácido ascórbico (vitamina antioxidante acomplejante), actúan favoreciendo la absorción del hierro proveniente del maltol férrico. Basándonos en esto, se están creando líneas de investigación consistente en preparar formulas galénicas que lleven el maltol férrico y el ascorbato, para incrementar de esta manera su absorción en el intestino. (31)

El maltol férrico interacciona con fármacos como el dimer-caprol, ya que si se administran conjuntamente se va a producir una alta toxicidad a nivel renal. Así mismo, el clo-ranfenicol cuando se administra conjuntamente con maltol férrico es capaz de impedir la incorporación del Fe a los eritrocitos e inhibe la excreción de Fe. Por otro lado, la metil dopa tiene efectos hipotensores que son inhibidos cuando se administran conjuntamente con el maltol férrico. (38)

Cuando se libera el hierro del maltol, el Fe<sup>3+</sup> tiene que ser transportado a través del lumen intestinal, provocando, un daño en la mucosa intestinal (por reacción de Fenton, vista más arriba). Una vez transportado, tiene que ser absorbido para que pueda ser utilizado por los tejidos hematopoyéticos, y transportado por la ferritina para ser almacenado. (31,30)

Por otro lado, el maltol que se absorbe, pasa al torrente sanguíneo, se metaboliza y se excreta por la orina. El maltol disociado no provoca un aumento de la excreción de hierro, a diferencia del deferasirox que es un fármaco lipófilo quelante del hierro. (31,30)

A diferencia de los tratamientos citados con anterioridad, el hierro que no se ha absorbido va a permanecer en forma de complejo hierro-maltol hasta que se elimina por las heces. Esta acción de eliminación del complejo maltol férrico que se elimina por heces tiene un efecto beneficioso sobre el intestino, ya que se consigue reducir el daño que provoca el hierro libre al intestino. (30)

En otro orden de cosas, las proteínas transportadoras y de almacenamiento de hierro, como puede ser la transferrina, ferritina y hemosiderina, van a producir alteraciones en la actividad farmacológica del maltol férrico. (31,30)

Esto va a provocar un desequilibrio en el recambio e inhibición/activación de algunas enzimas. Se corroboró en humanos, que el hierro que proviene del complejo maltol férrico se absorbe de manera más rápida y mucho más eficaz que las sales Fe<sup>3+</sup> simples, y casi tan bien como el Fe<sup>2+</sup>. De hecho, su absorción se quintuplica cuando se administra en ayunas en comparación a cuando se administra durante las comidas. (31,30)

Cuando a un paciente adulto que presenta una deficiencia de hierro, se le administra maltol férrico por vía oral se puede observar que se produce de forma clara un incremento de los niveles de hierro sérico. Sin embargo, si administramos maltol férrico por vía oral a un individuo adulto que

presenta reservas ricas en hierro, entonces se comprobó que se producía una menor absorción de hierro. También, se demostró como las concentraciones medias de ferritina aumentaban con el tiempo, lo cual refleja la reposición de las reservas de hierro. (31,30)

En un ensayo clínico con participación de 128 pacientes, que presentaban EII y que cursaba con anemia, se comparó la acción del maltol férrico frente a placebo. Se demostró que el maltol férrico es mucho más eficaz que el placebo, aumentando los niveles de hemoglobina, en torno a 2000 mg/dL a los tres meses del tratamiento. (37)

También se comprobó que en torno al 65% de los individuos tratados con maltol férrico consiguieron restablecer los niveles normales de Hb, frente al 10% que lo hicieron los pacientes tratados con placebo. (37)

No obstante, se produjeron eventos no deseados como dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento o diarreas que fueron de leves a moderados. Excepcionalmente se produjeron eventos secundarios graves como el dolor intenso abdominal y en algunos casos se intensificó la diarrea o el estreñimiento. (37)

En un conjunto de ensayos, el maltol férrico ha demostrado efectos positivos sobre los niveles de hemoglobina y hierro, en concreto se ha observado un incremento rápido de la Hb para favorecer el proceso de formación de eritrocitos, además es capaz, de provocar una reposición sostenida en el tiempo de hierro. No obstante, en pacientes con anemia grave o enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es recomendable la administración de hierro intravenoso, aunque se profundizará sobre este punto más adelante. Asimismo, en dichos ensayos se pone de manifiesto un ligero incremento en la incidencia de cualquier evento adverso y una leve intolerancia gastrointestinal en tratamientos a más largo plazo (13-16 meses). Esta larga duración del tratamiento puede provocar que el paciente abandone el mismo. (31,30)

Recientemente, se ha planteado un nuevo enfoque con buenas expectativas en el uso de maltol para el enriquecimiento de alimentos y bebidas como método adicional para la terapia de la anemia ferropénica, puesto que este facilita la absorción de hierro alimenticio no hemo, y genera menos toxicidad que otras fórmulas de hierro ya existentes en las que la mayor parte del hierro no se absorbe y acaban perjudicando al tracto digestivo. (31)

Una de las grandes ventajas que presentan las formulaciones del maltol férrico, es que no actúa positivamente sobre el crecimiento bacteriano, al igual que la transferrina, lactoferrina y otros complejos naturales o sintéticos y complejos de hierro, que se encargan de impedir la captación de hierro por parte de los microorganismos. (31)

En cambio, los complejos naturales de la dieta o fármacos con cualidades quelantes, van a actuar cediendo Fe y actuando positivamente sobre el crecimiento bacteriano, ya que pueden comportarse como sideróforos. (31)

En definitiva, podríamos afirmar que el maltol férrico es una muy buena opción terapéutica a largo plazo por dos motivos: porque garantiza suficientes reservas de hierro

para satisfacer las necesidades eritropoyéticas y, de esta forma reducir la necesidad de administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis o de transfusiones de sangre; y porque genera menos daño en la flora intestinal, lo cual es beneficioso en pacientes con enfermedades gastrointestinales subyacentes, al minimizar la cantidad de hierro libre en el intestino. (31,30)

Además, gracias a esto y a la facilidad de administración de dicho complejo, muchos pacientes que sufren complicaciones y toxicidad con el hierro intravenoso, sulfato ferroso y otras formulaciones se verían beneficiados. (31,30)

#### 4.1.3. Ascorbato ferroso

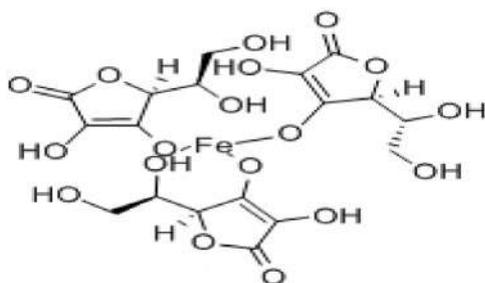


Figura 14. Estructura del ascorbato ferroso. (39)

El ascorbato ferroso es un complejo sintético de hierro  $Fe^{2+}$ , unido con ácido ascórbico. Estos preparados a base de ascorbato de hierro tienen la gran ventaja de ser capaces de incrementar la utilización del hierro, pero al mismo tiempo, son capaces de prevenir posibles sobrecargas de hierro. (32)

El preparado tiene un alto contenido en hierro y ácido ascórbico. Físicoquímicamente, cuando está disuelto en soluciones acuosas es capaz de disociarse en cationes monoméricos, que, a su vez, pueden permanecer solubles a pH ligeramente básico, como ocurre en el intestino delgado. (32)

Este hecho en sí, supone una gran ventaja para su administración. Además, ofrece otra serie de ventajas como una buena biodisponibilidad, presenta una respuesta rápida, es bastante eficaz para el tratamiento de la anemia, es bastan-

te seguro en su administración, y generalmente, es muy bien tolerado por el paciente. (32)

Para reducir la aparición de eventos gastrointestinales indeseables como pueden ser la aparición de heces blandas o negras, estreñimiento, náuseas y vómitos, se va administrar en dosis diarias que no superen los 0,180 g de Fe elemental. (32)

El ascorbato ferroso presenta el mayor porcentaje de absorción de hierro en comparación con otras fórmulas farmacéuticas, incluso superiores a las preparaciones de  $Fe^{3+}$ , es decir, es independiente del estado del Fe. (32)

En esta formulación farmacéutica, el hierro se absorbe al máximo (ver figura 15) debido a que inhibe la conversión del hierro  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$  a nivel del tracto gastrointestinal (lo cual conlleva a la formación de radicales libres). Por otro lado, los fitatos, fosfatos, oxalatos y la formación de complejos de hierro insolubles influyen en la absorción. (32)

Tiene, además, una eficacia comparable al  $FeSO_4$  y es capaz de mejorar los niveles de hemoglobina en 2 semanas, después de haber iniciado el tratamiento. (32)

En la práctica, es el preparado de hierro preferido en el tratamiento de la anemia ferropénica. Paralelamente puede emplearse en la profilaxis de anemia en pacientes que han sido sometidos a una intervención quirúrgica. (32)

#### 4.2. Suministro de hierro por vía intravenosa

La gran ventaja de la administración de hierro por vía endovenosa es que se produce una casi inmediata reposición de hierro, ya que, de esta forma, evitamos todos los procesos de captación de Fe en el tracto gastrointestinal.

Las preparaciones farmacéuticas de hierro endovenoso, están constituidas por una estructura, que en su interior posee un núcleo de hierro elemental (Fe), y recubriendo a este núcleo hay una cubierta de tipo glucídica. El procedimiento sería el siguiente, una vez que el Fe es liberado del núcleo va a ser inmediatamente capturado por los macrófagos del RSE (sistema retículo endotelial), para ser

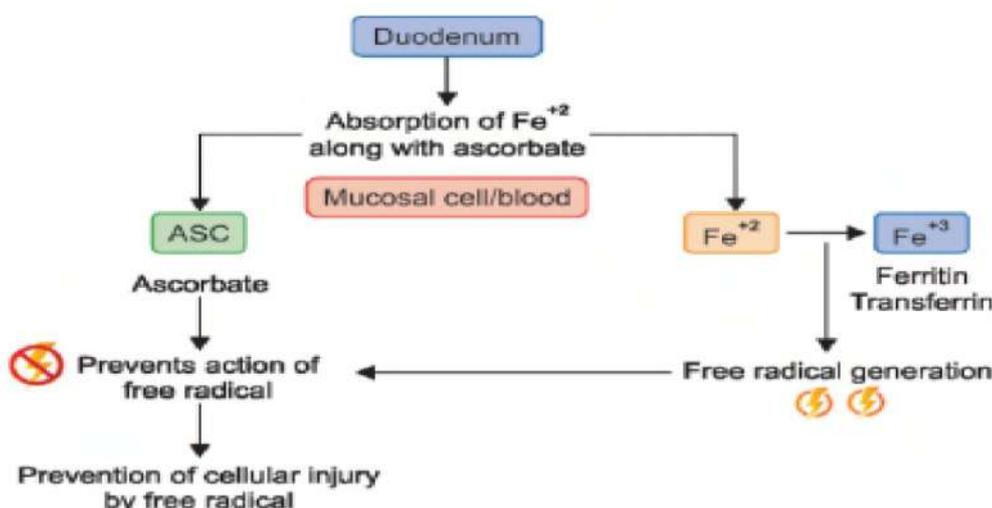


Figura 15. Absorción intestinal del hierro en su forma ferrosa y férrica cuando se administra por vía oral (Malhotra et al., 2021). (32)

Tabla 11. Preparados de hierro endovenoso. Todos disponibles en España. (40)

Molécula	Nombre comercial	Laboratorio
Hierro dextrano (alto Pm)	Dexferrum®	American Regent Laboratories Inc.
Hierro dextrano (bajo Pm)	INFeD®	Watson Pharma Inc.
	Cosmofer®	Pharmacosmos A/S
Hierro gluconato	Ferrlecit®	Watson Pharma Inc.
Hierro sacarosa	Venofer®	Vifor Int./Grupo J.Uriach S.A.
	Feriv®	GES Genéricos Españoles
	Normon®	Laboratorios Normon S.A.*
Hierro carboximaltosa	Ferinject®	Vifor Int.*
	Injectafer®	American Regent Laboratories Inc.

reconducido posteriormente hacía las proteínas ferritina y la transferrina. (30)

La principal desventaja de la administración de hierro endovenosos es que se debe de realizar en el hospital de día, ya que existen algunos eventos desfavorables que se pueden dar durante su administración. Aunque estos riesgos son raros, no por ello, dejan de ser especialmente muy graves, como pueden ser las reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), la hipofosfatemia y la producción o formación de un exceso o sobrecarga de hierro, con las consecuencias que ello acarrea. (30)

Es por esta razón que, actualmente, se está comenzando a utilizar con mayor frecuencia compuestos que hace poco han salido al mercado como el hierro trimaltol, carboximaltosa férrica, hierro sucrosómico o el complejo de poli-maltosa de hidróxido de hierro (III), e hidróxido de hierro dextrano de bajo peso molecular. Los preparados de hierro endovenoso podemos verlos en la tabla 11.

A modo de ejemplo podemos ver en la siguiente tabla como debe de realizarse la dilución del Ferinject para perfusión endovenosa:

Tabla 12. Dilución de Ferinject. (41)

Ferinject	Hierro	Cantidad máxima de solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril	Tiempo de administración mínimo
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

Actualmente están apareciendo otras formulaciones de hierro endovenoso como Ferumoxytol®, (nombre comercial) que se trata de un preparado de oxihidróxido de Fe<sup>3+</sup> en forma de nanopartículas; Iron-Hes, que se trata en una suspensión coloidal y que está recubierto por una envoltura de hidroxietil almidón. (40)

Todas las preparaciones galénicas del hierro endovenoso están formadas por una zona o núcleo central de hierro en

forma elemental, que está envuelto por una capa de material glucídico Esta cubierta de material glucídico provoca que la molécula o complejo formado sufra un proceso de estabilización, y al mismo tiempo, este material glucídico va a producir que la liberación del hierro del interior de la molécula o complejo, que se realizará de forma lenta y constante. (40)

Con respecto a los eventos adversos del hierro endovenoso, podemos citar los siguientes: Cefalea, sabor metálico, artromialgias, temblor, náuseas y vómitos, diarrea, epigastalgia, urticaria o prurito, edemas periféricos, hipotensión arterial, bradicardia, proteinuria, etc... Los síntomas pueden desaparecer entre tres y cuatro días después de la administración. (40)

Sin embargo, las más graves son las reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, que se dan principalmente con los preparados de hierro dextrano, sobre todo en los compuestos de dextrano de alto peso molecular. (40)

Si en el tratamiento hemos administrado más hierro del que se debería, provocaremos en la célula una sobrecarga de hierro, como consecuencia de ello se van a producir una serie de eventos indeseables, entre los que podemos citar, los siguientes: Toxicidad a nivel celular, estrés oxidativo (proceso químico que suele ocurrir en el cerebro, es decir, es una alteración bioquímica) y reacciones indeseables en los neutrófilos. (40)

En las tablas 13 y 14 mostramos las características, así como sus costes de los distintos preparados de hierro endovenoso que se están comercializando actualmente en España.

En muchos de los ensayos clínicos que se han realizado sobre el hierro endovenosos se ha constatado que produce una mayor respuesta en el proceso de formación de eritrocitos que el hierro oral. Así mismo, la administración de hierro endovenoso se tolera mejor, es mucho más eficaz y mejora de forma rápida y contundente la calidad de vida de las personas anémicas, que los preparados por vía oral. El hierro endovenoso permite eliminar todos los eventos indeseables que se producían con la administración del hierro en preparaciones farmacéuticas o galénicas orales.

**Tabla 13.** Características en cuanto a su administración de los preparados de hierro intravenoso en España. (42)

	Hierro sacarosa	Hierro dextrano de bajo peso molecular	Hierro carboximaltosa
Dosis de prueba	Sí	Sí	No
Dosis por sesión	200 mg	Toda la necesaria	100–1.000 mg
Duración infusión		4–6 h	15 min
Dosis limitante	7 mg/kg	20 mg/kg	15 mg/kg
Número total sesiones	6–12	1	1–2
Otras condiciones	Intervalo de 48 h entre sesiones	Premedicación. Periodo de observación post-infusión	–

**Tabla 14.** Costes del tratamiento con hierro endovenoso. (42)

	Hierro sacarosa (Venofer®)	Hierro sacarosa (Feriv®)	Hierro sacarosa (Normon®)	Hierro dextrano bajo peso molecular	Hierro carboximaltosa (Ferinject®)
Total mg de hierro a administrar	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg
Posología/administración	200 mg/sesión	200 mg/sesión	200 mg/sesión	1.000 mg/sesión	1.000 mg/sesión
N.º sesiones/visitas al hospital	5	5	5	1	1
Tiempo de administración (h)	1,25	1,25	1,25	7	0,5
Tiempo de ocupación estancia hospitalaria por sesión (%)	17,90	17,90	17,90	100	7,10
Coste 1.000 mg de hierro endovenoso	116 €	83 €	81 €	103 €	200 €
Coste estancia hospital de día (% de ocupación × 229,9 € × n.º de visitas)	205,8 €	205,8 €	205,8 €	229,9 €	16,3 €
Coste total por paciente <sup>1</sup>	321,8 €	288,8 €	286,8 €	332,9 €	216,3 €

De esta forma, se elimina la intolerancia, la malabsorción y sobre todo la posibilidad de que el paciente abandone el tratamiento debido a los largos periodos de administración. (42)

La *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* (43) hace una serie de recomendaciones para la administración del hierro endovenoso, entre las cuales están:

- Deben de administrarse en hospital de día o en lugares que tengan a mano los necesarios medios de reanimación contra reacciones de hipersensibilidad.
- No se debe de administrar dosis de prueba, y hay que vigilar al paciente durante treinta minutos, después de la administración.
- No se deben de administrar en pacientes que presenten estados alérgicos a alguno de los componentes del preparado.
- Hay que tener especial cuidado en pacientes que sean alérgicos a otros medicamentos, o bien que tengan patologías inmunológicas o inflamatorias.

- Sólo se administrará durante el embarazo si es estrictamente necesario, pero, no obstante, sólo se podrán usar durante el segundo y tercer trimestre.

#### 4.3. Tratamiento de la anemia ferropénica en el embarazo

Para la prevención de la anemia ferropénica en mujeres embarazadas, se recomienda una ingesta diaria de hierro de 0,030 g. Esta misma dosis se debe de administrar a mujeres con riesgo de contraer anemia, como puede ser el caso de mujeres adolescentes, o en mujeres con embarazos múltiples, etc., A todas estas pacientes habrá que realizarles en sus visitas a ginecología una prueba para comprobar el estado de la ferritina. (44)

Antes de iniciar cualquier tratamiento con hierro, es aconsejable, como primera opción, que la mujer embarazada tome una dieta rica en alimentos que contengan hierro; pero en muchos casos esto no va a ser suficiente como para prevenir los estados anémicos o deficientes de hierro. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la gran

mayoría de los complejos multivitamínicos destinados a mujeres embarazadas no contienen la suficiente cantidad de hierro para asegurar la reposición de este, o bien, contienen vitaminas o minerales que lo que hacen es dificultar la absorción del mismo. (44)

#### 4.3.1. Administración de hierro por vía oral

El tratamiento de primera línea en la anemia ferropénica en el caso de mujeres embarazadas consiste en la administración de hierro por vía oral, ya que su administración es fácil y cómoda. Sin embargo, tiene varios inconvenientes, pues no se tolera fácilmente, hay problemas de malabsorción, o bien que la anemia sea de una gravedad notable y necesite, la mujer embarazada, una rápida reposición de hierro para producir un aumento rápido de la Hb, o bien, que la anemia se produce al final del embarazo. En estos casos se recurrirá a la administración de hierro endovenoso. (45, 46, 44, 47)

El tratamiento de primera línea para la anemia por deficiencia de hierro ha sido la administración de 0,100 -0,200 g de hierro elemental en una dosis única diaria. No obstante, también se ha comprobado que una dosis de 0,060-0,100 g/día también puede ser eficaz, con la peculiaridad de que este rango de dosis es capaz de disminuir los eventos gastrointestinales adversos. (44)

Shand et al. (2020) (44) mencionan una investigación en la que se plantea la dosificación de hierro en días alternos y en dosis única, ya que se observó que se generaban menos efectos adversos y se mejoraba la absorción de hierro. Y, como ya se mencionó anteriormente, se recomienda la administración de hierro oral una o dos horas después de las comidas.

Entre los preparados más convenientes para el tratamiento de la anemia en embarazadas encontramos las sales de hierro ferrosas, como el gluconato ferroso, fumarato ferroso, y sulfato ferroso, puesto que el hierro ferroso se absorbe con más facilidad. (48, 44)

También se puede administrar la polimaltosa oral, que presenta un perfil de tolerabilidad mejor que las sales  $Fe^{2+}$ , pero presenta como inconveniente, que es mucho menos eficaz que el  $FeSO_4$ . Se trata de un complejo que contiene núcleos polinucleares no iónicos de  $Fe(OH)_3$ . Está rodeado

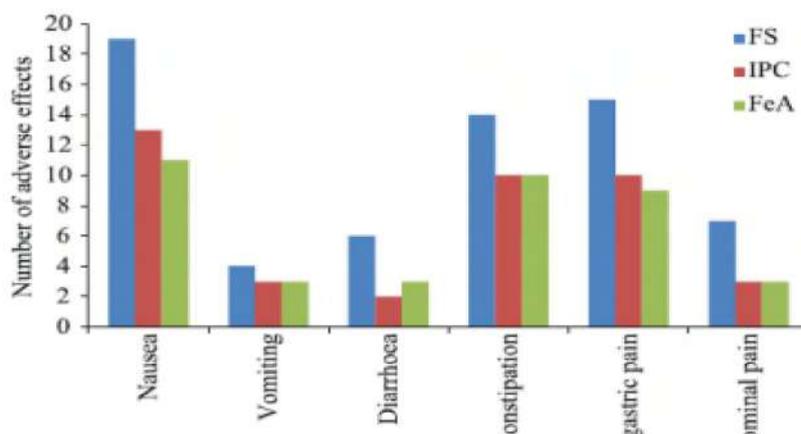
por varias moléculas de polimaltosa unidas de forma no covalente, formando un complejo estable que es muy soluble en agua en una amplia gama de pH. (48, 44)

Actualmente, se están realizando ensayos sobre compuestos mejor tolerados que las sales de hierro como el hierro sucrosómico, y complejos de aminoácidos. Incluso se está evaluando el enriquecimiento de alimentos con nanopartículas que incluyen ferritina o moléculas semejantes a ella. A las tres semanas de iniciarse el tratamiento se deberá realizar un recuento sanguíneo completo para evaluar la respuesta de la paciente al tratamiento. La respuesta a los suplementos de hierro se tomará como buena cuando se produzca un aumento de la hemoglobina de 2000 mg/dL. A pesar de esto, el tratamiento deberá prolongarse entre mes y medio y dos meses, hasta que se alcancen los valores normales de hemoglobina. (44)

Los principales inconvenientes del hierro administrado por vía oral, es que como consecuencia de requerir largos periodos de tiempo se va a producir un incumplimiento por parte de la paciente del tratamiento, además, el hierro oral presenta una baja absorción intestinal, va a tardar mucho tiempo en restituir las reservas de Fe y, por tanto, normalizar los valores de la ferritina y de otros parámetros. Pero, es más, la administración de hierro oral va a provocar eventos indeseables adversos como estreñimiento, diarrea, náuseas, color negro de las heces y malestar abdominal. No obstante, todos estos efectos, se han podido comprobar que están relacionados, en gran medida, con la dosis administrada. Así, para disminuir estos eventos, se puede reducir la dosis, tomar el medicamento por la noche, o bien, reducir la frecuencia de las administraciones. (46, 44, 47)

En muchas ocasiones, después de un tratamiento prolongado, el hierro oral no es capaz de corregir adecuadamente la anemia antes del parto en mujeres embarazadas, y por tal razón suele ser insuficiente para tratar la anemia en el tercer trimestre de embarazo. (46, 44, 47)

Además, en el caso de embarazadas hay que tener especial precaución tanto con el estreñimiento, que se tratará con una dieta rica en fibra y laxantes suaves, como con las náuseas y vómitos que generan estos suplementos de hierro, ya que se puede agravar aún más las náuseas y vó-



**Figura 16.** Comparación de los efectos adversos entre el grupo que recibió  $FeSO_4$  (FS), el grupo al que se le suministró complejo de hidróxido de hierro (III) y polimaltosa (IPC), y el que tomó ascorbato ferroso (FeA) (Chavan et al., 2021). (49)

**Tabla 15.** Aumentos en los parámetros evaluados. Comparación entre IPC, también llamado HPM y Sulfato ferroso. (50)

Determinación	Período	Grupo HPM	Grupo SF	p
Hemoglobina (g/dl)	Días 0-30	0,6	2,1	0,001
	Días 0-90	1,3	2,6	0,050
Hematócrito (%)	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 0-90	10,8	51,6	0,005
	Días 0-90	2,2	16,5	0,002
ST (%)	Días 0-90	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.

mitos propias y características de las mujeres embarazadas (hiperémesis gravídica). Por lo que, en este caso, se suspenderá el tratamiento. (44)

Chavan et al. (2021) (49), realizaron una investigación cuyo objetivo era comparar el complejo de hidróxido de hierro (III),  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  y polimaltosa (IPC) y el ascorbato ferroso con el  $\text{FeSO}_4$  para el tratamiento de la anemia en mujeres embarazadas.

En primer lugar, a la semana del comienzo del estudio se observó que el recuento de reticulocitos fue superior al 1,5% en todos los pacientes. A las 4, 8 y 12 semanas, en los

tres grupos que recibieron sulfato ferroso, complejo de polimaltosa férrica (IPC) y ascorbato ferroso, se produjo un aumento significativo de la hemoglobina. Sin embargo, a los tres meses en el grupo del ascorbato ferroso se observó un mayor aumento en los niveles de hemoglobina, seguido del grupo con IPC y por último el grupo con sulfato ferroso. (49)

En relación con la ferritina, a las 12 semanas, en el grupo con ascorbato ferroso fue donde se logró mayor nivel de dicho parámetro, seguido del grupo con IPC y del grupo con  $\text{FeSO}_4$ . Entre estos dos últimos preparados se observó que no había diferencias significativas entre los parámetros hematológicos medidos. Sin embargo, tanto el volumen corpuscular medio (VCM), como la hemoglobina corpuscular media (CHM) y el recuento de glóbulos rojos presentaron una mejora en todos los grupos, lo cual demuestra que las tres sales de hierro mejoraron los índices de anemia y restablecen de forma satisfactoria las reservas de hierro. (49)

Con los tres medicamentos administrados no se contemplaron eventos adversos, pero sí molestos para la paciente (figura 16), no graves, como dolor epigástrico, que fue más frecuente en el grupo con  $\text{FeSO}_4$ , náuseas, siendo este el más común, vómitos, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal. (49)

Aunque, el complejo de hidróxido de hierro (III) y polimaltosa, que contiene hierro en forma férrica, causa menos

**Tabla 16.** Características fundamentales de los estudios analizados. (51)

Primer autor, año de publicación	Saha et al., 2007	Ortiz et al., 2011
Lugar del estudio	India	Colombia y Argentina
Características de los participantes	Edad promedio: HPM: $27,58 \pm 4,2$ SF: $27,54 \pm 3,5$ Edad gestacional media al inicio: HPM: $18,58 \pm 2,8$ SF $17,62 \pm 3,1$ Hb basal: HPM: $8,47 \pm 0,72$ SF: $8,39 \pm 0,74$	Edad promedio: HPM: $26,8 \pm 6,2$ SF: $26,8 \pm 6,2$ Edad gestacional media al inicio: HPM: $20,1 \pm 2,7$ SF $19,6 \pm 2,3$ Hb basal: HPM: $9,64 \pm 0,89$ SF: $9,79 \pm 0,64$
Número de participantes (Grupo HPM/Grupo SF)	100 (48/52)	80 (41/39)
Duración del estudio	8 semanas	90 días ( $\approx 12$ semanas)
Suplementación: grupo HPM	100 mg de hierro elemental + 500 mcg de ácido fólico por (1 tableta oral, una vez al día)	200 mg de hierro elemental (100 mg dos veces al día). Dos presentaciones distintas por cada país
Suplementación: grupo SF	60 mg de hierro elemental + 500 mcg de ácido fólico por (1 tableta oral, dos veces al día)	200 mg de hierro elemental (100 mg dos veces al día)
Principales desenlaces evaluados	Prevalencia de gestantes que alcancen un nivel de hemoglobina $> 11$ g/dl. Hemoglobina y efectos adversos medidos en la semana 0, 2, 4, 6 y 8. Hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), hierro sérico, ferritina sérica; medidos en la primera y octava semana.	Hemoglobina, ferritina sérica, saturación de transferrina, hierro sérico, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM); medidos en los días 0, 30, 60 y 90. Efectos adversos

efectos adversos gastrointestinales puesto que no induce la generación de especies reactivas de oxígeno, seguido del ascorbato ferroso (Chavan et al., 2021). (49)

En la siguiente tabla (15), comparamos el sulfato ferroso con el complejo de polimaltosa férrica, observándose los aumentos de todos los parámetros calculados y relacionados con el periodo de tiempo que ha durado el tratamiento.

Como se puede ver todos los parámetros aumentan de forma más clara y evidente con la administración el sulfato ferroso en comparación con el complejo de polimaltosa férrica.

En un metanálisis realizado por Beatriz Catherine Bonilla-Untiberos y Bárbara Rivero Cárdenas, y revisado por pares (51), se comparó la eficacia y seguridad del  $\text{FeSO}_4$  con el complejo de polimaltosa hierro, observándose que el aumento de la Hb fue semejante utilizando los dos preparados farmacéuticos; pero se comprobó, al mismo tiempo, que el incremento de la ferritina es claramente mayor en el caso de la polimaltosa de hierro que con el  $\text{FeSO}_4$ . (51)

Así mismo, las embarazadas a las que se le había suministrado el complejo de polimaltosa de hierro, presentaban menos eventos adversos que las embarazadas tratadas con sulfato ferroso. (51)

En dicho metanálisis se incluyeron 25 artículos científicos y se seleccionaron 4 estudios, y dentro de estos 4 estudios se incluyeron dos ensayos clínicos realizados por Saha et al (52), desarrollado en India y a doble ciego y el ensayo de Ortiz et al (53), que se desarrolló en Colombia y Argentina y que se trata de un ensayo clínico multicentros.

En el estudio de Saha et al, (52) se midió la hemoglobina después de dos meses, mientras que en el ensayo de Ortiz et al, (53) se midió la Hemoglobina a los tres meses.

Las características fundamentales de los estudios que han servido para este metanálisis, se indican en la tabla 16.

#### **4.3.2. Administración de hierro por vía intravenosa**

En las situaciones en las que se ha aludido anteriormente se recurrirá al tratamiento de segunda línea, que es el hierro intravenoso. De la misma manera que este estará indicado cuando el nivel de ferritina en sangre se encuentre por debajo de 15  $\mu\text{g/L}$ . (46, 44)

En la actualidad, las fórmulas de hierro intravenoso más comúnmente empleadas en pacientes en periodo de embarazo son la carboximaltosa férrica y hierro sacarosa, que presentan un perfil de seguridad muy semejante. (54, 47)

Se ha demostrado que el hierro sacarosa es un buen tratamiento y como fármaco sustituto del tratamiento con hierro oral en anemias moderadas y graves, puesto que es un compuesto bien tolerado que produce un mayor incremento de la hemoglobina media y del hematocrito en comparación con el sulfato ferroso administrado por vía oral. (54, 47)

Por el contrario, la carboximaltosa férrica, que no contiene dextrano, suele estar destinada a mujeres embarazadas con riesgo de hemorragia postparto y pacientes ginecológicas

que van a necesitar una intervención quirúrgica urgente. Además, se ha demostrado que carboximaltosa férrica mejora la eficacia y las reservas de hierro en comparación con el hierro sacarosa y el hierro de administración oral. (54, 47). Además, la carboximaltosa férrica es incapaz de atravesar la barrera de la placenta.

Shin et al. (2021) (47) realizaron un ensayo en el que se comparaba la eficacia y seguridad entre la carboximaltosa férrica y la hierro sacarosa en pacientes embarazadas. En él, se constató que la primera formulación, en comparación con la segunda, garantizaba una mejor calidad de vida y niveles más altos de hemoglobina y ferritina a los quince, treinta y cuarenta y cinco días después de su administración. En lo referente a los eventos indeseables, se comprobó que aquellas pacientes que recibieron carboximaltosa férrica presentaban menos efectos adversos que aquellas otras que recibieron hierro sacarosa. Esto es así porque la carboximaltosa férrica está formada por una cubierta cuya función principal es la reducción de la liberación de hierro; pero al mismo tiempo, incrementa la donación de hierro a los tejidos.

Además, los nuevos preparados de carboximaltosa férrica y derisomaltosa férrica se administran en infusión en periodos de tiempo menores (15 minutos) para dosis mayores de hierro (1g), restableciendo los estados anémicos con mucha mayor rapidez, y generalmente no necesitan de dosis nuevas de administración. Estas nuevas formulaciones se administran en el Hospital de día, y hay que administrarlas un menor número de veces. Sin embargo, son métodos mucho más caros en comparación con los preparados orales. (54, 44, 47)

Para el tratamiento de la anemia ferropénica en mujeres en periodo de embarazo, también se puede emplear hierro dextrano (complejo estable de hidróxido de hierro (III)-dextrano, que es análogo al complejo proteico de hidróxido de hierro fosfato, es decir a la ferritina) de bajo peso molecular. (46)

Samsudin et al. (2020) (46) llevaron a cabo un estudio comparativo entre este compuesto y el hierro sacarosa. En él se apreció un aumento de la hemoglobina desde el inicio hasta los 15 días después de su administración, siendo ese incremento mayor en el grupo que recibió el hierro sacarosa. En el grupo de pacientes al que se le suministró hierro dextrano de bajo peso molecular, se contempló una tasa de reacciones adversas dos veces mayor que el grupo con sacarosa, entre las que destacaron náuseas, vómitos, vértigo, dificultad para respirar, opresión en el pecho e hipotensión. Además, la pérdida de sangre estimada durante el parto fue significativamente mayor en este grupo. A pesar de ello, el hierro sacarosa también presenta desventajas como son la necesidad de las múltiples infusiones y el tiempo de infusión prolongado (una dosis de hasta 300 mg por sesión o 600 mg por cada siete días), que requiere que la paciente permanezca más tiempo hospitalizada, en comparación con aquellas a las que se les administró hierro dextrano de bajo peso molecular.

Con respecto a los niveles de hemoglobina durante el parto y los resultados perinatales, no se observaron diferencias relevantes entre ambos grupos. (46, 47)

La administración de hierro por vía intravenosa ofrece las siguientes ventajas: Repone de forma rápida y contundente la deficiencia de hierro, reduce las tasas de transfusión sanguínea, aumenta rápidamente los niveles de hemoglobina y ferritina maternas en el momento del nacimiento, no influye significativamente en la pérdida de sangre durante el embarazo, genera un aumento del peso al nacer, mayor tasa de lactancia materna y menores eventos gastrointestinales indeseables. Pese a todos estos efectos positivos, se ha corroborado que no influye en los niveles de hemoglobina del recién nacido en comparación con el hierro administrado por vía oral, por lo tanto, no está claro si la mejoría que produce a corto plazo compensa los daños potenciales y los costes. (44, 45)

El hierro intravenoso está contraindicado en pacientes con infecciones ya que el hierro favorece el crecimiento de microorganismos. Asimismo, las formulaciones de alto peso molecular con dextrano pueden dar lugar a reacciones adversas como alergia, manchas en la piel y raramente colapso circulatorio y anafilaxia, de ahí que se administre en lugares donde haya equipos de reanimación. (45, 47)

De igual forma, Shin et al. (2021) (47) afirman que, en dos estudios, el 70% de pacientes embarazadas a las que se les suministró hierro por vía endovenosa presentaron hipofosfatemia. Sin embargo, y a pesar de todos los estudios aportados, no hay evidencias de resultados concluyentes que nos permitan seleccionar el hierro intravenoso frente al oral como tratamiento rutinario de primera línea para mujeres embarazadas. (44)

Por otra parte, es recomendable revisar la necesidad de administrar suplementos de hierro a todas las mujeres después del parto, en especial si ha habido anemia prenatal y/o hemorragia durante el parto. La elección de estos suplementos después del parto se hará en función de los síntomas, la gravedad de la anemia, y la posible adherencia al tratamiento. Como tratamiento de primera línea, se aconseja suministrar suplementos de hierro por vía oral. (45)

Shand et al. (2020) (45) en su revisión hacen referencia a un metanálisis que señala que la media de hemoglobina en la sexta semana después del parto era casi 10 g/L más alta en mujeres que recibieron hierro intravenoso que en aquellas que recibieron hierro oral. En esta condición, también se recomienda una evaluación de la anemia, al mes y medio o a los dos meses después de parto a través de la realización de un análisis de sangre.

#### 4.4. Tratamiento de la anemia ferropénica en niños

Se puede administrar el hierro por vía oral o bien por vía endovenosa, aunque el tratamiento de primera elección es por vía oral. La dosis administrar es de 3-6mg/Kg/día. Esta dosis se puede pautar de una a tres tomas por día. El preparado farmacéutico de primera línea suele ser el FeSO<sub>4</sub>. Cuando este no es bien tolerado por el niño se recurrirá a otros preparados farmacéuticos como puede ser la polimaltosa de hierro. (56)

Si comparamos la acción del ascorbato ferroso con otros preparados de sales de hierro administradas por vía oral, podemos observar que el ascorbato ferroso tiene una efica-

cia superior en niños que las restantes sales de hierro oral. Además, es mucho mejor tolerado que las otras sales de hierro oral. Por lo que este va a ser el preparado de hierro oral preferido o de primera línea para la prevención y tratamiento de anemia en niños. (32)

Otra formulación que se puede utilizar es la polimaltosa de hierro, que cada vez tiene mayor aceptación entre los facultativos. Sin embargo, no hay pruebas evidentes, e incluso algunas son contradictorias, sobre su eficacia en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños. La polimaltosa de hierro es una molécula que presenta un gran tamaño, pese a ello, cuando esta es administrada conjuntamente con las comidas presenta una mayor absorción que el propio sulfato ferroso. Eso sí, tanto la polimaltosa de hierro como el sulfato ferroso tienen una biodisponibilidad muy parecida. (48)

No obstante, en pacientes adultos no hay diferencias relevantes en los niveles de hemoglobina tras la administración del complejo polimaltosa de hierro y del sulfato ferroso, aunque el primero se tolera mucho mejor que el segundo. (48)

Pero en poblaciones pediátricas el tratamiento con el complejo de polimaltosa de hierro no está bien definido. (48)

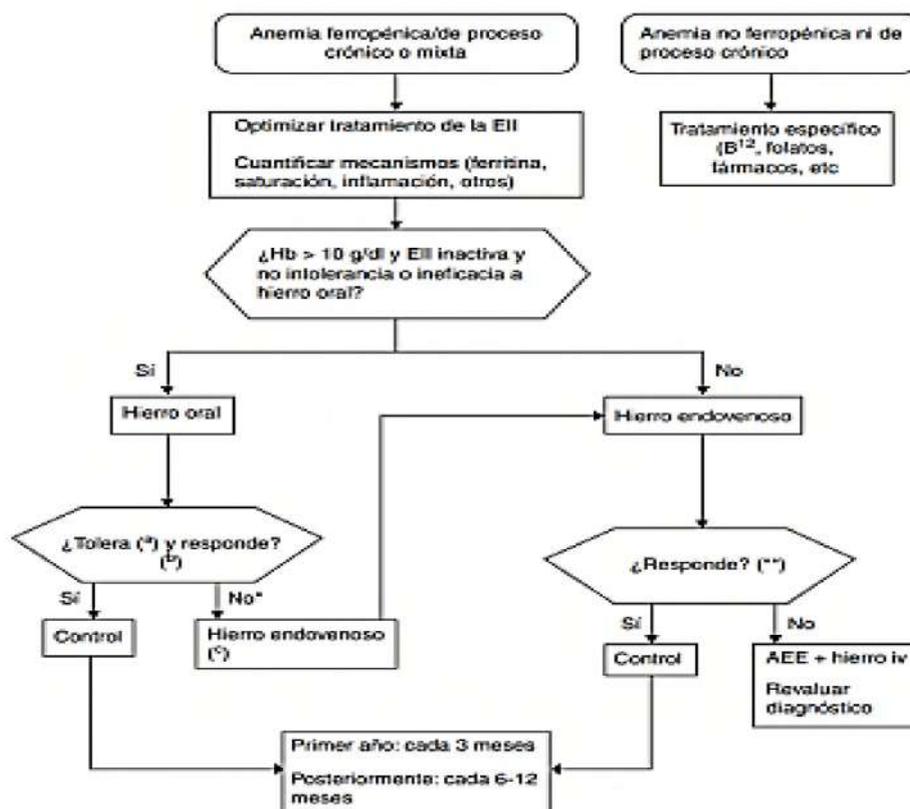
Pese a esto, hay pruebas de que el sulfato ferroso mejora los niveles de hemoglobina y ferritina en niños con anemia, si se compara con el complejo de polimaltosa. En cuanto a los efectos adversos, no hay diferencias claras entre ambos, especialmente en lo referido a los efectos gastrointestinales indeseables. (48)

Por otro lado, no hay estudios de buena calidad que comparen el complejo de polimaltosa de hierro con el gluconato de hierro y el complejo de bisglicinato de hierro (tiene una molécula de hierro unida a dos moléculas de glicina, formando dos anillos heterocíclicos) en niños, y por tanto, que nos permitan llegar a una conclusión específica sobre la efectividad de estos suplementos en la prevención y tratamiento de la anemia ferropénica en la infancia, aunque se cree que el último compuesto puede ser una alternativa viable al sulfato de hierro en términos de tolerabilidad y efectividad. (55, 48)

#### 4.5. Tratamiento de la anemia ferropénica en enfermedad inflamatoria intestinal

Para tratar a los pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal (EII), será necesario un tratamiento de sustitución de hierro a largo plazo, que además deberá iniciarse lo más pronto posible, con el objetivo de aumentar y mantener las reservas de naturales de hierro del organismo; pero al mismo tiempo tendremos que mantener un especial control y vigilancia sobre los procesos inflamatorios que genera la patología en sí. (29).

El consenso ECCO (*European Crohn and Colitis Organization*) sobre anemia en EII aconseja llevar a cabo controles de parámetros como pueden ser la hemoglobina, ferritina sérica, y PCR (Proteína C reactiva) cada 24-48 semanas, en pacientes en los cuales la enfermedad está en fase de re-



**Figura 17.** Algoritmo recomendado en la actualidad para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal. a significa que en el caso de que exista intolerancia considerar cambiar el preparado de hierro oral. b Hb normal y niveles de ferritina iguales o superiores a 400 g/l; hierro oral en 3 meses; hierro iv 1-2 meses tras administrar toda la dosis programada (menos de 0,100 g/día de hierro elemental durante aproximadamente 3 meses). c Utilizar dosis correcta siempre «fórmula simplificada» (hombres y mujeres con niveles de hemoglobina entre 10-12 y 10-13 g/dL respectivamente y con un peso inferior a 70 kg, recibirán 1g de hierro intravenoso y, aquellos con un peso igual o superior a 70 kg, 1,5 g; a hombres y mujeres con niveles de Hb entre 7 y 10 g/dL y con un peso inferior a 70 kg se les administrarán 1,5 g y, a aquellos con un peso igual o superior a 70 kg, 2 mg) (Bermejo & García-López, 2015). (34)

misión, y, sin embargo, si la enfermedad está en fase activa los controles anteriormente citados deberán realizarse a las 12 semanas, después de iniciar el tratamiento. (29).

Para esta patología, las opciones terapéuticas son muy similares a los casos anteriormente descritos, es decir, habrá que administrar hierro oral o intravenoso (ver figura 17), dependiendo de las características de cada paciente.

**4.5.1. Administración de hierro por vía oral**

Como ya se ha puntualizado previamente, el hierro oral es una opción sencilla, barata y segura, que en la mayoría de los casos consigue restablecer de forma satisfactoria los niveles de hemoglobina. Sin embargo, además de la mala tolerabilidad de los preparados orales y de los eventos indeseables que se han citado con anterioridad, en este caso los pacientes van a presentar un problema añadido y es que el hierro no absorbido puede afectar a la flora microbiana intestinal, provocando a su vez, nuevos brotes de la enfermedad y empeorando la misma. (34)

Asimismo, generalmente ocurre que su eficacia puede ser escasa o estar muy disminuida, ya que la absorción oral del hierro se va haber impedida por el proceso inflamatorio persistente que provoca la EII, sobre todo si existen reacciones intestinales amplias o que incluso abarquen regiones más amplias del intestino como el duodeno, o que la enfermedad esté activa. (34)

A individuos con esta condición, se les recomienda tomar una dosis de 0,100 g/día de hierro elemental, generalmente se administra después de la comida principal o después de la cena, nunca se administrará en ayunas. Este tratamiento deberá durar en torno a 12-16 semanas, pudiendo emplear formulaciones como aquellas que contienen sales ferrosas, a saber, el sulfato ferroso, gluconato ferroso, fumarato ferroso y lactato ferroso, u otros preparados tales como el maltol férrico, ferrimanitol ovoalbúmina (otro suplemento de hierro indicado para la anemia ferropénica que proporciona una reposición inmediata de las reservas de hierro con buena tolerabilidad gastrointestinal), etc. (34)

Adicionalmente, aquellos enfermos que no toleren las sales de hierro pueden recibir una formulación más reciente, que es el hierro sucrosomial (figura 18). Se trata de pirofosfato férrico protegido por una bicapa de fosfolípidos, que contiene lecitina de girasol principalmente, más una matriz sucrester (sucrosoma) y, puede ser absorbido directamente por vía linfática. (34)

Esta estructura presenta una serie de ventajas como puede ser que protege al hierro del pH ácido del estómago, aumenta su absorción a través del epitelio intestinal por vías alternativas y garantiza una alta biodisponibilidad y baja toxicidad gastrointestinal. (34)

Se ha constatado que el uso de 30-60 mg al día de este compuesto durante 8-12 semanas en pacientes con EII y

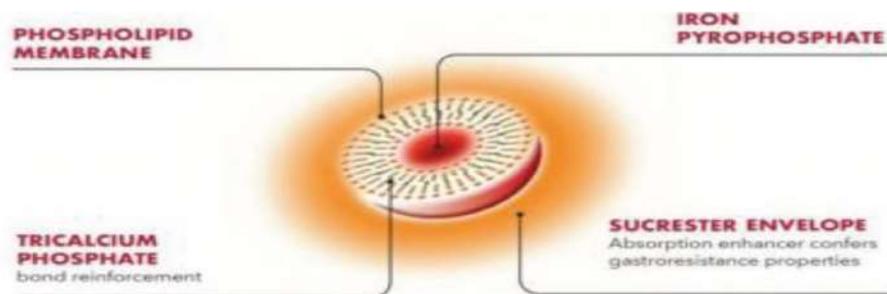


Figura 18. Estructura esquemática del hierro sucrosomial (Gómez-Ramírez et al., 2018). (56)

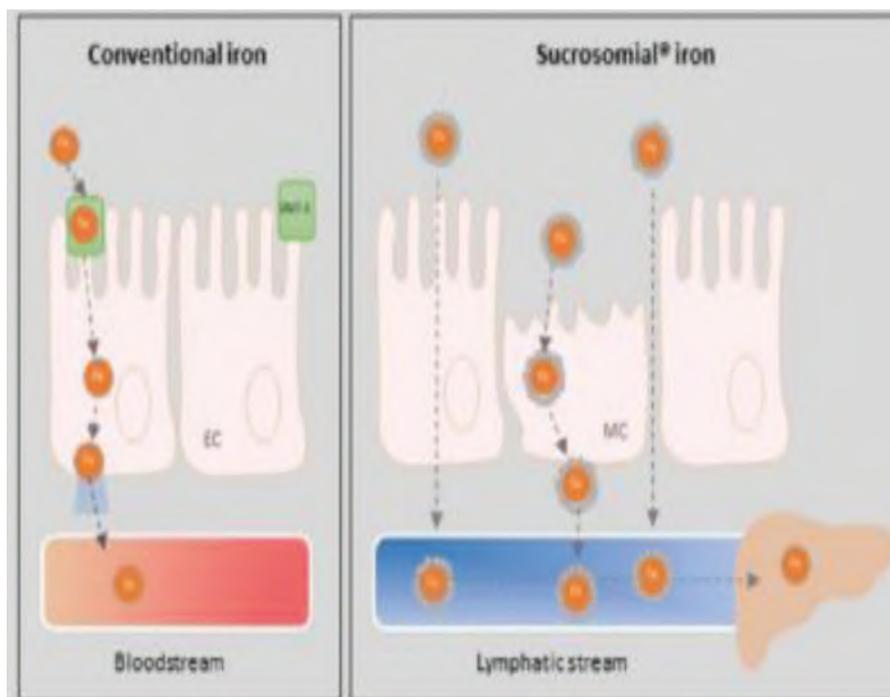


Figura 19. Esquema que representa los mecanismos de absorción del hierro convencional y del hierro sucrosómico. EC significa célula endotelial y MC células M (enterocitos) (Bastida et al., 2021). (57)

anemia ferropénica leve o moderada produce un aumento significativamente importante en los siguientes parámetros hematológicos: Hemoglobina, ferritina, y saturación de transferrina, y además es capaz de reducir de forma significativa los eventos indeseables que producen a nivel gastrointestinal. (58, 34).

#### 4.5.2. Administración de hierro por vía endovenosa

La administración de hierro por vía intravenosa es más eficaz y rápido que el oral, en términos de incremento de la hemoglobina y mejora de la calidad de vida, además de la cómoda posología de los nuevos preparados que permiten administrar todo el hierro en una o dos dosis. (34)

En la tabla 17 se muestran distintos tipos de hierro disponibles en el mercado europeo. (34)

Las formulaciones que se pueden emplear son hierro sacarosa, carboximaltosa férrica, cuyas características se han comentado en el apartado del "tratamiento de anemia ferropénica en embarazadas"; hierro dextrano de bajo peso molecular el cual permite inyectar hasta 2000 mg por se-

sión, pero requiere una infusión muy lenta, y el hierro isomaltosa, no disponible en España y permite el uso de dosis de hasta 1,6 g de hierro en una infusión que suele durar unos 30 minutos. No obstante, las infusiones de carboximaltosa férrica solo duran unos quince minutos. (34)

Cada vez es más frecuente que estos preparados intravenosos se recomienden como primera opción para el tratamiento de la anemia ferropénica en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), puesto que los fenómenos indeseable gastrointestinales son menores. (34)

Antes del inicio del mismo, se calculará la dosis total que precise el paciente, que siguiendo las recomendaciones del consenso ECCO, se basará en un esquema del estudio *FERGlor* (ensayo controlado y aleatorio sobre la carboximaltosa férrica para la anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal). Utilizando la carboximaltosa férrica como tratamiento la eficacia máxima se suele conseguir, aproximadamente, a los dos meses. No obstante, es posible que no consigamos normalizar los valores de hemoglobina en cuyo caso habrá que re-

**Tabla 17.** Comparación entre las diferentes preparaciones de hierro intravenoso comercializadas en Europa (Bermejo & García-López, 2015). (34)

Producto	Cosmofer® Hierro dextrano de bajo peso molecular	Ferlecit® Hierro gluconato	Venofer® Hierro sacarosa	Ferinject® Hierro carboximaltosa	Monofer® Hierro isomaltosa
Fabricante	Pharmacosmos	Sanofi Aventis	Vifor	Vifor	Pharmacosmos
Carbohidrato	Dextrano (polisacárido ramificado)	Gluconato (monosacárido)	Sacarosa (disacárido)	Carboximatoso (polisacárido ramificado)	Isomaltosa 1.000 (oligosacárido lineal, no ramificado)
Máximo en dosis única	20 mg/kg	125 mg	200 mg	20 mg/kg	20 mg/kg
Dosis única máxima en varón de 80 kg	1.600 mg	125 mg	200-300 mg	1.000 mg	1.600 mg
Dosis única máxima en mujer de 60 kg	1.200 mg	125 mg	200-300 mg	900 mg	1.200 mg
Infusión total en el periodo dentro de 1 h	No	No aplicable	No aplicable	Sí	Sí
Requiere dosis de prueba	Sí	No	Probablemente	No	No
Concentración de hierro en mg/dl	50	125	20	50	100
Volumen del vial	2	5	5	2 y 10	1,5 o 10

considerar la posibilidad o la necesidad administrar otros preparados farmacéuticos u otras terapias. (34)

Howaldt et al. (2022) (59) pusieron en marcha un ensayo en el que se comparaba la eficacia a largo plazo entre el maltol férrico oral y la carboximaltosa férrica intravenosa para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

En dicho estudio se concluyó que, aunque la captación de hierro era inicialmente más lenta con el maltol férrico que con la carboximaltosa férrica intravenosa, los niveles de hemoglobina y de almacenamiento de hierro incrementaron y se mantuvieron hasta las 52 semanas hasta alcanzar niveles clínicamente semejantes entre las dos preparaciones farmacéuticas. (59)

En cuanto a la tolerabilidad y los eventos adversos indeseables, un porcentaje superior de pacientes que recibieron maltol férrico sufrieron más eventos indeseables en comparación con aquellos que recibieron carboximaltosa férrica. (59)

En virtud de todo lo anterior, podemos concluir que cuando se necesita un restablecimiento rápido de hierro, como puede ser el caso de una intervención quirúrgica, se recurrirá a la administración de carboximaltosa férrica, mientras que cuando se busca controlar a largo plazo la deficiencia crónica de hierro se escogerá el maltol férrico oral. (59)

## DISCUSIÓN

Una vez investigados los preparados tradicional y actualmente disponibles en la terapia de la anemia ferropénica, en las diferentes condiciones que se han tratado, podemos afirmar, que en la mayoría de los casos no es posible revertir

los efectos de esta afección y recuperar unos niveles de hierro fisiológicos únicamente con la ingesta de alimentos ricos en dicho elemento o con preparados farmacéuticos multivitamínicos, y es por ello que se recurre al tratamiento con hierro oral e intravenoso.

Entre ambas vías de administración, la oral parece ser mejor en cuanto al coste y a la aceptabilidad por parte del paciente.

Sin embargo, la vía presenta una limitada biodisponibilidad en determinadas situaciones y además estaría contraindicada en pacientes con patologías gastrointestinales, por lo que en estos casos y, cuando es necesaria una rápida reposición de los niveles de hierro, se recomienda utilizar como terapia la administración por vía intravenosa.

Dentro de las formas de administración oral sobre las que se ha indagado, se puede concluir que en la actualidad son preferibles la lactoferrina, el maltol férrico y el ascorbato ferroso frente a los que se han empleado tradicionalmente como el sulfato ferroso por tener efectos más beneficiosos sobre los niveles de hierro, hemoglobina y ferritina y por ser mejor tolerados por el tracto gastrointestinal, con la consecuente reducción de los eventos indeseables.

No obstante, se deberá valorar el uso de éstos en las diferentes circunstancias que se plantean en este trabajo. El embarazo es un periodo muy delicado para la gestante por todos los signos y síntomas que padece, por lo que habrá que tener mucha precaución para no agravarlos, de ahí que tengamos que elegir el tratamiento más adecuado para este tipo de pacientes.

Es por ello, que las formulaciones por vía oral de elección serán el complejo de hidróxido de hierro (III) y polimaltosa (IPC) y el ascorbato ferroso, ya que sus efectos son más

prolongados en el tiempo y producen menos reacciones adversas gastrointestinales.

Sin embargo, bajo mi punto de vista, creo que resultaría más beneficioso el tratamiento por vía intravenosa, salvo que la paciente tenga alguna infección, puesto que tanto la anemia como la deficiencia de hierro no solo afectan a la madre, sino que también afectan al desarrollo del feto, y siempre y cuando la mujer embarazada se encuentre en el segundo o tercer trimestre del embarazo, por lo que será necesario un restablecimiento rápido de los niveles de hierro.

No obstante, como ya se mencionó con anterioridad, no se tienen datos suficientes que permitan establecer el hierro intravenoso como tratamiento de primera línea, y es por esto que se deberán valorar detenidamente las necesidades y preferencias de cada paciente. Por ejemplo, la carboximaltosa férrica se puede administrar de forma ambulatoria (en hospital de día), asegura una mejor calidad de vida y genera menos eventos indeseables secundarios que el hierro sacarosa, pero tiene mayor coste.

Para el hierro sacarosa se requieren múltiples infusiones y mayor tiempo de hospitalización, pero genera un mayor incremento de los niveles de hemoglobina y menor tasa de reacciones adversas en comparación con el hierro dextrano.

En el caso de anemia ferropénica en niños, aunque no se tienen pruebas concluyentes de cuál es el complejo más conveniente para tratarla, comparando el ascorbato ferroso, el sulfato ferroso y el complejo de polimaltosa hierro se puede concluir que el compuesto más conveniente es el primero, por tener mayor eficacia y ser bien tolerado, como se ha podido comprobar fehacientemente.

En la enfermedad inflamatoria intestinal el hecho de que el proceso inflamatorio sistémico influya irremediablemente sobre la absorción y, de que el hierro no absorbido por vía oral afecte a la flora microbiana del intestino complicando aún más la morbilidad presente en esta patología, hacen que la terapia por vía intravenosa sea la opción más deseable, eligiendo un preparado u otro en función de las características de cada individuo.

Si de esta manera no se logran unos niveles normalizados de hemoglobina, se recurrirán a compuestos orales, siendo los mejores el ferrimanitol ovoalbúmina y el hierro sucrosomial ya que aseguran alta tolerancia gastrointestinal, un incremento en las concentraciones de diversos parámetros y elevada biodisponibilidad.

Por último, y a pesar de todo lo comentado anteriormente, creo que es necesario seguir investigando sobre los compuestos analizados y compuestos de nueva generación, con la intención de reducir aún más sus efectos indeseables y permitir que tengan mejor biodisponibilidad. Hoy en día, comienzan a darse nuevos enfoques como, por ejemplo, el uso del maltol, en el enriquecimiento de alimentos y bebidas, como ya se ha tratado anteriormente.

## CONCLUSIONES

Por tanto, una vez comparados los distintos preparados de administración de hierro y una vez analizada la enfermedad

por deficiencia de hierro en embarazadas, niños menores de 5 años y en la enfermedad inflamatoria intestinal, podemos concluir lo siguiente:

1. La anemia o deficiencia de hierro es una enfermedad que afecta a gran número de la población mundial y que constituye, en caso de niños menores de 5 años y mujeres embarazadas, un verdadero problema de salud pública, pues afecta a más del 40% de esta población anteriormente nombrada. Se trata de una enfermedad que consideramos que en la mayoría de los casos está mal diagnosticada o, mejor dicho, en muchos casos no se hace ni siquiera un diagnóstico, y además podemos considerar que en la mayoría de estas situaciones la enfermedad está mal tratada.
2. Las causas de la anemia en países pobres es debida, generalmente a una mala alimentación que hace que los micronutrientes necesarios para el desarrollo del organismo no sean ingeridos de forma correcta. Sin embargo, en países desarrollados o ricos las causas de la anemia son totalmente distintas, pues son debidas a problemas ginecológicos de las mujeres o a situaciones fisiológicas normales como el embarazo.
3. En la gran mayoría de los casos, la deficiencia de hierro no es corregida a base de suplementos, aunque es necesario usarlos antes de empezar con una terapia de reposición de hierro.
4. En tratamiento de primera línea para corregir los estados anémicos se realiza con sulfato ferroso, por su buena disponibilidad; pero presenta inconvenientes graves como es su baja tolerabilidad. El 70% de los pacientes presentan eventos gastrointestinales indeseables que provocan que el paciente abandone de forma prematura el tratamiento. Además, los tratamientos con sulfato ferroso se prolongan durante mucho tiempo y eso hace que el paciente abandone el tratamiento.
5. Hay dos vías de administración de hierro, la llamada vía oral y la vía intravenosa. Que elijamos una u otra vía va a depender de muchos factores, tales como la gravedad de la anemia, la necesidad urgente de reponer las reservas de hierro por estar muy disminuidas, o bien que no sea tolerado el hierro por la vía oral. No obstante, el hierro administrado por vía oral es más barato y es mejor aceptado, en un principio, que el hierro intravenoso, pues el hierro oral lo puede tomar el paciente, mientras que el hierro endovenoso se administra en hospital de día, por sus posibles reacciones anafilácticas que puede producir su administración.
6. En las preparaciones farmacéuticas orales las preferidas, en caso de que el sulfato ferroso fracase, serán la lactoferrina, el malto férrico y el ascorbato ferroso, ya que reponen de manera aceptable los niveles de hierro, ferritina y hemoglobina y presentan menores efectos secundarios de tipo gastrointestinal.
7. En el embarazo los preparados farmacéuticos por vía oral más aconsejables son el complejo de hidróxido de hierro (III) y polimaltosa (IPC) y el ascorbato ferro-

so, debido a que sus efectos son más prolongados en el tiempo y provocan un menor número de eventos adversos de tipo gastrointestinal. No obstante, creemos que la administración por vía endovenosa en mujeres embarazadas es un método mucho más beneficioso para la mujer, y en algunos casos sólo requiere una única dosis, que será suficiente para reponer las necesidades de hierro en la embarazada, siempre y cuando se administre durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, nunca se debe de administrar durante el primer trimestre del embarazo.

8. En el caso de la anemia ferropénica en niños no hay evidencias ni estudios suficientes que nos indiquen que preparado farmacéutico es el más adecuado para su administración. Sin embargo, podemos afirmar que de los tres preparados que se administran, generalmente, como son el ascorbato ferroso, sulfato ferroso o bien el complejo de polimaltosa de hierro, el más adecuado para su administración en niños podría ser el ascorbato ferroso.
9. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el preparado farmacéutico que se deberá usar la terapia intravenosa, y podremos utilizar con mayor efectividad y menor riesgo de eventos gastrointestinales indeseables a la carboximaltosa férrica.
10. Por último, destacar que también es una buena opción terapéutica por vía oral el ferrimanitol ovoalbúmina y el hierro sucrosomial, por su buena tolerabilidad y por presentar menor número de efectos indeseables de tipo gastrointestinal.

No obstante, consideramos que es necesario seguir investigando sobre el desarrollo de nuevos preparados farmacéuticos con la intención de reducir aún más los efectos indeseables que presentan muchos preparados.

## RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP). Anemia, aportando un poco de claridad a tantas cifras y unidades. Disponible en: <https://www.sefap.org/2020/04/22/anemia-aportando-un-poco-de-claridad-a-tantas-cifras-y-unidades/>
2. Benson CS, Shah A, Stanworth SJ, Frise CJ, Spiby H, Lax SJ, et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*. 2021;76(54):84–95.
3. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom? *Neth J Med*. 2020;78(3):104–10.
4. Paola Francisco. Anemia, un problema de salud pública en España y en el mundo. 24/08/2022. ConSalud.es. Disponible en: [https://www.consalud.es/pacientes/anemia-problema-salud-publica-en-espana-en-mundo\\_118129\\_102.html](https://www.consalud.es/pacientes/anemia-problema-salud-publica-en-espana-en-mundo_118129_102.html)
5. Statista. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/539381/numero-de-pacientes-por-anemia-ferropenica-por-grupos-de-edad-en-espana/>
6. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:32–40.
7. Saliba AN, Atoui A, Labban M, Hamade H, Bou-Fakhredin R, Mufarrij A, et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol*. 2020;99(9):1967–77.
8. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190–7
9. S. Fernández-Plaza, S. Viver Gómez. PEDIATRÍA INTEGRAL N°5 – JUL-AGO 2021. Centro de Salud Galapagar, Galapagar. Madrid. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/anemia-ferropenica-2021/>
10. Miller JL. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):1–14.
11. Jonker FAM, te Poel E, Bates I, Boele van Hensbroek M. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infection in children in sub-Saharan Africa, guideline dilemmas. *Br J Haematol*. 2017;177(6):878–83.
12. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: Pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1)
13. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases—A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):4008
14. Resál T, Farkas K, Molnár T. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: What Do We Know? *Front Med*. 2021;8(July).
15. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch. argent. pediatr*. v.107 n.4 Buenos Aires jul./ago. 2009. versión impresa ISSN 0325-0075 versión On-line ISSN 1668-3501. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752009000400014](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000400014)
16. Santamaría A; Losa F. La anemia ferropénica: un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, especialmente en mujeres. *Revista decana de la especialidad TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA*. Ene-feb 2020. Número 768. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ginecarefmc.com/wp-content/uploads/2020/07/IRO-0010-La-anemia-ferrop%C3%A9nica-un-problema-infradiagnosticado-TOKO-GINE-2020.pdf>
17. Baker RD, Greer FR, Bhatia JJS, Abrams SA, Daniels SR, Schneider MB, et al. Clinical report - Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–50

18. Jimenez KM, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):30–6.
19. Holmlund-Suila EM, Hauta-alus HH, Enlund-Cerullo M, Rosendahl J, Valkama SM, Andersson S, et al. Iron status in early childhood is modified by diet, sex and growth: Secondary analysis of a randomized controlled vitamin D trial. *Clin Nutr.* 2022;41(2):279–87
20. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2019;1866(12):118535
21. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(8):640–56
22. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas. Versión impresa ISSN 1405-888X. TIP vol.15 no.2 Ciudad de México dic. 2012. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-888X2012000200005](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2012000200005)
23. Internet. Última actualización 01/11/2022. Cardioteca.com. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/metabolismo-del-hierro.html>
24. Garro Urbina, V; Thuel Gutierrez, M. Revista Médica Snergia Vol.5 Num:3 , Marzo 2020 , e397. Anemia por deficiencia de hierro en el embarazo, una visión general del tratamiento. Doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.397>
25. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24.
26. Black MM, Quigg AM, Hurley KM, Pepper MR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia in the first two years of life: Strategies to prevent loss of developmental potential. *Nutr Rev.* 2011;69(SUPPL. 1).
27. Hernández Merino, A. Pediatría integral. Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Pediatría integral número 5-Junio 2016. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-06/anemias-en-la-infancia-y-adolescencia-clasificacion-y-diagnostico-2016-06/>
28. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of antitumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *Haematologica.* 2010;95(2):199–205.
29. Bermejo F, García-López S. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día Volumen 14, Número 1, enero-abril de 2015 , páginas 11-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1696780115000032?via%3Dihub>
30. Schmidt C, Allen S, Kopyt N, Pergola P. Iron replacement therapy with oral ferric maltol: Review of the evidence and expert opinion. *J Clin Med.* 2021;10(19).
31. Kontoghiorghe GJ, Kolnagou A, Demetriou T, Neocleous M, Kontoghiorghe CN. New era in the treatment of iron deficiency anaemia using trimaltol iron and other lipophilic iron chelator complexes: Historical perspectives of discovery and future applications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
32. Malhotra N, Kriplani A, Pal B, Bhat V, Swami O. Ferrous ascorbate: Current clinical place of therapy in the management of iron deficiency anemia. *J SAFOG.* 2021;13(3):99– 105.
33. Zhao X, Zhang X, Xu T, Luo J, Luo Y, An P. Comparative Effects between Oral Lactoferrin and Ferrous Sulfate Supplementation on Iron-Deficiency Anemia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients.* 2022;14(3).
34. Bermejo F, García-López S. Anemia ferropénica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflamatoria Intest al Día.* 2015 Jan;14(1):11–20.
35. Internet. Disponible en: <https://nutilab-dha.com/proposito-la-anemia-la-anemia-mucho-mas-la-deficiencia-hierro/>
36. Internet. Disponible en: <https://www.alamy.es/el-maltol-ferrico-molecula-drogas-la-deficiencia-de-hierro-formula-esqueletica-image337871614.html>
37. Canencia Maldonado F, González Salado H, Aparicio Hernández H, García Luque A. *Sanid. Mil.* vol.72 no.2 Madrid abr./jun. 2016. Sanidad Militar. Versión impresa ISSN 1887-8571. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1887-85712016000200006](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712016000200006)
38. Internet. Disponible en: [https://hmong.es/wiki/Ferric\\_maltol](https://hmong.es/wiki/Ferric_maltol)
39. Internet. Disponible en: <https://www.chemwhat.es/ascorbato-ferroso-cas-24808-52-4/>
40. Madrazo González Zoilo, García Barrasa A, Rodríguez Lorenzo L, Rafecas Renau A. *Cirugía Española.* Vol. 86:Número 4. Páginas 196-203 (Octubre 2009). DOI: 10.1016/j.ciresp.2009.05.012. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-hierro-intravenoso-S0009739X09003674>
41. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (Sescam) Gerencia de atención integrada. Alcazar de San Juan. Disponible en: <http://cardiacos.net/Documents/Medicamentos/Carboximaltosa%20de%20Hierro%20%5BDeficiencia%20Hierro%2C%20Ferinject%5D.pdf>
42. Fermín Meari F, Agustín Balboa A, Castells Antoni, Enriquez Dominguez J, Esteve María, García-Erce J.A, Pérez Gisbert J, Gomollón Fernando, Julián Panés, Ponce

- Julio. *Gastroenterología y Hepatología*. Vol 33, Número 8. páginas 605-613 (Octubre 2010). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.08.001. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-anemia-ferropenica-uso-hierro-endovenoso-S0210570510001949>
43. Internet. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preevid/21113#>
  44. Shand A, Austin K, Nassar N, Kidson-Gerber G. Pharmacological management of anaemia in pregnancy: a review. *J Pharm Pract Res*. 2020;50(3):205–12.
  45. Qassim A, Grivell RM, Henry A, Kidson-Gerber G, Shand A, Grzeskowiak LE. Comparison of efficacy & safety of iron polymaltose complex & ferrous ascorbate with ferrous sulphate in pregnant women with iron-deficiency anaemia. *Med J Aust*. 2019;211(8):367–73
  46. Samsudin S, Dulasi M, Sany S, Balanathan K, Chong SE, Ali A. Safety and efficacy of intravenous iron sucrose versus low molecular weight iron dextran for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A randomized controlled trial. *Int J Womens Health*. 2020;12:1259–70
  47. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e24571.
  48. Rosli RRM, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021;9.
  49. Chavan S, Rana P, Tripathi R, Tekur U. Comparison of efficacy & safety of iron polymaltose complex & ferrous ascorbate with ferrous sulphate in pregnant women with iron-deficiency anaemia. *Indian J Med Res*. 2021;154(1):78
  50. Donato Hugo, Rapetti María C, Morán Lorena, Cavo Marcela. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/415208249/articulo-comparativo-entre-polimaltosa-y-hierro-pdf#>
  51. Bonilla-Untiberos B.C, Rivero Cárdenas B. Eficacia y seguridad del hierro polimaltosado para gestantes con anemia: revisión sistemática y metanálisis. (2022). Publicado por la Universidad Norbert Wiener Lima (Perú). Disponible en: <http://200.48.85.16/handle/20.500.13053/6766>
  52. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, reliability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedgenMed*. 2007; 9 (1), 1
  53. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Magcagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24(11): 1347-52.
  54. Abhilashini GD, Sagili H, Rani R. Intravenous iron sucrose and oral iron for the treatment of iron deficiency Anaemia in pregnancy. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(5):4–7.
  55. Bagna R, Spada E, Mazzone R, Saracco P, Boetti T, Cester EA, et al. Efficacy of Supplementation with Iron Sulfate Compared to Iron Bisglycinate Chelate in Preterm Infants. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(2):123–9
  56. Sociedad Argentina de Pediatría, Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 4:s68-s82 / s68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s68>
  57. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals*. 2018;11(4):1–23.
  58. Bastida G, Herrera-De Guise C, Algaba A, Ber Nieto Y, Soares JM, Robles V, et al. Sucrosomial iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease patients refractory to oral iron treatment. *Nutrients*. 2021;13(6):1–14
  59. Howaldt S, Domènech E, Martínez N, Schmidt C, Bokemeyer B. Long-Term Effectiveness of Oral Ferric Maltol vs Intravenous Ferric Carboxymaltose for the Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(3):373–84