

## Deficiencia de hierro: ¿Cuáles son las futuras tendencias de diagnóstico y tratamiento?

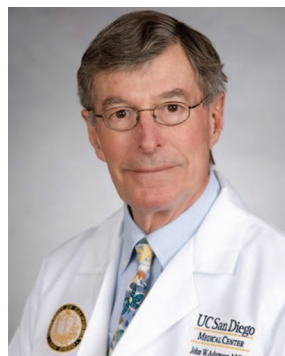
Moderador: Carlo Brugnara<sup>1\*</sup>

Expertos: John Adamson,<sup>2</sup> Michael Auerbach,<sup>3</sup> Robert Kane,<sup>4</sup> Iain Macdougall,<sup>5</sup> y Alan Mast<sup>6</sup>

Una revisión de las modalidades de diagnóstico y tratamiento disponibles en la actualidad para la evaluación en laboratorio de la ferropenia ha ayudado a identificar la necesidad de nuevos marcadores para complementar las mediciones tradicionales de hierro sérico, ferritina y transferrina. Asimismo, se busca mejorar la evaluación de las mejores opciones terapéuticas para el tratamiento de estos trastornos. Los marcadores más recientes, como el receptor transferrina sérica y el contenido de hemoglobina (Hb)<sup>7</sup> de los reticulocitos, no se han terminado de integrar en la práctica clínica. Por lo tanto, esta experiencia proporciona una advertencia acerca de la aplicación de los prometedores resultados de investigación en la práctica clínica. Las mediciones de hepcidina sérica parecen ser prometedoras y valiosas para los análisis de diagnóstico y tratamientos de mayor volumen. Cuando se indica el tratamiento reemplazativo de hierro por vía intravenosa (IV), la disponibilidad de varios preparados diferentes puede presentar desafíos en la selección del agente más apropiado y la evaluación proporcional de riesgos y beneficios. La relativa seguridad de los preparados de hierro IV, hace necesaria una evaluación mediante ensayos prospectivos, ciegos y controlados. En este artículo de Preguntas y respuestas, los principales expertos en el campo del diagnóstico y el tratamiento de la ferropenia brindan sus opiniones sobre las ventajas y desventajas actuales y futuras de las evaluaciones de laboratorio sobre deficiencias de hierro, así como las opciones terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de estas afecciones.

**En la mayoría de los pacientes, la deficiencia de hierro se identifica con marcadores hematológicos y**

**bioquímicos simples y tradicionales que han permanecido esencialmente sin cambios durante décadas. ¿Existe la necesidad de añadir algún otro biomarcador para el diagnóstico de la deficiencia nutricional de hierro o deficiencia de hierro por causa de pérdida de sangre? Desde su perspectiva, ¿cuáles son los requisitos para los biomarcadores ideales de seguimiento del tratamiento individualizado con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis, especialmente al aplicarse en pacientes con anemia crónica y nefropatía crónica (IRC) tratados con diálisis?**



**John Adamson:** Esta es una pregunta muy compleja. Yo no busco biomarcadores para tratar de clasificar los diversos factores que contribuyen a la anemia [hierro frente a eritropoyetina (EPO)]. Sin embargo, la deficiencia de hierro nutricional, del modo que se defina, es aún deficiencia de hierro

y necesita tratamiento. A menudo me encuentro con pacientes con inflamación y sospecha de deficiencia de hierro. En lugar de depender de una sola prueba, o una serie de pruebas, suministro hierro parenteral al paciente (para evitar problemas de cumplimiento o absorción) para eliminar cualquier contribución que la deficiencia de hierro pudiera estar provocando a la anemia. La anemia restante se debe a otro factor diferente de la deficiencia de hierro real.

<sup>1</sup> Departamento de Laboratorio Médico, Hospital Infantil de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston; <sup>2</sup> División de Hematología y Oncología, Departamento de Medicina, Universidad de San Diego California, La Jolla, CA; <sup>3</sup> Profesor Clínico de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Georgetown, Washington, DC; <sup>4</sup> División de Productos de Hematología, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos, Silver Spring; <sup>5</sup> Unidad Renal, Hospital Universitario King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londres, RU; <sup>6</sup> Instituto de Investigación Sanguínea, Centro de Sangre de Wisconsin, Milwaukee, WI.

\* Dirigir correspondencia para este autor a: Boston Children's Hospital, 300 Longwood Ave., Bader 760, Boston, MA 02115. Fax 617-730-0383; correo

electrónico: carlo.brugnara@childrens.harvard.edu.

Las opiniones expresadas por Robert Kane, MD, representan un trabajo personal y no se debe considerar que representan las opiniones o políticas de ninguna otra entidad.

Recibido para su publicación el 11 de julio de 2012; aceptado para su publicación el 16 de agosto de 2012.

<sup>7</sup> Abreviaturas no estándar: Hb, Hemoglobina; IV, Vía intravenosa; IRC, Insuficiencia renal crónica; EPO, Eritropoyetina; GI, Gastrointestinal; RSTf, Receptor soluble de transferrina; DTI, Dosis total administrada en una única inyección; AERS, Adverse Event Reporting System (Sistema de notificación de eventos adversos).



**Iain Macdougall:** Desde que el tratamiento con EPO ingresó al ámbito terapéutico para el tratamiento de la anemia crónica en pacientes con diálisis, hace más de 20 años, los nefrólogos reconocieron el problema de la deficiencia de hierro concomitante, no solo la *absoluta* sino también la

deficiencia de hierro *funcional*. Nos dimos cuenta rápidamente de que los marcadores tradicionales de reservas de hierro, tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina tenían limitaciones y hemos estado tratando de encontrar un marcador biológico más sensible desde entonces. Los requisitos para este biomarcador ideal serían que esté disponible de forma rápida y que pueda predecir de manera confiable la respuesta de la Hb al tratamiento de hierro IV. Pensamos que la medición de hepcidina sérica podría llegar a satisfacer esta necesidad, pero los datos preliminares no han sido tan alentadores como esperábamos previamente.



**Alan Mast:** La ferritina es una prueba muy adecuada para la identificación de la deficiencia de hierro causada por nutrición deficiente o por pérdida de sangre en pacientes por lo demás sanos. Ha estado disponible desde hace varias décadas y no se ha desarrollado una nueva prueba,

o una combinación de pruebas, que mejoren la utilidad diagnóstica de la ferritina en estos pacientes. El problema con la ferritina es que es un reactante de fase aguda y su utilidad diagnóstica recae en pacientes con enfermedades subyacentes. Un biomarcador ideal tendría una excelente sensibilidad y especificidad en la predicción de la disponibilidad de hierro para la nueva síntesis de glóbulos rojos en pacientes que reciben EPO, independientemente de la enfermedad subyacente. En este sentido, el contenido de hemoglobina de los reticulocitos es un marcador relativamente adecuado del hierro disponible para la síntesis de glóbulos rojos durante los cuatro días previos y puede ser útil para la personalización del tratamiento de hierro IV en los pacientes que recibieron EPO.

**Robert Kane:** La identificación de la deficiencia de hierro sin complicaciones por causa del aporte insufi-



ciente, la mala absorción o la pérdida en exceso de hierro (hemorragia) es sencilla con una historia clínica apropiada, que incluya los detalles de la dieta, cirugías gastroduodenales previas (incluida la banda gástrica), pica, características de las heces (considerar la celiaquía) y las medidas tradi-

cionales de saturación de hierro y ferritina. La dispepsia puede sugerir sangrado o el uso de inhibidores de bomba de protones que pueden perjudicar la absorción de hierro. Cuando las condiciones crónicas de la enfermedad coexisten con la deficiencia de hierro, la saturación de hierro y la ferritina son por lo general poco confiables para distinguir la deficiencia de hierro; puede considerarse la evaluación de las reservas de hierro en la médula ósea o bien una dosis modesta de hierro parenteral tal como ensayo terapéutico. Asimismo, en el caso de enfermedades concomitantes, el transporte de las respuestas de Hb para la sustitución de hierro se encuentra cerrado. La Hb no suele alcanzar el intervalo de referencia y la expectativa del tratamiento no debería ser lograr una concentración normal de Hb.

El tratamiento de la anemia en pacientes con IRC en diálisis es un desafío constante, ya que un estado crónico de la enfermedad coexiste con la pérdida continua de sangre durante el procedimiento, una menor respuesta eritroide en la médula, la disponibilidad limitada de almacenamiento de hierro para volver a ingresar a las reservas de eritrón, menor longevidad de los eritrocitos y posiblemente otros factores. Durante muchos años, la información de prescripción de la EPO respaldaba empíricamente los objetivos de Hb de 10 a 12 g/dl en todos los pacientes, sin que contemos con evidencia clínica directa para apoyar este rango objetivo y sin la información de seguridad adecuada derivada de ensayos rigurosamente controlados. La actual información de prescripción de medicamentos de EPO expresa el objetivo de un enfoque individualizado, que utiliza EPO conforme sea necesario para reducir al mínimo la necesidad de apoyo de transfusión de glóbulos rojos para cada paciente. Los ensayos controlados han demostrado que la EPO no puede eliminar la necesidad de algunas transfusiones. El tratamiento actual para los pacientes de diálisis supone equilibrar los aportes complementarios de hierro y EPO para reducir al mínimo el uso de transfusión y al mismo tiempo tratar de minimizar el riesgo de accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos y muerte con relación al tratamiento con EPO. La Hb es un sus-

tituto deficiente en la orientación del tratamiento de EPO, debido a las grandes fluctuaciones en las concentraciones de Hb que se encuentran habitualmente. No se ha determinado la utilidad de las mediciones de EPO en la orientación del tratamiento de EPO en la IRC. No se ha estudiado si las mediciones de EPO podrían ayudar a minimizar la dosificación de la misma. Pese a contar con valores adecuados de reservas de hierro y hierro sérico, el aporte de una infusión de hierro intravenoso adicional a los pacientes con IRC puede producir un pequeño aumento de la Hb. Este enfoque incurre en el riesgo de un exceso de hierro en los tejidos y toxicidad de los órganos en algún momento. Actualmente, no existen biomarcadores disponibles para orientar esta estrategia.

***¿Cuáles creen ustedes que son los motivos de la reducida utilización de nuevos marcadores, como el receptor soluble de transferrina (RsTf) y el contenido de hemoglobina de los reticulocitos?***

**John Adamson:** Las pruebas simplemente no han aportado demasiado a nuestras capacidades de diagnóstico, excepto en situaciones muy restringidas. E incluso así, no estoy seguro. Inclusive con una prueba “positiva” de RsTf en suero, la evidencia está en la respuesta del paciente a la sustitución de hierro. En cuanto al contenido de hemoglobina de los reticulocitos, no todos los laboratorios tienen la tecnología para generar el resultado y si la comunidad nefrológica local (es decir, las principales cadenas de diálisis en los EE.UU.) no ha adoptado la prueba, resulta poco probable que la mayoría de los nefrólogos de Estados Unidos, además de unos pocos expertos, logren demasiado. Asimismo, según tengo entendido, la prueba no diferencia la eritropoyesis con restricción de hierro por causa de inflamación de la eritropoyesis con restricción de hierro por causa de una liberación inadecuada (lenta) de hierro en las reservas bajo la dirección de la eritropoyesis estimulada farmacológicamente.

**Iain Macdougall:** En el ámbito renal, para los pacientes que reciben tratamiento con EPO, desafortunadamente el RsTf es poco confiable, ya que responde a la deficiencia de hierro y además a un aumento de la actividad eritropoyética. A menos que el paciente esté en estado de equilibrio en la EPO, el RsTf tiene poco que ofrecer. Otros marcadores, tales como el contenido de Hb en los reticulocitos y el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos, han demostrado ser de valor, pero tradicionalmente no han estado a disposición de muchos nefrólogos, ya que estas pruebas eran peculiares a una marca en particular de analistas. Sin embargo, esto está cambiando con la reciente adopción de tecnologías similares por parte de la mayoría de los analistas de

hemograma modernos. No obstante, hasta la fecha, existen limitados datos sobre la utilidad y validez de estos nuevos parámetros en los pacientes renales.

**Alan Mast:** El RsTf es muy sensible a la deficiencia de hierro y no es un reactante de fase aguda. Por lo tanto, puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes con una enfermedad inflamatoria subyacente, como la artritis reumatoide, donde la ferritina se incrementa. Sin embargo, no es una prueba específica para la deficiencia de hierro; también se incrementa en condiciones de aumento de la síntesis de glóbulos rojos, tales como la anemia hemolítica y la anemia de células falciformes. Considero que la falta de especificidad de la ferritina en la deficiencia de hierro ha limitado su uso. El contenido de Hb de los reticulocitos es también una prueba muy sensible para la eritropoyesis deficiente en hierro. Actualmente, está disponible y se realiza de forma automática durante el análisis de reticulocitos en analizadores hematológicos de Siemens y Sysmex, pero no en los de otros fabricantes. Los laboratorios clínicos pueden informar el contenido de Hb de los reticulocitos sin costo adicional con cada análisis de reticulocitos realizado, pero parece que lo hacen con poca frecuencia. Creo que tiene un uso limitado, principalmente debido a la falta de conocimiento de su disponibilidad y el conocimiento acerca de cuándo es clínicamente útil.

***¿Cuáles creen ustedes que son los posibles usos de la hepcidina y algunos de los biomarcadores descubiertos más recientemente para el metabolismo del hierro?***

**John Adamson:** La hepcidina, como fármaco, sería de gran ayuda en el tratamiento de pacientes con formas hereditarias de sobrecarga de hierro. Queda por verse si los fármacos que interfieren con la hepcidina serían útiles en los pacientes con anemia de inflamación. Para ese mismo grupo reducido de pacientes con anemia ferropénica resistente al tratamiento con hierro, un fármaco como la antihepcidina debería llegar a ser muy útil. Sin embargo, el problema real reside en la naturaleza del fármaco. No obstante, si se trata del tratamiento basado en anticuerpos, aunque bien intencionado, este puede tener costos más allá de los beneficios y puede conducir a otras complicaciones, como la resistencia adquirida.

**Iain Macdougall:** Hasta ahora, ha habido una gran cantidad de artículos con informes de medición de la hepcidina sérica en pacientes renales. La medición de la hepcidina *urinaria* es inútil en estos individuos debido a su insuficiencia renal. Varios informes que observan

la hepcidina sérica como un predictor de la respuesta del tratamiento con hierro IV surgieron hace varios años, como se demostró para el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos. El estudio principal proviene de un grupo italiano pero este, por desgracia, mostró una sensibilidad y especificidad deficiente para la hepcidina y también confirmó el valor de los glóbulos rojos hipocrómicos en la detección de la deficiencia de hierro funcional. El otro gran problema con la medición de la hepcidina sérica es su variabilidad intraindividual, tal como otros individuos y nosotros lo hemos demostrado.

**Alan Mast:** La hepcidina es una hormona descubierta en forma relativamente reciente, producida por el hígado que regula la absorción del hierro en el tracto gastrointestinal (GI) y libera hierro de los macrófagos y reservas hepáticas. A pesar de que es un reactante de fase aguda y tiende a correlacionarse con la ferritina, la correlación no es perfecta. La ferritina es una medida específica de las reservas de hierro. Si bien la producción de hepcidina está regulada por las reservas de hierro, también está regulada por la velocidad de la eritropoyesis y por la presencia o ausencia de suficiente hierro fisiológicamente disponible para la nueva síntesis de glóbulos rojos. Por lo tanto, puede ser clínicamente útil en el diagnóstico de algunos tipos de anemia, donde la ferritina no lo es. Además de su uso potencial en el diagnóstico de la anemia, la hepcidina también puede ser útil en el diagnóstico de pacientes con síndromes de sobrecarga de hierro. Actualmente, se llevan a cabo numerosos estudios clínicos para definir aún más la utilidad clínica de la hepcidina en una variedad de enfermedades.

*¿Se debe considerar el uso de hierro IV en enfermedades que han sido tradicionalmente tratadas con aportes complementarios de hierro por vía oral, como la anemia del embarazo o la enfermedad inflamatoria intestinal crónica? ¿Debería reducirse el umbral para el uso de hierro IV tomando en consideración el incremento en la seguridad de las nuevas preparaciones?*

**John Adamson:** En mi opinión, el hierro IV debe ser absolutamente considerado, y en especial para el síndrome del intestino irritable, donde se puede tener una combinación de mala absorción y pérdida excesiva. Creo que subestimamos el grado de incumplimiento del tratamiento con hierro oral, particularmente teniendo en cuenta que el fármaco es más eficaz cuando se administra varias veces al día y con el estómago vacío. La disponibilidad de múltiples preparados de hierro parenteral, con muy buenos perfiles de seguridad se ha transformado en la manera en que

trato, incluso los casos más sencillos de deficiencia de hierro. Dicho esto, la mía es una clínica de derivación y los médicos de atención primaria deben considerar siempre los aportes complementarios con hierro oral para los casos sencillos. En cuanto al embarazo, realizaría el tratamiento con hierro oral, pero sé que se están desarrollando esfuerzos para avanzar los preparados de hierro parenteral a la etapa de aprobación para el embarazo. Sin embargo, la “anemia del embarazo” no se debe solo a la deficiencia de hierro y cada paciente debe tratarse individualmente.



**Michael Auerbach:** La respuesta es un rotundo “¡sí!”. Se estima que hasta un 70% de los pacientes a quienes se les prescribe hierro oral son no adherentes. En pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino, donde el hierro oral se asocia con efectos secundarios graves, la absorción es

deficiente, tiene una eficacia limitada e intensifica los síntomas intestinales, el hierro IV es eficaz y muy bien tolerado por su toxicidad marginal prácticamente nula. En pacientes embarazadas, el estreñimiento es un problema común, debido al aumento de la progesterona y a menudo, agravado por las vitaminas prenatales. El hierro oral se asocia generalmente con la intensificación del estreñimiento, con menor frecuencia con la diarrea o malestar gástrico. Se ha demostrado con frecuencia en publicaciones que el hierro IV es eficaz y seguro. En las mujeres con menorragia, el hierro oral no puede mantenerse en comparación con las pérdidas continuas, mientras que se ha demostrado en forma consistente en estudios prospectivos que el hierro IV es más eficaz y se tolera mejor. Esto se aplica a un grupo de otras afecciones donde las pérdidas continuas exceden la capacidad de absorción. Hemos demostrado la seguridad y eficacia de la administración de sustitución total con 1.000 mg de dextrano férrico de bajo peso molecular administrado en infusión de 1h en un grupo de afecciones asociadas con la falta de hierro. La evidencia publicada respalda un papel más amplio y anterior del hierro IV y lleva a cuestionar si debería ser un tratamiento de primera línea.

**Iain Macdougall:** Potencialmente, sí. En la actualidad existe gran cantidad de evidencia que sugiere que los síntomas del GI son considerablemente menores con hierro IV. En comparación con las preparaciones de hierro por vía oral, el hierro IV actual es mucho más seguro que sus predecesores. Sin embargo, todavía



necesitamos garantías sobre la seguridad a largo plazo del hierro IV, sobre todo en cuanto a su potencial para aumentar la susceptibilidad de infecciones y aumento de la agresión oxidativa.

**Robert Kane:** La mayoría de las enfermedades GI crónicas, desde gastrectomía a la enfermedad inflamatoria del intestino y la celiaquía, se tratan mejor con hierro IV en lugar de hierro por vía oral, debido a una gran reducción de toxicidad GI con hierro IV, así como la posibilidad de evitar todos los problemas con la absorción variable (¡y la ingesta!) del hierro por vía oral. Asimismo, la administración periódica de una dosis grande única de hierro IV puede alcanzar una repleción de hierro eficiente considerable. No hay evidencia actual disponible para la elección de un producto de hierro IV particular sobre la base de la seguridad ya que no se han realizado comparaciones directas de los productos y, en general, los riesgos graves son poco frecuentes.

El uso de hierro IV en el embarazo supone un reto especial ya que muchas mujeres embarazadas están anémicas y algunas presentan deficiencia en hierro. Esto, por lo general, se puede afirmar por las pruebas estandarizadas de laboratorio de saturación de hierro y ferritina. Muchas mujeres embarazadas no pueden tolerar el malestar gastrointestinal del consumo de hierro por vía oral debido a las molestias gastrointestinales ya existentes. El hierro IV es casi universalmente exitoso en el tratamiento de las necesidades de hierro durante el embarazo. La eficacia no es el interrogante. Sin embargo, el riesgo, aunque remoto, de una reacción anafiláctica al hierro IV es desalentadora en esta población. Tal vez, si existiera evidencia concluyente de beneficios considerables de la repleción de hierro IV ( frente a los aportes complementarios de hierro por vía oral) administrado durante el embarazo sobre resultados postparto cuantificables para el niño o la madre, la evaluación del riesgo-beneficio podría inclinarse hacia un uso más regular de hierro IV. Tal vez exista un grado de anemia ferropénica tan grave que justifique la administración de hierro IV rutinariamente durante el embarazo. No se cuenta con una fuerte evidencia para juzgar la seguridad comparativa.

**¿Cómo se puede optimizar la selección de la preparación de hierro IV más adecuada para un paciente y una enfermedad específicos, entre las que ya están disponibles en los mercados de EE.UU. y Europa?**

**John Adamson:** Todas las preparaciones de hierro parenteral se consideran iguales en términos de su capacidad para reparar la ferropenia y restaurar las reservas de hierro. Yo personalmente no creo que la indicación impulse la decisión sobre qué preparación se debe uti-

lizar. Existe considerable controversia acerca de los perfiles de seguridad relativa de las diversas preparaciones, especialmente los dextrans férricos. Actualmente, estos son los preparados que llevan un “recuadro negro” de advertencia en los EE.UU. La selección del preparado a menudo está determinada por el ámbito de la administración. Algunos centros médicos e importantes consultorios aceptan las infusiones de hierro rápidas, pero, por ejemplo, no los períodos más prolongados recomendados para la infusión de dextrans férricos.

**Michael Auerbach:** El ámbito en el que se administra el hierro IV influye en la manera de responder a esta pregunta. En la diálisis, la decisión respecto de qué hierro utilizar es económica y guarda una diferencia clínica reducida con visitas tres veces por semana. Sin embargo, para todos los demás ámbitos clínicos en los que se prefiere el hierro IV, la infusión de la dosis total en una única inyección (DTI) (1 g o más), es tan eficaz y segura como las inyecciones de bolo, pero menos costosa y más conveniente de acuerdo con varios ensayos clínicos prospectivos. Sólo el dextrano férrico, ferumoxitol (en EE.UU. solamente), isomaltoside y carboximaltosa (estos últimos 2 solamente en Europa) se pueden suministrar como una DTI en 1 hora o menos. Las 2 sales no deben administrarse en dosis superiores a los 250 mg de gluconato y 300 mg de sacarosa debido a las significativas reacciones a la perfusión, aparentemente debido al hierro libre con los portadores de hidratos de carbono fijados con menor firmeza. De los 2 dextrans férricos disponibles, la formulación de alto peso molecular (Dexferrum) solo se debe utilizar con precaución, conforme a la preponderancia de los datos publicados. Recientemente hemos completado un estudio piloto de 60 pacientes con administración de ferumoxitol en inyección de 1.020 mg en 15 min. El hecho de que no se hayan observado eventos adversos graves coincide con la evidencia publicada de que los productos restantes se pueden administrar como una DTI.

**Iain Macdougall:** Esta es una pregunta difícil. Necesitamos más estudios de comparación directa de los distintos preparados de hierro IV para poder empezar a abordar esta cuestión.

**Robert Kane:** En la actualidad, no tenemos una base de datos con la cual seleccionar un ganador claro de la eficacia o la seguridad, por lo que las decisiones se toman en base a la economía o las circunstancias. En el ámbito de la diálisis, la sustitución periódica de las pérdidas de hierro en procedimientos por cualquiera de los productos aprobados es una opción razonable y el costo del producto es a menudo el factor decisivo. En

IRC con diálisis, el uso de productos de hierro IV para guiar la producción de Hb, en ausencia de ferropenia (denominada deficiencia de hierro funcional), debe estudiarse más en relación con la seguridad a largo plazo, ya que se puede esperar un exceso de hierro en el cuerpo. Para el resto de los pacientes con ferropenia que requieren hierro IV, las infusiones individuales destinadas a lograr la reposición considerable de hierro es eficiente y apropiada. El etiquetado del producto describe un largo proceso de infusión para los dextranos férricos y para los productos de azúcar de hierro, por lo menos un período de observación de 30 minutos después de la inyección para el control de seguridad.

***¿Cuáles son los desafíos en la correcta identificación y generación de informes de toxicidad y efectos secundarios del los preparados de hierro IV y el hierro por vía oral?***

**Michael Auerbach:** Cuando se evita el dextrano férrico de alto peso molecular, los eventos adversos son realmente poco frecuentes. En los estudios que abarcan miles de pacientes en un grupo de enfermedades relacionadas con la falta de hierro, no se ha observado toxicidad grave. No obstante, existe una tradición que sugiere que el hierro IV es peligroso. La medicación previa con difenhidramina, puede causar hipotensión, somnolencia, sudoración y taquicardia supraventricular, a menudo responsables de las reacciones atribuibles al hierro IV. Las reacciones a las infusiones menores, que por lo general consisten en artralgias, mialgias o enrojecimiento menores ocurren con poca frecuencia. La ausencia de hipotensión, taquipnea, taquicardia, estridor, sibilancias o edema periorbital excluyen eventos adversos graves y no es necesaria una intervención. Los niveles de triptasa medidos después de estas reacciones han sido siempre normales. Una intervención inapropiada con antihistamínicos o vasopresores puede convertir reacciones inocentes y autolimitadas en reacciones hemodinámicamente graves y el aumento de la percepción del peligro del hierro IV. Los estudios prospectivos que comparan el hierro sacrosa con el hierro dextrano y el ferumoxytol no han demostrado diferencias significativas en los perfiles de seguridad. Sin embargo, después de más de 2 décadas de uso estándar de hierro IV en pacientes con diálisis y el creciente uso en muchos otros entornos clínicos, incluida la anemia inducida por quimioterapia, este perfil de eventos adversos críticos se encuentra subestimado. Los sistemas actuales de informes de eventos adversos no permiten conclusiones de seguridad comparativa. Es necesaria la educación que aclare la incidencia y la naturaleza clínica de los eventos adversos.

**Iain Macdougall:** Tenemos que ser muy cuidadosos en el uso de los datos de farmacovigilancia para esto y la única manera firme de evaluar esto es en el contexto de ensayos prospectivos realizados adecuadamente (preferiblemente de controles aleatorios).

**Robert Kane:** El mejor método para determinar la seguridad comparativa es un ensayo prospectivo, ciego, controlado que compare dos (o más) de los productos. Este tipo de análisis no se ha realizado. A los fabricantes rara vez les cautiva la oportunidad de realizar una comparación directa. En el caso de los productos de hierro IV, dado que las reacciones adversas graves son poco frecuentes, se necesitaría una gran cantidad de pacientes y el consentimiento informado podría ser un reto (“nuestro propósito es el de comparar la toxicidad. . .”), y la ecuanimidad no es común entre los investigadores. La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU (FDA) mantiene un registro, el Sistema de Información sobre Eventos Adversos (AERS), pero este sistema solo incluye enumeraciones (casos informados) sin ningún método aceptable para calcular las tasas de eventos adversos o compararlos. No hay certeza de que los eventos informados tengan una relación causal con el medicamento sospechoso. El informe es voluntario y los datos pueden variar en relación con otra publicidad sobre el medicamento.

La toxicidad comparativa de diversos productos de hierro oral no está bien documentada, ya que no se estudian de la forma en que se prueban los medicamentos recetados. Cada uno de nosotros probablemente tiene preferencias individuales de algún tratamiento perfeccionado durante años de observación de los pacientes. Para reducir la intolerancia, generalmente comienzo prescribiendo a los pacientes una píldora diaria con bajo contenido de hierro (gluconato ferroso, 35 mg de hierro elemental), que se toma con los alimentos por algunos días y luego se intenta administrar dos veces al día. Si el color de las heces de los pacientes no se oscurece, no lo están absorbiendo. La absorción de hierro se aumenta en ayunas, sin embargo la tolerancia gastrointestinal generalmente es peor. Si bien la absorción GI del hierro es mayor cuando hay ferropenia, no estoy convencido de que alcanzar un mayor contenido GI de hierro elemental con productos de hierro de mayor dosis sea útil o se tolere bien, y muchos productos con recubrimiento entérico pueden identificarse exactamente iguales en la deposición. Con un poco de suerte y la flexibilidad para probar varios productos, puede alcanzarse un equilibrio de la tolerancia y la eficacia de un buen producto de hierro oral. En el caso de muchos pacientes, se prefiere la administración de hierro IV.

**Contribuciones de los autores:** *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

**Declaración de los autores o posibles conflictos de interés:** *Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaración del autor. Declaraciones o posibles conflictos de interés:*

**Empleo o liderazgo:** No se declara.

**Papel del consultor o asesor:** J. Adamson, *Affymax*; I. Macdougall, *Vifor Pharma* y *Pharmacosmos*.

**Propiedad de acciones:** No se declara.

**Honorarios:** J. Adamson, *Affymax*; I. Macdougall, *Vifor Pharma* y *Pharmacosmos*; A. Mast, Charlas educativas sobre anemia para *Siemens*.

**Fondos de investigación:** I. Macdougall, *Vifor Pharma*.

**Testimonio de expertos:** No se declara.

**Patentes:** No se declaran.

---

Previously published online at DOI: 10.1373/clinchem.2012.182071

---