

Nuevas tendencias en la ferroterapia oral: dosis única matutina en días alternos

José Carnot Uría ^{1*}
Calixto Hernandez Cruz¹
Jorge Muñio Perurena¹
Carlos L Pérez Rosales¹
Yusaima Rodriguez Fraga¹
Aliette García García ¹

*carnot@infomed.sld.cu

¹ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, hemat@hha.sld.cu

RESUMEN

Antecedentes: La deficiencia de hierro (con o sin anemia) constituye uno de los problemas de salud más frecuente a nivel mundial y la suplementación oral con sales ferrosas es recomendada como la primera línea de tratamiento y tradicionalmente se hace administrando diariamente de 60 a 200 mg de hierro elemental, fraccionado en dos o tres subdosis. Con frecuencia esta terapéutica tiene importantes efectos gastrointestinales secundarios que reducen considerablemente la adherencia de los pacientes a su cumplimiento. Diversos estudios consideran que es necesario modificar la dosis y frecuencia de la administración del hierro oral para reducir su toxicidad digestiva.

Objetivo: analizar la tendencia actual en el tratamiento oral de la deficiencia de hierro basada en la utilización de una sola dosis en días alternos comparado con el esquema clásico de 2 o 3 dosis al día.

Método: Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español de artículos relevantes publicados en los últimos 10 años relacionados con la dosis y frecuencia del tratamiento oral con sales ferrosas en la deficiencia de hierro.

Conclusiones: Diversos estudios demuestran que una dosis única de sales ferrosas matutina en días alternos tiene una mayor absorción, y es tan efectivo como la administración diaria fraccionada, con menos síntomas gastrointestinales y, por lo tanto, una mayor tolerabilidad y adherencia al tratamiento. La dosis sugerida es de 60 mg de hierro elemental en pacientes con deficiencia de hierro sin anemia y de 100 a 200 mg en los casos con anemia.

Palabras clave: ferroterapia, deficiencia de hierro, anemia, tratamiento, hierro oral, dosis y frecuencia, días alternos.



INTRODUCCIÓN

Una encuesta realizada a nivel mundial en el año 2010 mostró que la anemia afecta un tercio de la población mundial, con más del 50 % de los casos debido a la deficiencia de hierro (DH), de modo que se estima que más de 1,2 billones de personas padecen de anemia por deficiencia de hierro (ADH) la cual es considerada la causa más prevalente de anemia globalmente, aunque con grandes variaciones entre países pobres y ricos.¹ La prevalencia global de la DH sin anemia permanece imprecisa pero las cifras sugieren que es al menos el doble que la ADH.¹

La ADH no provoca la muerte, pero impacta sobre la salud y la calidad de vida al afectar el estado de ánimo, la actividad física, la función cognitiva y la productividad laboral, considerándose entre las causas frecuentes de vivir con discapacidad, sobre todo en la mujer.^{1,2}

La suplementación oral con sales ferrosas es recomendada como la primera línea de tratamiento de la ADH en la mayoría de los casos.³ Sin embargo hay poco consenso sobre la dosis recomendada y la frecuencia; y tradicionalmente se hace administrando diariamente de 60 a 200 mg de hierro elemental, preferiblemente fraccionada en 2 o 3 dosis al día.³ No obstante, este esquema terapéutico, tiene importantes efectos gastrointestinales secundarios que reducen considerablemente la adherencia de los pacientes a su cumplimiento.⁴ Además, está reportado que la absorción de las sales ferrosas es baja: 2 – 13 % cuando es ingerido con alimentos y 5 – 28 % cuando se consume sin alimentos y es la fracción de hierro no absorbido la causante de las manifestaciones tóxicas gastrointestinales de las formulaciones de hierro oral ya que puede producir inflamación e irritación de la mucosa intestinal.⁵ Para compensar esta baja absorción con frecuencia se indica incrementar la dosis de sales ferrosas, lo que trae como consecuencia el empeoramiento de los síntomas gastrointestinales secundarios y abandono del tratamiento.^{4,5}

OBJETIVO

La intención del estudio es analizar la tendencia actual en el tratamiento oral de la deficiencia de hierro basada en la utilización de una sola dosis en la mañana en días alternos comparado con el esquema clásico de 2 o 3 dosis al día.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través de los sitios web PubMed, Science Direct, y el motor de búsqueda Google académico de artículos relevantes publicados en los

últimos 10 años relacionados con la dosis y frecuencia del tratamiento oral con sales ferrosas en la deficiencia de hierro.

Las palabras clave empleadas fueron: deficiencia de hierro, hierro oral, dosis y frecuencia, días alternos. El 87 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2017-2022. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía y se eleccionaron los aspectos más importantes referidos al tema.

DESARROLLO

En la última década se han presentado diversas evidencias que sugieren que la absorción de hierro disminuye si se administra más frecuentemente y, por el contrario, se incrementa si se prolonga el intervalo de administración de las dosis. Entre los estudios más importantes en estos aspectos se encuentran los de Stoffel y colaboradores, del Instituto de Alimentos y Nutrición de Zurich Suiza, en mujeres con DH (no anémicas) y con ADH, tratadas con hierro oral diariamente o en días alternos.⁵⁻⁷ Estos autores reportan que la absorción de hierro fue más elevada en las pacientes que recibieron la suplementación oral en una sola dosis antes del desayuno, en días alternos, comparado con aquellas que recibieron el hierro diariamente, con notable disminución de los efectos gastrointestinales secundarios y señalan el papel de la hepcidina en la explicación de estos resultados.⁵⁻⁷

La hepcidina, un pequeño péptido producido por los hepatocitos en respuesta a la cantidad de hierro circulante, tiene un papel central en la homeostasis de este oligoelemento en los mamíferos, regulando su absorción intestinal (es el mecanismo más importante) y su liberación de los macrófagos para la eritropoyesis, de modo tal que los altos niveles de hepcidina en el suero disminuyen la absorción enteral del hierro de la dieta y la reutilización del hierro de los eritrocitos envejecidos.⁸

En los trabajos de Stoffel y col. se demuestra que una dosis ≥ 60 mg de hierro oral en mujeres no anémicas con DH y ≥ 100 mg en mujeres con ADH incrementa de forma aguda los niveles de hepcidina en el suero de una forma dosis-dependiente, que persiste durante 24 horas y decrece a las 48 horas.⁵⁻⁷ Estos resultados constituyen el fundamento fisiológico básico de la sugerencia de cambiar el esquema de tratamiento en la DH y en la ADH, administrando el hierro oral en días alternos (cada 48 horas), en una sola dosis en la mañana, en lugar de la dosis diarias y fraccionadas, con el objetivo de incrementar la absorción.

Un aspecto que se evalúa en la actualidad es la dosis óptima de hierro elemental a utilizar en días alternos. En la DH sin anemia y en la ADH ligera se ha sugerido que una dosis de 60 – 120 mg de sal

ferrosa en la mañana puede ser suficiente.⁷ En mujeres con ADH más severa se han estudiado dosis de 100 a 200 mg en días alternos, en una sola dosis, y han demostrado una mayor absorción y una menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, comparado con las dosis en días consecutivos.⁶

Otros trabajos publicados sobre esta temática son los de Karacok G y col y Duzen Oflas N y col.^{9,10} El estudio de Karacok compara la administración de hierro oral en días alternos con las dosis diarias, en el tratamiento de la ADH del embarazo.⁹ Un total de 217 mujeres fueron aleatorizadas y participaron en el estudio, todas recibieron 100 mg de hierro elemental, diariamente (111 casos) o en días alternos (106 casos). No hubo diferencias significativas en el incremento de los niveles de hemoglobina o ferritina entre los dos grupos. Sin embargo, el grupo que recibió hierro diario tuvo significativamente más síntomas gastrointestinales (41.4 %) que el grupo de días alternos (15.1 %) ($p < .0057$).⁹ Los autores concluyen que la suplementación con hierro oral en días alternos es tan efectiva como la ingestión diaria para tratar la ADH durante el embarazo y con mucho menos efectos gastrointestinales secundarios y mayor adherencia al tratamiento.

Duzen Oflas y colaboradores publicaron un estudio muy similar en 150 mujeres no embarazadas con ADH, divididas en 3 grupos.¹⁰ Un grupo recibió dos dosis diarias de 80 mg de hierro elemental, otro una dosis diaria de 80 mg de hierro y el tercero fue tratado con una dosis de 80 mg de hierro elemental en días alternos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de las cifras de la hemoglobina entre los 3 grupos. Sin embargo, los síntomas gastrointestinales fueron significativamente más elevados en los pacientes del grupo que recibió dos dosis diarias de hierro (68 %) comparado con solo el 10 % del grupo que recibió una dosis en días alternos ($p < 0.01$). La conclusión del estudio es que una dosis de hierro en días alternos puede ser utilizada en el tratamiento de la ADH en lugar de las dosis diarias únicas o fraccionadas.¹⁰

Hay otros estudios que confirman que la dosis de hierro oral en días alternos reduce los efectos gastrointestinales indeseables en un porcentaje importante de pacientes, pero señalan que la recuperación de la hemoglobina y la ferritina es algo más lenta que las dosis diarias, tardando más tiempo en alcanzar los niveles deseados.^{11, 12} Sugieren que la duración del tratamiento debe ser más prolongada con la terapéutica en días alternos que la recomendada en las dosis diarias.

Publicaciones más recientes ratifican los conocimientos expuestos previamente sobre la ferrotterapia oral. Moretti, y Stoffel, recomiendan abandonar definitivamente la estrategia terapéutica de fraccionar la dosis alta de sales ferrosas indicada en varias dosis menores al día, pues no aporta ningún beneficio a

la cantidad total de hierro absorbido y sugieren que en la DH con anemia ligera o sin anemia, una dosis de 50 – 100 mg de hierro elemental en la mañana en ayuna, en días alternos es una opción terapéutica viable y señalan la necesidad de continuar los estudios en diferentes grupos de pacientes, para su adopción definitiva.¹³ En este aspecto la guía del 2023 de la Sociedad Británica de Gastroenterología para el manejo de la anemia por deficiencia de hierro en el adulto recomienda iniciar el tratamiento con una sola dosis diaria de 50 – 100 mg de hierro elemental, ingerida en ayuna en la mañana y en caso de intolerancia indicarla en días alternos.¹⁴ En la ADH severa se sugiere considerar la utilización de una dosis más alta de hierro elemental (200 mg) diaria o en días alternos.¹⁵

Nuestra opinión coincide con la casi generalidad de los médicos que tratan la deficiencia de hierro en sus diferentes etapas en que la vía oral debe permanecer como la primera línea de tratamiento en la gran mayoría de los pacientes dado sus ventajas de costo–efectividad y un fácil monitoreo, especialmente en áreas geográficas con recursos limitados y bajos ingresos. Sin embargo, un importante obstáculo para la efectividad del tratamiento es la no adherencia de los pacientes (aproximadamente el 70 %) en el cumplimiento del mismo, debido a los efectos gastrointestinales secundarios. Esto justifica la necesidad de revisar las normas y guías de tratamiento que se utilizan actualmente y de ahí la gran importancia de los estudios comentados previamente que favorecen la utilización de dosis menores de hierro y las dosis en días alternos en lugar de las altas dosis diarias fraccionadas con notable reducción de la toxicidad digestiva. Esto tiene más valor todavía en el tratamiento de pacientes adultos mayores con ADH los cuales tienen una mayor intolerancia al hierro oral y pueden beneficiarse con esta estrategia terapéutica.

En síntesis

- En el tratamiento de la deficiencia de hierro una dosis única, en la mañana en días alternos tiene una mayor absorción, y es tan efectivo como la administración diaria, con menos síntomas gastrointestinales y, por lo tanto, una mayor tolerabilidad y adherencia al tratamiento
- Se recomiendan abandonar la estrategia terapéutica histórica de fraccionar la dosis alta de sales ferrosas indicada en varias dosis menores al día pues no aporta ningún beneficio a la cantidad total de hierro absorbido
- La dosis sugerida en días alternos es de 60 mg de hierro elemental en pacientes con DH sin anemia y de 100 a 200 mg en los casos con ADH
- Recordar que en el formulario nacional de medicamentos el preparado de sales ferrosas disponible es el fumarato ferroso en dos presentaciones farmacológicas: tabletas de 200 mg y 33 % de hierro

elemental (hierro total 66 mg x tableta) y suspensión de 150 mg/5 mL y 33 % de hierro elemental (hierro total 49 mg/5 ml)

- La duración del tratamiento, para obtener una respuesta adecuada en los niveles de hemoglobina, requiere que sea más prolongada con la terapéutica en días alternos: 6 - 8 semanas como mínimo
- Se recomienda una consolidación terapéutica durante 3-6 meses después de normalizar la hemoglobina, para restablecer completamente los depósitos
- Se necesita continuar los estudios prospectivos del tratamiento de la ADH con una sola dosis matutina en días alternos para evaluar con más exactitud, la dosis optima según el grado de anemia, los efectos sobre la recuperación de la hemoglobina, del hierro sérico y de la ferritina, y determinar con más precisión el tiempo de duración requerida para completar la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Camaschella, C. Iron deficiency. *Blood*. 2019; 133: 30–39.
2. Forrellat M. Diagnóstico de la deficiencia de hierro: aspectos esenciales. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017;33: 1 – 9
3. Dumitriu B, Rodgers GP .(2019) Ferropenia. En: Bethesda. *Manual de hematología clínica*. 4ta ed. Barcelona: Wolter Kluwer.p. 13 – 26
4. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10: e0117383. DOI:10.1371/journal.pone.0117383
5. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4: e524-33.
6. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica* 2020; 105:1232-9.
7. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med*. 2020; 75: 100865. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100865>

8. Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N y Hernández-Ramírez P. Regulación de la hepcidina y homeostasis del hierro: avances y perspectivas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2012;28:347-56.
9. Karakoc G, Orgul G, Dilek S and Yucel A. Is every other day iron supplementation effective for the treatment of the iron deficiency anemia of pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35: 832 -6.
10. Düzen - Oflas N, Demircioglu S , Yıldıırım - Dogan N, Eker E, Kutlucan A, Dogan A, et al. Comparison of the effects of oral iron treatment every day and every other day in female patients with iron deficiency anaemia. *Int Med J.* 2020; 50: 854–8.
11. Lee H, Poon M Ch, Allan M. Iron dosing frequency. *Canadian Family Physician.* 2021; 67: 436; DOI: <https://doi.org/10.46747/cfp.6706436>
12. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, Jain A, Nampoothiri R V, Mishra K, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Ann Hematol.* 2020; 99:57–63. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03871-z>
13. Moretti D, Stoffel NU. Novel Approaches to Oral Iron Supplementation. In: Karakochuk CD, Zimmermann MB, Moretti D, Kraemer K, (eds). *Nutritional Anemia. Nutrition and Health.* Springer; 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-031-14521-6_22
14. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan R Ph, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70:2030–51. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210.
15. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021; 397: 233–48. doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)32594-0.