

Instituto de Hematología e Inmunología

TRATAMIENTO CON TROFÍN EN NIÑOS INTOLERANTES A LAS SALES DE HIERRO

Dra. Norma Fernández Delgado,¹ Dra. Hortensia Gautier du Défaix Gómez,¹ Mc. Mariela Forrellat Barrios,¹ Dra. Tamara Cedré Hernández,¹ Dr. Raúl González Hernández² y Dra. Elisa Aznar García²

RESUMEN

Se realizó tratamiento con Trofín, producto cubano de origen natural con propiedades antianémicas, a 14 niños entre 6 y 36 meses de edad con anemia ferripriva, que no toleraban las sales de hierro oral. Se observó una recuperación de las cifras de hemoglobina en el 86 % de los casos. Se presentaron reacciones adversas ligeras en el 36 % de los pacientes, sin que ello impidiera la continuación del tratamiento. El Trofín constituye una alternativa eficaz en el tratamiento de este déficit nutricional en pacientes intolerantes a las sales ferrosas.

Descriptor DeCS: DEFICIENCIA DE HIERRO/terapia; SUPLEMENTOS DIETÉTICOS; TRASTORNOS DE LA NUTRICIÓN DEL NIÑO; ANEMIAS NUTRICIONALES/terapia.

En el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro (ADH) se han utilizado de forma convencional las sales ferrosas (sulfato, gluconato, fumarato) con un efecto corrector relativamente rápido sobre el estado carencial, pero con frecuencia ocasionan reacciones adversas, fundamentalmente al nivel del tracto gastrointestinal, como son vómitos, diarreas o constipación, las que constituyen la causa fundamental de abandono del tratamiento.¹⁻³

Además se ha planteado que la ingestión excesiva de hierro inorgánico pueden interferir con la absorción de otros nutrientes esenciales como el cinc, cuando se administra en altas dosis⁴ y está contraindicada su administración en enfermedades infecciosas⁵ y malignas.⁶ Además, la aplicación de la terapia parenteral con hierro dextran (Inferón) por sus conocidos efectos adversos, solo se utiliza en pacientes con intolerancia extrema al hierro oral o en la malabsorción intestinal.⁷⁻⁹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología.

² Centro Nacional de Biopreparados.

Debido a estos inconvenientes, la tendencia actual es reducir al mínimo la utilización de las sales de hierro, para lo cual se han desarrollado productos que contienen complejos hierro-proteínas o hierro-carbohidratos que son mejor tolerados.¹⁰

En nuestro país se han desarrollado algunas formulaciones con características similares, entre las que se encuentran el Trofin (BIOCEN, La Habana); producto de origen natural que contiene hierro (4 mg/mL), proteínas, aminoácidos, miel de abejas y propóleos. La presencia de 8 de los aminoácidos esenciales y de proteínas de bajo peso molecular contribuyen a mejorar las posibilidades de absorción y la biodisponibilidad del mineral, así como su tolerancia.

Estudios realizados en pacientes pediátricos demostraron la eficacia y tolerancia del Trofin en niños deficientes de hierro,^{11,12} lo que nos sugirió la posibilidad de que este producto pudiera ser eficaz y bien tolerado por niños con intolerancia a las sales de hierro orales.

MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 14 niños entre 6 y 36 meses de edad provenientes de la consulta de anemias del Instituto de Hematología e Inmunología, diagnosticados previamente como deficientes de hierro, con anemia, y que habían presentado manifestaciones de intolerancia a las sales de hierro oral.

Ocho pacientes (57 %) eran del sexo femenino y 6 (43 %) del masculino. En relación con el color de la piel, 7 niños (50 %) eran blancos y el resto no blancos (negros y mestizos).

A cada uno se le confeccionó una historia clínica donde se incluyó el

consentimiento informado de los padres, datos generales y biológicos del niño, así como una descripción del tratamiento recibido con anterioridad (sal ferrosa empleada, dosis, tiempo de consumo y tipo de reacción adversa presentada).

No obstante el diagnóstico conocido de ADH, a cada uno se le realizó un estudio del estado nutricional en hierro para conocer el grado de déficit previo al inicio del tratamiento, así como electroforesis de hemoglobina, resistencia osmótica y hemograma completo. Se cuantificó el hierro sérico y la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina por medio del método de Beale y colaboradores modificado por *Loria*,¹³ a partir de los cuales se determinó el índice de saturación de la transferrina.

Los puntos de corte utilizados fueron: hemoglobina < 110 g/L, hierro sérico < 10,7 $\mu\text{mol/L}$, capacidad total de fijación de hierro por la transferrina > 75 $\mu\text{mol/L}$ e índice de saturación de la transferrina < 0,16.

Se consideraron anémicos por deficiencia de hierro aquellos que tuvieron valores de hemoglobina e índice de saturación por debajo del punto de corte, acompañado de valores de capacidad total de fijación de hierro por la transferrina superiores a 75 $\mu\text{mol/L}$.

Se excluyeron del estudio los niños con enfermedades crónicas o malignas y los que padecían síndrome de malabsorción.

Se estableció tratamiento con Trofin en una dosis de 8 mg/kg/día, dividido en 2 subdosis, y el seguimiento se realizó por consultas, una a los 15 días y luego mensualmente. En cada consulta se realizó una evaluación clínica y hemograma completo y se recogió información sobre la tolerancia al tratamiento. El monitoreo se mantuvo hasta 2 meses después de alcanzar valores de hemoglobina ≥ 110 g/L.

Se realizó determinación de vitamina B12 sérica,¹⁴ ácido fólico sérico¹⁵ y eritrocitario¹⁶ a los niños en los que se sospechó un posible déficit de estas vitaminas.

Se confeccionó una base de datos en la cual se incluyeron los datos contenidos en la historia clínica, los resultados del estado inicial y del seguimiento del tratamiento, así como el tiempo necesario para la recuperación de las cifras de hemoglobina. El procesamiento se realizó por el sistema STATISTICA.

Se calcularon los valores promedio y las desviaciones estándar de las variables cuantitativas al inicio del estudio, así como de las cifras de hemoglobina y sus incrementos con respecto a la hemoglobina inicial en el primer trimestre de tratamiento y del tiempo de recuperación de la hemoglobina.

RESULTADOS

En la tabla se muestra el estado nutricional en hierro previo al inicio del tratamiento. En el 100 % de los niños se observó un índice de saturación de la transferrina por debajo de 0,16 y una capacidad total de fijación del hierro por la transferrina mayor de 75 $\mu\text{mol/L}$.

La electroforesis mostró que 13 de los casos (93 %) tenían hemoglobina AA y 1 (7 %) fue AC. La resistencia osmótica estaba aumentada ($\geq ++$) en el 93 % ($n=13$).

TABLA. Estado nutricional en hierro al inicio del tratamiento

Pruebas de laboratorio	X	DS
Hemoglobina (g/L)	94,00	10,61
Hierro sérico ($\mu\text{mol/L}$)	8,40	2,18
Capacidad total ($\mu\text{mol/L}$)	84,28	10,45
Índice de saturación	0,09	0,02

En la figura 1 se observa un incremento progresivo de la hemoglobina durante los primeros 3 meses de tratamiento.

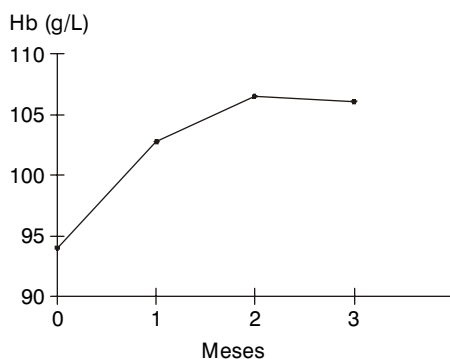


FIG. 1. Evolución en los 3 primeros meses de tratamiento.

El tiempo de recuperación de la hemoglobina osciló entre 1 y 8 meses (fig. 2). El 50 % ($n=7$) alcanzó cifras normales de hemoglobina en los 3 primeros meses del tratamiento, el 36 % ($n=5$) entre el cuarto y el octavo mes y en el 14 % ($n=2$) fue necesario suspender el tratamiento y utilizar la terapia parenteral.

En 4 pacientes (29 %) se asociaron otros medicamentos (fumarato ferroso o vitamina B12) para lograr la recuperación

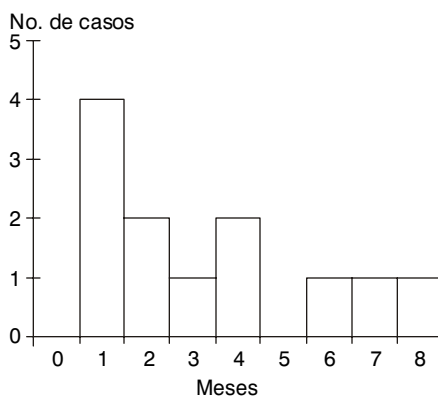


FIG. 2. Distribución de frecuencias del tiempo de recuperación de la hemoglobina.

de la hemoglobina, debido a que se produjo un estancamiento de las cifras de esta después del segundo mes de tratamiento.

El fumarato ferroso se utilizó en una dosis de 4 mg/kg/día, con lo que se obtuvo una respuesta satisfactoria aproximadamente un mes después, sin que se presentaran manifestaciones de intolerancia.

El 50 % de los pacientes no mostraron reacciones adversas al tratamiento con Trofín (n=7) y en el 36 % se presentaron diarreas (n=5). En 2 niños (14 %) la severidad del cuadro diarreico impidió la continuación del tratamiento (fig. 3); en los 3 casos restantes, se aplicó igual dosis de Trofín en días alternos, con lo que se logró una mejor tolerancia y la recuperación de las cifras de hemoglobina.

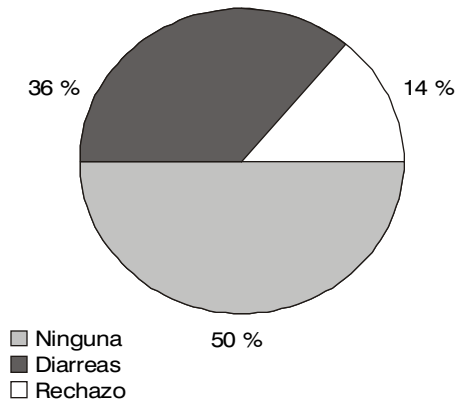


FIG. 3. Reacciones adversas al Trofín.

En 2 pacientes (14 %) se produjeron vómitos en el momento de la administración del Trofín, que no impidieron la continuación del tratamiento.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a las sales ferrosas se presentan entre el 10 y el 20 %

de los casos. Estas pueden evitarse con el empleo de preparados hierro - proteínas. El Trofín, producto cubano que tiene entre sus componentes hierro hemoglobínico, es útil en el tratamiento de la ADH en niños,^{11,12} lo que hace de él una alternativa para el tratamiento de este déficit nutricional en pacientes que no toleran las sales de hierro.

El hecho de que la totalidad de los niños incluidos en el estudio mostrara un índice de saturación de la transferrina disminuido, acompañado de una capacidad total de fijación del hierro por la transferrina aumentada, evidenció que los niños estudiados eran realmente deficientes de hierro, ya que la disminución del índice de saturación de la transferrina es un indicador confiable de esta deficiencia, cuando la capacidad total de fijación de hierro por la transferrina está elevada.¹⁷

La observación en el 93 % de los casos de una resistencia osmótica mayor o igual a 2 cruces, es otro dato que apoya el diagnóstico¹⁸ y excluye la posible presencia de otras causas de anemia frecuentes en esta edad.

El 50 % de los niños alcanzó cifras de hemoglobina ≥ 110 g/L en el primer trimestre de tratamiento. Resultados similares se observaron en pacientes pediátricos con ADH sin antecedentes de intolerancia a las sales ferrosas, tratados con Trofín,¹² lo que coincide con lo comunicado en pacientes con deficiencia de hierro, a los que se les administró tratamiento con hierro hemiglobínico.¹⁹

La hemoglobina no aumentó después del segundo mes en 4 pacientes (29 %), lo que sugiere la existencia de deficiencia de otros nutrientes hematopoyéticos, no descartada en el estudio inicial, que interferían con la respuesta. A partir de este análisis, se decidió realizar dosificación de vitamina B12 y ácido fólico en estos 4 niños, y se detectaron cifras de vitamina B12 muy cercanas al límite inferior del

intervalo de referencia en 2 de los pacientes, por lo que se les asoció esta vitamina al tratamiento con Trofín en dosis de 100 mg en días alternos durante 2 meses.

Se conoce que el aumento de la eritropoyesis, como consecuencia del tratamiento antianémico, produce disminución de los niveles de otras vitaminas que pueden llegar a interferir con la respuesta al tratamiento, cuando los niveles séricos de éstas se encuentran en valores subnormales o cercanos al límite inferior del intervalo de referencia, como posiblemente ocurrió en estos niños. A partir de la introducción de esa vitaminoterapia, los niveles de hemoglobina ascendieron paulatinamente hasta alcanzar las cifras deseadas.

En los 2 pacientes restantes, el resultado de las determinaciones de vitaminas fue normal, por lo que se decidió añadir fumarato ferroso en dosis bajas al tratamiento con Trofín, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en mujeres con el uso del Hemoestimulín.²⁰ Este producto contiene una proporción hierro hemoglobínico/hierro inorgánico de 2:1, similar a la empleada en estos 2 pacientes.

La recuperación de las cifras de hemoglobina se alcanzó aproximadamente un mes después de la introducción de la sal ferroso. Es interesante señalar que no hubo manifestaciones de intolerancia en ningún niño, lo que pudiera estar en relación con la baja dosis de hierro inorgánico utilizada, con lo que se evita la saturación de la mucosa intestinal, a lo que se añade que la combinación de ambos tipos de hierro favorece la absorción del mineral al utilizar simultáneamente los 2 mecanismos de absorción.

El Trofín fue bien tolerado en 7 niños (50 %). En 2 pacientes fue necesario usar la terapia parenteral, debido a la existencia de diarreas que por su severidad impidieron la continuación del tratamiento oral. En estos niños, durante la investigación,

se diagnosticó un síndrome de malabsorción intestinal, que pudiera explicar la causa del cuadro diarreico observado. En los otros 3 pacientes que presentaron diarreas se aplicó igual dosis del medicamento en días alternos, con lo que se logró la normalización de la hemoglobina en todos los casos. Estos resultados concuerdan con lo que se recomienda en la literatura: la utilización de dosis intermitentes de sales ferrosas en el tratamiento de la anemia ferropénica. Se plantea que los buenos resultados obtenidos con esta variante de tratamiento se deben a que se evita el bloqueo de la mucosa intestinal por sobresaturación, con lo que se mejora la absorción y tolerancia al medicamento,²¹ lo que es poco probable que haya ocurrido en el presente estudio. Es conocido que el hierro hemínico no provoca las reacciones adversas de las sales ferrosas y que su mecanismo de absorción difiere del mecanismo del hierro inorgánico. Es más probable que nuestros resultados estén relacionados con una disminución de la exposición de la mucosa intestinal a los aditivos de la formulación.

En 2 niños se presentaron vómitos como manifestación de un rechazo al sabor del medicamento; esto se resolvió al mezclar el Trofín con alimentos, lo que permitió continuar el tratamiento. Este rechazo al sabor pudiera estar relacionado con los aditivos de la formulación, así como con las cantidades que necesitaban ingerir (más de 20 mL).

Nuestros resultados muestran que el Trofín es eficaz y bien tolerado en niños con ADH intolerantes a las sales de hierro oral, por lo que constituye una alternativa para el tratamiento de este déficit nutricional en estos niños. Los resultados de nuestra investigación sugieren que nuevas formulaciones del Trofín que contengan pequeñas cantidades de hierro inorgánico pudieran ser de utilidad.

SUMMARY

Treatment with Trofin, a Cuban-made natural product with anti-anemic properties, was given to 14 children aged 6-36 months of age suffering from iron deficiency anemia, who do not assimilate oral iron salts. Adequate levels of hemoglobin figures were observed to be restored in 80% of the cases. 36% of patients showed minor adverse reactions without interrupting the treatment. Trofin is an effective alternative in treating this nutritional disorder in patients who do not tolerate iron salts.

Subject headings: IRON DEFICIENCY/therapy; DIETARY SUPPLEMENTS; CHILD NUTRITION DISORDERS; NUTRITIONAL ANEMIAS/therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dallman PR. Hierro. En: Conocimientos actuales en nutrición. 6a ed. Washington DC: OP, ILSI, 1991:277-88.
2. Dallman P, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: Nathan and Oski Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:413-50.
3. Lipschitz DA. Iron deficiency anemia. The anemia of chronic disease. Sideroblastic anemia and iron overload. En: Stein JH. Internal Medicine. 4th ed. St Louis: Mosby Year Book, 1994:835-45.
4. Padrón M, Fernández R, Osa R de la, Bacallao J, Rebozo J, Martín I. Estado de la nutrición de oligoelementos durante el embarazo. Efecto de la suplementación con hierro sobre el estado de nutrición de zinc. Rev Cubana Aliment Nutr 1995;9:21-3.
5. Patruta SI, Hörl WH. Iron and infection. Kidney Int 1999;55 (Suppl 69):125-30.
6. Weinberg DE. Iron therapy and cancer. Kidney Int 1999;55 (Suppl 69):131-4.
7. Borus DL, Mascioli EA, Bristian BR. Parenteral iron dextran therapy. A review. Nutrition 1995;111:163-8.
8. Andrew NC, Bridge KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan and Oski. Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:423-61.
9. Wick M, Pinggers W, Lehmann P. Therapeutic approaches in anemias. En: Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias. 3th ed. New York: Springer, 1996:100-6.
10. Cremones P, Caramoza Y. Chemical and biological characterization of iron succinylate (ITF 282). Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993;3:40-51.
11. Aznar E, González R, Martín MS, Tylor V, Grau R, González M. Tratamiento de la deficiencia de hierro con Trofin (hierro-proteína de origen natural) en diferentes grupos poblacionales. I Taller Nacional de Anemia y Deficiencia de Hierro. II Taller Nacional de Trofin. Centro de Biopreparados. La Habana. Cuba, 12-13 de noviembre de 1998.
12. Gautier du Défaix H, Forrellat M, Fernández N, Gómis Y, Aznar E, González R, Almager J. Evaluación de Trofin en el tratamiento de la anemia ferripriva en niños. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter (en prensa).
13. Loria A, Mongue B. Técnicas de dosificación séricas de hierro y capacidad de fijación de hierro. Rev Invest Clin 1966;19:17-8.
14. Gómis Y, Gautier du Défaix H, González H, Medina C. Desarrollo de un radioanálisis para la determinación de vitamina B₁₂ con carbón hemoglobina. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1985;1:295-303.
15. Waters AH, Molling DJ. Studies on the folic acid activity of human serum. J Clin Pathol 1961;14:335-44.
16. Hoffbrand AV. Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate deficiency. J Clin Pathol 1966;19:17-8.
17. Finch C, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. N Engl J Med 1982;306:1520.
18. Gautier du Défaix H, Goicochea A, Vidal H. Valor diagnóstico de la resistencia osmótica en niños entre 6 y 19 meses de edad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1992;8:60-1.

19. Heinrich HC, Gabbe EE. Hemoglobin-iron for the prophylaxis and treatment of iron -deficiency. *Klin Wschr* 1977;55:1043-9.
20. Vázquez L, Vidal H, Gautier du Défaix H, Díaz F, Gómis I, Martínez J. Prevalencia de anemias nutricionales en mujeres en edad fértil de un área de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1993;9:245-50.
21. Liu X, Yang W, Song Y. Evaluation of the effects of intermitent iron supplement on iron deficiency anemia in children. *Chung Hua Yu Fang Hsueh Tsa Chih* 1995;29:34-7.

Recibido: 11 de noviembre de 1999. Aprobado: 30 de diciembre de 1999.

Dra. *Norma Fernández Delgado*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax: (537) 338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu