

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Aptdo. 2070, 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime
 e-mail: cadime@easp.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

Deposito Legal: GR-356-1984. ISSN 0212-9450. Año XVII, nº 123 Enero-Febrero 2001, Franqueo Concertado 18,30

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Utilización de sales de hierro: ¿quién las necesita?

El tratamiento de la anemia ferropénica es una práctica habitual en Atención Primaria, aunque la elección del preparado de hierro no es fácil y la dosis varía según el grado de déficit y las características del paciente.

2 • Farmacotas

¿Se han asociado mutaciones genéticas al uso de ácido fólico durante el embarazo?

1 Utilización de medicamentos

Utilización de sales de hierro: ¿quién las necesita?

RESUMEN

La administración de sales de hierro, especialmente por vía oral, resulta una práctica habitual en nuestro medio, debido a la prevalencia de ferropenia.

El hierro es un elemento fundamental para el buen funcionamiento del organismo, especialmente para la elaboración de hemoglobina que permite la oxigenación de los tejidos. Aunque en condiciones normales se pierde muy poca cantidad de hierro al día, las necesidades pueden ser mayores en determinados pacientes (niños, gestantes) y procesos (hemorragias). Se distinguen varios estados carenciales de hierro, siendo la anemia ferropénica la manifestación más grave, que requiere un diagnóstico diferencial con otros tipos de anemia.

Existen comercializadas numerosas sales de hierro oral, siendo las ferrosas las de elección por su mejor absorción, mientras que no se aconseja el uso de hierro en preparados multicomponente. La dosis de hierro elemental varía según la vía de administración, grado de déficit de hierro, y edad o situación del paciente. También habrá que tener en cuenta si se quiere instaurar profilaxis o tratamiento; el cual requerirá de un minucioso seguimiento para determinar la eficacia del preparado administrado.



INTRODUCCIÓN

Las anemias ferropénicas son las más habituales en Atención Primaria, estimándose que hasta el 75% de las anemias diagnosticadas en un año pueden deberse a déficit de hierro (1). En España su prevalencia es de un 1% en escolares, adolescentes y varones adultos, del 4-5% en mujeres en edad fértil, y del 7-12% en lactantes y preescolares (1-3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la anemia ferropénica supone una pérdida de la capacidad de regulación de la eritropoyesis normal. Cuando las concentraciones de hemoglobina descienden, los tejidos reciben un menor aporte de oxígeno, elevándose las concentraciones de eritropoyetina, la cual estimula la proliferación de la médula eritroide que, junto a un apor-

VALORES HEMATOLÓGICOS NORMALES MÍNIMOS

Población	Edad	Hemoglobina (<g/dl)	Hematocrito (< %)
Niños	1-<2 años	11,0	32,9
	2-<5 años	11,1	33,0
	5-<8 años	11,5	34,5
	8-<12 años	11,9	35,4
Hombres	12-<15 años	12,5	37,3
	15-<18 años	13,3	39,7
	≥18 años	13,5	39,9
Mujeres (no gestantes y en periodo de lactancia)	12-<15 años	11,8	35,7
	15-<18 años	12,0	35,9
	≥18 años	12,0	35,7
Embarazadas	1.º Trimestre	11,0	33,0
	2.º Trimestre	10,5	32,0
	3.º Trimestre	11,0	33,0

Tabla 1. Tomado de 6.

te suficiente de hierro, aumenta la formación de hematíes. Sin embargo, cuando existe un defecto en alguno de estos elementos se manifiesta una anemia hipoproliferativa o una anemia ferropénica (4).

NECESIDADES Y METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un catión indispensable para la síntesis de hemoglobina y la formación de otros componentes (mioglobina) y enzimas (citocromos microsómicos y mitocondriales) que actúan en otros procesos metabólicos, principalmente de óxido-reducción. El 80% del hierro orgánico se emplea en la función eritrocítica por lo que, cuando existe un desequilibrio entre la ingesta y las pérdidas, la anemia es la manifestación más fácilmente detectable (1,5,6).

Las pérdidas de hierro son mínimas (1 mg/día, en adulto normal), si bien pueden incrementarse en situaciones como la menstruación o el embarazo; así como, en otros procesos que impliquen pérdidas

importantes de sangre (hemorragias, donaciones, etc.) (5-8).

El hierro proveniente de los alimentos, se encuentra en forma orgánica (hem) o inorgánica. Esta última es la más abundante, aunque posee una baja biodisponibilidad (5-10%), y su absorción depende —entre otros factores— de la composición de la dieta; ya que algunos alimentos la favorecen (carne, pescados y vitamina C) mientras que otros la dificultan (fosfatos, taninos) (2,5,6,8,9). Adicionalmente, el hierro endógeno procede de los hematíes viejos, y se acumula en el sistema reticuloendotelial (4,6).

El hierro se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal, y al pasar al plasma es transportado por la transferrina, glucoproteína sintetizada en el hígado. El complejo hierro-transferrina se une a receptores específicos de los precursores eritroides (médula ósea) y penetra en la célula donde se libera el hierro (4,5). En el interior de las células, el hierro liberado se deposita principalmente en forma soluble (ferritina) y, en menor proporción, en forma insoluble (complejo hemosiderina); también se utili-

za para sintetizar hemoglobina (en los precursores eritroides) u otras sustancias (enzimas hepáticas del hem) (4,6).

ESTADOS CARENCIALES

El criterio diagnóstico inicial, que induce a sospechar la existencia de una anemia ferropénica, es un hematocrito (Hc) o una concentración de hemoglobina (Hb) inferior a la normal. Los niveles normales de Hb varían en la población adulta entre: Hb<10-11,5 g/dl en mujeres, y Hb<12,5-13,8 en hombres, según los diversos autores (ver tabla 1). Sin embargo, no se ha establecido a partir de qué niveles de Hb sería recomendable realizar determinaciones de hierro sérico, antes de que progrese a anemia; ya que, normalmente, sólo se manifiestan reducciones de la Hb y del Hc en estadíos avanzados ferropenia (6,7,10,11).

Tradicionalmente, se ha definido la anemia ferropénica como aquella causada por un defecto en la síntesis de Hb, debida a un déficit del hierro corporal total,

PARAMETROS ANALÍTICOS DE ANEMIAS MICROCÍTICAS

	Anemia ferropénica	Talasemias	Anemia por enfermedad crónica	Anemia sideroblástica
Hierro	Bajo	Normal o Alto	Bajo	Normal a Alto
Ferritina	Baja	Normal o Alta	Normal o Alta	Normal o Alta
Transferrina (TIBC)	Alta	Normal	Baja	Normal
Clase de Hemoglobina	Normal	Anormal	Normal	Normal

Tabla 2. Tomado de 3, 4.

que origina eritrocitos más pequeños (microcíticos) que contienen menor cantidad de Hb (hipocrómicos). Pueden distinguirse varios estadios, que se diferencian según los datos de laboratorio (3,4,6,7,9,10):

– *Agotamiento de los depósitos de hierro*, ocurre cuando las demandas fisiológicas superan a la ingesta de hierro. Puede aparecer durante el crecimiento, embarazo y debido a pérdidas menstruales. El dato más característico es la hipoferritinemia, que disminuye aún más en estadios avanzados.

– *Eritropoyesis con carencia de hierro*, indica la existencia de una producción restringida de hematíes. Suele aparecer como consecuencia de hemorragias intensas (menstruaciones abundantes, hemorragia gastrointestinal moderada, donación de sangre), durante el embarazo, así como en caso de malabsorción moderada. Se caracteriza principalmente por una disminución del hierro sérico.

– *Anemia ferropénica*, se caracteriza por hematíes hipocrómicos y microcíticos, debido a un prolongado período de balance negativo de hierro. Puede deberse a hemorragia gastrointestinal intensa, intervenciones quirúrgicas, hemólisis intravascular, malabsorción intensa (esprue, gastrectomía, enfermedad inflamatoria intestinal), o ciertas parasitosis.

La existencia de anemia hipocrómica y microcítica no basta para diagnosticar anemia ferropénica, por lo que en ocasiones es necesario establecer un diagnóstico diferencial con otros tipos de anemias microcíticas (2-4,12) (ver tabla 2).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ferropenia tiene el doble objetivo corregir la causa y restaurar los niveles de hierro. Por ello, se desaconsejan los tratamientos empíricos con hierro, ya que, en adultos, una ferropenia ha de considerarse inicialmente como un signo de hemorragia (12). Sin embargo, puede iniciarse la ferrotterapia hasta conocer el resultado del diagnóstico etiológico (7).

Aunque habitualmente el tratamiento con sales de hierro se suele iniciar por vía oral, la etiología de la anemia ferropénica va a determinar el tipo de terapia. Así, en caso de hemorragias continuas es muy difícil reponer los depósitos de hierro; y en pacientes con malabsorción intestinal, el hierro oral puede ser ineficaz. Por otra parte, la disminución de la producción de eritropoyetina, junto a las alteraciones del funcionamiento de la médula eritroide,

CONTENIDO EN HIERRO DE DIVERSAS SALES		
Sal de Hierro	Cantidad (mg)	Hierro elemental (mg)
Fumarato ferroso	200	65
Gluconato ferroso	300	35
Glicina sulfato ferroso	225	40
Succinato ferroso	100	35
Sulfato ferroso	300	60
Sulfato ferroso anhidro	200	60
Polisacárido complejo	330	40 (Fe ⁺³)
Ferritina	100	20 (Fe ⁺³)

Tabla 3. Tomado de 5.

pueden conducir a una baja eficacia del hierro administrado, como ocurre en pacientes con nefropatías en fase terminal o con ciertas enfermedades inflamatorias. Así, cuando la respuesta a la administración de hierro por vía oral es insuficiente, y tras una detallada reevaluación etiológica, habrá de decidirse el posible empleo de transfusiones o la administración de hierro parenteral (4).

Hierro oral

En el mercado se dispone de diversos preparados de hierro para administración oral, solo o asociado a otras sustancias. La sales ferrosas, al ser más solubles, se absorben mejor que las férricas; y entre ellas, el sulfato ferroso es considerada la sal de elección dada su buena solubilidad y bajo precio, aunque otras sales ferrosas (gluconato, fumarato) son igualmente eficaces (1-4,8-11). En líneas generales los ensayos comparativos de eficacia y seguridad frente al sulfato ferroso son prácticamente inexistentes, e incluso para algunas sales ni siquiera se han publicado estudios adecuados de biodisponibilidad (12). En los mejores casos (p. ej., complejo ferroso-polisacárido), la absorción y la intolerancia gastrointestinal son similares (13), aunque son preparados más caros, al igual que ocurre con los preparados férricos (14).

En principio, se desaconseja la administración rutinaria de **hierro asociado** a otras sustancias (ácido fólico y vitamina B12) ya que, además de ser más caros, pueden dificultar la interpretación de la respuesta terapéutica, o aumentar la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales. También se desaconseja utilizar preparados polivitamínicos con minerales, ya que la cantidad de hierro de los mismos suele ser inadecuada. La vitamina C se incluye en los preparados de hierro para potenciar su absorción, pero para que sea

eficaz ha de ir en cantidades de 200 mg ácido ascórbico/30 mg de hierro elemental, lo cual aumenta la intolerancia gástrica (1-5,7-8,11).

Los preparados con cubierta entérica, tendrían como ventaja evitar la irritación por la liberación del hierro en el estómago; sin embargo, éste puede ser liberado en zonas más distales del intestino absorbiéndose menos y originado diarrea debido a la irritación que produce (1-5,7-8,11).

La **dosis** se calcula a partir del contenido en hierro elemental de la sal elegida (ver tabla 3). El aporte diario de hierro varía según el tipo de paciente y del grado de déficit a corregir (1,3,4,10):

– **Adultos**. Cuando la anemia es *moderada*, la dosis oscila entre 100 y 250 mg/día de hierro elemental; siendo la dosis habitual de 150-200 mg/día (2-3 mg/Kg/día) (1,3,4,8,11). Los pacientes con *anemia grave*, o con hemorragias continuas o abundantes, pueden requerir hasta 300-400 mg/día (4,8). En caso de *ferropenia leve* y déficit nutricional pueden ser suficientes aportes de 30-60 mg/día (3).

– **Ancianos**. Pueden precisar de dosis mayores ya que suelen absorber menos hierro, como consecuencia de la aclorhidria, lo cual dificulta la eliminación de la cubierta del comprimido (3). Resulta de importancia conocer que en 2/3 de los adultos mayores de 50 años, la anemia no suele ser consecuencia de una ingesta insuficiente de hierro, sino que ésta se debe a enfermedades crónicas e inflamatorias: úlceras, tumores (6).

– **Embarazadas**. El *Center for Diseases Control* de EEUU recomienda tratar a dosis de 60-120 mg/día. Cuando el Hc y la concentración de Hb se normalizan, se disminuiría la dosis a 30 mg/día (6). Otros autores, desaconsejan utilizar dosis mayores de 200 mg/día al causar efectos adversos que limitan el cumplimiento (15).

– **Niños y Adolescentes**. En general se administrarán 3-6 mg/Kg/día (1,3,8).

Hasta los 5 años de edad, la dosis estándar es de 3 mg/Kg/día; entre los 5-12 años de edad, se administrará un comprimido de 60 mg/día. En adolescentes (12-18 años) la dosis asciende a 120 mg/día, dividida en dos tomas (6).

El hierro debe administrarse, repartido en 2-4 tomas, preferentemente en ayunas (1 h antes ó 2 h después de las comidas) ya que numerosos alimentos disminuyen su absorción (p. ej., huevos, productos lácteos, fosfatos, calcio y fibras vegetales), al igual que ciertos medicamentos (antiácidos, tetraciclinas, etc.). Habrá que advertir al paciente que los antiácidos, antiulcerosos (anti-H₂, inhibidores de la bomba de protones) y procinéticos, muy utilizados para evitar las reacciones adversas gastrointestinales inducidas por el hierro, disminuyen la eficacia de la feroterapia. Adicionalmente, el hierro puede **interaccionar**, disminuyendo la eficacia de otros agentes (quinolonas, tetraciclinas, levodopa, metildopa, penicilamina y hormonas tiroideas), por lo que se recomienda distanciar 2 h su administración (3,8,11,13).

Se estima que un 25% de los pacientes experimentan **reacciones adversas** gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea), que son proporcionales a la cantidad de hierro ionizado en tubo digestivo. Su frecuencia no se debe al tipo de sal, sino a la cantidad de hierro elemental administrado; por tanto, los preparados férricos no son mejor tolerados que los ferrosos, sino que habitualmente contienen menor cantidad de hierro. La intolerancia gastrointestinal disminuye el cumplimiento y favorecen el abandono del tratamiento. Para aliviarla, puede iniciarse el tratamiento con dosis bajas (mínimo: 100 mg/día de hierro elemental), incrementándolas gradualmente hasta alcanzar la dosis total diaria. Si sigue existiendo intolerancia, puede administrarse con las comidas (con la consiguiente reducción de absorción) u optar por un preparado de liberación controlada o hierro parenteral (1-5,7,8,11,12). Es habitual la coloración negruzca de las heces, que no requiere el cese del tratamiento. Las formas líquidas -muy empleados en niños, ancianos y pacientes aclorhídricos- también pueden teñir los dientes, por lo que se aconseja diluirlas o tomarlas con agua (3,4,7,8,10).

La feroterapia debe **mantenerse** durante 6 meses, en adultos, excepto en determinados pacientes (hemorragias continuas, embarazos repetidos, etc.); y, en los niños, entre 3-4 meses, al responder más rápidamente al tratamiento. Inicialmente las cifras de reticulocitos se elevan alcanzando su máximo 10 días después de iniciado el tratamiento; y a las 3-4 sema-

nas, las concentraciones de Hb aumentan 2 g/dl, hasta normalizarse a las 8-10 semanas (3,5,7-11); aunque la feroterapia ha de continuarse para restaurar los depósitos de hierro (1,2,5,9). Conforme la concentración de Hb aumenta, la absorción de hierro disminuye, por lo tanto cuando se alcancen tasas de Hb superiores a 11-12 g/dl, puede reducirse la dosis de hierro, con lo que se asegura el cumplimiento del paciente para el resto del tratamiento (4). Es preciso instaurar un **seguimiento** para evaluar la eficacia de la terapia, mediante la realización de hemogramas, cuya frecuencia variará según la gravedad de la anemia, la dosis administrada y el estado del paciente (3,10,11). La falta de respuesta, tras un mes de tratamiento, puede deberse a incumplimiento (10-20% de los tratados), inadecuada elección del preparado (infradosificación), malabsorción, pérdidas de sangre que superan el aporte de hierro, error diagnóstico o comorbilidad: lesión de médula ósea, proceso inflamatorio crónico (2-5,7,10,11).

Se dispone de algunos estudios que muestran que la administración de hierro 1-2 veces/semana (incluso a bajas dosis) resulta de eficacia similar a su administración diaria (11,16). Si bien, hay que tener en cuenta que este régimen de dosificación se ha llevado a cabo en países en vías de desarrollo, especialmente en niños y embarazadas, con la intención de paliar otros inconvenientes (cumplimiento, abastecimiento, etc.) y para suplir la baja ingesta de hierro o como tratamiento de anemias leves o moderadas. Sin embargo, el diseño de estos estudios no siempre es considerado adecuado como para establecer una comparación fiable entre el régimen de dosificación intermitente y la administración diaria de hierro (16-19).

Hierro parenteral

La administración de hierro por vía parenteral no es más eficaz que la vía oral, ni reduce la duración del tratamiento, sino que constituye una alternativa a la administración oral para pacientes que no lo toleran (incumplimiento) o en los que está contraindicado (úlceras pépticas, enfermedad inflamatoria intestinal); asimismo se utiliza en cuadros de malabsorción y, en pacientes sometidos a diálisis que reciben eritropoyetina recombinante, para asegurar un aporte de hierro que mantenga la proliferación de precursores eritroides (2-4,8,11). No se debe administrar simultáneamente hierro oral y parenteral, debiendo esperar un tiempo para cambiar la vía de administración (3,5,20).

En España existen dos preparados férricos para administración IM, conteniendo hierro-dextrano (Imferon®) o hierro-sorbitol (Yectofer®). El hierro-sorbitol ha de administrarse en una sola dosis de 1,5 mg/kg/día (máximo: 100 mg por inyección) (20), de la cual el 50% se absorbe en unas 8 horas. El 60% del hierro-dextrano se absorbe en las primeras 72 horas y el resto en las 1-4 semanas siguientes (8). Su dosis habrá de calcularse según la fórmula (2,4):

$$\text{Dosis total (mg)} = [\text{Peso (Kg)} \times 2,3 \times (15 - \text{Hb del paciente, g/dl})] + 500-1000 \text{ mg hierro}$$

Además del dolor local y la pigmentación de la piel en el lugar de inyección, las reacciones adversas suelen ser infrecuentes, siendo las más usuales: alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, rubor, cefalea, malestar general, mareos, parestesia pasajera, taquicardia y, excepcionalmente, arritmia grave. También pueden originarse reacciones alérgicas inmediatas (anafilácticas) o retardadas (artralgia, mialgia, linfadenopatía regional y fiebre), por lo que se recomienda iniciar la primera administración de forma lenta con una dosis baja (0,5 ml), vigilando la posible aparición de reacciones adversas durante 1 hora. Lógicamente está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas al preparado, y se debe administrar con precaución en personas con historial de alergias o enfermedades autoinmunes (3-5,20).

PROFILAXIS

La prevención primaria consiste en asegurar una adecuada ingesta de hierro. En nuestro medio, en la población general, no está indicada la administración de preparados de hierro con fines preventivos, a no ser que exista ferropenia; si bien, en algunas situaciones especiales (p. ej., tras realizar gastrectomía) puede estar indicada la instauración de profilaxis (3,9). Adicionalmente, el uso prolongado de suplementos de hierro podría enmascarar un sangrado crónico u originar toxicidad aguda, teniendo en cuenta que el 10% de la población es heterocigota para hemocromatosis (12).

En las **embarazadas** habría que distinguir entre la verdadera anemia (Hb < 10,5 g/dl) y la pseudoanemia, causada por la hemodilución, especialmente durante el tercer trimestre (6,15,21). La prevalencia de anemia, en embarazadas con baja ingesta de hierro, aumenta desde un 9% en el primer trimestre, hasta un 14% y un 37% en trimestres posteriores. Teniendo en

cuenta que las necesidades de hierro se incrementan durante la gestación, y la anemia no tratada durante el embarazo se ha asociado a muerte perinatal, parto prematuro y neonatos de bajo peso, de forma rutinaria se ha recomendado administrar suplementos de hierro (30-60 mg/día), especialmente durante los dos últimos trimestres, con el fin de prevenir la disminución de los depósitos de hierro (3,6,8,15,21). Aunque esta práctica no ha mostrado ser perjudicial, excepto en poblaciones con gen de la hemocromatosis, tampoco existen datos concluyentes sobre los beneficios de la administración de hierro a todas las gestantes (2,6,8,15). Teniendo en cuenta esta situación, algunos autores desaconsejan la profilaxis sistemática, restringiendo la administración de hierro para aquellas gestantes con ferritinemia <50 mcg/l al inicio del embarazo (2) o las que presentan un riesgo aumentado de sufrir anemia: desnutrición, embarazo múltiple, etc. (1,8). Sólo durante la gestación puede considerarse racional el uso combinado de preparados de hierro junto al ácido fólico (4,6,15,21).

Los niños menores de 2 años de edad pueden sufrir una disminución de los depósitos de hierro debido a su rápido crecimiento, por lo que ha de asegurarse una adecuada ingesta con alimentos ricos o enriquecidos con hierro (6). Estudios recientes, realizados en países desarrollados, muestran una elevada prevalencia de anemia entre los niños menores de 3 años, lo cual podría originar retraso psicomotor y de la función cognoscitiva que pueden ser incluso irrecuperables tras la instauración de ferroterapia. La sustitución de la lactancia materna ha de realizarse con leches enriquecidas con hierro, ya que la leche entera de vaca y los cereales para niños mayores y adultos no contienen suficiente hierro (22-24).

En lactantes de riesgo, tales como: gemelos, prematuros, nacidos con bajo peso, anemia ferropénica intensa durante la gestación o hemorragia placentaria, alimentación incorrecta o con patología intestinal o nutricional grave y prolongada, se pueden administrar dosis de 1 mg/Kg/día; estimándose que a partir de los 2 años de edad, la dieta es lo suficientemente diversa —en países desarrollados— como para inducir anemia ferropénica (1-3,6,8).

CONCLUSIONES

- La anemia ferropénica es el estadio más avanzado de deficiencia de hierro.

- El tratamiento de la anemia requiere un diagnóstico diferencial con otros tipos

de anemia y tiene un doble objetivo: identificar y tratar la causa y corregir el déficit de hierro.

- Se desaconseja el tratamiento empírico con hierro, ya que hay que descartar la existencia de hemorragia.

- Las sales férricas para administración oral se absorben peor y contienen menor cantidad de hierro elemento que las ferrosas, aumentando el coste del tratamiento.

- El sulfato ferroso por vía oral es considerada la sal de elección dada su buena solubilidad y bajo precio, aunque otras sales ferrosas son igualmente eficaces.

- Los ensayos comparativos de eficacia y seguridad de las distintas sales de hierro frente al sulfato ferroso son prácticamente inexistentes, e incluso para algunas sales ni siquiera se ha estudiado adecuadamente su biodisponibilidad.

- Se aconseja utilizar preparados de hierro monocomponente, que se administrarán preferentemente en ayunas.

- La dosis ha de calcularse según el contenido hierro elemental.

- Los efectos adversos, preferentemente gastrointestinales, se deben a la cantidad de hierro elemental y no dependen del tipo de sal.

- La administración parenteral de hierro es más dolorosa, aunque igualmente eficaz, y se reserva como alternativa en pacientes en los que no es posible la administración oral.

- La mejor prevención es asegurar una dieta que aporte hierro suficiente; y la profilaxis activa con suplementos de hierro está restringida a determinados grupos de población: niños menores de 2-3 años y embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Retamal González A. Anemias: tratamiento farmacológico. *Bol Farmacoter Castilla La Mancha* 2000; 18(2): 1-8.
- 2- Hernández Nieto L et al. Anemia ferropénica. En: Ferreras Valenti P et al, editores. *Medicina Interna*. 13ª ed. Madrid: Mosby/Doyma, 1995. p. 1648-50.
- 3- Mateos Roncero B et al. Selección y administración de preparados de hierro en la anemia ferropénica. *Bol Farmacoter AP Zamora* 1997; 11(5): 1-4.
- 4- Hillman RS. Anemia ferropénica y otras anemias hipoproliferativas. En: Fauci AS et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1998. p. 729-37.
- 5- Flórez J. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético.

En: Flórez J, director. *Farmacología Humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997. p. 981-90.

- 6- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR* 1998; 47(RR3): 1-29.
- 7- Shine JW. Microcytic anemia. *Am Fam Physician* 1997; 55(7): 2455-62.
- 8- Uso racional de los preparados de hierro. *Notas Farmacoter* 1996;3(9):1-4.
- 9- Frewin R et al. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314(7077): 360-3.
- 10- Goddard A F et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000; 46(SIV): IV1-IV5.
- 11- Little DR. Ambulatory management of common forms of anemia. *Am Fam Physician* 1999; 59(6): 1598-604.
- 12- Terapia con hierro. *Bol Inf Ter AP Baleares* 1994; 1(8): 33-4.
- 13- Mukhopadhyay S. Iron, iron everwhere but not a single one to write!. *BODHI* 2000; 7(3): 85-90.
- 14- Castro Pazos M et al. Coste del tratamiento de la anemia ferropénica [carta]. *Aten Prim* 1996; 17(7): 480-2.
- 15- Remacha AF. Strategies for the prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy. *Clin Drug Invest* 2000; 19(Suppl 1): 29-43.
- 16- Cook JD. Iron supplementation: Is less better?. *Lancet* 1995; 346(8975): 587.
- 17- Hallber GL. Combating iron deficiency: Daily administration of iron is far superior to weekly administration. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(2): 213-7.
- 18- Schultink W et al. Use of daily compared with weekly iron supplementation: apples and pears [letter]. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4): 739-40.
- 19- Hallber GL. Use of daily compared with weekly iron supplementation: apples and pears [letter]. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4): 740-2.
- 20- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2000 noviembre.
- 21- Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software.
- 22- Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood [editorial]. *J Pediatr* 1999; 135(4): 413-5.
- 23- Booth IW et al. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76(6): 549-54.
- 24- Martins S et al. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software.

¿Se han asociado mutaciones genéticas al uso de ácido fólico durante el embarazo?



Hace algunos años en los medios de comunicación general se difundió una noticia bajo el alarmante titular de: "Descubren que un tratamiento administrado a las embarazadas genera mutaciones" (1). En realidad, el estudio al que se refiere la noticia sólo presentaba la hipótesis de que la administración de ácido fólico durante el embarazo pudiera estar relacionada con el aumento de la proporción de niños nacidos con un genotipo determinado, especialmente los nacidos de madres con el mismo genotipo (2). Este genotipo, es el resultado de una mutación genética y condiciona la producción defectuosa de la enzima que cataliza la síntesis de metionina a partir de homocisteína, por lo que esta última se acumula en sangre (3). La hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo de padecer enfermedades neurológicas y cardiovasculares; habiéndose observado en madres que presentan complicaciones durante el embarazo y una alta frecuencia de abortos espontáneos, así como en las que han tenido hijos con malformaciones del tubo neural (4-6).

Diversos ensayos clínicos han mostrado que la administración de ácido fólico (0.5-5 mg/día) reduce la hiperhomocisteinemia, especialmente en los pacientes que tenían niveles de fólico bajos antes de comenzar el tratamiento (6); aunque, no

ha podido establecerse su eficacia en la prevención de abortos espontáneos en mujeres con hiperhomocisteinemia, ya que los estudios realizados al respecto presentan resultados contradictorios y no concluyentes (4).

Por el momento está bien establecido que la administración de ácido fólico durante el periodo periconcepcional reduce la incidencia de malformaciones congénitas del tubo neural, tracto urinario, cardiovasculares, límbicas, paladar endido y labio leporino (5,8-11), mientras que las evidencias disponibles, no permiten establecer una asociación entre la administración de ácido fólico y la transmisión de un genotipo mutagénico a los hijos de las madres tratadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Agencia EFE. Descubren que un tratamiento administrado a las embarazadas genera mutaciones. *Diario Ideal* 16-Nov-1998
- 2- Muñoz Moran E et al. Genetic selection and folate intake during pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 1120-1.
- 3- Elsas LJ et al. Enfermedades hereditarias del metabolismo de los aminoácidos y por acumulación de los mismos. En: Fauci AS et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 14ª ed.

Madrid: McGraw-Hill / Interamericana, 1998. p. 2502.

4- Scholl TO et al. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 1295s-303s.

5- Mason P. Folic acid, new roles for a well known vitamin. *Pharm J* 1999; 263(7068): 673-7.

6- Quere I et al. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69(1): 152-4.

7- Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-8.

8- Desposito F et al. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104(2): 325-7.

9- Czeizel AE et al. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999; 104(6): 66-72.

10- Czeizel AE. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities. Recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Pediatr Drugs* 2000; 2(6): 436-49.

11- Alvarez J y cols. Algunos suplementos vitamínicos de interés en atención primaria. *Nuevos enfoques terapéuticos. Notas Farmacoter* 2000; 7(6): 21-6.

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antinolo, Pablo García López, Rafael A. Gil Rivas, Luisa Hidalgo Ardanáz, M.^o Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Antonio Peinado Álvarez, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fralle, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública



Servicio Andaluz de Salud



Centro Andaluz de Información de Medicamentos