

Vol. 1

4^o

CURSO MEDITERRÁNEO MULTIDISCIPLINAR EN ANEMIA FERROPÉNICA

29 y 30 de abril de 2016 • Madrid

ZAMBON, SAU

C/ Maresme, 5
Pol. Industrial Can Bernades Subirà
08130 – Sta. Perpetua de Mogoda (Barcelona)

PHARMANUTRA SRL

Via delle Lenze 216/b
56122 Pisa (PI) - Italy

Vol. 1

4^o CURSO MEDITERRÁNEO MULTIDISCIPLINAR EN ANEMIA FERROPÉNICA

29 y 30 de abril de 2016 • Madrid

CON EL APOYO DE:



AWGE
Anemia Working Group España



Società Italiana
Medicina
Personalizzata

ESPONSORIZADO POR:

••• | PharmaNutra

Zambon

www.ironanemicourse.com

Publicado en: Expert Review of Hematology; May 2015; 8 (S1): S1-S32.

ÍNDICE



INTRODUCCIÓN	5
1. Lección magistral: regreso a la edad del hierro	
<i>Antonello Pietrangelo</i> <i>Departamento de Medicina del Hospital Universitario de Módena / Policlínico de Módena (Italia)</i>	6
2. Modelos <i>in vitro</i> y <i>ex vivo</i> para estudiar la farmacocinética del hierro Sucrosomado®	
<i>Ylenia Zambito</i> <i>Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Pisa (Italia)</i>	10
3. Evaluación <i>in vitro</i> de la toxicidad hepática del hierro Sucrosomado®	
<i>Cinzia Garuti</i> <i>Centro de Hemocromatosis y Enfermedades Hepáticas Metabólicas del Departamento de Ciencias Quirúrgicas y Médicas del Hospital Universitario de Módena (Italia)</i>	14
4. Suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes anémicos con enfermedad celíaca no tolerantes al sulfato ferroso	
<i>Luca Elli</i> <i>Centro de Prevención y Diagnóstico de la enfermedad celíaca / Fundación IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milán (Italia)</i>	17
5. Respuesta a la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes sometidos a cirugía bariátrica	
<i>Andrea Ciudin</i> <i>Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)</i>	21
6. Eficacia y tolerabilidad de la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes con anemia por déficit de hierro e intolerancia a las sales de hierro oral	
<i>Guillermo Bastida</i> <i>Departamento de Enfermedades Digestivas del Hospital Politécnico Universitario La Fe (Valencia)</i> <i>Servicio de Hematología y Transfusión, Hospital San Jorge (Huesca, España)</i>	27

7. Entrevistas

Antonello Pietrangelo

Departamento de Medicina del Hospital Universitario de Módena / Policlínico de Módena (Italia) 33

Guillermo Bastida

Departamento de Enfermedades Digestivas del Hospital Politécnico Universitario La Fe (Valencia) 35

Andrea Ciudin

Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) 37

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal del 4º Curso Mediterráneo Multidisciplinar de Anemia Ferropénica fue efectuar una revisión, actualización y presentación de nuevas evidencias experimentales y clínicas con el hierro oral Sucrosomado® para el tratamiento de la anemia ferropénica. Con más de 270 asistentes, procedentes de más de una decena de países y representantes de distintas disciplinas médicas, este evento celebrado en Madrid los días 29 y 30 de abril superó todas las expectativas científicas y de participación.

La cita sirvió para poner de manifiesto que este curso, promovido por Zambon y PharmaNutra, no solo está plenamente consolidado, sino que en cada edición se amplían sus contenidos, el número de participantes y de países con delegación, así como las especialidades representadas en este foro multidisciplinar. En esta ocasión, participaron expertos procedentes de Italia, España, Portugal, Irán, Iraq, Emiratos Árabes, Rusia, Serbia, Israel, Líbano, Grecia, Estados Unidos y Austria.

También la formación académica y científica de los asistentes se va ampliando y diversificando en cada una de las ediciones de este evento, con la presencia en esta ocasión de especialistas de Cardiología, Hematología, Gastroenterología, Oncología, Nefrología, Medicina Interna, Medicina Transfusional, Geriátrica y Reumatología.

En esta ocasión, se contó con el auspicio de la Sociedad Italiana de Medicina Personalizada y del Grupo de Trabajo Español de Anemia (AWGE, en sus siglas en inglés).

La reunión estuvo coordinada por los doctores Sandro Barni, director del Departamento de Oncología de la Unidad de Oncología Médica de Azienda Ospedaliera en Treviglio- Caravaggio (Bérgamo, Italia), Pere Gascón, jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital Clinic (Barcelona) y Manuel Muñoz, coordinador del Grupo Internacional de Estudios Interdisciplinarios sobre Autotransfusión (GIEMSA) y de Departamento de Biología Hemática y Vascular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga (España).

Según destacó en la introducción de este curso el Dr. Barni, “el creciente interés que despierta este evento entre la comunidad médica de numerosos países no sólo refleja la oportunidad e idoneidad de la temática abordada, sino que pone también de manifiesto el incipiente protagonismo que se le está concediendo al problema de la anemia provocada por un déficit de hierro”. De aquí, según adelantó, “estamos planteando introducir algunos cambios en el título, diseño y desarrollo de este curso, con objetivo de atender a nuevas demandas y peticiones de información en este ámbito”.

1. Lección magistral.

Regreso a la edad del hierro

Antonello Pietrangelo

Departamento de Medicina del Hospital Universitario de Módena / Policlínico de Módena (Italia)

Históricamente, la Edad de Hierro siguió a la Edad de Bronce, caracterizándose principalmente por el descubrimiento y generalización del uso del hierro como material para fabricar armas y herramientas. A pesar de estar muy lejana ya en el tiempo, para el Dr. Antonello Pietrangelo no cabe duda que somos herederos de esta Edad de Hierro, época de la que datan también el uso del alfabeto o “ciencias” como la alquimia, precursora de la química moderna y del método científico moderno.

El hierro ha sido de hecho, un elemento omnipresente y de gran relevancia a lo largo de la historia de la Medicina, ya incluso antes de los alquimistas. En los antiguos griegos se utilizaba para curar la infertilidad o para provocar hemorragias, habiéndose documentado también su empleo por los antiguos egipcios para tratar diversas enfermedades.

En el año 1554 se describió, formalmente, la primera enfermedad asociada con el déficit de hierro (la *clorosis morbus virginus*), aunque no fue hasta 1713 cuando se identificó la existencia de hierro en la sangre y, posteriormente, se logró definir la hemocromatosis, una enfermedad hereditaria que afecta al metabolismo del hierro, provocando un acumulo excesivo e incorrecto de este metal en los órganos y sistemas del organismo.

A partir de ese momento, se han ido acumulando múltiples evidencias que han ido asociando la ausencia de hierro con la aparición, desarrollo y/o agravamiento de numerosas enfermedades. Distintos autores, a lo largo de la historia, han ido aportando importantes conocimientos sobre la patología del hierro, como Johann Jacob Diesbach, Rudolf Virchow, Max Perls o Friedrich Daniel von Recklinghausen.

Más recientemente, ya en el siglo XX, se dieron pasos importantes en el conocimiento del hierro, con la descripción de la primera proteína almacenadora de hierro (ferritina) o el proceso de absorción y metabolismo del hierro, descubriéndose también el gen de la hemocromatosis. Con todo, a juicio del Dr. Pietrangelo, “el descubrimiento más importante en este ámbito data de hace muy pocos años, del año 2000, con la identificación de la hepcidina, dando lugar a una nueva edad del hierro y cambiando totalmente nuestra percepción de las enfermedades humanas vinculadas con el déficit o la acumulación de hierro en el organismo”.

En el mundo, según indicó el ponente, **“actualmente hay aproximadamente mil millones de personas afectadas por una anemia inducida por un déficit de hierro”**.

Papel actual

El hierro es el oligoelemento más abundante en la Tierra y un micronutriente esencial para la mayoría de los organismos vivos.

Los humanos no han desarrollado mecanismos activos para deshacerse del exceso de los niveles de hierro, por lo que sus niveles en sangre y tejidos deben mantenerse dentro de un rango muy estrecho, empleándose para ello mecanismos sistémicos y locales reguladores bien sintonizados. Por otra parte, una serie de proteínas plasmáticas y tisulares han evolucionado para absorber, transportar y almacenar hierro altamente reactivo.

Sobre la base de estas premisas, no es de extrañar que tanto el déficit de hierro, por un lado, como la sobrecarga de hierro, por otro, pueden representar amenazas importantes para los seres humanos. De hecho, como afirmó el ponente, “hay una gran variedad de trastornos que se derivan de la interrupción de la homeostasis del hierro, entre los que se incluye la anemia por déficit de hierro o la sobrecarga genética de hierro (como sucede en la hemocromatosis hereditaria)¹. Estos son dos de los estados de enfermedad más comunes de los seres humanos”.

En los últimos años, se han producido importantes avances en la comprensión del papel y funcionamiento del hierro en el cuerpo y su regulación homeostática. El contenido total de hierro en el cuerpo es de entre 3 y 5 g, en su mayoría integrado en la hemoglobina o almacenado en el hígado y el bazo, con cantidades más pequeñas en la mioglobina y en diversas enzimas. El requerimiento diario de hierro en el adulto es de 20-25 mg, principalmente para la eritropoyesis², pero sólo se requiere de 1-2 mg de hierro en la dieta diaria de un individuo sano para compensar la pérdida mínima (1-2 mg al día), mientras que la mayoría del hierro se recicla en el sistema retículo-endotelial (a través de la fagocitosis eficaz de células rojas decedentes).

En condiciones fisiológicas, el único paso que regula el metabolismo del hierro es la absorción de hierro por parte del intestino delgado³. El hierro ferroso se transporta activamente a través de la membrana apical del enterocito duodenal (mediante la proteína transportadora DMT1)⁴. El hierro se transfiere entonces a la transferrina plasmática (la principal glicoproteína de unión del hierro en plasma) a través de la ferroportina. Todas las células nucleadas tienen un receptor de la transferrina (TfR1) en sus superficies celulares para la captación de hierro. Una vez en el citosol, el hierro se dirige rápidamente a las zonas de utilización funcional, principalmente en organelas celulares, donde cataliza reacciones enzimáticas y no enzimáticas esenciales para la vida. Por su parte, el hierro no necesario para desarrollar estas funciones básicas se almacena de forma segura dentro del núcleo de una proteína multimérica: la ferritina.

Continuando con la explicación del proceso de regulación de la homeostasis del hierro, el experto italiano recordó que la homeostasis del hierro sistémico está estrechamente regulada. Con el descubrimiento de la hepcidina, según afirmó, “ha cambiado radicalmente nuestra concepción sobre la regulación orgánica del hierro; antes de su identificación el hígado tenía un papel secundario, reconociéndose básicamente como almacén de hierro, mientras que ahora ha pasado a ser el protagonista central”.

Gracias a la identificación de la hepcidina, ahora se sabe que problemas como la hemocromatosis se deben fundamentalmente a la falta de esta hormona, por lo que no se trata de un problema con la absorción del hierro. En palabras del ponente, “hemos comprobado que la hemocromatosis hereditaria es similar a la diabetes, es una enfermedad endocrina del hígado”.

“Ha cambiado radicalmente nuestra concepción sobre la regulación orgánica del hierro; antes de su identificación el hígado tenía un papel secundario, reconociéndose básicamente como almacén de hierro, mientras que ahora ha pasado a ser el protagonista central”.

Esta hormona reguladora de hierro es una proteína sintetizada en el hígado con actividad antimicrobiana y antifúngica que inhibe la absorción de hierro en el intestino delgado y su liberación desde los macrófagos. La síntesis de hepcidina se incrementa en respuesta a inflamación y niveles elevados de hierro y el incremento de la actividad eritropoyética inhibe su crecimiento. Estos dos mecanismos reguladores protegen al organismo de la proliferación extracelular de patógenos y de los efectos perjudiciales

de la sobrecarga de hierro, mientras que garantizan la disponibilidad de hierro para sus necesidades. Esta tarea se lleva a cabo mediante la unión a la ferroportina y su degradación, disminuyendo así la capacidad de las células para transferir hierro al compartimento plasmático⁵.

El hierro es esencial para la vida de cualquier organismo vivo, incluidas las bacterias, los hongos y los protozoos. Incluso se ha demostrado que la virulencia de las infecciones en el organismo depende, en gran medida, de su capacidad para asimilar hierro del huésped. Las bacterias y patógenos han desarrollado unos mecanismos altamente sofisticados para extraer hierro de la transferrina, lactoferrina y de la hemoglobina. En situaciones de sobrecarga de hierro en el organismo, se ha comprobado que existe un incremento de la frecuencia y gravedad de las infecciones.

En situaciones de sobrecarga de hierro en el organismo, se ha comprobado que existe un incremento de la frecuencia y gravedad de las infecciones.

La hepcidina está inducida por la infección y la inflamación (de hecho, responde a una gran variedad de señales y mediadores inflamatorios, como la interleucina 6)⁶, desempeñando un papel central en el desarrollo de la anemia y la hipoferremia de enfermedades crónicas. Este fenómeno se conoce también con el nombre de anemia de inflamación crónica o de enfermedad crónica⁷.

Enfermedades asociadas al hierro

En la comunidad médica preocupa el exceso de hierro, sobre todo por ser un problema común en una gran cantidad de enfermedades humanas. Esto, según apuntó el Dr. Pietrangelo, “se ha traducido en un creciente interés de expertos de múltiples disciplinas, que están empezando a considerar este tipo de anemia como un factor esencial en el desarrollo y/o pronóstico de una gran variedad de patologías”. Enfermedades como la obesidad, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, algunas enfermedades infecciosas, los trastornos degenerativos, la diabetes, las enfermedades hepáticas crónicas o la hemocromatosis¹ se caracterizan por un exceso de hierro.

Pero también preocupa enormemente el déficit de hierro. Como subrayó el Dr. Pietrangelo, **“la anemia ferropénica supone en estos momentos un importante problema de salud en todo el mundo, siendo responsable de la mitad de todos los casos de anemia y afectando a más de mil millones**

de personas en todo el mundo”. Como principales factores causantes de este problema, se encuentran la insuficiente ingesta alimentaria y absorción de hierro o pérdida de hierro por el sangrado. En los países en desarrollo, también se ha comprobado que la presencia de determinados parásitos se asocia con una anemia por déficit de hierro.

Echando nuevamente la vista al pasado, el ponente recordó que hace dos millones de años el déficit de hierro en la raza humana era generalizado, pero era relativamente fácil conseguir hierro por medio de la dieta (debido al elevado consumo de carne). Sin embargo, con la posterior implantación de la agricultura y la generalización de una alimentación más variada y también fundamentada en vegetales, se hacía más compleja la absorción de hierro procedente de la dieta⁸. Ya en la época moderna, con la sobreexposición del ser humano a alimentos que aportan hierro (especialmente en los países desarrollados), existe en muchos casos una sobrecarga de hierro, ya que nuestro organismo está fisiológica y genéticamente preparado

para sobrevivir en una situación hipotética de limitada aportación de hierro por medio de la dieta.

En definitiva, afirmó Antonello Pietrangelo, “nuestro genoma es prácticamente el mismo que tenían nuestros ancestros, pero la situación ambiental ha variado; nuestra genética está preparada para ahorrar hierro y, sin embargo, hay muchas personas que han adoptado un estilo de vida que permite la acumulación excesiva de hierro en el organismo”.

Esto entroncaría con una realidad irrefutable: el auge de algunas enfermedades cardiovasculares o de la diabetes se asocian con un exceso de hierro en el organismo, un compuesto que tiene un carácter prooxidativo. Incluso se ha apuntado que una elevada saturación de transferrina eleva hasta 2-3 veces el riesgo de tener diabetes tipo 2 y predice la mortalidad debida a esta enfermedad, así como que un exceso de ferritina sérica se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones

Por todo ello, según concluyó el Dr. Pietrangelo, en relación con el hierro, y desde el punto de vista de la salud, **“tenemos actualmente dos problemas principales: el déficit de hierro y, por otro lado, el exceso de hierro. Ambas situaciones plantean importantes problemas de salud y, por ello, se precisa de la implementación de estrategias terapéuticas adecuadas para cada caso”**. Así, para combatir el déficit de hierro (y, en concreto, la anemia inducida por esta falta de hierro) “contamos con los suplementos de hierro”; por el contrario, para aquellos casos con sobrecarga de este mineral, se deben adoptar medidas encaminadas a conseguir una eficaz depleción de hierro.

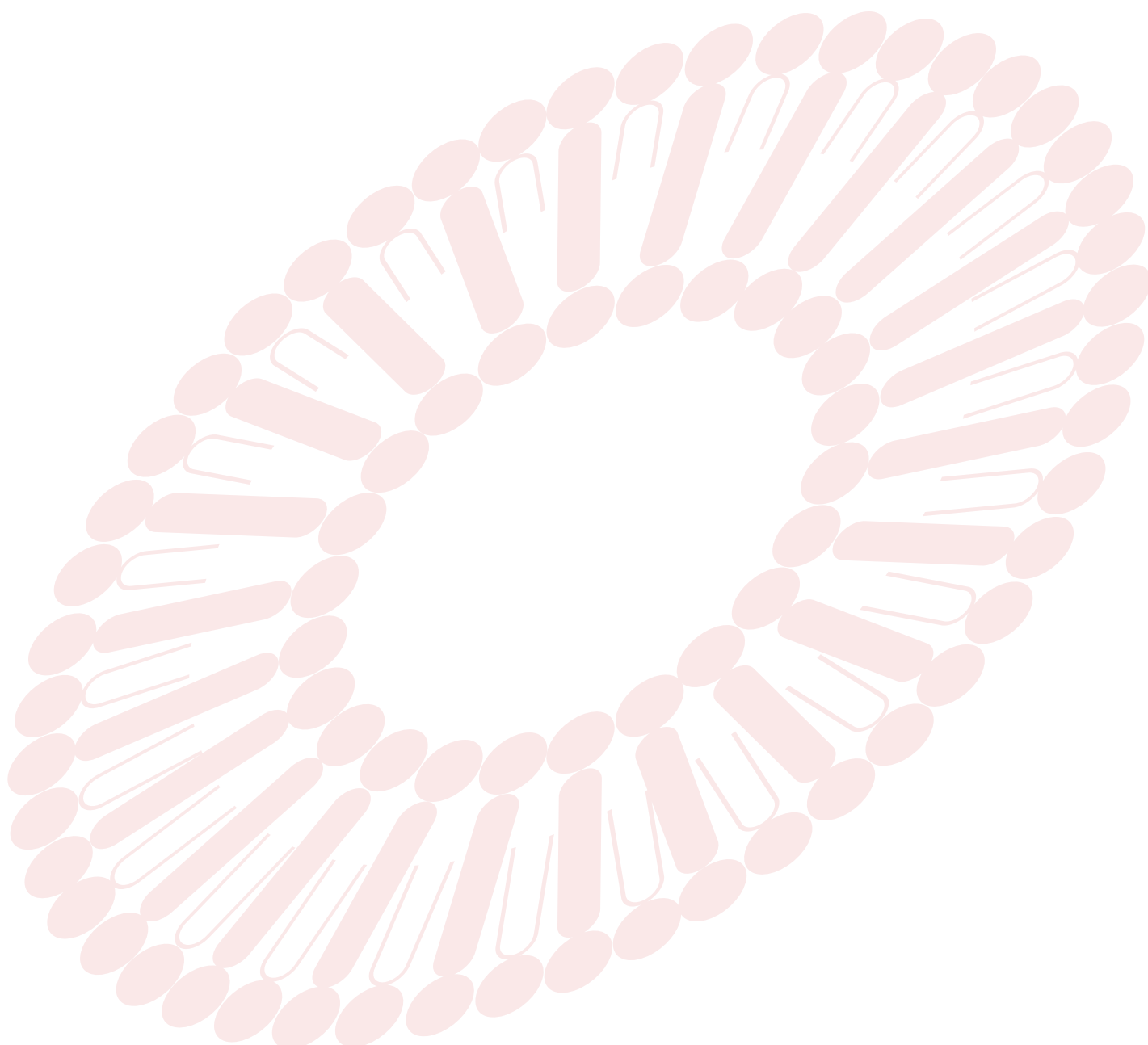
El descubrimiento de la hormona del hierro no sólo ha abierto nuevas vías para entender la patogénesis de trastornos provocados por el déficit o el exceso de hierro, sino que también está sirviendo para desarrollar nuevos tratamientos etiológicos de los trastornos relacionados con el hierro. A modo de vaticinio, el experto italiano consideró que “probablemente el futuro del manejo del hierro venga determinado por la intervención farmacológica específica sobre el eje hepcidina-ferroportina”. Actualmente se encuentran en diferentes fases de desarrollo experimental/clínico tanto fármacos agonistas como antagonistas de la hepcidina⁹.

Referencias bibliográficas

1. Pietrangelo A. Hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1240-1251.
2. Cook JD, Barry WE, Hershko C, et al. Iron kinetics with emphasis on iron overload. *Am J Pathol* 1973;72:337-44
3. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci* 1999;318:213-29.
4. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal ion transporter. *Nature* 1997; 388 (6641): 482-8 issn: 0028-0836.
5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. 2004; 306 (5074): 2090-3.
6. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 2007;132 (1): 294-300.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (10): 1011-23.
8. Pietrangelo A. Pathogens, Metabolic Adaptation, and Human Diseases-An Iron-Thrifty Genetic Model. *Gastroenterology* 2015; 149 (4): 834-8.
9. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol*, 2011; 54 (1): 173-81. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.004. Epub 2010 Aug 26. Review.

Mesa 1

La primera mesa redonda de este curso estuvo moderada por los doctores Antonello Pietrangello, del Departamento de Medicina del Hospital Universitario de Módena (Italia) y Pilar Nos, del Departamento de Enfermedades Digestivas del Hospital Politécnico Universitario La Fe (España). En esta sesión se mostraron desde estudios experimentales y enfocados en la farmacocinética del hierro Sucrosomado® hasta evaluaciones *in vitro* de la toxicidad hepática de este compuesto, pasando por la revisión de experiencias clínicas con este suplemento de hierro en pacientes celíacos, en personas obesas sometidas a cirugía bariátrica y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con anemia por déficit de hierro e intolerancia a sales orales de hierro.



2. Modelos *in vitro* y *ex vivo* para estudiar la farmacocinética del hierro Sucrosomado®

Ylenia Zambito

Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Pisa (Italia)

El hierro Sucrosomado® ha supuesto un avance significativo en el manejo de la anemia, incorporando importantes innovaciones farmacocinéticas que optimizan la absorción de hierro. La Dra. Ylenia Zambito, quien reconoció que “el déficit de hierro es en estos momentos una de las deficiencias nutricionales más extendidas en todo el mundo”, mostró en este foro los resultados obtenidos en su grupo de trabajo en relación al estudio de las propiedades farmacocinéticas de este compuesto, desarrollando para ello modelos *in vitro* y *ex vivo*. En concreto, **presentó los hallazgos derivados de estudios encaminados a determinar el proceso de absorción del hierro Sucrosomado®, usando para ello el modelo celular Caco-2 y un estudio sobre su penetración en el organismo mediante un modelo *ex vivo*.**

El proceso de absorción del hierro consiste, básicamente, en dos fases: 1) la disolución; 2) y la absorción (*permeation*) del soluto a través del epitelio intestinal, y, de hecho, no se puede dar por sentado que la segunda fase sea la más determinante sobre la tasa de absorción. Así, por ejemplo, se ha observado que a valores de pH >3 el hierro Fe³⁺ tiende a formar Fe(OH)₃ y su solubilidad en agua es prácticamente nula. Según explicó la Dra. Zambito, “la

biodisponibilidad Fe³⁺ es muy baja, posiblemente debido a su mala solubilidad en el pH ácido fisiológico del intestino”.

Es por ello que el organismo ha desarrollado un sistema de transporte del hierro eficiente, que se basa fundamentalmente en el transportador DMT1. Con todo, recientes estudios han permitido identificar la existencia de diferentes vías de absorción del hierro¹.

Absorción y biodisponibilidad del hierro Sucrosomado®

El tratamiento oral para el déficit de hierro se basa principalmente en formulaciones de liberación inmediata de hierro ferroso. Sin embargo, como comentó la experta italiana, **“la disponibilidad del hierro es muy baja y para superar las barreras epiteliales gastrointestinales es necesario contar con nuevos potenciadores de la absorción”**. En este sentido, aclaró, “datos recientes indican que los ésteres de sacarosa pueden mejorar la permeabilidad del fármaco, tanto a través de una ruta transcelular como paracelular”.

Sample	Formulation	Composition
F5	Ferrous Sulphate	Iron salt
SLP	SIDERAL R.M. Low Phospholipid	Iron Pyrophosphate, Lecithin lower phospholipid concentration, Sucrester
SRM	SIDERAL R.M.	Iron Pyrophosphate, Lecithin, Sucrester
SRMS	SIDERAL R.M. Sucrester	Iron Pyrophosphate, Lecithin, excess of Sucrester
SUN	SUNACTIVE®, Taiyo	Iron Pyrophosphate, Lecithin

Figura 1. Composición y formulaciones evaluadas

“Datos recientes indican que los ésteres de sacarosa pueden mejorar la permeabilidad del fármaco, tanto a través de una ruta transcelular como paracelular”.

Varios sistemas *in vitro* y *ex vivo* han sido propuestos para evaluar la biodisponibilidad de hierro. A fin de comprender el mecanismo de absorción y la biodisponibilidad del hierro Sucrosomado® (en distintas formulaciones y con diferentes composiciones: SIDERAL R.M. Low Phospholipid, SIDERAL R.M., SIDERAL R.M. Sucrester, SUNACTIVE®), así como del sulfato ferroso, en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Pisa se han llevado a cabo unos estudios innovadores en este ámbito (Figura 1).

En concreto, se han realizado **experimentos sobre la liberación del hierro elemento Fe³⁺** (analizando si la liberación de este hierro que está formando parte del sucrosoma se produce en el momento adecuado, nunca antes de alcanzar la circulación general), investigaciones *in vitro* para determinar la biodisponibilidad de las distintas formulaciones de hierro en monocapas de células Caco-2 y, finalmente, se han desarrollado estudios *ex vivo* (en intestinos de rata) para tratar de entender el mecanismo de absorción del hierro Sucrosomado® y las demás formulaciones evaluadas a nivel intestinal.

Como principales evidencias obtenidas de los estudios de liberación de Fe³⁺ en fluido gástrico simulado, se observó que todas las formulaciones investigadas eran gastrorresistentes y, de hecho, el porcentaje acumulado de liberación de hierro durante el tránsito gástrico simulado estuvo por debajo del 10% de la dosis (Figura 2).

El estudio *ex vivo* de monocapas de células Caco-2 se estructuró en dos fases; en la primera se simuló el proceso de absorción del hierro y en la segunda se simuló la internalización del hierro en las monocapas de células Caco-2. Cada muestra contenía una cantidad diferente de hierro; por lo tanto y con el fin de hacer la comparación homogénea entre las formulaciones en cada experimento, se utilizó una cantidad de producto que contenía una dosis equivalente de hierro (de 200 mg)².

En este protocolo experimental las células Caco-2 se cultivaron a una densidad de 105 células/pocillo en placas de 12 pocillos, mantenidas en un medio de cultivo celular. El estudio de captación de hierro se efectuó a los 14 días del cultivo. Inmediatamente antes del período de digestión intestinal, el medio de cultivo se retiró y se incorporó un anillo de inserción esterilizado, creando un sistema de dos cámaras. Una parte alícuota de 1,5 ml de la digestión intestinal se situó en la cámara superior. Después de 24 h de incubación, las células se recogieron para su análisis. Cada tratamiento se realizó por duplicado, para tratar de lograr la replicación del experimento. El contenido de ferritina en las células Caco-2 células se midió mediante el kit ELISA (USCN Life Science, EE.UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

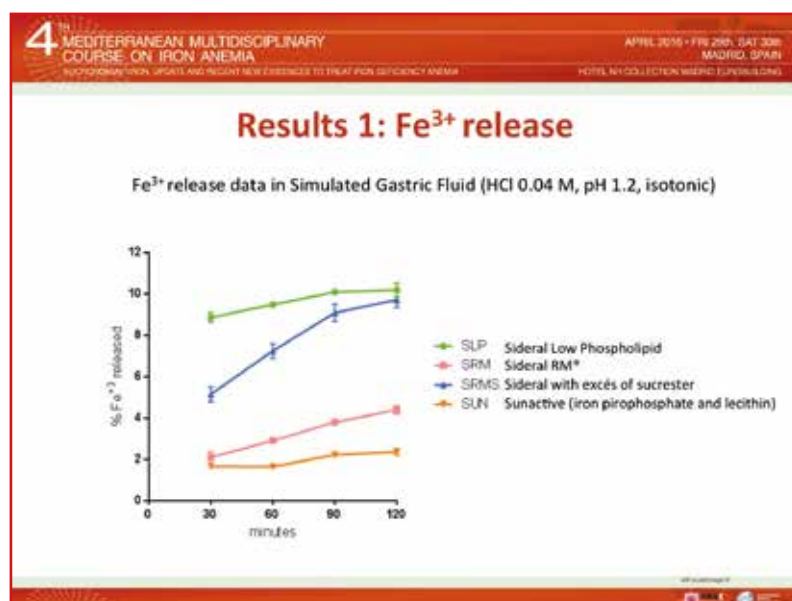


Figura 2. Liberación de Fe³⁺

Tal y como resaltó la Dra. Zambito, “el principal hallazgo que obtuvimos fue que el hierro Sucrosomado®: Sideral RM (la fórmula de Fisiogen Ferro®, compuesto por pirofosfato férrico, lecitina y sucrester) fue capaz de incrementar 8 veces más la expresión de ferritina que las demás formulaciones SIDERAL R.M. Low Phospholipid, SUNACTIVE® y sulfato ferroso, y 4 veces más en comparación con SIDERAL R.M. con exceso de Sucrester” (Figura 3).

El hierro Sucrosomado® Sideral RM fue capaz de incrementar 8 veces más la expresión de ferritina que las demás formulaciones.

Para los **estudios de la absorción**, se escindió la mucosa intestinal de ratas Wistar macho de 250-300 g de peso y que no estaban en ayuno. Después de sacrificar las ratas, los primeros 20 cm de yeyuno se retiraron inmediatamente. El intestino extirpado se cortó en tiras de 1,5 cm, se enjuagó para evitar el contenido luminal y no se eliminó la capa muscular subyacente.

Con el fin de asegurar la adecuada oxigenación y agitación, se utilizó una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂ a través de cada compartimento. Las cámaras Ussing se colocaron entonces en un baño de agua a 37°C. Después de un periodo de equilibrio de 20 min, el medio en cada compartimento apical se reemplazó por 1 ml de dispersión de la muestra pre-termostatizada, (correspondiente a 200 mg de hierro). Se investigó el transporte basolateral de Fe³⁺. A intervalos de 30 minutos para un total de 240 min, se retiró

1 ml de la muestra del compartimento y se sustituyó con una cantidad igual de medio fresco pre-termostatizado³. Así, indicó la ponente, “pudimos determinar la cantidad de Fe³⁺ absorbido”.

Los resultados obtenidos de experimentos basados en intestino de rata extirpado muestran que el **SRM consigue mejorar la absorción de Fe³⁺** en comparación con SLP, SRMS y el SUNACTIVE®.

A partir de estas observaciones, según expuso la Dra. Zambito, se pueden extraer algunas hipótesis de interés. “si se considera que la permeabilidad del de Fe³⁺ es mucho mayor que su solubilidad a un pH de 7,4, se podría pensar que el hierro Sucrosomado® Sideral cuando entra en contacto con el medio acuoso, gracias a la presencia de sucrester y lecitina, se mantiene en estructuras vesiculares que pueden pasar intactas por el epitelio a través de endocitosis”. De hecho, continuó explicando, “esta hipótesis se ha podido corroborar en nuestros estudios: **en las muestras que recibieron SRM hay más de un 95% de la concentración de hierro que no se libera en el tránsito hacia el estómago**” (Figura 4).

El hierro Sucrosomado® Sideral cuando entra en contacto con el medio acuoso, gracias a la presencia de sucrester y lecitina, se mantiene en estructuras vesiculares que pueden pasar intactas por el epitelio a través de endocitosis”.

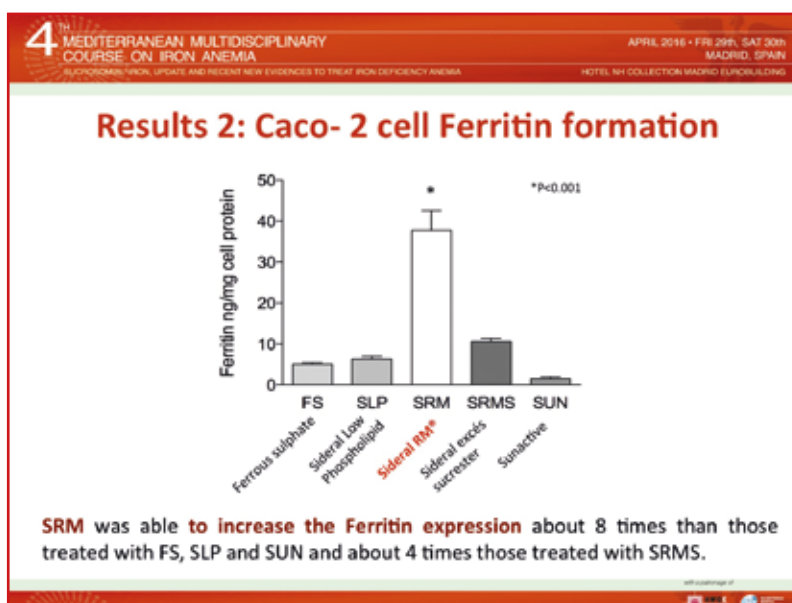


Figura 3. Formación de ferritina con las distintas formulaciones probadas

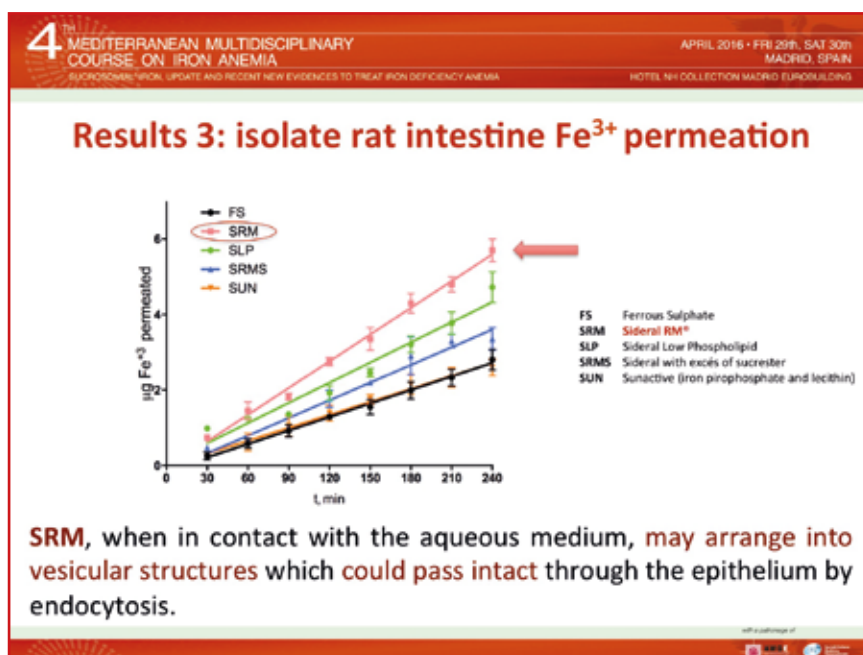


Figura 4. Resultados de la absorción de hierro en el intestino aislado de rata

En cambio, esto no sucede de la misma manera en el resto de formulaciones analizadas. “Es probable que las otras formulaciones no sean capaces de organizarse en estas estructuras vesiculares o quizás sus dimensiones son más grandes y, por lo tanto, no pueden ser internalizadas de forma tan eficaz por parte de las células epiteliales”, indicó la Dra. Zambito, quien subrayó que “el hierro Sucrosomado® Sideral permite la formación de una mayor cantidad de nano-vesículas, un hecho que ha podido ser confirmado por fotomicrografía”.

La formulación SLP se basa en una lecitina que se caracteriza por un bajo contenido en fosfolípidos, la formulación SRMS contiene un exceso de sucrester (a expensas del contenido de lecitina) y la formulación SUNACTIVE® no contiene sucrester. Partiendo de esta realidad, a juicio de la experta de la Universidad de Pisa, “nuestros hallazgos demuestran que es necesario un equilibrio entre el contenido de sucrester y lecitina en la formulación de hierro oral para que sea posible la formación de estructuras vesiculares capaces de pasar intactas a través del epitelio”.

En definitiva, la Dra. Ylenia Zambito concluyó que “los datos obtenidos en nuestros trabajos ponen de manifiesto que las formulaciones de hierro Sucrosomado® tienen la capacidad de promover la absorción de Fe³⁺ a través del epitelio intestinal, sin la mediación del transportador de hierro DMT1”. Sin duda, añadió, “**para facilitar la mejor absorción de hierro es aconsejable el empleo de formulaciones de hierro oral que dispongan de un equilibrio adecuado entre sucrester y lecitina**”.

Las formulaciones de hierro Sucrosomado® tienen la capacidad de promover la absorción de Fe³⁺ a través del epitelio intestinal, sin la mediación del transportador de hierro DMT1.

Referencias bibliográficas

1. Markus R.J., Nawroth T., Fütterer S., Wolfrum U., Kolb U., Langguth P. Iron Oxide/Hydroxide Nanoparticles with Negatively Charged Shells Show Increased Uptake in Caco-2 Cells. *Mol. Pharmaceutics* 2012; 9 (6): 1628–1637.
2. Raymond P. Glahn et al. Decreased Citrate Improves Iron Availability from Infant Formula: Application of an In Vitro Digestion/Caco-2 Cell Culture Model. *The Journal of Nutrition* 2012; 9 (6): 1628-1637.
3. Srai S., Bomford A., McArdle H. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. *Best Practice Research Clinical Haematology*, 2002; 15 (2): 243-259.

3. Evaluación *in vitro* de la toxicidad hepática del hierro Sucrosomado®

Cinzia Garuti

Centro de Hemocromatosis y Enfermedades Hepáticas Metabólicas del Departamento de Ciencias Quirúrgicas y Médicas del Hospital Universitario de Módena (Italia)

El hierro es un microelemento esencial para la vida, siendo una parte fundamental de importantes reacciones bioquímicas y funciones biológicas como el transporte de oxígeno, la biosíntesis de ADN o la respiración mitocondrial. Sin embargo, es necesario que sus niveles en el organismo se mantengan dentro de unos límites muy rigurosos. Y es que, debido a su capacidad para participar en reacciones oxidativas y a su propensión a generar especies de radicales libres nocivos cuando se encuentra en unos niveles excesivos, los niveles de hierro en suero deben mantenerse dentro de un rango estrecho, para evitar tanto su déficit como su sobrecarga.

Tanto la deficiencia como la sobrecarga de hierro son una causa común de numerosas enfermedades graves en el ser humano. De ahí la importancia de conocer el perfil de toxicidad de nuevas formulaciones de hierro oral; sobre este aspecto centró su presentación la Dra. Cinzia Garuti, que evaluó la seguridad y tolerabilidad hepática del hierro Sucrosomado®.

Toxicidad hepática

El depósito principal de hierro en el cuerpo es el hígado, por lo que es considerado como el foco principal donde se pueden producir los fenómenos de toxicidad asociados con la sobrecarga de hierro¹.

En condiciones fisiológicas, el hierro unido a transferrina es tomado por los hepatocitos a través de una vía de endocitosis mediada por el receptor 1 de la transferrina². Una vez en el citosol, el hierro se dirige rápidamente a los lugares de utilización funcionales (principalmente en organelas celulares), donde cataliza reacciones enzimáticas y no enzimáticas esenciales para la vida. Por su parte, el hierro que no es necesario se almacena de forma segura en la ferritina. Además del almacenamiento, el hierro funcional que ha sido absorbido por endocitosis se une débilmente a compuestos de bajo peso molecular (hierro celular lábil, LCI)³. Se ha confirmado que, en presencia de oxígeno, este LCI promueve reacciones que favorecen la aparición de especies reactivas de oxígeno en el citosol y las organelas que son fundamentales y que en una cantidad controlada, estas especies reactivas de oxígeno (ROS) tienen un papel esencial en numerosas acciones fisiológicas.

Sin embargo, **en una situación de sobrecarga de hierro** (independientemente de la causa) **se produce un aumento incontrolado de hierro en la sangre; este hecho**, si no se acompaña de un incremento de las necesidades de eritropoyesis, **satura la capacidad amortiguadora de la transferrina en suero, de manera que aparecen formas de hierro no unidas a transferrina (NTBI)**⁴.

Una fracción de NTBI con una alta propensión redox, el llamado hierro plasmático lábil (LPI), es transferida al citoplasma y absorbida por las células del parénquima del hígado a través de diferentes mecanismos⁵. Esto recarga los depósitos intracelulares de LCI, que, en contacto con el oxígeno, puede generar radicales libres con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que puede transformarse en el nocivo radical hidróxilo (HO). Tal y como resumió la Dra. Garuti, “el pool de LCI, con una expansión exagerada, favorece una producción incontrolada de especies reactivas de oxígeno; a su vez, las ROS dañan a las macromoléculas (como las proteínas), favorecen una peroxidación de la membrana lipídica (LP) y genera formas altamente reactivas de oxígeno”⁶⁻⁸.

La peroxidación lipídica de las membranas conduce a la generación de subproductos de LP altamente reactivos y de larga vida, como el malonaldeído y 4-hidroxi-nonanal⁹. Estos subproductos dañan importantes dianas celulares y extracelulares, a distancia del sitio original de su generación.

Todos estos acontecimientos conducen a la necrosis hepatocelular (llamada sideronecrosis). Según detalló la Dra. Garuti, “la sideronecrosis hepatocelular causa una activación de eventos de fibrogénesis”. Además, las ROS generadas por el hierro y sus subproductos pueden inducir la producción de colágeno en las células hepáticas estrelladas, gracias a un efecto “paracrino” incluso en estadios pre-necróticos¹⁰.

Por su parte, otras hepatotoxinas (como el alcohol) pueden amplificar el daño hepático causado por estrés oxidativo inducido por el hierro¹¹.

Tratamiento del déficit de hierro

Tras describir los diferentes procesos implicados en la toxicidad hepática provocada por un nivel anormal de hierro

en el organismo, la especialista del Hospital Universitario de Módena pasó a evaluar el perfil de seguridad hepática de una nueva generación de suplementos orales de hierro con el hierro Sucrosomado® al frente, un compuesto que “permite una alta absorción y que presenta un buen perfil de seguridad y tolerabilidad”, dijo.

En todos estos estados de enfermedad, la suplementación con hierro por vía oral representa la forma más sencilla, fisiológica y más barata de superar el déficit de hierro. En palabras de la Dra. Garuti, **“los suplementos de hierro siguen siendo un recurso terapéutico fundamental para curar la anemia por deficiencia de hierro”**. Sin embargo, apostilló, **“las preparaciones de hierro más utilizadas se asocian frecuentemente con el desarrollo de efectos gastrointestinales, la mayor parte de ellos probablemente causados por el estrés oxidativo inducido por el hierro en el estómago”**. En este sentido, aseguró, “existe la posibilidad de que ciertos preparados orales de hierro no solo sean peor tolerados, sino que también puedan resultar más tóxicos a nivel hepático”.

Sales ferrosas, tales como el sulfato ferroso, el fumarato ferroso y el gluconato ferroso, se utilizan comúnmente como preparados de hierro orales¹³. Sin embargo, estos compuestos se asocian con frecuencia con significativos efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento. Además, el hierro del sulfato ferroso se absorbe rápidamente en la sangre. Entre otras consecuencias, se generan niveles altos de hierro sérico y saturación de transferrina y se incentiva la presencia de hierro en forma de NTBI¹².

Gran parte de estos inconvenientes se pueden superar con nuevas formas de hierro oral. Como explicó la Dra. Garuti, “el hierro Sucrosomado® es una nueva generación de suplementos de hierro por vía oral que se caracteriza por una alta absorción gastrointestinal y una elevada biodisponibilidad, así como por asociarse con una baja incidencia de efectos secundarios”. La estructura del hierro Sucrosomado® está compuesta por un núcleo de pirofosfato férrico y una envoltura de sacarosa (*sucroster*) que favorece la absorción del hierro a nivel intestinal; en opinión de esta experta, “parece ser una nueva y prometedora estrategia de reemplazo de hierro”.

“El hierro Sucrosomado® es una nueva generación de suplementos de hierro por vía oral que se caracteriza por una alta absorción gastrointestinal y una elevada biodisponibilidad, así como por asociarse con una baja incidencia de efectos secundarios”.

Para tratar de confirmar estas ideas, se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario de Módena un estudio en el que se ha evaluado la seguridad y tolerabilidad hepática del hierro Sucrosomado®. En concreto, se ha procedido a realizar experimentos en modelos *in vitro* (en líneas celulares hepáticas bien diferenciadas), analizando el efecto del hierro Sucrosomado® y de otros suplementos de hierro oral (pirofosfato férrico, sulfato de hierro y nitrilotriacetato de hierro) sobre el estado del hierro, la viabilidad celular, la producción de especies reactivas de oxígeno y la respuesta genética de estrés oxidativo.

La toxicidad celular se evaluó por medio del test MTT (ampliamente común en estudios de citotoxicidad debido a su precisión, rapidez y relativa sencillez) y del test de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH). Tras una exposición de 24 horas, se observó que ninguno de los preparados orales de hierro testados (probados en distintas concentraciones), afectaban a la viabilidad celular ni tampoco afectaban a la liberación de LDH. Tal y como era de esperar, la peroxidada sí que reducía la viabilidad celular.

El estrés oxidativo se ha evaluó por medio de la medición de la respuesta genética oxidante y con el test DCFH-DA (que permite medir el estado oxidativo de las células). La Hemo oxigenasa 1 (HO-1) es la isoforma inducible de la enzima limitante en la degradación del hemo y actúa contrarrestando el estrés oxidativo e inflamatorio; actualmente se considera que HO-1 es un buen indicador para medir el nivel de estrés oxidativo.

En los trabajos realizados por el grupo de la Dra. Garuti, y tras 24 horas de incubación con los distintos compuestos escogidos de hierro oral, se comprobó que con el hierro Sucrosomado® no se produjo afectación alguna en la actividad transcripcional de HO-1; sin embargo, con el sulfato ferroso sí que se documentó un aumento significativo en la expresión y concentración de HO-1. Esto significa –según informó la ponente– que “en las líneas celulares hepáticas expuestas al sulfato ferroso se produce una respuesta de estrés oxidativo”.

“En las líneas celulares hepáticas expuestas al sulfato ferroso se produce una respuesta de estrés oxidativo”.

En cuanto al impacto que tiene cada uno de los compuestos evaluados sobre la superóxido dismutasa-1 (SOD-1, el más potente de los antioxidantes naturales), se advirtió también una afectación en las muestras expuestas al sulfato ferroso, de forma que se objetivó una respuesta antioxidante debido a la presencia de un fenómeno de estrés oxidativo.

En ninguno de los preparados evaluados se encontraron alteraciones de interés en la enzima glutatión peroxidasa que cataliza la reacción de oxidación de glutatión a glutatión disulfuro, utilizando para ello peróxido de hidrógeno.

3. Evaluación *in vitro* de la toxicidad hepática del hierro Sucrosomado®

En cuanto a la producción de especies reactivas de oxígeno, y tras la exposición durante 2 horas a hierro Sucrosomado® y a pirofosfatoférrico, no se aprecian cambios importantes en este parámetro. Sin embargo, sí que se advierte un incremento relevante de ROS en las muestras celulares expuestas a sulfato ferroso.

El hierro Sucrosomado® y el pirofosfato férrico no inducen un aumento de la respuesta genética de HO-1 y SOD-1, ni tampoco eleva la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Conclusiones

- En condiciones experimentales, se ha comprobado que diferentes compuestos de hierro no afectan a la viabilidad celular y tampoco inducen una citotoxicidad apreciable. Sin embargo, se ha evidenciado que el sulfato ferroso eleva la expresión genética de respuesta oxidativa (HO-1 y SOD-1), así como provoca un aumento en la producción de ROS.
- Por el contrario, el hierro Sucrosomado® y el pirofosfato férrico no inducen un aumento de la respuesta genética de HO-1 y SOD-1, ni tampoco eleva la producción de especies reactivas de oxígeno.
- Analizando estos hallazgos, la Dra. Cinzia Garuti aseguró que “entre los componentes de hierro oral evaluados (algunos comercializados y otros aún no), se aprecian importantes diferencias. De todos ellos, **el hierro Sucrosomado® (pirofosfato de hierro) es el mejor tolerado y el menos pro-oxidante para los hepatocitos, que son las dianas esenciales para determinar la hepatotoxicidad inducida por el hierro**”.
- Para tratar de corroborar estos hallazgos, se están planificando diversos estudios con el objetivo principal de verificar estos resultados y ampliar las observaciones obtenidas en estudios *in vitro*.

Referencias bibliográficas

1. Pietrangelo A. Disorders of iron overload. In: Burk AD, et al. MacSween's Pathology of the Liver Sixth ed: Churchill Livingstone Elsevier, 2011.
2. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. J Hepatol, 2016 jul; 65 (1): 226-7. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.037. Epub 2016 Feb 5.
3. Cabantchik ZI. Labile iron in cells and body fluids: physiology, pathology, and pharmacology. Front Pharmacol 2014;5:45.
4. Hershko C, et al. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. Br J Haematol 1978;40:255-63.
5. Jenkitkasemwong S, et al. SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. Cell Metab 2015;22:138-50.
6. Bacon BR, et al. Hepatic mitochondrial oxidative metabolism in rats with chronic dietary iron overload. Hepatology 1985;5:789-797.
7. Bacon BR, et al. Hepatic microsomal function in rats with chronic dietary iron overload. Gastroenterology 1986;90:1844-53 Issn: 0016-5085.
8. Pietrangelo A, et al. Lipid composition and fluidity of liver mitochondria, microsomes and plasma membrane of rats with chronic dietary iron overload. Biochem. Pharmacol. 1990;39:123-128.
9. Houglum K, et al. Malondialdehyde and 4-hydroxynonenal protein adducts in plasma and liver of rats with iron overload. J. Clin. Invest. 1990;86:1991-1998.
10. Pietrangelo A, et al. Liver gene expression during chronic dietary iron overload in rats. Hepatology 1990;11:798-804.
11. Pietrangelo A. Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis 1996;16:13-30.
12. Cancelo-Hidalgo MJ, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin 2013;29:291-303.
13. Dresow B, et al. Non-transferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs. Biometals 2008;21:273-6.

4. Suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes anémicos con enfermedad celíaca no tolerantes al sulfato ferroso

Luca Elli

Centro de Prevención y Diagnóstico de la enfermedad celíaca / Fundación IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milán (Italia)

En las personas con **enfermedad celíaca (EC)** es habitual la presencia de anemia por déficit de hierro, siendo éste un colectivo de pacientes que puede beneficiarse de la administración de determinados suplementos de hierro. Sin embargo, algunos de los que se emplean con más frecuencia presentan limitaciones, al causar efectos adversos importantes que ponen en tela de juicio su utilización en estos casos. Con la aparición del hierro Sucrosomado® se ha abierto una esperanza en este ámbito, más aún cuando los estudios presentados por el Dr. Luca Elli en este curso confirman que se trata de un compuesto eficaz y bien tolerado en pacientes con EC que no habían tolerado previamente el uso de sulfato de hierro.

Sobre la enfermedad celíaca y sus repercusiones

En su conferencia, el especialista italiano en enfermedad celíaca esbozó algunas ideas básicas sobre este trastorno y su impacto sociosanitario.

Esta enfermedad autoinmune del intestino delgado tiene una presentación extremadamente heterogénea, con una amplia gama de manifestaciones y con una gravedad variable (desde individuos asintomáticos a individuos con desnutrición severa o infertilidad)¹. La prevalencia mundial de EC es difícil de estimar y varía de 1% a 3% de la población general en Europa y Estados Unidos²⁻⁶.

Se trata de una enfermedad que puede presentarse en cualquier etapa de la vida. Se identifican habitualmente dos tipos de cuadros clínicos característicos: el clásico (particularmente común entre los niños), que se caracteriza por malabsorción (diarrea, falta de apetito, retraso del crecimiento, y deficiencias de vitaminas solubles en grasa, hierro, calcio y ácido fólico) y el atípico (más común durante la adolescencia y la edad adulta), que presenta anomalías en distintos parámetros de laboratorio, síndrome del intestino irritable, osteopenia, problemas de fertilidad y anemia por deficiencia de hierro⁷.

Tanto los factores genéticos y ambientales están implicados en el desarrollo de la EC. La enfermedad se activa y se mantiene en individuos genéticamente susceptibles (portadores del HLA tipo II DQ2 y/o haplotipos HLA-DQ8), debido a una respuesta inmunológica tras la ingestión de

gluten de trigo y prolaminas (proteínas vegetales con gran contenido en prolina)^{8,9}. Como consecuencia, se produce una respuesta intestinal destructiva de células T CD4 +⁸. Después de su activación, las células T CD4 + producen citoquinas, que promueven una cascada inflamatoria, dando lugar a una alteración de la mucosa intestinal caracterizada por atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltración de células inflamatorias¹⁰.

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en la presencia serológica de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG) de clase IgA, seguida de biopsias de confirmación del bulbo duodenal¹¹.

Enfermedad celíaca y anemia por déficit de hierro

Se estima que prácticamente la mitad de los síntomas de enfermedad celíaca son extraintestinales; entre ellos, se encuentra la anemia por déficit de hierro resistente a la suplementación oral con hierro. Como llamó la atención el Dr. Elli, **“la anemia no solo es una complicación frecuente en la enfermedad celíaca, sino que es uno de los síntomas extraintestinales más frecuentes, dado que hasta el 30% de las personas con EC presentan una anemia por déficit de hierro”** (Figura 1).

Study and year published	No. of patients	Positive by serology, %	Positive on biopsy, %
McIntyre and Long, ³⁸ 1993	114	n/a	2.6
Corazza et al., ³⁷ 1995	200	8	5
Unsworth et al., ⁴² 2000	483	6.6	4.6
Haslam et al., ⁴³ 2001	216	2.3	n/a
Howard et al., ⁴⁴ 2002	258	10.9	4.7
Raneford et al., ³⁹ 2002	484	3.5	2.3

Figura 1. Prevalencia de la anemia en la enfermedad celíaca

La patogénesis de la anemia presente en la EC es multifactorial y no solo radica en un problema de mala absorción del hierro. Por lo general, indicó el ponente, “la anemia se revierte con una estricta dieta sin gluten”. Sin embargo, admitió, “algunos pacientes presentan de forma persistente una anemia por déficit de hierro, a pesar de su capacidad de respuesta clínica a la dieta libre de gluten. Hasta en un 30% de los casos se mantiene una parcial atrofia duodenal durante el seguimiento de una dieta sin gluten”. Además, como otro problema añadido, “es muy frecuente el bajo cumplimiento terapéutico durante el empleo de comprimidos orales de sulfato ferroso”, afirmó.

Algunos pacientes presentan de forma persistente una anemia por déficit de hierro, a pesar de su capacidad de respuesta clínica a la dieta libre de gluten.

Aunque la contribución de la mala absorción, la inflamación y/o determinados factores genéticos sigue sin estar totalmente clara en lo que respecta a su incidencia sobre anemia por déficit de hierro asociada a la enfermedad celíaca, se considera que la respuesta a la suplementación de hierro podría mejorarse con el uso de suplementos de hierro mejor tolerados y/o con el empleo de una formulación de hierro capaz de producir un aumento de la absorción intestinal de hierro¹².

Experiencia con hierro Sucrosomado®

De ahí el interés por probar el posible efecto beneficioso del hierro Sucrosomado® (Fisiogen Ferro Forte®) en **pacientes con enfermedad celíaca y con anemia por déficit de hierro que no toleran bien las formulaciones clásicas de hierro oral**.

La justificación para su uso en estos casos es, según el ponente, evidente: “estamos ante una preparación de pirofosfato férrico transportado dentro de una membrana de fosfolípidos y envuelto en una matriz de sucréster. Se trata de un hierro oral de nueva generación que muestra una alta absorción gastrointestinal y una alta biodisponibilidad, con una baja incidencia de efectos secundarios debido a la falta de cualquier contacto directo con la mucosa intestinal”. Es más, apuntó, “**en comparación con las otras preparaciones orales de hierro estándar, el hierro Sucrosomado® parece ser una nueva y prometedora estrategia de suplementación de hierro en pacientes con enfermedad celíaca**”.

Todos los pacientes reclutados para este estudio prospectivo y abierto estaban siguiendo un estricto control dietético (con una alimentación sin gluten) durante al menos 12 meses, con

normalización de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA. Estos pacientes, reclutados de forma consecutiva, habían sido investigados previamente por medio de la histología del duodeno para buscar posibles correlaciones con grados de atrofia (escala Marsh).

Se registraron datos clínicos y demográficos básicos, evaluándose la respuesta sintomática de los pacientes con escalas analógicas visuales (EVA). Los síntomas evaluados fueron, principalmente, la diarrea, el estreñimiento, el dolor abdominal y epigástrico y la consistencia de las heces. También se implementó una EVA específica para valorar el bienestar general del paciente. Como variable principal de estudio, se evaluó el efecto de cada opción de tratamiento en los niveles de hemoglobina (Hb) en el día 45 y en el día 90. Ya como variables secundarias, se valoró la evolución de los síntomas, medidos por EVA. Los pacientes recibieron sulfato ferroso (105 mg Fe; en pacientes naïve, que previamente no habían tomado suplementos de hierro) o hierro Sucrosomado® (Fisiogen Ferro Forte®, 30 mg Fe; en aquellas personas que previamente habían documentado un fracaso al tratamiento con hierro oral debido a la aparición de efectos adversos).

Aunque el estudio sigue en marcha, el Dr. Elli pudo mostrar unos primeros resultados preliminares que orientan sobre las posibles evidencias que se obtendrán en el análisis final. En la muestra actual se incluyen un total de 34 pacientes con EC (33 mujeres, 42 ± 9 años de edad). De ellos, 18 (un 53%) reportaban efectos secundarios con la utilización previa de sulfato de hierro, por lo que fueron aleatorizados a recibir 1 comprimido de 30 mg de hierro Sucrosomado®; a los otros 16 pacientes (un 47%) se les administró 1 comprimido de 105 mg de sulfato ferroso (Ferrograd) una vez al día durante 90 días.

“Es muy frecuente el bajo cumplimiento terapéutico durante el empleo de comprimidos orales de sulfato ferroso”.

Los pacientes fueron seguidos después de 45 y 90 días desde el inicio de la suplementación. No había diferencias basales relevantes entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las características demográficas, clínicas y hábitos de vida (tabaquismo,...).

En el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio se recogieron los siguientes datos: Hb media 10 ± 1 g/dl; Hto 34% ± 3; VCM 74 ± 5 fl, hierro 46 ± 27 mg/dl; saturación de transferrina 11% ± 7; ferritina 12 ± 14 (ng/ml).

El análisis de los resultados preliminares muestra que ambas terapias inducen un aumento estadísticamente significativo

4. Suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes anémicos con enfermedad celíaca no tolerantes al sulfato ferroso

de la hemoglobina, alcanzándose un valor medio de 12 ± 1 y de $12,3 \pm 1$ en pacientes que recibieron, respectivamente, hierro Sucrosomado® o sulfato ferroso. Los niveles de saturación de transferrina se elevan sustancialmente en ambos grupos de tratamiento, con valores prácticamente idénticos (Figura 2).

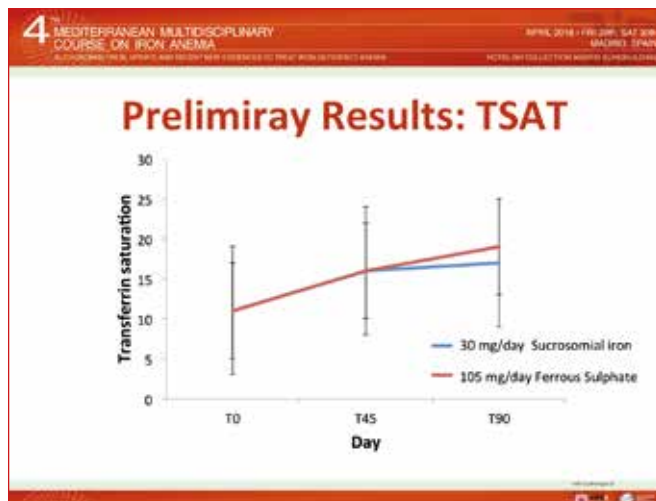


Figura 2. Resultados preliminares: efectos sobre los niveles de saturación de transferrina

Un total de 12 pacientes (33%) mantuvieron la atrofia duodenal a pesar de la estricta dieta sin gluten (Marsh 3a, 3b o 3c), seis en el grupo de sulfato de hierro y 6 en el que recibió hierro Sucrosomado®. Después del tratamiento, prácticamente se consiguió normalizar los niveles de hemoglobina en este grupo particular de pacientes. De hecho, los niveles de Hb después del tratamiento con cualquiera de los dos suplementos de hierro utilizados no difirieron entre los pacientes que tenían atrofia duodenal y aquellos que no presentaban este trastorno (Figura 3).

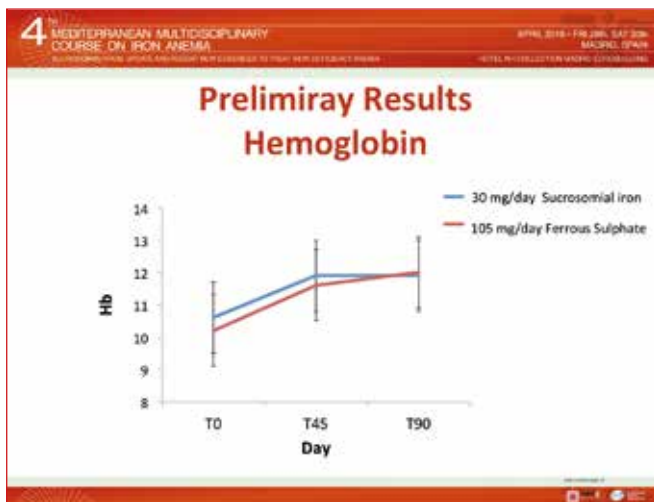


Figura 3. Resultados preliminares: efectos sobre la Hemoglobina

También en ambos grupos se documenta una mejora en los parámetros sintomáticos medidos por EVA, aunque sin diferencias comparativas significativas entre los dos grupos de tratamiento en lo que respecta a parámetros tales como el dolor abdominal, la diarrea, el dolor epigástrico o la consistencia de las heces. **Se encontró una mejoría significativa en los síntomas de bienestar general, de forma independiente al tipo de suplemento de hierro utilizado a pesar de que todos los pacientes incluidos en el grupo tratado con hierro Sucrosomial® eran previamente intolerantes al sulfato ferroso** (Figura 4).

En dos pacientes del grupo que recibió sulfato ferroso se tuvo que discontinuar la administración de este suplemento debido a la aparición de efectos indeseados (a nivel gastrointestinal), mientras que en el grupo tratado con hierro Sucrosomado® no fue necesario detener precozmente el tratamiento por efectos secundarios en ningún caso. En opinión del Dr. Elli, “este es un hallazgo importante, ya que resulta esencial que el paciente pueda cumplir adecuadamente con el tratamiento y no lo abandone de forma anticipada”.

En el grupo que tratado con hierro Sucrosomado® no fue necesario detener precozmente el tratamiento por efectos secundarios en ningún caso.

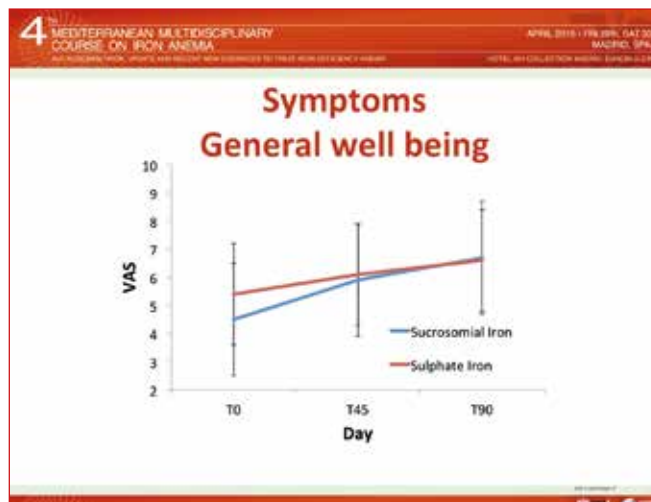


Figura 4. Impacto sobre EVA / Bienestar

Conclusiones

A pesar de que aún los resultados son preliminares, el Dr. Luca Elli destacó que “el hierro Sucrosomado® es, al menos, tan eficaz como el sulfato de hierro en pacientes con enfermedad celíaca y con anemia por déficit de hierro”. Es más, “hemos conseguido evidenciar que la administración de hierro Sucrosomado® es eficaz y bien tolerada en pacientes con EC que han fracasado previamente a un tratamiento basado en sulfato ferroso (probablemente, se trata de pacientes con dificultades para tolerar xenobióticos). Este hecho es especialmente significativo si tenemos en cuenta que en nuestra práctica clínica habitual lo más normal es encontrarnos que al menos la mitad de los pacientes con EC y anemia por deficiencia de hierro que han recibido un compuesto convencional de hierro oral han tenido problemas de efectos adversos”.

La administración de hierro Sucrosomado® es eficaz y bien tolerada en pacientes con enfermedad celíaca que han fracasado previamente a un tratamiento basado en sulfato ferroso

Referencias bibliográficas

1. Bai, J.C.; Fried, M.; Corazza, G.R.; Schuppan, D.; Farthing, M.; Catassi, C.; Greco, L.; Cohen, H.; Ciacci, C.; Eliakim, R., et al. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 2013; 47: 121-126.
2. Catassi, C.; Fabiani, E.; Ratsch, I.M.; Coppa, G.V.; Giorgi, P.L.; Pierdomenico, R.; Alessandrini, S.; Iwanejko, G.; Domenici, R.; Mei, E., et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta paediatrica*, 1996; 412: 29-35.
3. Catassi, C.; Kryszak, D.; Bhatti, B.; Sturgeon, C.; Helzlsouer, K.; Clipp, S.L.; Gelfond, D.; Puppa, E.; Sferruzza, A.; Fasano, A. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of medicine* 2010; 42: 530-538.
4. Catassi, C.; Ratsch, I.M.; Fabiani, E.; Rossini, M.; Bordicchia, F.; Candela, F.; Coppa, G.V.; Giorgi, P.L. Coeliac disease in the year 2000: Exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203.
5. Farrell, R.J.; Kelly, C.P. Celiac sprue. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 180-188.
6. Ferguson, A. Coeliac disease research and clinical practice: Maintaining momentum into the twenty-first century. *Bailliere's clinical gastroenterology* 1995; 9: 395-412.
7. Ludvigsson, J.F.; Leffler, D.A.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Fasano, A.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Kaukinen, K.; Kelly, C.P.; Leonard, J.N., et al. The oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
8. Schuppan, D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
9. Schuppan, D.; Junker, Y.; Barisani, D. Celiac disease: From pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912-1933.
10. Marsh, M.N. The small intestine: Mechanisms of local immunity and gluten sensitivity. *Clinical science* 1981; 61: 497-503.
11. Rubio-Tapia, A.; Hill, I.D.; Kelly, C.P.; Calderwood, A.H.; Murray, J.A.; American College of, G. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 656-676; quiz 677.
12. Zamani, F.; Mohamadnejad, M.; Shakeri, R.; Amiri, A.; Najafi, S.; Alimohamadi, S.M.; Tavangar, S.M.; Ghavamzadeh, A.; Malekzadeh, R. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World journal of gastroenterology: WJG* 2008; 14: 7381-7385.

5. Respuesta a la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

Andrea Ciudin

Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. En los últimos años se ha documentado un aumento significativo del número de casos de obesidad, convirtiéndose en una verdadera “epidemia” que se asocia con un riesgo aumentado de sufrir eventos cardiovasculares y de muerte prematura, así como con un incremento de las comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, asma, artrosis,...)^{1,2}. España no es ajena a este problema de salud, ya que se contabilizan actualmente tasas de obesidad próximas al 20% de la población general (alcanzándose cifras del 35% en la población norteamericana) (Figura 1).

	NORMAL < 25 Kg/m ²	OBESITY 30-39,9 Kg/m ²	MÓRBID > 40 Kg/m ²	RELATIVE RISK
T2D	4,1 %	14,9 %	25,6 %	7,17
HTA	15,9 %	40,9 %	50,9 %	6,38
HiperCT	23,5 %	39,4 %	36,2 %	1,88
Asma	9,9 %	13,9 %	22,6 %	2,72
Artrosis	17,7 %	32,1 %	44,2 %	4,41

Mokdad AH et al. JAMA 2003; 289: 78-9.

Figura 1. Principales comorbilidades relacionadas con la obesidad

“La obesidad no es ya solo un problema de salud grave en el presente, sino que también plantea importantes desafíos futuros, puesto que las previsiones indican que este trastorno continuará extendiéndose ampliamente por todo el mundo en los próximos años”, aseguró la Dra. Andrea Ciudin, quien llamó la atención que “en estos momentos hay más personas en el mundo que fallecen por un exceso de ingesta de comida que por una falta de alimentación adecuada”.

“Paradójicamente, la obesidad en muchos casos presenta un problema de malnutrición”.

Lo cierto es que, paradójicamente, la obesidad en muchos casos presenta un problema de malnutrición. Ser obeso no implica necesariamente que se consuma un exceso de micronutrientes indispensables para el organismo; al contrario, **muchas personas con obesidad presentan importantes déficits de micronutrientes esenciales**, ya que la dieta que habitualmente siguen no les aporta el contenido necesario de estos componentes básicos (consumen, sobre todo, carbohidratos y grasas)³.

Cirugía bariátrica, una opción eficaz para luchar contra la obesidad

Ante este panorama, y con el objetivo de atajar esta epidemia, se han generalizado en los últimos años una serie de estrategias, que van desde las intervenciones en el estilo de vida, la introducción de cambios en la dieta, las terapias conductuales/comportamiento, el empleo de fármacos “antiobesidad” hasta la cirugía bariátrica⁴. Dependiendo del perfil de paciente y de grado de obesidad se aconsejan unas u otras medidas que, en muchos casos, se deben adoptar de forma combinada.

Sin embargo, como admitió la endocrinóloga del Hospital Vall de Hebron, “muchas de estas medidas, a pesar de ser eficaces, tienen unos efectos limitados y sus beneficios no suelen prolongarse en el tiempo”. A su juicio, “la cirugía bariátrica se considera en estos momentos con la forma más eficaz de conseguir una pérdida de peso significativa y sostenida en el tiempo”.

Bajo el concepto de cirugía bariátrica se incluyen toda una serie de técnicas y procedimientos quirúrgicos que buscan cambios en la fisiología para conseguir pérdidas de peso mantenidas y duraderas en el tiempo. Son procedimientos técnicamente complejos y que no están exentos de complicaciones a corto ni medio plazo. Básicamente, con este recurso se trata de reducir la ingesta, o bien, reducir la capacidad de absorción; esto hace que haya técnicas restrictivas, malabsortivas, o mixtas si combinan los dos tipos de procedimientos.

Esta cirugía está indicada sólo para aquellos pacientes con obesidades mórbidas con IMC superiores a 40kg/m², o bien para aquellos afectos de obesidad grave

(IMC>35kg/m²) y patologías asociadas. Los pacientes con IMC inferior a 35kg/m² no tienen indicación de cirugía bariátrica, aunque recientemente se ha asumido que en poblaciones con un IMC de 30-35kg/m² y comorbilidades podría ser útil un tipo de cirugía metabólica.

En general, los resultados derivados del empleo de distintas técnicas de cirugía bariátrica son positivos⁵. Sin embargo, no está exenta de complicaciones.

El problema de la anemia

En el postoperatorio, todas las técnicas de cirugía bariátrica inducen una reducción significativa en la ingesta o absorción de la mayoría de los nutrientes. Por lo tanto, **la cirugía bariátrica se asocia en muchos casos con un riesgo de deficiencia nutricional, que aumenta con los años**. Uno de los nutrientes cuya absorción se ve afectada de manera significativa es el hierro, y las mujeres en edad fértil son los más vulnerables. Como apuntó la Dra. Ciudin, “la recomendación diaria de consumo de hierro en los adultos es de 8 mg al día para los hombres y las mujeres de más de 50 años, y de 18 mg/día para las mujeres de edad inferior a 50 años”.

La incidencia del déficit de hierro y de anemia después de la cirugía bariátrica es variable, dependiendo fundamentalmente del tipo de cirugía empleado y del tiempo transcurrido desde de la cirugía. Por ejemplo, después de bypass gástrico en Y de Roux (que consiste en la creación de una bolsa estomacal a partir de una

pequeña porción del estómago y su unión directamente al intestino delgado, evitando así el paso a través de una gran parte del estómago y el duodeno) se diagnostica anemia por déficit de hierro en un 10 y 40% de todos los casos: una parte de estos casos se debe a la existencia de déficit de hierro antes de la cirugía (es un problema habitual en los pacientes obesos y, además, se suelen reducir los depósitos de hierro antes de la cirugía)⁶, otra parte es producto de la mala absorción del hierro debido a los efectos directos que provoca la cirugía bariátrica⁷ y, otra proporción importante de casos, vienen motivados por la restauración del ciclo menstrual (la mayoría de las mujeres obesas que se someten a cirugía bariátrica reestablecen el periodo menstrual -casi el 40% de los casos después de una pérdida de peso de 4,6%-)⁸.

En cualquier caso, como aclaró la Dra. Andrea Ciudin, “sabemos ya que las técnicas de cirugía bariátrica producen cambios en el tracto digestivo y en los hábitos alimenticios que favorecen la deficiencia de hierro”.

Enumerando algunos de estos cambios, destacan fundamentalmente tres: 1) se induce una cierta intolerancia a la carne roja, lo que ocasiona una disminución de la ingesta de este alimento; 2) se producen importantes cambios en el pH gástrico, con una disminución de la secreción de ácido gástrico debido a la resección del estómago proximal, con el consiguiente déficit relativo de células parietales y déficit de la absorción de hierro; 3) la “exclusión” del duodeno del tránsito habitual que siguen los alimentos en el organismo, tiene también consecuencias en relación con el hierro, ya que es el principal lugar del hierro molecular y de la absorción de hierro hemo (Figura 2). La anemia por déficit de hierro

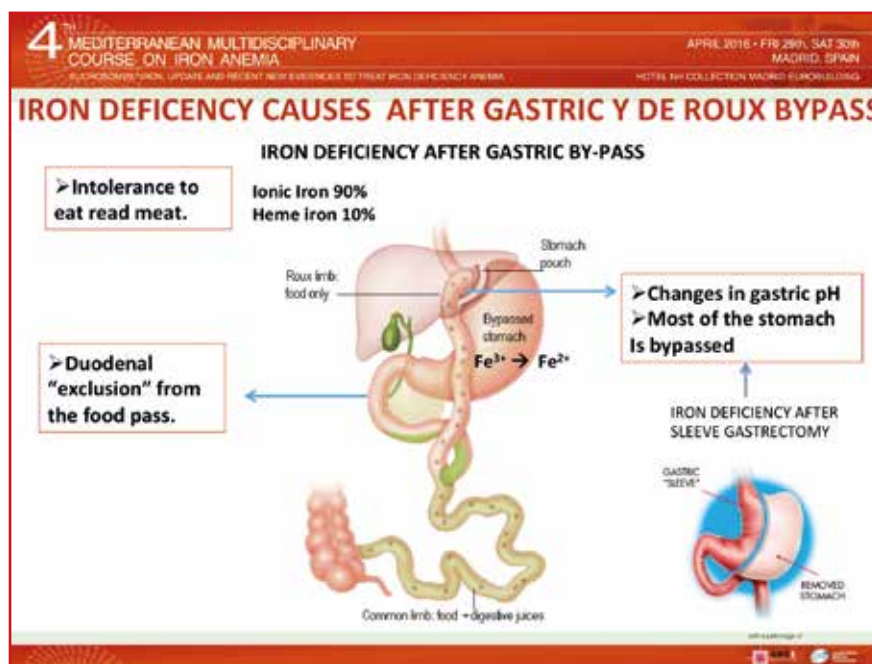


Figura 2. Principales factores causantes de la ferropenia asociada al bypass gástrico

5. Respuesta a la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

que sigue a la cirugía bariátrica suele aparecer, por norma general, entre 6 meses y 4 años después de efectuarse la intervención quirúrgica.

A tenor de su experiencia y de lo publicado en la literatura médica, “la mayoría de los pacientes, especialmente las mujeres en edad de procrear, requieren suplementos de hierro por vía oral después de la cirugía bariátrica, pero éstos suelen ser mal tolerados y, en muchos casos, no resultan suficientes para cubrir las necesidades de la mujer”, aseguró la Dra. Ciudin. En muchos casos, a pesar de tomar dosis altas de suplementos orales de hierro convencionales, no logran alcanzar los niveles óptimos y, además, experimentan a menudo episodios de intolerancia gastrointestinal.

Las mujeres en edad de procrear, requieren suplementos de hierro por vía oral después de la cirugía bariátrica, pero éstos suelen ser mal tolerados y, en muchos casos, no resultan suficientes para cubrir las necesidades de la mujer.

Además, añadió, “un porcentaje no despreciable de las mujeres sometida a cirugía bariátrica precisan de la suplementación parenteral de hierro (de forma crónica) hasta el establecimiento de la menopausia, lo que genera numerosos problemas (derivados de la propia utilización de la vía endovenosa, aumento de los costes directos e indirectos, mayor riesgo de reacciones alérgicas, riesgo de sobrecarga de hierro si no se calcula bien...)”.

Experiencia con hierro Sucrosomado®

En una amplia serie de pacientes sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital Vall d’Hebrón (con cerca de 1.500 casos evaluados desde el año 2000 hasta la actualidad -600 de ellos en los últimos 4 años-), se confirmó la alta prevalencia de la anemia. Hasta un 35% de estos pacientes presentaban criterios de anemia por déficit de hierro tras la cirugía bariátrica y alrededor de 120 mujeres en edad fértil llegan a requerir un tratamiento parenteral con hierro por vía intravenosa cada tres meses de forma crónica hasta el establecimiento de la menopausia. “La administración de hierro intravenoso en el hospital de día supone entre 2-3 horas, durante 2 días consecutivos, cada 3 meses, lo que representa una importante distorsión del trabajo y la vida diaria de los pacientes”, subrayó la ponente.

En base a esta situación, y conociendo las particularidades que presenta el hierro Sucrosomado®, en el Hospital

Vall d’Hebrón se optó por iniciar un estudio de prueba de concepto, partiendo de la hipótesis de que el hierro Sucrosomado® por vía oral puede representar una alternativa de tratamiento de la anemia por déficit de hierro después de una cirugía bariátrica.

“La administración de hierro intravenoso en el hospital de día supone entre 2-3 horas, durante 2 días consecutivos, cada 3 meses, lo que representa una importante distorsión del trabajo y la vida diaria de los pacientes”.

Debido a su innovadora tecnología, basada en el contacto del sucrosoma con la membrana de la célula intestinal, se esquivan los mecanismos habituales de la absorción intestinal de los suplementos de hierro, de forma que no adquieren ya tanta importancia. Dado que su absorción es independiente del pH gástrico y del duodeno, se consigue optimizar la concentración del hierro transportado (cubierto por una capa de liposomas) en el lugar requerido, permitiendo una mayor captación y provocando menos efectos adversos. Todo ello permite, entre otras cosas, que la biodisponibilidad del hierro Sucrosomado® se eleve hasta 3,5 veces en comparación con el hierro convencional.

Además, como llamó la atención la Dra. Andrea Ciudin, “también se ha demostrado que el hierro Sucrosomado® es eficaz y bien tolerado, en comparación con los suplementos orales de hierro convencional, en el embarazo, el recién nacido, el niño, y las personas con enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal. Incluso, esta forma de hierro por vía oral ha demostrado su no inferioridad, respecto a la terapia intravenosa, en pacientes con anemia por déficit de hierro e insuficiencia renal crónica⁹ (Figura 3).

El objetivo principal de este estudio era el de evaluar la eficacia y la tolerabilidad del hierro Sucrosomado® en un grupo de pacientes que fueron sometidas a un by-pass gástrico y que precisan tratamiento periódico con hierro intravenoso (300 mg de sacarosa de hierro cada 3 meses). Según indicó la especialista del Hospital Vall d’Hebrón, “hasta la fecha no había ningún estudio publicado que hubiese utilizado el hierro oral Sucrosomado® en pacientes sometidos a cirugía bariátrica”.

En este estudio monocéntrico, prospectivo y de intervención abierta se incluyeron 40 mujeres en edad fértil que previamente había sido sometidas a un by-pass gástrico Y-de-Roux y actualmente seguían requiriendo de forma crónica terapia intravenosa de hierro.

Las pacientes fueron asignadas a 2 grupos paralelos: 20 casos y 20 controles. Las muestras eran homogéneas en edad, nivel previo de la hemoglobina (Hb), años después de la cirugía y porcentaje de peso perdido. Las 20 pacientes interrumpieron el tratamiento con hierro parenteral y se trataron con 28 mg/día por vía oral de hierro Sucrosomado® durante tres meses; por su parte,

los 20 casos escogidos como control continuaron con hierro sacarosa 300 mg por vía endovenosa cada tres meses. Se efectuaron mediciones bioquímicas básicas (hemoglobina total, ferritina e índice de saturación de transferrina) antes y tres meses después del inicio del tratamiento en ambos grupos, así como una evaluación de la tolerabilidad (Figura 4).

4TH MEDITERRANEAN MULTIDISCIPLINARY COURSE ON IRON ANEMIA
SUCROSOMIAL IRON: UPDATE AND RECENT NEW EVIDENCES TO TREAT IRON DEFICIENCY ANEMIA
APRIL, 2016 • FRI 29th, SAT 30th MADRID, SPAIN
HOTEL NH COLLECTION MADRID EUROBUILDING

ORAL SUCROSOMIAL IRON

- Gastric pH independent
- Duodenum "independent"
- Fewer adverse effects
- Greater absorption surface

Non- inferiority in patients with iron deficiency anemia and chronic renal insufficiency compared with intravenous iron [Pisani.2014] .

What about using sucrosomial iron in iron deficiency anemia following bariatric surgery?

Figura 3. Características particulares de la absorción del hierro Sucrosomado®

4TH MEDITERRANEAN MULTIDISCIPLINARY COURSE ON IRON ANEMIA
SUCROSOMIAL IRON: UPDATE AND RECENT NEW EVIDENCES TO TREAT IRON DEFICIENCY ANEMIA
APRIL, 2016 • FRI 29th, SAT 30th MADRID, SPAIN
HOTEL NH COLLECTION MADRID EUROBUILDING

Material and methods:

- 40 women of childbearing age underwent gastric by-pass and who actually require periodical intravenous iron supplementation (Iron sucrose 300mg every 3 month).
- 2 groups: 20 patients, matched by age, Hb levels, previous BMI, years after surgery and %EWL

•**Biochemical analysis:** total hemoglobin, ferritin, and transferrin saturation index

•Side effects evaluation.

Figura 4. Diseño y objetivos del estudio

5. Respuesta a la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

Como principales observaciones, según resumió la Dra. Ciudin, “**hemos comprobado que antes y después de los 3 meses de tratamiento con hierro Sucrosomado® no hubo diferencias significativas en los niveles de Hb** (12,67 g/dl \pm 1,06 g/dl vs a 12,267 g/dl \pm 1,35 g/dl, $p=0,081$), la **ferritina** (101,67 ng/dl vs 88,89 nd/dl, $p=0,069$) y el índice de saturación de **transferrina** (24,11% vs 26,28%, $p=0,55$). No se encontró ningún efecto adverso durante este periodo en el grupo de tratamiento. En comparación con el grupo de control, los niveles finales de Hb fueron similares (Hb 12.267 \pm 1,35 g/dl y 12,1 \pm 1,74 g/dl, respectivamente, $p=0,09$). Se aprecia un muy buen perfil de tolerabilidad del hierro Sucrosomado®” (Figura 5).

Por lo tanto, en palabras de la Dra. Ciudin, “este estudio sugiere que el hierro Sucrosomado® oral podría ser una terapia alternativa en pacientes que requieren tratamiento con hierro parenteral después de la cirugía bariátrica para corregir una anemia por déficit de hierro”.

No se encontró ningún efecto adverso durante este periodo en el grupo de tratamiento.

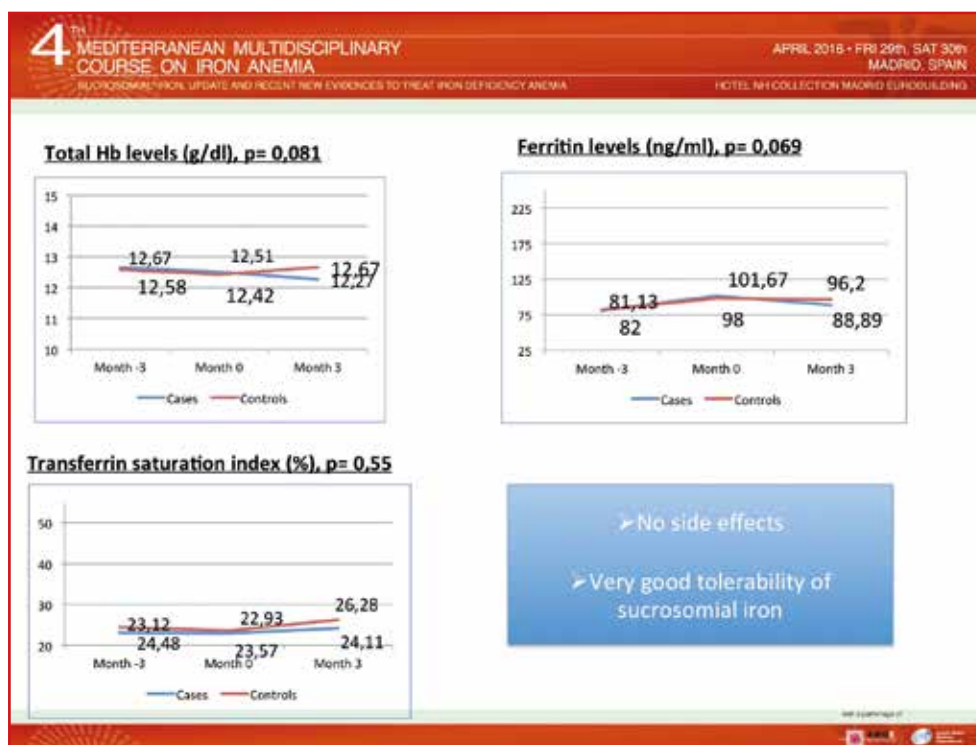


Figura 5. Principales resultados de eficacia y seguridad

“El hierro Sucrosomado® podría ser una alternativa de tratamiento en pacientes con déficit severo de hierro después de una cirugía bariátrica, que actualmente precisan de un tratamiento con hierro parenteral debido a la intolerancia a los productos orales existentes y/o al fracaso terapéutico que se registra con estos suplementos”.

5. Respuesta a la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

Conclusiones

- La cirugía bariátrica se asocia con un riesgo elevado de desarrollar anemia por déficit de hierro, siendo las más vulnerables a este posible riesgo las mujeres en edad gestacional que han sido sometidas a una cirugía bariátrica que impide una mala absorción del hierro.
- Existe incluso un alto porcentaje de estas mujeres que, tras superar la cirugía bariátrica, van a necesitar una suplementación crónica de hierro, con los inconvenientes de todo tipo que esto supone.
- Las dosis altas de suplementos de hierro oral convencional no solo llegan a ser ineficaces en muchos de estos pacientes, sino que también son muy mal tolerados, especialmente por inducir importantes, frecuentes y molestos efectos adversos a nivel gastrointestinal.
- Con todo, insistió la Dra. Ciudadin, “hay un significativo número de pacientes que tras someterse a una cirugía bariátrica van a necesitar suplementos intravenosos periódicos”.
- En este contexto, se ha logrado demostrar que la administración oral de hierro Sucrosomado® después de un tratamiento inicial con hierro sacarosa intravenoso es capaz de mantener dentro de unos niveles de normalidad la hemoglobina, la ferritina y el índice de saturación de transferrina.
- Sin duda, concluyó la experta del Hospital Vall d’Hebrón, “el hierro Sucrosomado® podría ser una alternativa de tratamiento en pacientes con déficit severo de hierro después de una cirugía bariátrica, que actualmente precisan de un tratamiento con hierro parenteral debido a la intolerancia a los productos orales existentes y/o al fracaso terapéutico que se registra con estos suplementos”. Al mismo tiempo, añadió, “esta nueva opción de tratamiento podría ayudar a reducir los costes sanitarios y a mejorar la calidad de vida de estos pacientes”.
- Ahora, es necesario llevar a cabo un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado para tratar de confirmar esta prueba de concepto.

Referencias bibliográficas

1. Kopelman PG et al. Obesity as a medical problema. Nature 404, 2000; 404: 635-643.
2. Mokdad AH et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. JAMA 2003; 289: 76-9.
3. Via M et al. The Malnutrition of Obesity: Micronutrient Deficiencies That Promote Diabetes. ISRN Endocrinol. 2012; 2012: 103472. Published online 2012 Mar 15.
4. Sjostrom L et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2683-2693.
5. Sjöström L et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med 2007; 357: 741-752 August 23, 2007.
6. Love AL et al. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: true, true, true and related. Am J Hematol 2008; 83: 403-409.
7. Deitel M, Stone E, Kassam HA, Wilk EJ and Sutherland DJ. Gynecologic-obstetric changes alter loss of massive excess weight following bariátrica surgery. J Am Coll Nutr 1988; 7: 147-153.
8. Madan et al. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. Obes Surg 2006; 16: 603-606.
9. Pisani A et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant. 2015 Apr; 30(4): 645-52.

6. Eficacia y tolerabilidad de la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes con anemia por déficit de hierro e intolerancia a las sales de hierro oral

Guillermo Bastida

Departamento de Enfermedades Digestivas del Hospital Politécnico Universitario La Fe (Valencia)

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se caracteriza, fundamentalmente, por una inflamación del intestino en la que existe una activación crónica del sistema inmune. Si bien las causas específicas de la EII son desconocidas, se cree que la inflamación existente es resultado de una activación crónica e inapropiada de los sistemas inmunes de la mucosa innata y adaptativa en un huésped genéticamente susceptible, así como que la microflora entérica desempeña un papel fundamental en la iniciación y mantenimiento de la enfermedad.

Dentro del término de EII se incluyen dos enfermedades: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, que guardan numerosos aspectos en común. Son enfermedades inflamatorias crónicas de la mucosa intestinal, idiopáticas, que se manifiestan habitualmente con síntomas tales como la diarrea, el dolor abdominal, el sangrado en las heces o, incluso, con síntomas extraintestinales (trastornos oculares, dermatológicos,...).

Con todo, según subrayó inicialmente en su conferencia el Dr. Guillermo Bastida, “la complicación sistémica y la manifestación extraintestinal más importante y frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal es la anemia¹⁻²; de hecho, la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan este problema³.”

La prevalencia de la anemia es muy variable en los diferentes estudios que han evaluado este aspecto, dependiendo de los criterios empleados de evaluación y de los tipos de pacientes incluidos. Una revisión sistemática de la literatura describe una prevalencia de la anemia en la EII del 16% en pacientes ambulatorios y de hasta un 70% en pacientes hospitalizados⁴.

Una revisión sistemática de la literatura describe una prevalencia de la anemia en la EII del 16% en pacientes ambulatorios y de hasta un 70% en pacientes hospitalizados.

La causa más habitual de anemia en los pacientes con EII es el déficit de hierro, siendo también habitual la denominada anemia de enfermedades crónicas⁵. Ya, entre otros factores causantes, se encuentran el déficit de folato o de cobalamina, la anemia inducida por fármacos, la desnutrición, la mala absorción del hierro, el síndrome mielodisplásico, la hemólisis o la aplasia.

La importancia de la anemia, incluso en los casos de anemia por deficiencia de hierro, reside en la grave perturbación de la calidad de vida que implica este trastorno. En realidad, aseguró el ponente, **“la presencia de anemia puede condicionar una calidad de vida similar a la de pacientes con cáncer avanzado”²**. A su juicio, “este es un aspecto muy importante, ya que no hace mucho tiempo la presencia de anemia solamente se considera un marcador de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y, por lo tanto, se solía ignorar o pasaba desapercibido”.

“Actualmente se asume que la anemia por déficit de hierro debe ser tratada tan pronto como se detecte, utilizándose para ello la suplementación de hierro”.

Abordaje de la anemia en EII

Ahora, sin embargo, se considera que el tratamiento de la anemia en pacientes con EII es imprescindible, de manera que “resulta prioritario el control de la anemia en estos pacientes”, puntualizó el Dr. Guillermo Bastida, quien aclaró que “actualmente se asume que la anemia por déficit de hierro debe ser tratada tan pronto como se detecte, utilizándose para ello la suplementación de hierro”. Del mismo modo, se considera ya que el objetivo terapéutico en estos casos debe ser la curación completa de la anemia y del déficit de hierro que la causa, y no sólo elevar parcial y temporalmente los niveles de hemoglobina o ferritina.

Como recomendó el experto del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, “el tratamiento de la anemia debe iniciarse una vez que es conocida la causa. En el caso de que una anemia por déficit de hierro, la suplementación con hierro debe administrarse al mismo tiempo que el medicamento indicado para controlar la inflamación”.

Clásicamente, se han utilizado las sales orales de hierro para tratar la anemia en pacientes con EII (especialmente en los casos de anemia leves), dejándose la terapia intravenosa para estadios más avanzados de anemia ($Hb < 10,5$ g/dl, asociándose o no EPO según la tasa de transferrina)² (Figura 1).

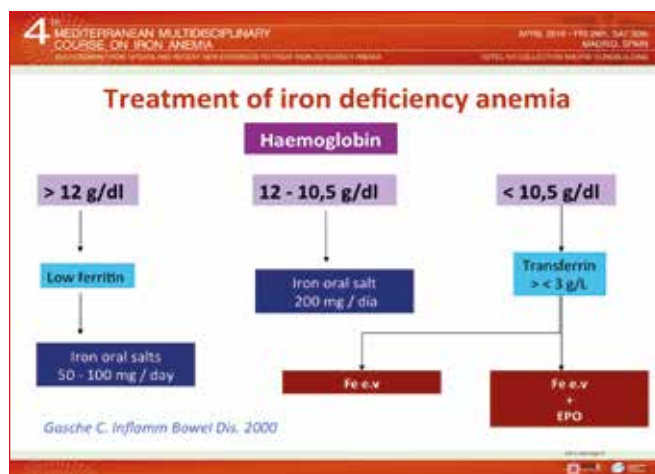


Figura 1. Tratamiento convencional de la anemia por déficit de hierro en EII

Aunque el hierro por vía intravenosa es muy rápido y eficiente tanto para facilitar la curación de la anemia como para asegurar el mantenimiento de los depósitos de hierro en los pacientes con EII⁶, también presenta algunas limitaciones. Como explicó el Dr. Bastida, también “debido a su coste, y a la necesidad de que sea administrado en un hospital, las directrices actuales recomiendan la administración de fórmulas intravenosas solo para aquellos pacientes en los que los valores de hemoglobina sean inferiores a 10 g/dl, en los que no toleren el hierro oral o en aquellos que requieren agentes estimulantes de la eritropoyesis”¹.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes van a tener una anemia leve y, por lo tanto, serán subsidiarios de un tratamiento con hierro por vía oral, que “es un tratamiento eficaz, simple, barato y seguro”⁷.

La eficacia del hierro por vía oral varía de unos estudios a otros. A modo de ejemplo, se citaron los hallazgos obtenidos en un estudio llevado a cabo en España, en el que la administración de hierro oral en pacientes con EII logró normalizar los valores de hemoglobina en más de 85% de los pacientes. En este estudio, el hierro oral fue en general bien tolerado. Los pacientes que no toleraron el hierro oral, o que no consiguieron curar su anemia, pasaron

a recibir hierro por vía intravenosa, registrándose unos resultados excelentes⁷.

Sin embargo, como admitió el Dr. Bastida, “estos buenos resultados no se reproducen en todos los estudios y, además, somos conscientes de las limitaciones claras y significativas que nos plantea el hierro oral convencional en la práctica clínica habitual”⁸. Entre estas limitaciones, destacó, “uno de sus mayores problemas reside en el hecho de que un porcentaje considerable de pacientes con EII muestran mala tolerabilidad al tratamiento con hierro oral que en muchas ocasiones puede causar diarrea, estreñimiento o dolor abdominal, lo que dificulta su rendimiento y, con ello, su eficacia real; pero, además, estos efectos indeseados asociados con el fármaco pueden inducir a error y pueden hacer que los confundamos con un brote de la EII”.

Las evidencias clínicas avalan estas afirmaciones. Así, en una revisión sistemática se pone de relieve que la aparición de efectos secundarios asociados al uso de hierro oral convencional conduce a la suspensión de este tratamiento en hasta el 21% de los pacientes con enfermedad Crohn⁴. Este porcentaje puede alcanzar una magnitud significativa, ya que incluso se ha documentado el fracaso del hierro oral en el control de la anemia en 2 de cada 3 personas con EII, debido en parte a los efectos secundarios, que aparecen en más de la mitad de los casos⁹. Estos efectos secundarios son dosis dependientes y podrían estar relacionados con el hecho de que el tracto gastrointestinal tiene una capacidad limitada para absorber este hierro oral, de forma que el hierro que no es absorbido puede llegar a ser tóxico para la mucosa intestinal e, incluso, precipitar la aparición de brotes de EII¹⁰.

Se ha documentado el fracaso de las sales habituales de hierro oral en el control de la anemia en 2 de cada 3 personas con EII, debido en parte a los efectos secundarios, que aparecen en más de la mitad de los casos.

Optimizando los resultados

Para el Dr. Bastida hay argumentos suficientes que avalan la necesaria introducción de una nueva clase de suplementos de hierro oral para el manejo de la anemia por déficit de hierro en personas con EII. “La anemia es la principal manifestación extraintestinal de la EII, el déficit de hierro es la principal causa de esta anemia, las sales orales de hierro son la primera opción terapéutica en los casos leves de anemia, pero tenemos más de un 25% de pacientes que no toleran bien estos suplementos” (Figura 2).

6. Eficacia y tolerabilidad de la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes con anemia por déficit de hierro e intolerancia a las sales de hierro oral

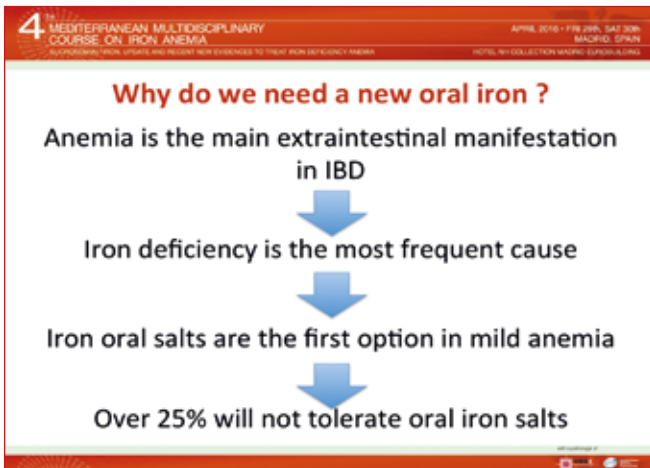


Figura 2. ¿Por qué se necesita un nuevo hierro oral?

“La anemia es la principal manifestación extraintestinal de la EII, el déficit de hierro es la principal causa de esta anemia, las sales orales de hierro son la primera opción terapéutica en los casos leves de anemia, pero tenemos más de un 25% de pacientes que no toleran bien estos suplementos”.

Por todo ello, según justificó el Dr. Guillermo Bastida, “entendemos que una nueva fórmula de hierro por vía oral, que tuviese una mejor tolerabilidad, sería de gran interés para nosotros. Y es que no solo la anemia por déficit de hierro es un problema frecuente en nuestros pacientes con EII, sino que conocemos los muchos efectos adversos asociados a las fórmulas de hierro clásicas basadas en sales ferrosas (sulfato ferroso, gluconato ferroso, fumarato ferroso y lactato ferroso)”.

En este sentido, el experto español definió como “una gran noticia” disponer de una nueva formulación de hierro oral, ya que “el hierro Sucrosomado® podría tener algunas ventajas comparativas respecto a las sales de hierro convencionales”. Este pirofosfato férrico Sucrosomado®, contiene 30 mg de hierro elemento, y ha demostrado su capacidad para ser mejor absorbido; reducir los efectos secundarios clásicos del tratamiento con otras sales de hierro, permitiéndole superar indemne el entorno gástrico para ser absorbido directamente en el intestino y ser liberado en el hígado^{11,12}.

Con el objetivo de confirmar estas ventajas diferenciales del hierro Sucrosomado® se está llevando a cabo un estudio prospectivo y multicéntrico, en el que participan 4 centros hospitalarios de referencia en España y un centro de Portugal.

El estudio, cuyo investigador principal es el Dr. Bastida, pretende evaluar la tolerabilidad del hierro Sucrosomado® (suplemento dietético Fisiogen Ferro Forte®) en la corrección del déficit de hierro en pacientes con EII (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) previamente intolerantes a las sales de hierro oral. Ya como objetivos secundarios, este estudio trata de determinar la calidad de vida de los pacientes después del tratamiento con hierro oral Sucrosomado® y la recuperación de los parámetros analíticos indicativos de deficiencia de hierro (aumento de la hemoglobina de 2 g/dl a las 12 semanas, o normalización de los niveles de hemoglobina a las 12 semanas (>12 g/dl en mujeres, > 13 g/dl en los hombres).

En el estudio se incluyeron a pacientes con niveles bajos de hemoglobina (10 - 12 g/dl en mujeres; 10 - 13 g/dl en hombres), de > 18 años, diagnosticados de EII según los criterios habituales, con deficiencia de hierro documentada (ferritina <100 mcg/L, saturación de transferrina <16%) y que presentasen en el momento de la inclusión, o hubiesen referido previamente, una mala tolerabilidad a las sales de hierro orales. Los principales criterios de exclusión fueron los pacientes con enfermedades hematológicas, enfermedad renal crónica, sospecha de tener una baja adherencia al tratamiento, aquellos que hubiesen recibido una transfusión de sangre en los 30 días anteriores, pacientes con incapacidad para comprender plenamente y/o llevar a cabo los procedimientos de estudio y los pacientes que refiriesen una comorbilidad relevante.

Para evaluar el objetivo primario del estudio, se diseñó un cuestionario de tolerabilidad, en el que se incorporaron cuestiones relativas a la sensación general del pacientes y a la determinación de una posible presencia de síntomas gastrointestinales específicos (dolor abdominal, estreñimiento, número de heces líquidas por día,...). En relación con los objetivos secundarios, se midió la Hb a las 12 semanas y la calidad de vida (por medio de los cuestionarios CCVEII -9 y EuroQol). Se consideró que el paciente cumplía correctamente con el tratamiento si la tasa de adherencia superaba el 80%.

Resultados preliminares

El estudio se encuentra actualmente en marcha. El análisis intermedio presentado en este foro se ha hecho con los datos recogidos hasta septiembre de 2015. En ese momento había 39 pacientes válidos (2 fueron excluidos), todos ellos con mala tolerabilidad previa a las sales de hierro oral. De estos pacientes inicialmente reclutados, 25 (64,1%) presentaban una enfermedad de Crohn (16 de ellos -73%- documentaban remisión de la enfermedad en el inicio del estudio); los otros 17 pacientes (35,9%) tenían colitis ulcerosa (8 -67%- en fase de remisión-).

Se cuenta con datos en la semana 12 de un total de 24 pacientes (61,5%), que fueron los que completaron

totalmente los 3 meses de tratamiento. La edad media de los pacientes reclutados inicialmente era de 41.42 años (entre 22 y 63 años), con un claro predominio del sexo femenino (84.62%). El peso medio era de 64 kilos. Un tercio de todos los pacientes presentaban enfermedades concomitantes y un 18,4% referían alergias a fármacos.

Un 79,5% de los pacientes presentaron síntomas de anemia por deficiencia de hierro. La astenia fue el síntoma más frecuente entre los pacientes, presente en todos ellos, seguido por la dificultad de concentración y la irritabilidad (tasas del 48,4% y 45,2%, respectivamente).

Los pacientes fueron tratados con una dosis diaria de hierro Sucrosomado® durante 3 meses. **“La mayoría de los pacientes (90,5%) aceptaron muy bien el tratamiento”,** aseguró el Dr. Guillermo Bastida, quien destacó que **“la tolerabilidad al hierro Sucrosomado® fue buena, siendo éste el objetivo primario del estudio en esta población de pacientes intolerantes a otras fórmulas orales de hierro”.**

“La tolerabilidad al hierro Sucrosomado® fue buena, siendo éste el objetivo primario del estudio en esta población de pacientes intolerantes a otras fórmulas orales de hierro”.

Durante el estudio se evaluó de forma exhaustiva el bienestar general de los pacientes. En la semana 4, todos los pacientes manifestaron sentirse muy bien o al menos ligeramente mejor que antes de iniciar el tratamiento; ya en la semana 12, aún un 92% de los pacientes seguían manifestando esta misma sensación. Por lo tanto, indicó el ponente, **“al final de nuestro estudio la mayor parte de los pacientes aseguraban que se sentían bien o muy bien; tan solo 2 pacientes afirmaron sentirse regular o mal al finalizar el periodo de tratamiento”** (Figura 3).

	Basal		Phone (1st w)		Week 4		Week 12	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Very good	5	13,51	22	59,46	19	61,29	9	37,5
Slightly good	7	18,92	10	27,03	12	38,71	13	54,11
Poor	14	37,84	3	8,11			1	4,17
Bad	9	24,32	2	5,41			1	4,17
Terrible	2	5,41	--	--				
	37	100	37	100	31	100	24	100

Figura 3. Resultados de tolerabilidad / Sensación general

El porcentaje de los pacientes con síntomas gastrointestinales después de tomar hierro Sucrosomado® no aumentó durante todo el tratamiento. En general, tal y como lo expresó el Dr. Bastida, “fue muy buena la evolución de los síntomas gastrointestinales analizados: número de deposiciones líquidas por día, dolor abdominal, estreñimiento, pérdida de apetito, náusea, vómitos, decoloración de los dientes, cambio de color en las heces, sabor metálico”.

Respecto a uno de los efectos adversos gastrointestinales más frecuentes en pacientes con EI que reciben sales de hierro oral, como es la diarrea, el ponente apuntó que “en este caso hemos comprobado como la administración de hierro Sucrosomado® consigue minimizar este problema, ya que al finalizar el estudio (en la semana 12) la mayor parte de los casos documentados de heces líquidas eran leves y poco frecuentes (entre 0-2 episodios/día)”. Esto, sin embargo, no significa que la administración de hierro Sucrosomado® promueva el estreñimiento, ya que la evaluación específica de este síntoma no revela cambios significativos durante el periodo de tratamiento con hierro Sucrosomado®” (Figura 4).

	Basal		Phone (1st w)		Week 4		Week 12	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	9	24,32	23	65,71	20	64,52	13	59,09
1	2	5,41	1	2,86	2	6,45	2	9,09
2	3	8,1	3	8,57	3	9,68	2	9,09
3-5	13	35,14	4	11,44	5	16,12	3	13,64
6-8	6	13,51	2	5,72	1	3,22	1	4,55
9-12	3	8,11	2	5,72	--	--	1	4,55
	37	100	37	100	31	100	24	100

Figura 4. Número de heces líquidas por día

Se quejaron de dolor abdominal moderado/grave 2 pacientes en la semana 4 y un total de 4 en la semana 12, a pesar de que al inicio del estudio la mayor parte de los pacientes presentaban este síntoma (22 pacientes con dolor abdominal moderado o grave en el momento basal).

Tan sólo 1 paciente informó de un episodio de náusea (de carácter moderado) en la semana 4 y 12. También se documenta únicamente un caso de vómitos (moderados) en las visitas de la semana 4 y 12. La pérdida de apetito tan solo es señalada por un paciente (en la semana 12), siendo ésta de carácter moderado. Ninguno de los pacientes del estudio sufrió episodios moderados o graves de decoloración de los dientes. La presencia de sabor metálico tan sólo fue referida por un paciente (en la semana 4 y 12). Cerca de un 80% de los pacientes tratados con hierro Sucrosomado® en este estudio no han presentado un cambio en el color de sus heces o éste ha sido leve, aunque un 21% y un 4% indican, respectivamente, modificaciones moderadas

6. Eficacia y tolerabilidad de la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes con anemia por déficit de hierro e intolerancia a las sales de hierro oral

en este sentido. En conjunto, según aclaró el experto del Hospital La Fe, “aunque el porcentaje total de los efectos adversos recogidos fue elevado (31 pacientes de 38 experimentaron un total de 125 acontecimientos adversos durante el curso del estudio), dos tercios de ellos (un 66,4%) eran de baja intensidad y sólo el 6,4% eran graves”. Los efectos secundarios más frecuentes fueron un cambio en el color de las heces (63,2%), dolor abdominal (44,7%), diarrea (34,2%), estreñimiento (23,7%) y un sabor metálico (21%).

Poniendo en su verdadero contexto clínico estos efectos adversos registrados, el Dr. Guillermo Bastida recordó que **“para entender la importancia de los efectos secundarios se deben tener en cuenta aspectos tales como su gravedad, consecuencias clínicas y su vinculación con el tratamiento empleado. Cabe recordar también que todos los pacientes incluidos eran previamente intolerantes al sulfato ferroso. Solo de esta forma podremos entender como los resultados de tolerabilidad al hierro Sucrosomado® en este estudio son tan buenos y, sin embargo, se han recopilado un número relativamente elevado de efectos secundarios”**.

Así, además de comprobarse que la mayor parte de los efectos adversos informados es de carácter leve, también se observa que su incidencia en la tasa de abandono prematuro del tratamiento es mínima (Figura 5).

Más de un 90% de los pacientes cumplieron adecuadamente con los criterios prefijados de buena adherencia

La evaluación de la adherencia al tratamiento muestra también resultados satisfactorios: más de un 90% de los pacientes cumplieron adecuadamente con los criterios prefijados de buena adherencia (se tomaron más del 80% de la medicación). Igualmente, se aprecia una buena aceptabilidad por parte de los pacientes; la mayor parte de ellos se declaran satisfechos con el tratamiento (un 87% en la semana 4 y un 75% en la semana 12), y tan solo hay un paciente que se muestra insatisfecho.

En relación con la eficacia, los resultados preliminares del estudio indican que, en la semana 12, la tercera parte de los pacientes consiguieron recuperarse de su problema de anemia por déficit de hierro. Tanto el estatus de hierro con la hemoglobina se incrementaron de forma importante a lo largo del estudio; en concreto, los valores de hemoglobina aumentaron a las 12 semanas de una media de 11,1 g/dl a 11,8 g/dl ($p=0,0023$) y los de la ferritina de una media de 11,47 mcg/L a 13,1 mcg/L (Figura 6).

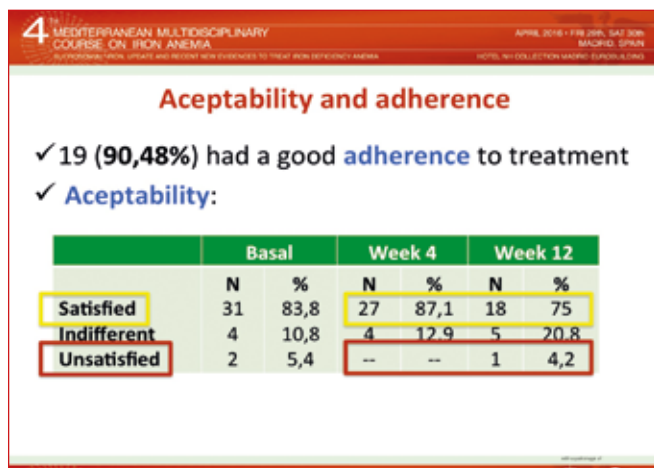


Figura 5. Aceptabilidad y adherencia

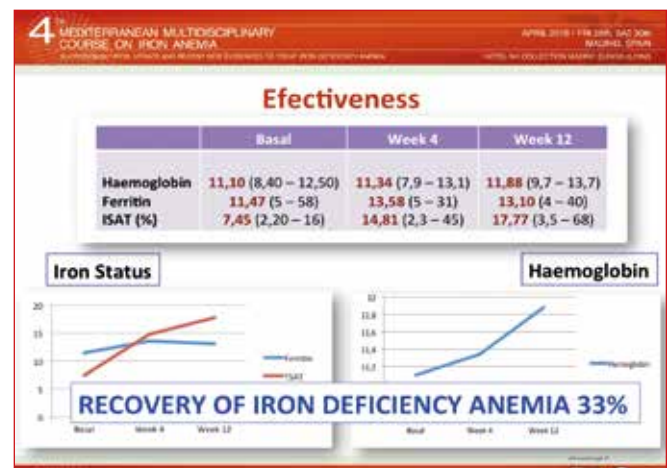


Figura 6. Resultados de eficacia (Hb y estatus del hierro)

6. Eficacia y tolerabilidad de la suplementación con hierro Sucrosomado® en pacientes con anemia por déficit de hierro e intolerancia a las sales de hierro oral

La calificación promedio en el cuestionario sobre calidad de vida de la EII (CCVVEII-9) mejoró de 61,2 puntos a 66,8 puntos en la visita final.

La recuperación de los niveles de hierro se acompañó, además, de una mejora en los parámetros de calidad de vida. La calificación promedio en el cuestionario sobre calidad de vida de la EII (CCVVEII-9) mejoró de 61,2 puntos a 66,8 puntos en la visita final. El cuestionario genérico de calidad de vida (EuroQoL) evidenció mejoras en todas las dimensiones evaluadas (movilidad, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), exceptuando el cuidado personal (Figura 7).



	Basal	Week 12
CCVVEII	61,2	66,84
EuroQoL		
Mobility	79,31	83,33
Self Care	100	91,67
Usual activities	51,72	62,50
Pain / Discomfort	41,38	58,33
Anxiety / Depression	58,62	62,50
VAS	62,34	68,96

Figura 7. Hallazgos en relación con la calidad de vida

Conclusiones

En base a estos hallazgos, aún preliminares y producto de un análisis intermedio, el Dr. Guillermo Bastida extrajo dos ideas esenciales:

1. El hierro Sucrosomado® es bien tolerado en pacientes con EII que han presentado intolerancia previa a la administración de hierro por vía oral
2. El hierro Sucrosomado® se debe considerar como una alternativa para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en los pacientes que no toleran preparados clásicos de hierro oral

Referencias bibliográficas

1. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 211-22.
2. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*. 2000; 6: 142-15.
3. Bergamaschi G, di Sabatino SA, Albertini A, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica*. 2010; 95: 199-205.
4. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1507-23.
5. Gomollón F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: A practical guide. *Drugs*. 2013; 73: 1761-70.
6. Rizvi S, Schoen RE. Supplementation with oral vs. intravenous iron for anemia with IBD or gastrointestinal bleeding: Is oral iron getting a bad rap? *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1872-9.
7. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: Haematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1485-91.
8. Bermejo F, García S. *Enferm inflam intest dia*. 2015; 14: 11-20.
9. Lugg S, Beal F, Nightingale P, Bhala N, Iqbal T. Iron treatment and inflammatory bowel disease: What happens in real practice? *J Crohns Colitis*. 2014; 8: 876-80.
10. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 1989-99.
11. Harokopakis E, Hajishengallis G, Michalek SM. Effectiveness of liposomes possessing surface-linked recombinant B subunit of cholera toxin as an oral antigen delivery system. *Infect Immun*. 1998; 66: 4299-304.
12. Torchilin VP. Lipid-core micelles for targeted drug delivery. *Curr Drug Deliv*. 2005; 2: 319-27.

7. Entrevistas

Antonello Pietrangelo.

Departamento de Medicina del Hospital Universitario de Módena / Policlínico de Módena (Italia)(Bérgamo, Italia)



“El hierro Sucrosomado® se ha mostrado eficaz y seguro frente a la anemia por déficit de hierro”

¿Cómo valora este Curso, dedicado específicamente a la formación multidisciplinaria sobre la anemia por déficit de hierro?

Es muy importante y oportuno, sobre todo porque cada vez tenemos más claro que el hierro es un elemento que juega un papel crítico en numerosas enfermedades humanas. Esto explica cómo una reunión de este tipo no es solo oportuna, sino que interesa enormemente a un grupo amplio y diferenciado de especialistas, profesionales relevantes que trabajan en ámbitos tan dispares como la Gastroenterología, Cardiología o la oncología.

¿Supone un problema de salud importante tanto su déficit como su exceso?

Así es. Tanto el déficit como la sobrecarga de hierro son problemas de salud importantes para los seres humanos.

Además, el manejo de estos problemas no es sencillo. Por una parte, el déficit de hierro se ve complicado por la baja biodisponibilidad de los suplementos convencionales de hierro oral y por los numerosos efectos secundarios de la mayoría de las estrategias de tratamiento empleadas; por otra, el tratamiento del exceso de hierro también tiene importantes limitaciones, y sólo alcanzamos unos resultados realmente satisfactorios en el caso de las hemocromatosis.

Sin embargo, el conocimiento que se tiene sobre el papel del hierro, su distribución y funcionamiento en el organismo no para de aumentar...

Cierto. Por ejemplo, ahora sabemos que la hepcidina, una hormona producida por el hígado, se ha desarrollado originalmente como parte de la inmunidad innata para luchar contra la competencia que hacen los patógenos en la disputa por el hierro y se sitúa estratégicamente en el centro de un sistema de defensa para retener el hierro durante la infección. También hemos asumido que la genética humana se ha optimizado para almacenar energía y micronutrientes, y para evitar la inanición. Esta composición genética se ha mantenido prácticamente inalterada hasta la actualidad, cuando nos encontramos en un entorno con exceso de calorías. Una disposición genética para aumentar las reservas de hierro del cuerpo, es decir, una composición genética ahorradora de hierro, puede haber sido evolutivamente ventajosa para las personas con un “fenotipo bajo de hepcidina”, que podrían disponer de reservas de hierro y sobrevivir en entornos pobres en hierro; sin embargo, ahora estamos expuestos a un alto riesgo de sobrecarga de hierro. Este es el caso de los portadores del polimorfismo C282Y HFE, que pueden haber estado protegidos frente a este problema, pero cuando se exponen a los hábitos dietéticos y de estilo de vida que favorecen la acumulación de hierro están en riesgo de desarrollar enfermedades como la hemocromatosis.

¿Todo esto hace que nos encontremos realmente ante una nueva “edad de hierro”?

Sí, por muchos motivos pienso que nos encontramos en una nueva era de hierro, donde sabemos más sobre su función fisiológica y patológica. Además, contamos con nuevas opciones de tratamiento del déficit de hierro que nos permiten ser muy optimistas.

En el caso de la anemia, y por lo visto en este curso, es evidente que el déficit de hierro es un problema muy común y preocupante, ¿no?

Sin duda. No solo es un trastorno muy extendido, y que está presente en numerosas enfermedades, sino que su manejo clínico no es sencillo, ya que los recursos habitualmente empleados, basado en la suplementación oral de hierro, no cumplen muchas veces con los objetivos deseados.

¿Considera que esto se puede superar con el preparado de hierro Sucrosomado®?

Aprovechando un peculiar mecanismo de acción, esta formulación permite optimizar el proceso de absorción del hierro por parte del organismo, lo que asegura una mayor concentración de esta sustancia en el punto exacto donde es necesaria y donde ejerce sus principales funciones. El hierro Sucrosomado® se ha mostrado eficaz y seguro para hacer frente a la anemia por déficit de hierro. Sobre todo, destacaría las evidencias que muestran como este preparado es muy bien absorbido por el intestino, lo que facilita la corrección del déficit de hierro en personas con anemia por esta causa.

Sabemos que la hepcidina, una hormona producida por el hígado, se ha desarrollado originalmente como parte de la inmunidad innata para luchar contra la competencia que hacen los patógenos en la disputa por el hierro y se sitúa estratégicamente en el centro de un sistema de defensa para retener el hierro durante la infección.

Guillermo Bastida.*Departamento de Enfermedades Digestivas del Hospital Politécnico Universitario La Fe (Valencia)*

“La principal ventaja del hierro oral Sucrosomado® es su excelente tolerabilidad en enfermos con enfermedad Inflamatoria Intestinal”

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal EII pueden ser diversas, ¿la anemia es una condición frecuente en este tipo de pacientes? ¿Por qué?

La EII es una enfermedad crónica que afecta preferentemente el tubo digestivo. Se entiende que sus síntomas principales son los digestivos: diarrea, dolor abdominal, rectorragia, tenesmo, etc. Sin embargo, la EII es una patología que se asocia con frecuencia manifestaciones sistémicas como: articulares (artralgias, espondiloartropatías), dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso) u oculares (uveitis, epiescleritis) entre otras.

Pero la manifestación sistémica más frecuente en los pacientes con EII es la presencia de anemia. La prevalencia de anemia entre los pacientes varía entre las poblaciones estudiadas. Estas diferencias muy probablemente están en relación con la gravedad de la EII. Así, una revisión sistemática de la literatura científica calcula una prevalencia de anemia del 16% en pacientes no ingresados y de prácticamente el 70% en aquellos que precisan hospitalización. Típicamente la causa de anemia en estos pacientes es ferropénica con participación de la anemia de enfermedades crónicas. La causa de la ferropenia es tanto por pérdidas digestivas a través de la mucosa ulcerada como por déficit de absorción.

¿Cuáles son las limitaciones del tratamiento con hierro oral en los pacientes con EII?

El tratamiento de elección de los pacientes con anemia ferropénica es el tratamiento con suplementos de hierro. La vía oral se ha mostrado efectiva, sobre todo en aquellos pacientes con anemia leve (hemoglobina > de 10,5 g/dL). En los pacientes con cifras de hemoglobina muy baja, el hierro oral, si bien podría ser efectivo, necesita mucho tiempo para restaurar los depósitos de hierro por lo que se prefieren preparaciones de hierro parenteral que permiten el suplemento de grandes cantidades de hierro de forma muy rápida. Además de la lentitud, el hierro oral no es tolerado en un porcentaje importante de pacientes. Es difícil de valorar con exactitud el porcentaje de pacientes que no toleran los preparados de hierro oral.

En España se realizó un estudio que mostró un porcentaje de intolerancia del 5%, aunque otros autores han sugerido un porcentaje de intolerancia superior al 20%. Los efectos secundarios del hierro, además se confunden con frecuencia con los propios síntomas de la EII como dolor abdominal o la diarrea que con frecuencia tiene. Finalmente, se ha sugerido que las sales de hierro no absorbidas pueden tener un efecto proinflamatorio cuando entran en contacto con la mucosa ulcerada.

¿Cómo afectan los efectos secundarios de las sales de hierro habitual a la sintomatología de los brotes de la EII?

La aparición de efectos adversos dificultan el manejo de los pacientes ya que, como hemos comentado previamente, los efectos adversos se solapan con los síntomas propios de la enfermedad. Es frecuente la exacerbación de la diarrea, aunque la toxicidad gastrointestinal de las sales de hierro es un hecho frecuente y puede manifestarse como epigastralgia, náuseas, dolor abdominal, retortijones, estreñimiento, etc ...

¿Qué alternativas terapéuticas existen?

Hasta hace poco tiempo sólo había una alternativa en caso de mala tolerabilidad a las sales de hierro oral, la administración parenteral de hierro. La administración parenteral es eficaz y rápida, pero tiene los inconvenientes del coste y de la necesidad de administración hospitalaria,

lo que limita su uso. Recientemente, se ha desarrollado el hierro oral Sucrosomado®, una nueva preparación de hierro que podría ser útil en los pacientes con EII.

¿Cuál ha sido su experiencia con el hierro Sucrosomado® en los pacientes intolerantes a otras sales de hierro oral?

En nuestra Unidad (Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, del Hospital La Fe de Valencia) hemos desarrollado un proyecto de investigación que tiene por objeto valorar la tolerabilidad del hierro oral Sucrosomado® en pacientes con EII con mala tolerabilidad a preparados clásicos de hierro. Los resultados preliminares han mostrado una tolerabilidad excelente al nuevo preparado de hierro. Sólo una minoría de pacientes (10%) han abandonado el tratamiento a lo largo del seguimiento por la aparición de efectos adversos.

¿Qué ventajas cree que puede aportar esta nueva molécula en estos pacientes?

La principal ventaja de estos preparados de hierro es su excelente tolerabilidad, lo que nos permitirá el tratamiento oral y ambulatorio de una mayoría de pacientes con anemia leve. Además de la excelente tolerabilidad, hay una ventaja adicional, que es que no tiñe las heces y que hay riesgo de exacerbación de la enfermedad por las sales no absorbidas.

Los resultados preliminares han mostrado una tolerabilidad excelente al nuevo preparado de hierro. Sólo una minoría de pacientes (10%) han abandonado el tratamiento a lo largo del seguimiento por la aparición de efectos adversos.

¿Qué valoración hace del incremento en la calidad de vida de los pacientes tratados con anemia?

Actualmente se reconoce la necesidad de tratamiento de todos los déficits de hierro se acompañen o no de síndrome anémico. La anemia y también la ferropenia aislada se acompañan indefectiblemente de una afectación de la

calidad de vida del paciente. Es por tanto necesario tratar adecuadamente el paciente para restaurar su calidad de vida. Este punto es muy importante, ya que hasta hace poco tiempo se consideraba la anemia una consecuencia de la enfermedad, un marcador de su gravedad cuyo tratamiento pasaba únicamente por el tratamiento de la enfermedad de base. El correcto tratamiento de la anemia, en este caso con hierro Sucrosomado®, se asocia con una mejoría de la calidad de vida. En nuestro estudio anteriormente citado, hemos observado una mejoría de todas las dimensiones de la calidad de vida, tanto valorada con instrumentos específicos como genéricos.

Como gastroenterólogo, ¿Qué oportunidades terapéuticas cree que puede ofrecer en otras patologías digestivas?

La anemia ferropénica es un hecho extremadamente frecuente entre los pacientes de las consultas de digestivo y de su sala de hospitalización. Como hemos comentado, no hay duda que hay que tratar adecuadamente todos los pacientes con anemia. La anemia ferropénica es muy frecuente y el uso de las sales de hierro sigue siendo el tratamiento de elección. No debemos olvidarnos de dos hechos. Por un lado los efectos secundarios de estos preparados de hierro oral y en segundo lugar, la tinción de las heces de negro. En muchas ocasiones se trata con hierro oral a pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva alta. En estos pacientes, la coloración de las heces puede confundir al clínico y al paciente. En estos pacientes, se utiliza con frecuencia el hierro parenteral para evitar la coloración oscura de las heces. Por tanto, en estos pacientes, el uso hierro Sucrosomado® nos añade un motivo adicional a su uso aparte de la excelente tolerabilidad que ha demostrado.

En estos pacientes, se utiliza con frecuencia el hierro parenteral para evitar la coloración oscura de las heces. Por tanto, en estos pacientes, el uso hierro Sucrosomado® nos añade un motivo adicional a su uso aparte de la excelente tolerabilidad que ha demostrado.

Andrea Ciudin.

Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)



“Más de un 40% de los pacientes sometidos a una cirugía bariátrica tienen anemia”

¿Qué están aportando las técnicas de cirugía bariátrica en el momento actual para combatir la epidemia de obesidad en todo el mundo y sus complicaciones asociadas?

En estos momentos, la cirugía bariátrica es el único método que nos permite asegurar la pérdida significativa de peso y mantener este efecto de manera continuada en el tiempo. El resto de opciones que existen no alcanzan su grado de eficacia y, por lo tanto, podemos asegurar que es la mejor manera de afrontar el problema que plantea la obesidad, demostrando su capacidad para reducir la mortalidad.

¿Pero se refiere exactamente a la obesidad mórbida únicamente?

Hasta ahora era esa la indicación, pero nuevas evidencias y tendencias empiezan incluso a apuntar sobre los beneficios que puede tener este tipo de intervención en un más amplio colectivo de pacientes obesos, que presentan un tipo de obesidad media, es decir, que no alcanzan a ser grandes obesos. En este perfil de personas también se ha mostrado como un recurso útil.

Y en el contexto de una cirugía bariátrica, ¿qué impacto tiene la anemia?

Antes de la intervención ya hay muchos pacientes que presentan este trastorno, pero lo que realmente preocupa es que más de un 40% de los pacientes sometidos a una cirugía bariátrica tienen anemia en el postoperatorio. Sobre todo es frecuente en mujeres en edad fértil, lo cual tiene graves implicaciones.

¿Por qué?

Muchas de ellas deben tomar de forma crónica suplementos

de hierro desde una edad relativamente joven y hasta la menopausia, con las consecuencias que eso conlleva.

Ha presentado en este curso un estudio con hierro oral Sucrosomado® en cirugía bariátrica, ¿cuáles son las principales lecciones que aporta?

Nuestro objetivo era conocer el posible papel que podría jugar esta nueva formulación de hierro en el manejo de la anemia de pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Las particularidades de este suplemento nos hacían presagiar que podríamos obtener buenos resultados, igualando la eficacia que aporta el hierro endovenoso.

¿Y se han cumplido las expectativas?

Sí. Hemos demostrado que la sustitución del hierro IV por hierro oral Sucrosomado® permite mantener la eficacia frente a la anemia, alcanzando similares tasas de hemoglobina en los pacientes.

¿Qué implicaciones clínicas y sociosanitarias tiene esto?

Muchas, basta solo con pensar en las ventajas que supone poder retirar el hierro IV, administrado de forma periódica, a una mujer joven en edad fértil, y cambiarlo por un cómodo tratamiento oral que mantiene la eficacia. Además, no debemos olvidar que la administración de hierro endovenoso, aparte de obligar que el paciente se pase por el hospital al menos un día cada 3 meses, puede inducir una sobrecarga de hierro en el organismo y también se pueden producir graves errores de dosificación. Pero, sobre todo, **el hierro oral Sucrosomado® aporta, en comparación con el hierro endovenoso, calidad de vida y comodidad al paciente.**

¿Ve alguna posibilidad del hierro oral Sucrosomado®, más allá del contexto de la corrección de la anemia asociada a cirugía bariátrica, en el ámbito de las enfermedades endocrinológicas?

Sí, la verdad es que sí, sobre todo por su buen perfil de tolerabilidad y por la comodidad que aporta.

Hemos demostrado que la sustitución del hierro IV por hierro oral Sucrosomado® permite mantener la eficacia frente a la anemia, alcanzando similares tasas de hemoglobina en los pacientes.



JUN'16 P6586