

INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis, al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Complejo Polimaltosado Férrico 50mg/mL gotas Complejo Polimaltosado Férrico 50mg/5mL jarabe
Indicación específica:	Prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de 36 meses de edad
Institución que lo solicita:	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable.
Número de casos anuales:¹	148,770 niños menores de 1 año 302,109 niños menores de 3 años

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Hierro polimaltosa
Formulación propuesta para inclusión	Hierro polimaltosa 50mg/mL gotas Hierro polimaltosa 50mg/5mL jarabe
Sinonimia²	- Complejo de hierro (III) hidroxido-oxido-citrato-isomaltosa-oligosacarido en alcohol-hidratado - Hierro polimaltosa - Hierromaltosa - Hierro poliisomaltosa - Hierro (III) isomaltosado - Hierro isomaltosado - Complejo polimaltosado de hidróxido de hierro (III)
Verificación de Registro Sanitario³:	Hierro polimaltosa 50mg/mL gotas : 4 RS Hierro polimaltosa 50mg/5mL jarabe: 4 RS
Alternativas en el PNUME⁴:	Hierro (como sulfato) 15mg Fe/5mL liquido oral Hierro (como sulfato) 25mg Fe/mL gotas

¹ Memorandum N° 2236-2016-DGIESP/MINSA (adjunta informe técnico de la ESNANS). 05.08.2016

² Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Index Nominum. (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Agosto 2016.

⁴ Resolución Ministerial N° -399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Agosto 2016.

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Pregunta clínica

¿El Hierro polimaltosa tiene una mejor respuesta clínica y menores eventos adversos que el sulfato ferroso para la prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de 36 meses?

Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios: La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Palabras clave para la búsqueda:

"Ferrous sulfate"
"Ferrous Compounds"
"Ferric Compounds"
"Polysaccharide -iron complex"
"Iron polymaltose complex"
"Anemia"
"Anemia, Iron-Deficiency"
"Anemia prevention"
"Hb"
"Iron supplementation"
"Child, Preschool"
"Infant"
"Toddler"
"effectiveness"
"efficacy"
"effect"

⁵ Haynes B: Of studies, Synthesis, Synopses, Summaries and Systems; the 5S's evolution of information services for evidence-based health care decisions, *Evidence Based Nursing*. 2007; 10: 6-7.



IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Indicación/ condición clínica.⁶

La deficiencia de hierro se refiere a un estado en el que no hay suficiente hierro para mantener las funciones fisiológicas normales. La condición a veces se define por la ferritina sérica <12 microgramos/l en niños de hasta cinco años de edad, y <15 microgramos/l en individuos mayores de cinco años, en ausencia de otras condiciones que afectan el nivel de ferritina sérica, particularmente la inflamación.

La anemia se define como una concentración de hemoglobina que se encuentra a 2 desviaciones estándar (DE) o más por debajo de la media de una población sana del mismo género y edad. La OMS ha utilizado los siguientes umbrales de hemoglobina para definir la anemia:

- Los niños de 6 meses a 5 años: <11 g / dL.
- Los niños de 5 a <12 años: 11,5 g / dl.
- Los niños de 12 a <15 años: 12 g / dl

Por lo tanto, una definición de la anemia por deficiencia de hierro (ADH) en niños menores de cinco años de edad es:

- Ferritina <12 microgramos / L y
- Hemoglobina <11 g / dl.
- Si estos resultados de laboratorio no son atribuibles a otras causas.

Epidemiología

La anemia es un problema de salud pública mundial que afecta tanto a países desarrollados y en desarrollo con consecuencias importantes para la salud humana, así como el desarrollo social y económico. Se produce en todas las etapas del ciclo de vida, pero es más frecuente en las mujeres embarazadas y en niños pequeños. En el 2002, la anemia por deficiencia de hierro (ADH) fue considerada como uno de los factores más importantes que contribuyen a la carga mundial de morbilidad. Se supone generalmente que el 50% de los casos de anemia se deben a la deficiencia de hierro, pero la proporción puede variar entre los grupos de población y en diferentes áreas de acuerdo con las condiciones locales.⁷

Según el informe presentado por la Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable (ESNANS)⁸, en el año 2011 la anemia en niños y niñas de 6 a 35 meses de edad estuvo en un 41.6%, esta prevalencia se incrementó en el período 2012-2014, para luego disminuir a 43.5% en el año 2015. En el último año la reducción fue 3.3% respecto al año 2014. En el 2015 el mayor porcentaje de anemia infantil fue la anemia leve (de 10 a < 11g/dl).

Fisiopatología

El hierro es un nutriente esencial. Alrededor del 75 por ciento de hierro se une a las hemoproteínas, hemoglobina y mioglobina. El resto está ligada en el almacenamiento de proteínas, ferritina y hemosiderina, y una pequeña porción (3 por ciento) está ligada en sistemas de enzimas esenciales, tales como la catalasa y citocromos. En sujetos normales, sólo una pequeña cantidad de hierro entra y sale del cuerpo sobre una base

⁶ Mahoney, D. et al. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Julio 2016] [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁷ DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. World Health Organization, Geneva, 2008. Available at: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/> (Accesado en Agosto, 2016)

⁸ Memorandum N° 2236-2016-DGIESP/MINSA (adjunta informe técnico de la ESNANS). 05.08.2016



diaria. La mayor parte del hierro se recicla a partir de la descomposición de los glóbulos rojos maduros por los macrófagos del sistema reticuloendotelial.

El equilibrio de hierro se consigue principalmente por los mecanismos que afectan la absorción intestinal y el transporte, en lugar de la excreción urinaria o fecal. En los adultos, el 5 por ciento de las necesidades diarias de hierro proviene de fuentes dietéticas y es igual a la pérdida de hierro que se produce principalmente en el tracto gastrointestinal, el 95 por ciento restante se reúne por la descomposición de los glóbulos rojos maduros como se describió anteriormente. Sin embargo, en lactantes y niños, el 30 por ciento de las necesidades diarias de hierro debe provenir de la dieta debido a la aceleración del crecimiento y el incremento de la masa corporal (músculo).

La absorción intestinal de hierro se ve influenciada por tres factores principales: Las reservas de hierro en el organismo (transferrina y ferritina), la tasa eritropoyética, y la biodisponibilidad de hierro en la dieta. La baja reserva de hierro incrementa los receptores en la mucosa intestinal para facilitar el aumento de la absorción de hierro. La absorción de hierro también se incrementa cuando hay aumento de la eritropoyesis y la reticulocitosis o eritropoyesis ineficaz, como en la beta talasemia.⁹

Etiología

La anemia es el resultado de una amplia variedad de causas que pueden ser aisladas, pero que a menudo coexisten. A nivel mundial, el contribuyente más significativo para la aparición de la anemia es la deficiencia de hierro (ADH). Los principales factores de riesgo para la ADH incluyen una baja ingesta de hierro, mala absorción de hierro de las dietas con alto contenido de compuestos fenólicos o fitatos y el período de vida, cuando las necesidades de hierro son especialmente altas (es decir, crecimiento y embarazo).

Entre las otras causas de anemia se encuentran la pérdida de sangre como consecuencia de la menstruación, o infecciones parasitarias tales como los áscaris, anquilostomas y la esquistosomiasis que puede bajar las concentraciones de hemoglobina en la sangre. Las infecciones agudas y crónicas, incluyendo la malaria, el cáncer, la tuberculosis y el VIH también pueden bajar las concentraciones de hemoglobina en sangre. La deficiencia de otros micronutrientes, como las vitaminas A y B12, ácido fólico, riboflavina, y el cobre pueden aumentar el riesgo de anemia. Además, el impacto de las hemoglobinopatías en la prevalencia de la anemia necesita ser considerada dentro de algunas poblaciones.¹⁰

V. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Muchas preparaciones orales de hierro se encuentran disponibles en el país, como las sales ferrosas, la más utilizada con frecuencia es el sulfato ferroso (SF) y las preparaciones férricas con un complejo de hierro polimaltosado (CHP). La mayoría de estas preparaciones varían en su biodisponibilidad, eficacia, efectos secundarios, y el costo.

⁹ Mahoney, D. et al. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Julio 2016] [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁰ DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. World Health Organization, Geneva, 2008. Available at: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/> (Accesado en Agosto, 2016).



Las preparaciones que contienen hierro disponible en el mercado varían ampliamente de la dosis, la sal, y el estado químico de hierro (Forma ferroso o férrico) contenida en la preparación, así como la forma galénica (de liberación prolongada y rápida). Sin embargo, en la práctica clínica las sales de hierro bivalente tales como SF, gluconato ferroso y fumarato ferroso son los más utilizados y son preferidos sobre las preparaciones de hierro férrico, como se recomienda por la OMS. Las preparaciones de sulfato ferroso generalmente presentan buena biodisponibilidad (entre 10 y 15%), mientras que la biodisponibilidad de las preparaciones de hierro férrico es de 3 a 4 veces menor que la del sulfato ferroso. Esto es debido a la pobre solubilidad del hierro férrico en medios alcalinos y el hecho de que el hierro férrico necesita ser transformado en hierro ferroso antes de ser absorbido. Entre las preparaciones ferrosas, sulfato ferroso sigue siendo el tratamiento estándar de la deficiencia de hierro, dada su aceptable tolerabilidad, alta eficacia y bajo costo.¹¹

TABLE 1: Differences between bivalent and trivalent oral iron preparations.

Iron supplement	Comments
Bivalent	
Ferrous fumarate (Fe ²⁺)	More adverse effects if not in a prolonged-release formulation
Ferrous gluconate (Fe ²⁺)	
Ferrous sulphate (Fe ²⁺)	
Ferrous glycine sulphate (Fe ²⁺)	
Trivalent	
Iron protein succinylate (Fe ³⁺)	Poorer absorption
Iron polymaltose complex (Fe ³⁺)	More expensive
	A greater number of intakes

HIERRO POLIMALTOSA

El Complejo de Hierro Polimaltosado (CHP) es un hierro oral trivalente acoplado con un complejo de azúcar. Se cree que ésta estructura le da al compuesto de hierro férrico una mejor estabilidad y portabilidad de los iones de hierro férrico a través de la mucosa intestinal bajo condiciones fisiológicas, en comparación con compuestos férricos convencionales. Mientras que algunos informes indicaron que la biodisponibilidad del complejo de hierro polimaltosado para la síntesis de hemoglobina es comparable al de las sales ferrosas convencionales tales como sulfato ferroso [Jacobs P, 1993; Bordelea JR, 2000; Jacobs P, 1984], muchos estudios han informado de pobre eficacia del CHP [Ozsoylu, 1991; Mehta, 2001; Mehta, 2002; Bichile, 2002; Ruiz-Argüelles, 2007] .Mehta fue el primero en publicar informes de casos clínicos individuales de los pacientes que no responden al CHP.¹² En el 2003, Mehta publicó un informe de 27 pacientes con anemia por deficiencia de hierro que no respondieron al CHP durante 4 a 52 semanas de tratamiento y demostró que los mismos pacientes respondieron a la administración de fumarato ferroso durante 4 a 13 semanas de tratamiento.^{10,11} Datos similares se obtuvieron por Ruiz- Argüelles et al. quién mostró que entre 240 pacientes diagnosticados con anemia por deficiencia de hierro en su institución y tratados con CHP oral, 75 (31%) no respondieron al tratamiento con CHP. Los niveles de hemoglobina promedio cuando los pacientes fueron referidos para el estudio después

¹¹ Palacios, S. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. The ScientificWorld Journal Volume 2012, Article ID 846824, 5 pages doi:10.1100/2012/846824

¹² Palacios, S. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. The ScientificWorld Journal Volume 2012, Article ID 846824, 5 pages doi:10.1100/2012/846824



de recibir CHP por vía oral fueron 10,3 g/dl. Después de recibir fumarato ferroso por vía oral durante períodos que van desde 1 a 14 meses, los niveles de hemoglobina se elevaron a una mediana de 12,5 g/dl ($P < 0,01$).¹⁰ Langstaff, comparo la eficacia y tolerabilidad de preparaciones de CHP (200mg Fe elemental/día) con SF (180mg Fe elemental/día). Ambos fueron administrados a 126 pacientes adultos durante 9 semanas. SF dio como resultado un aumento significativamente mayor en los niveles de hemoglobina en comparación a CHP a las 3 y 6 semanas. En la semana 9 la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.^{10,13}

Los efectos secundarios del tratamiento con hierro oral son un problema común en el tratamiento de pacientes con deficiencia de hierro. Las molestias gastrointestinales tales como náuseas, ardor de estómago, dolor, estreñimiento, y diarrea son los efectos secundarios más comunes, con independencia del tipo de preparación de hierro. Esta intolerancia ocasional generalmente se considera como un factor limitante para la terapia con hierro oral, ya que puede afectar la comodidad del paciente. La incidencia de los efectos secundarios gastrointestinales que parece ser generalmente asociado con el uso de altas dosis innecesarias de hierro como fue reportado por varios autores. Las dosis altas de hierro pueden ser necesarias en el caso de la anemia severa. En el estudio de Langstaff et al. que comparó CHP y sulfato ferroso en 126 pacientes, se notificaron eventos adversos en 12 pacientes (22%) tratados con CHP y 14 (25%) en pacientes con SF. La mayoría de los eventos fueron de naturaleza gastrointestinal: se informó estreñimiento en 18% de los pacientes en el grupo de CHP frente 11% con SF y dolor abdominal en 10% con CHP frente a 18% con SF.¹⁰

5.1 PREVENCIÓN

5.1.1. Sumarios

UPTODATE¹⁴ recomienda para la administración de suplementos lo siguiente:

Para los bebés alimentados con leche materna, una fuente adicional de hierro (alimentos complementarios o suplementos de hierro) se debe añadir en las siguientes dosis y tiempos:

- **Bebés a término:** Los bebés deben comenzar con un suplemento de hierro a los cuatro meses (hierro elemental 1 mg/kg al día, máximo 15 mg), y el suplemento deberá ser continuado hasta que el bebé tome suficiente cantidad de alimentos complementarios ricos en hierro tales como cereales para bebés.
- **Bebés prematuros -** Los bebés deben comenzar un suplemento de hierro después de las dos semanas de edad (hierro elemental 2 a 4 mg/kg al día, máximo 15 mg). La ingesta de hierro a una dosis de al menos 2 mg/kg por día, a través de suplementos o fórmula fortificada, debe prolongarse durante el primer año de vida.

En poblaciones con altas tasas de deficiencia de hierro, los ensayos clínicos muestran los efectos beneficiosos de la suplementación para cumplir con estos objetivos en los bebés. A modo de ejemplo, en un ensayo aleatorizado que incluyó exclusivamente lactantes de 4 a 6 meses en la India, la suplementación con hierro por vía oral resultó en una mejor velocidad de crecimiento, especialmente aquellos infantes que fueron nutricionalmente comprometidos o anémicos. En otro ensayo, los bebés con bajo peso

¹³ Nagpal J, Choudhury P. Iron Formulations in Pediatric Practice. Indian Pediatrics 2004; 41: 807-815

¹⁴ Mahoney, DH. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Julio 2016] [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



al nacer, recibieron ya sea suplementos de hierro en forma temprana (sulfato ferroso 2mg/kg por día iniciado tan pronto como la alimentación enteral alcanzó 100 ml/kg por día) o de suplementos en forma tardía (iniciado a los 61 días de edad). Los lactantes que recibieron suplementos de hierro tempranamente tenían un riesgo reducido de infección

y el número de transfusiones de sangre y parecían tener un mejor resultado en el desarrollo neurológico en una mediana de edad corregida de 5,3 años.

En los países con altas tasas de anemia por deficiencia de hierro (ADH), la suplementación de hierro universal, también puede ser apropiado, especialmente para los niños, adolescentes y las mujeres embarazadas. Otras estrategias para prevenir la deficiencia de hierro varían según la región, los cuales incluyen la fortificación de los alimentos y el control de la infección por anquilostomiasis (helmintos) y la malaria.

5.1.2. Guías de Práctica Clínica

OMS (2016)¹⁵. La Organización Mundial de la Salud en su guía sobre la suplementación diaria de hierro en infantes y niños, señala que el objetivo de la guía es ayudar a los países miembros y a sus asociados, en sus esfuerzos para la toma de decisiones informadas, sobre acciones para una adecuada nutrición.

Recomendaciones:

- La suplementación diaria de hierro es recomendada como intervención de salud pública en infantes y niños de corta edad (6-23 meses), que viven en entornos en los que la anemia es muy prevalente y para la prevención de la deficiencia de hierro y la anemia.
- Esquema sugerido para la suplementación diaria de hierro en infantes y niños de corta edad (6-23 meses):

Grupo Objetivo	Infantes y niños pequeños (6-23 meses)
Composición del suplemento	10 – 12.5 mg hierro elemental ^a
Forma del suplemento	Gotas/jarabe
Frecuencia	Diario
Duración	Tres meses consecutivos en un año
Ajustes	Donde la prevalencia de la anemia en infantes y niños de corta edad es del 40% o superior ^b

- 10-25 mg de hierro elemental equivale a 50-62.5 mg de sulfato de hierro heptahidratado, 30-37.5 mg de hierro fumarato o 83.3-104.2 mg de gluconato de hierro.
 - En ausencia de datos de prevalencia en este grupo, considerar sustitutos para anemia de alto riesgo. Para las estimaciones más recientes, visite el sistema de información de nutrición de minerales y vitaminas de la OMS (VMNIS)
- Esquema sugerido para la suplementación diaria de hierro en niños de 24-59 meses de edad

¹⁵ Organización Mundial de la Salud OMS. Guideline Daily iron supplementation in infants and children. 2016.

Grupo Objetivo	Niños en edad preescolar (24-59 meses)
Composición del suplemento	30 mg hierro elemental. ^a
Forma del suplemento	Gotas/jarabe/tabletas
Frecuencia	Diario
Duración	Tres meses consecutivos en un año
Ajustes	Donde la prevalencia de la anemia en infantes y niños de corta edad es del 40% o superior. ^b

- 30 mg de hierro elemental equivale a 150 mg de sulfato de hierro heptahidratado, 90 mg de hierro fumarato o 250 mg de gluconato de hierro.
- En ausencia de datos de prevalencia en este grupo, considerar sustitutos para anemia de alto riesgo. Para las estimaciones más recientes, visite el sistema de información de nutrición de minerales y vitaminas de la OMS (VMNIS)

- Esquema sugerido para la suplementación diaria de hierro en niños de 5-12 años de edad

Grupo Objetivo	Niños en edad escolar (5-12 años)
Composición del suplemento	30-60 mg hierro elemental. ^a
Forma del suplemento	Tabletas o capsulas
Frecuencia	Diario
Duración	Tres meses consecutivos en un año
Ajustes	Donde la prevalencia de la anemia en infantes y niños de corta edad es del 40% o superior. ^b

- 30-60 mg de hierro elemental equivale a 150-300 mg de sulfato de hierro heptahidratado, 90-180 mg de hierro fumarato o 250-500 mg de gluconato de hierro.
- En ausencia de datos de prevalencia en este grupo, considerar sustitutos para anemia de alto riesgo. Para las estimaciones más recientes, visite el sistema de información de nutrición de minerales y vitaminas de la OMS (VMNIS)

MEXICO (2010)¹⁶. El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC de México, en su Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en niños y Adultos señala lo siguiente en:

La prevención de anemia en niños:

- La ingesta insuficiente de hierro durante los primeros 6 a 12 meses de edad, puede retardar significativamente el desarrollo del sistema nervioso central como resultado de alteraciones en la morfología, neuroquímica y biogenética cerebral.
- La deficiencia de hierro durante la infancia es un problema con efectos negativos serios y potencialmente irreversibles (aún después de tratamiento) sobre el desarrollo.
- En los lactantes y preescolares la dieta mantendrá los niveles adecuados de hierro, porque la mayoría de los casos de anemia por deficiencia de hierro se relacionan a una dieta insuficiente o mal balanceada. Influyen factores como ablactación tardía,

¹⁶ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. México 2010



rechazo de alimentos ricos en hierro, incorporación temprana de la leche de la vaca (antes de los 6 meses) y alimentación basada principalmente en la leche y carbohidratos.

- El recién nacido normal de término tiene reservas suficientes de hierro para cubrir los requerimientos de los primeros 4 a 6 meses de vida, estas reservas las proporciona la madre durante la vida intrauterina. En los embarazos múltiples el hierro se repartirá entre el número de fetos y al momento del nacimiento los depósitos pueden estar disminuidos.
- El Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE.UU. - USPSTF por sus siglas en inglés; considera que no hay diferencia entre el riesgo y el beneficio de administrar suplementación de hierro a niños asintomáticos de 6 a 12 meses de edad con riesgo de desarrollar anemia ferropénica
- Se recomienda suplemento profiláctico con hierro, de los 6 a los 12 meses de edad, en los siguientes casos:
 - Producto de embarazo múltiple
 - Niños de término alimentados con leche de vaca
 - Niños de término alimentados al seno materno que no recibieron alimentos ricos en hierro a partir de los 6 meses de edad.
 - Niños con patologías que impliquen mala absorción o pérdida crónica de hierro.
 - Niños que hayan presentado hemorragia en el periodo neonatal.
 - Niños cuya madre presentó deficiencia de hierro durante el embarazo.
- La dosis profiláctica de hierro elemental es de 2 mg/kg/día durante 6 meses

MINSA (2016)¹⁷. El Ministerio de Salud del Perú publica la Directiva Sanitaria N° 068-MINSA/DGSP.V.01. Directiva Sanitaria para la prevención de la anemia mediante la suplementación con micronutrientes y hierro en niñas y niños menores de 36 meses.

En esta Directiva Sanitaria sobre la suplementación con micronutrientes y hierro señala:

- El personal de la salud que brinda atención integral a la niña y niño menor de tres años (médico, enfermera, nutricionista u otro) debe indicar y/o entregar micronutrientes o hierro según esquema vigente. En aquellos establecimientos que no cuente con ninguno de estos profesionales la indicación y entrega será realizada por el técnico de salud capacitado.
- Esquema de suplementación con micronutrientes y hierro para niñas y niños menores de 36 meses.

¹⁷ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 055-2016/MINSA. Que aprueba la Directiva Sanitaria N°068-MINSA/DGSP-V.01, "Directiva Sanitaria para la prevención de anemia mediante la suplementación con micronutrientes y hierro en niñas y niños menores de 36 meses"



Condición del niño	Producto	Edad de administración	Dosis a administrar por Vía Oral por día	Duración de suplementación
Niñas y niños con bajo peso al nacer y/o prematuros	Gotas Sulfato ferroso (1 gota = 1 mg Fe elemental) ó Gotas Complejo Polimaltosado Férrico: (1 gota = 2 mg Fe elemental)	Desde los 30 días hasta los 5 meses con 29 días de edad	2 mg hierro elemental /kg/día	Suplementación diaria hasta los 5 meses 29 días de edad
	Micronutrientes Sobre de 1 gramo en polvo	A partir de los 6 meses hasta que complete el consumo de los 360 sobres	1 sobre diario	Suplementación diaria durante 12 meses continuos o hasta que complete el consumo de los 360 sobres
Niñas y niños nacidos a término, con adecuado peso al nacer	Gotas Sulfato ferroso: (1 gota = 1 mg Fe elemental) ó Gotas Complejo Polimaltosado Férrico (1 gota = 2 mg Fe elemental)	Desde los 4 meses de edad hasta los 5 meses con 29 días	2 mg hierro elemental /kg/día	Suplementación diaria hasta los 5 meses con 29 días
	Micronutrientes Sobre de 1 gramo en polvo	A partir de los 6 meses hasta que complete el consumo de los 360 sobres	1 sobre diario	Suplementación diaria durante 12 meses continuos o hasta que complete el consumo de los 360 sobres
	Jarabe Complejo Polimaltosado Férrico (1 ml = 10 mg Fe elemental) ó Jarabe Sulfato ferroso: (1 ml = 3 mg Fe elemental)	A partir de los 6 meses	2 mg hierro elemental /kg/día	Suplementación diaria mientras no se cuente con micronutrientes

NOTA: - 1 ml de Sulfato Ferroso en gotas equivale a 25 mg de hierro elemental.
- 1 ml de Complejo Polimaltosado Férrico en gotas equivale a 50 mg de hierro elemental.

5.2 TRATAMIENTO

5.2.1. Sumarios

UPTODATE¹⁸

Señala que cada uno de los tres pasos siguientes es esencial para el éxito del tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro (ADH) en lactantes y niños pequeños:

1. Dosis apropiada y programación de la terapia de hierro oral: Para bebés y niños con sospecha o probada ADH, sugieren la suplementación oral con 3 a 6 mg/kg/día de hierro elemental, dependiendo de la gravedad de ADH. Generalmente usan sulfato ferroso, 3 mg/kg de hierro elemental una o dos veces al día (dosis diaria total máxima, 150 mg de hierro elemental). Para una absorción óptima, el suplemento debe darse entre las comidas y con el jugo. La absorción de hierro aumenta si el sulfato ferroso se da con el jugo en lugar de leche (En un reporte fue absorbida 13,7% frente a 5,7%). Las mismas dosis son apropiadas como un ensayo terapéutico para bebés y niños pequeños que se presentan con una anemia microcítica leve y un diagnóstico presuntivo de ADH. En pacientes con deficiencia de hierro, estos suplementos deben producir un aumento de hemoglobina superior a 1 g / dL dentro de las cuatro semanas. Si la ADH es grave, puede observarse una respuesta de reticulocitos en 72 horas.

¹⁸ Mahoney, DH. Iron deficiency in infants and young children: Treatment. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Julio 2016] [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>,



Para el sulfato ferroso, el contenido de hierro elemental es 20% de la sal. Otras formas de sales de hierro orales que pueden ser usados incluyen fumarato ferroso y el gluconato ferroso. Cada uno de estas sales contiene diferentes porcentajes de hierro elemental y deben ser dosificados como corresponde.

2. Modificaciones en la dieta:

- Los bebés < de 12 meses de edad deben ser alimentados con leche materna o fórmula de hierro fortificada. Es aceptable la fórmula a base de leche de vaca si no hay evidencia de que la proteína de la leche de vaca pueda inducir colitis.
- Si el niño es > de 12 meses de edad, la ingesta de leche de vaca debe limitarse a menos de 20 onzas por día, y la alimentación con biberón se debe interrumpir para limitar el consumo de leche. Esto se debe a que la ingesta excesiva de leche de vaca se asocia con la pérdida de sangre intestinal.
- Para los pacientes de seis meses de edad, asegurar el consumo adecuado de hierro en los alimentos complementarios. Estos incluyen cereales para bebés, que están fortificados con hierro, alimentos ricos en vitamina C, y la introducción de puré de carne.

El recuento sanguíneo completo (RSC) es reevaluado en cuatro semanas, cuando el niño está sano. Si la hemoglobina (Hb) se ha incrementado en 1g/dl, se continúa la terapia y cada dos o tres meses se realiza un hemograma hasta que la Hb alcance el rango normal ajustado para la edad. Se continúa con el hierro oral durante otros dos meses después de que la hemoglobina alcance el rango normal para la edad.

El seguimiento es esencial para confirmar que la anemia fue debido a la deficiencia de hierro y para asegurarse de que se está tratando adecuadamente. Esto es particularmente importante debido a los efectos de la deficiencia de hierro sobre el desarrollo neurológico.

3. Seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento

Las causas potenciales de la recurrente o refractaria ADH incluye un tratamiento ineficaz, la pérdida de sangre en curso o mala absorción, o un diagnóstico incorrecto. Si la anemia microcítica no responde después de cuatro semanas de la terapia de hierro oral, UpToDate propone lo siguiente:

Reevaluar el plan de tratamiento incluyendo la dieta y asegurarse de que la familia ha seguido el plan de tratamiento, y si hubo una enfermedad intercurrente reciente que puede haber causado una disminución transitoria de la hemoglobina. La razón más común para el fracaso es que el plan de tratamiento no se siguió correctamente.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adicionales, incluyendo ferritina sérica, electroforesis de hemoglobina, y niveles de vitamina B12 y folato para descartar condiciones que podrían simular o complicar la ADH, incluyendo talasemia, anemia de enfermedad crónica, o una deficiencia nutricional mixto. Además, sugieren la prueba de heces. Las muestras de sangre oculta y la evaluación de las enfermedades que causan la pérdida de sangre oculta, incluyendo la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En los bebés, la colitis inducida por la proteína de la leche de vaca es una causa común de pérdida de sangre oculta en heces.



El tratamiento con hierro parenteral en general, debe reservarse para pacientes con anemia severa, persistente que han demostrado la intolerancia a los suplementos orales, mala absorción, o pobres en el cumplimiento de la terapia oral a pesar de la educación familiar y apoyo para optimizar la terapia oral.

DYNAMED¹⁹

Para el tratamiento de la deficiencia de hierro en niños (infantes hasta adolescentes), señala que la suplementación con hierro por vía oral es por lo general la terapia de primera línea:

- Dosificación hierro elemental 3-6 mg/kg/día divididos en 3 tomas durante unos 4 meses
- Las formas de hierro por vía oral incluyen sulfato ferroso, fumarato ferroso y gluconato ferroso.
- La administración única al día y la dosificación 3 veces diarias parecen tener una eficacia similar para la mejora de los niveles de hemoglobina y ferritina en niños con anemia
- Los efectos secundarios gastrointestinales incluyen:
 - Estreñimiento, se recomienda tratamiento con laxantes, ablandadores de heces y la ingesta adecuada de líquidos.
 - Náuseas y vómitos
 - Diarrea
 - Heces de color oscuro
 - Malestar abdominal.
- El complejo de hierro (III) hidróxido polimaltosado se asocia con un menor número de síntomas gastrointestinales y de buena absorción.
- El hierro (III) hidróxido polimaltosado puede ser inefectivo en algunos pacientes²⁰
 - Basado en un estudio retrospectivo de serie de casos
 - 75 pacientes con persistencia de anemia ferropénica tratados con hierro (III) hidróxido polimaltosado
 - Los niveles de hemoglobina mejoraron después del tratamiento con fumarato de hierro por vía oral entre 1-14 meses.

Reference - [Hematology 2007 Jun;12\(3\):255](#)

5.2.2. Guías de práctica clínica

MEXICO (2010)²¹. El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC de México, en su Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en niños y Adultos señala:

Tratamiento de anemia en niños:

- El objetivo del tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro debe orientarse hacia la corrección de la causa primaria, almacenamiento de hierro en los depósitos y normalización de la hemoglobina.

¹⁹ Iron deficiency in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. Actualizado 22 Agosto, 2016 [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

²⁰ Ruiz-Argüelles GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. 2007 jun; 12(3):255-6.

²¹ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. México 2010



- Dirigir el tratamiento de manera esencial a la causa que originó la anemia por deficiencia de hierro.
- El tratamiento específico de la deficiencia de hierro es suplementar con hierro. No se recomienda prescribir preparados que contenga ácido fólico, vitamina B12 o algún otro compuesto vitamínico adicionado al hierro.
- La primera línea de tratamiento es el hierro oral, las dos sales más recomendadas son sulfato y gluconato ferroso por su buena biodisponibilidad de hierro elemental. Para optimizar la absorción de las sales ferrosas se debe proporcionar con ácido ascórbico.
- Es recomendable ofrecer siempre que sea posible la administración de sulfato ferroso por vía oral, la dosis con base al hierro elemental es:
 - Niños: 3 a 6 mg/kg/día dividido en una o tres dosis
 - Adultos: 180 mg/día dividido en tres dosis
- Hay múltiples variables que pueden aumentar o disminuir la absorción de hierro. Las diferencias en absorción se deben comúnmente a los requerimientos de acidez del duodeno y parte superior del yeyuno para la solubilidad del hierro, el microambiente alcalino reduce su absorción.
- La absorción de hierro disminuye cuando se ingieren bloqueadores H₂, tetraciclinas, leche, bebidas carbonatadas que contienen fosfatos y multivitamínicos con sales de calcio, fósforo o magnesio.
- Idealmente los pacientes no deben tomar suplementos de hierro dentro de las dos primeras horas de haber ingerido alimentos o antiácidos. Se sugiere tomarlo de 15 a 30 minutos antes de los alimentos y no acompañarlo de lácteos.
- El tiempo de prescripción de hierro es variable: una vez obtenido el valor normal de hemoglobina y hematocrito debe continuarse con su administración, a igual dosis, durante un tiempo similar al que fue necesario para alcanzar la normalización de la hemoglobina.
- La terapia con hierro parenteral sólo debe considerarse cuando ocurra intolerancia al tratamiento oral con hierro o en los casos de falla el tratamiento por esta vía.

MINSA (2015)²². El Ministerio de Salud del Perú publica la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niñas, niños y adolescentes en establecimientos de salud del primer nivel de atención.

En esta guía para el manejo de la anemia por deficiencia de hierro de grado leve y moderado, indica:

- Esquema de tratamiento con hierro para niñas y niños menores de 6 meses con anemia.

²² Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 028-2015/MINSA. Que aprueba la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niñas, Niños y Adolescentes en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención.



DOSIS	PRODUCTO A UTILIZAR	TIEMPO
3 mg/Kg/día.	Sulfato Ferroso en gotas ó Hierro Polimaltosado en gotas(*)	Administrar hasta que la niña o niño comience a consumir alimentos (6 meses), continua luego con esquema de la tabla 06-B

- Esquema de tratamiento con multimicronutrientes y hierro para niñas y niños de 6 a 35 meses con anemia de grado leve y moderado.

GRADOS DE ANEMIA	PRODUCTO A UTILIZAR	TIEMPO	OBSERVACIÓN
ANEMIA LEVE Hb.: 10 - 10,9 mg	Multimicronutrientes en polvo ^{9,10}	Administración diaria durante 12 meses continuos (360 sobres)	El micronutriente contiene: Hierro elemental 12,5 mg Vitamina A 300 ug, Vitamina C 30 mg, Zinc 5 mg. Ácido fólico 160 ug.
ANEMIA MODERADA	Hb.: 9 - 9,9 mg	Administración diaria durante 12 meses continuos (360 sobres)	El micronutriente contiene: Hierro elemental 12,5 mg Vitamina A 300 ug, Vitamina C 30 mg, Zinc 5 mg. Ácido fólico 160 ug.
	Hb.: 7 - 8,9 mg	Administración diaria durante 12 meses continuos (360 sobres)	Agregar una dosis complementaria de 15 a 25 mg. de hierro elemental: 15-25 Gotas de Sulfato Ferroso (1 mg Fe elemental / gota) ó 7-12 Gotas de Hierro Polimaltosado(*) (2 mg Fe elemental / gota) ó 5 ml-7.5 ml (1-1.5 cdta.) de Sulfato Ferroso en jarabe (15 mg Fe elemental / cdta. de 5 ml) ó 2.5 ml (1/2 cdta.) de Hierro Polimaltosado (*) en jarabe (50 mg Fe elemental / cdta. De 5 ml)

Nota: Tener en cuenta que la dosis máxima tolerable de hierro es 40 mg de hierro elemental/día.

En casos que no haya buena adherencia al sulfato ferroso o se presenten efectos adversos que limitan la continuidad del tratamiento con este producto se podrá emplear como alternativa de tratamiento el hierro polimaltosado.

- Esquema de tratamiento con hierro para niñas y niños de 6 a 35 meses con anemia de grado leve y moderado en caso de no disponer con multimicronutrientes.

GRADOS DE ANEMIA	DOSIS	CANTIDADES A UTILIZAR	TIEMPO
ANEMIA LEVE y ANEMIA MODERADA (Tabla N° 01-B)		Máximo 39 Gotas de Sulfato Ferroso (1 mg Fe elemental / gota) ó Máximo 19 Gotas de Hierro Polimaltosado(*) (2 mg Fe elemental / gota)	Hasta que la Hb sea ≥ 11 g/dl
	3 mg/Kg/día. La dosis máxima tolerable de hierro es 40 mg de hierro elemental/día.	ó Máximo 12,5ml (2 1/2 cdta.) de Sulfato Ferroso en jarabe (15 mg Fe elemental / cdta. De 5 ml) ó Máximo 4 ml (3/4 cdta.) de Hierro Polimaltosado(*) (50 mg Fe elemental / cdta. De 5 ml)	



- Esquema de tratamiento con hierro para niñas y niños y adolescentes de 3 a 17 años con anemia de grado leve y moderado.

GRADOS DE ANEMIA	DOSIS	PRODUCTO A UTILIZAR	TIEMPO
ANEMIA LEVE y ANEMIA MODERADA (Tabla N° 01-B)	3 mg/Kg/día²⁰.		
	La dosis máxima tolerable en niñas y niños de 3 a 5 años es de 15 mg. de hierro elemental/día. En los niños y niñas mayor de 5 años y en adolescentes no exceder dosis máxima tolerable de hierro de 30 mg. de hierro elemental/día.	Jarabe Sulfato Ferroso: 15 mg Fe elemental / 5 ml Frasco por 180 ml ó Jarabe Hierro Polimaltosado(*): 50 mg Fe elemental / 5 ml Frasco	Hasta que la Hemoglobina alcance valores normales para la edad

- Cuando la hemoglobina alcance valores normales para la edad, se continuará con el tratamiento complementario por un lapso de tiempo similar al que se necesitó para superar la anemia.
- Los exámenes de hemoglobina de control se realizará a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento.
- El personal de salud debe realizar la consejería a los padres y cuidadores del niño, la niña o adolescente, tanto en el caso de la administración con multimicronutrientes como en el caso de tratamiento con sulfato ferroso, teniendo en cuenta lo establecido en el Documento Técnico "Consejería Nutricional en el Marco de la Atención de Salud Materno Infantil" aprobado mediante R.M. 870-2009/MINSA

Sobre el monitoreo del tratamiento señala:

- El personal responsable de la atención integral de la niña, niño o adolescente realizará monitoreo de la anemia hasta finalizar los esquemas correspondientes.
- En caso que la niña, niño o adolescente no responda al tratamiento, deberá ser referido a un establecimiento de mayor capacidad resolutoria para los estudios correspondientes a fin de descartar una afección secundaria.
- Las niñas y niños menores de cinco años con manifestaciones de desnutrición aguda severa debe ser referido inmediatamente a un nivel de atención de mayor complejidad con capacidad de resolución
- Se debe suspender el tratamiento con hierro cuando la niña, niño o adolescente curse con un proceso infeccioso activo o mientras dure el tratamiento antibiótico. Reiniciar luego de superado el proceso.
- En zonas endémicas de malaria, se debe practicar un examen de gota gruesa antes de brindar el tratamiento de la anemia. En caso la prueba resulte positiva, tratar la malaria antes de tratar la anemia.



- En caso de anemia severa ($<7\text{gr/dl}$) referir a un establecimiento de salud de mayor nivel de complejidad y con capacidad resolutoria para estos casos.

De los efectos adversos o colaterales del tratamiento indica:

- La administración de hierro puede conllevar a algunos efectos secundarios como son: heces oscuras o negras, molestias epigástricas, náusea, vómitos en ocasiones, o constipación leve y diarrea leve. Indique en estos casos el consumo del suplemento junto con los alimentos. Esta información debe ser proporcionada durante la dispensación de los productos farmacéuticos. Si se presentan otros signos o síntomas referir para atención especializada.
- Según evidencia científica, con los Multimicronutrientes en polvo se reporta efectos colaterales (diarrea, náuseas, vómitos o malestar estomacal) en menos del 1% de las niñas y niños que inician su consumo.
- Ante una sospecha de reacciones adversas a medicamentos, el personal de salud realizará el registro de la información, en el formato de Reacciones Adversas Medicamentosas.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas ni metaanálisis que responda la pregunta clínica.

ENSAYOS CLÍNICOS

En base a la estrategia de búsqueda se encontraron 6 referencias científicas disponibles, en su mayoría de baja calidad metodológica y con resultados controversiales.

Amaral D. et al (2012)²³, realizaron un estudio clínico controlado, aleatorizado con enmascaramiento doble ciego con el objetivo de evaluar la eficacia y descripción de la tolerancia de dos formas farmacéuticas de hierro (polimatosado y sulfato) en lactantes con diagnóstico de anemia ferropénica.

La población incluyó niños de 6 a 18 meses de edad, sanos, asistidos habitualmente en un hospital de niños en Argentina en los que se sospechó y confirmó anemia ferropénica, se excluyeron aquellos con patología crónica, afecciones agudas o que se encontraron recibiendo sales de hierro.

Al estudio se incorporaron 60 pacientes (31 con hierro polimaltosato, 29 con sulfato ferroso). No se encontraron diferencias entre aquellos que recibieron hierro polimatosado y sulfato en los valores de hemoglobina al finalizar el tratamiento (11,26 vs. 11,14; $p=0,21$). Como se observa en el cuadro los pacientes ingresados tuvieron anemia leve.

²³ Amaral D. et al, Evaluación comparativa de eficacia y tolerancia de hierro sulfato y hierro polimaltosato para el tratamiento de anemia ferropénica en lactantes. Revista de la facultad de Ciencias Médicas 2012;69(2):97-101

	Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	Sulfato	Polimaltosato	Sulfato	Polimaltosato
Hemoglobina (g/dl)	10,26	10,09	11,14	11,26
Ferremia (ug/dl)	44,1	40,6	72,7	77,6
TIBC (ug/dl)	308,2	331,3	285,7	295,03
SAT (%)	15	12,9	22,4	24,9
Ferritina (ng/ml)	13,8	12,6	36,1	29,06

Valores medios de laboratorio de lactantes con anemia ferropénica antes y después de 90 días de tratamiento con dos preparaciones de hierro. TIBC: Capacidad total de fijación

En relación a la adherencia, en ambos grupos se observó una buena aceptación de la prescripción, y ningún paciente suspendió el tratamiento. Así mismo los autores del estudio indican que no se encontraron diferencias significativas en la proporción de sujetos que presentaron efectos adversos (hierro polimaltosado 9/31 vs Sulfato ferroso 4/29; $p=0,2$). Se registraron diarrea, constipación, cólicos y vómitos esporádicos, los cuales en ningún caso impidieron continuar con el tratamiento.

Los autores del estudio concluyeron que no se encontraron diferencias significativas entre el hierro polimaltosado y el sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica en lactantes en relación a eficacia, tolerancia ni efectos adversos.

El estudio no muestra las cantidades de pacientes con adherencia al tratamiento en ambos grupos, solo señala que se observó una buena aceptación, sobre la proporción de pacientes que presentaron efectos adversos se presentan datos generales. Los autores indicaron tener conflicto de intereses.

Yasa B. et al (2011)²⁴ Realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto cuyo objetivo fue evaluar la eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad del Complejo de Hierro Polimaltosado (CHP) y sulfato ferroso en una cohorte de 103 niños mayores de 6 meses con anemia por deficiencia de hierro durante un período de 4 meses de tratamiento. Los niños fueron aleatorizados a CHP una vez al día o sulfato ferroso dos veces al día (ambos 5mg/kg/día de hierro). La aleatorización se realizó por la alternancia de la asignación al tratamiento de los pacientes de nuevo ingreso sobre una base semanal, es decir, los pacientes que fueron reclutados durante una semana fueron asignados a un grupo de tratamiento y los reclutados durante la semana siguiente al otro grupo de tratamiento.

Las mediciones basales comprenden marcadores hematológicos relacionados a eritrocitos: Hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), volumen corpuscular medio (VCM), y otros. Para la medición de la tolerabilidad, se consideraron los eventos adversos

²⁴ Yasa B. et al. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. International Journal of Pediatrics Volume 2011, Article ID 524520, 6 pages doi:10.1155/2011/524520

gastrointestinales (nausea, dolor abdominal, diarrea y constipación) que se reportaron durante el curso del tratamiento y la aceptabilidad fue evaluada usando la escala Wong-Baker, con puntuaciones de 0-5 de las expresiones faciales que reflejaron dificultades durante la administración del tratamiento de hierro. Una "cara feliz (0) significa que no hubo ninguna dificultad, mientras que una "cara triste" (5) indica que el niño rechazo o se vio obligado a tomar el medicamento.

Resultados: Los resultados de los marcadores hematológicos relacionados a eritrocitos se observan en el cuadro adjunto.

TABLE 2: Baseline values and changes in erythrocyte-related hematologic and iron status parameters in pediatric patients with iron deficiency anemia receiving oral iron therapy with iron hydroxide polymaltose complex (IPC) or ferrous sulfate.

	IPC (n = 52)			Ferrous sulfate (n = 51)			P value IPC versus ferrous sulfate	
	Value	Change from baseline	P value ^a	Value	Change from baseline	P value ^a	Absolute value	Change from baseline
Hb (g/dL)								
Baseline	9.5 ± 1.10	—	—	9.4 ± 1.6	—	—	0.849	—
1 month	10.6 ± 1.0	1.2 ± 0.9	0.001	11.2 ± 0.9	1.8 ± 1.7	0.001	0.002	0.060
4 months	11.7 ± 0.8	2.3 ± 1.3	0.001	12.4 ± 1.0	3.0 ± 2.3	0.001	0.001	0.349
Hct (%)								
Baseline	29.4 ± 2.7	—	—	29.5 ± 4.2	—	—	0.954	—
1 month	32.7 ± 2.2	3.2 ± 2.3	0.001	34.4 ± 2.8	4.9 ± 4.8	0.001	0.001	0.191
4 months	35.5 ± 2.5	6.0 ± 3.3	0.001	37.5 ± 3.2	8.0 ± 6.1	0.001	0.001	0.311
MCV (fL)								
Baseline	68.7 ± 7.9	—	—	68.4 ± 8.0	—	—	0.835	—
1 month	71.7 ± 6.8	3.0 ± 3.2	0.001	74.0 ± 5.8	5.7 ± 6.5	0.001	0.061	0.012
4 months	76.3 ± 5.3	7.5 ± 6.7	0.001	79.5 ± 5.8	11.1 ± 8.2	0.001	0.004	0.013
MCH (pg)								
Baseline	22.3 ± 3.6	—	—	21.9 ± 3.7	—	—	0.565	—
1 month	23.4 ± 3.1	1.1 ± 1.5	0.001	24.0 ± 2.7	2.1 ± 2.9	0.001	0.276	0.050
4 months	25.2 ± 2.3	2.8 ± 2.7	0.001	26.1 ± 2.6	4.2 ± 3.7	0.001	0.050	0.050
MCHC (%)								
Baseline	31.7 ± 1.7	—	—	31.4 ± 2.2	—	—	0.467	—
1 month	32.5 ± 1.4	0.8 ± 1.0	0.001	32.3 ± 1.6	0.9 ± 1.4	0.001	0.446	0.611
4 months	33.5 ± 0.8	1.7 ± 1.4	0.001	33.2 ± 1.2	1.7 ± 1.8	0.001	0.129	0.731
RBC count (×10¹²/L)								
Baseline	4.3 ± 0.4	—	—	4.2 ± 0.5	—	—	0.705	—
1 month	4.5 ± 0.4	0.2 ± 0.3	0.001	4.6 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.001	0.551	0.675
4 months	4.8 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.001	4.8 ± 0.4	0.6 ± 0.5	0.001	0.550	0.882
TSAT (%)								
Baseline	5.1 ± 3.3	—	—	5.4 ± 3.5	—	—	0.864	—
4 months	20.2 ± 15.5	15.2 ± 14.9	0.001	22.4 ± 13.2	17.2 ± 13.3	0.001	0.140	0.284
Serum ferritin (μg/L)								
Baseline	10.7 ± 8.5	—	—	7.8 ± 7.6	—	—	0.007	—
4 months	33.4 ± 31.6	22.7 ± 26.1	0.001	50.3 ± 67.3	42.5 ± 62.0	0.001	0.006	0.001
Serum iron (μg/dL)								
Baseline	22.2 ± 13.4	—	—	23.2 ± 13.9	—	—	0.746	—
4 months	76.3 ± 60.5	54.2 ± 58.2	0.001	75.7 ± 36.8	52.5 ± 37.7	0.001	0.210	0.432
SIBC (μg/dL)								
Baseline	452 ± 68	—	—	447 ± 78	—	—	0.710	—
4 months	379 ± 46	-73 ± 54	0.001	354 ± 52	-93 ± 77	0.001	0.011	0.259

^aP value for change from baseline.

Data shown as mean ± SD.

Hb: hemoglobin; Hct: hematocrit; IPC: iron hydroxide polymaltose complex; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; RBC: red blood cell; SIBC: serum iron binding capacity; TSAT: transferrin saturation.



TABLE 3: Adverse events in pediatric patients with iron deficiency anemia receiving oral iron therapy with iron hydroxide polymaltose complex (IPC) or ferrous sulfate, *n* (%).

	IPC (<i>n</i> = 52)	Ferrous sulfate (<i>n</i> = 51)	<i>P</i> value
Nausea or abdominal pain	9 (17.3)	9 (17.6)	—
Constipation	4 (7.6)	4 (7.8)	—
Nausea or abdominal pain plus constipation	1 (1.9)	13 (25.4)	—
Total	14 (26.9)	26 (50.9)	0.012

Bopche A. et al (2009)²⁵ Realizaron un estudio, aleatorizado, abierto cuyo objetivo fue evaluar la respuesta clínica y los efectos adversos del Complejo de Hierro Polimaltosado (CHP) y sulfato ferroso (SF) en 118 niños entre 1 - 5 años de edad con anemia por deficiencia de hierro. Los niños fueron aleatorizados a recibir la terapia con CHP oral (Grupo A; *n* =59) o SF oral (Grupo B; *n* =59). Todos recibieron hierro elemental en tres dosis divididas de 6mg/kg/día, 30 minutos antes de los alimentos. La aleatorización se realizó por simple asignación al azar y se ocultó la asignación por la técnica de sobre cerrado. No tuvo financiamiento y los autores declararon no tener conflicto de intereses

Resultados: Se observa que los niños que recibieron sulfato ferroso tuvieron altos niveles de hemoglobina ($p < 0.01$), comparado a los niños que recibieron complejo de hierro polimaltosado ($p > 0.05$). El incremento en la Hemoglobina fue 98.1% con sulfato ferroso y 71.7% con complejo de hierro polimaltosado. % .

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más comunes con sulfato ferroso que con CHP. Sin embargo, en conjunto hubo mayores reclamos en el grupo con CHP que con el grupo de SF.

Los autores concluyeron que sulfato ferroso tiene una mejor respuesta clínica y menos efectos adversos significativos durante el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños

THERAPEUTIC EFFICACY OF FERROUS SULFATE

TABLE I THERAPEUTIC EFFICACY OF IRON POLYMALTOSE COMPLEX (IPC) AND FERROUS SULFATE (FS)

Therapeutic efficacy	Group A IPC (<i>n</i> =53)	Group B FS (<i>n</i> =53)
Hb at enrolment (g/dL)	8.46±0.73	8.53±0.84
Hb at followup (g/dL)	8.67±0.73	9.44±0.67
<i>P</i> value	>0.05	<0.01
Residual complaints [(<i>n</i> (%)]	16 (30.8%)	2 (3.8%)
Side effect [(<i>n</i> (%)]	4 (7.6%)	9 (17.0%)
Increase in Hb [(<i>n</i> (%)]	38 (71.7%)	52 (98.1%)

Hb: Hemoglobin.

²⁵ Bopche A. et al. Ferrous Sulfate Versus Iron Polymaltose Complex for Treatment of Iron Deficiency Anemia in Children. Indian Pediatrics volumen 46, oct 17, 2009.



Del Aguila C y Núñez O (2005)²⁶, realizaron un estudio experimental controlado doble ciego con el objetivo de evaluar la tolerabilidad y el cumplimiento del tratamiento para anemia ferropénica entre polimaltosado férrico y sulfato ferroso así como su eficacia en niños con edades comprendidas entre 6 meses a dos años de edad. Para el estudio se reclutó 100 niños de ambos sexos con diagnóstico de anemia ferropénica (hemoglobina entre 8 y 11 g/dl y ferritina sérica disminuida), con edades entre 6 meses y 2 años de edad y que tuvieran un estado pondero estatural comprendido entre los percentiles 10 y 90 según las tablas del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los Estados Unidos-NCHS, en el estudio no se incluyeron niños que tuvieran historia de intolerancia a las sales de hierro, antecedente de anemia crónica resistente al tratamiento o consumo de sales ferrosas en las últimas 4 semanas previas al estudio. Tampoco se incluyeron pacientes con patologías agudas o crónicas que pudieran modificar los valores hemáticos, como parasitosis intestinal, discrasias sanguíneas, patología hepática o renal, enfermedades gastrointestinales inflamatorias o ulcerosas en los últimos 3 meses antes de iniciar el tratamiento, endocrinopatías, alergias o enfermedades calificadas por el médico como importantes en las últimas 4 semanas antes de entrar al estudio.

La población estudiada fue dividida en dos grupos. Grupo A conformado por 50 niños manejados con CHP y el grupo B constituido por 50 niños que recibieron sulfato ferroso. La dosis utilizada fue 5mg/kg/día para administrar en una toma diaria en las primeras horas de la mañana.

Los pacientes de ambos grupos recibieron los tratamientos durante 12 semanas y fueron seguidos con parámetros hematológicos en la semana 3, 7 y 12.

Los resultados del estudio indican que de los 100 pacientes incluidos inicialmente en el estudio fueron retirados un total de 11 niños, 5 en el grupo A y 6 en el grupo B, las causas de retiro fueron: aparición de cuadros febriles secundarios a enfermedades infecciosas distintas al resfriado común, con un periodo de duración mayor a 7 días, en dos niños del grupo A y dos del grupo B; la inasistencia a dos citas durante el estudio, en tres pacientes del grupo A y uno del grupo B; el deseo expreso de sus madres de no continuar en el estudio en tres pacientes del grupo B y la presentación de una dermatitis en un paciente del grupo B.

Al final del estudio se evaluaron a 89 pacientes distribuidos en 45 niños en el grupo A y 44 en el grupo B.

Cuadro 2. Niveles de transferrina.

Producto	(n)	Basal	3 semanas	7 semanas	12 semanas
A	45	215.73 ± 30.48	214.88 ± 49.35	217.71 ± 24.18	216.38 ± 22.34*
B	44	218.29 ± 19.78	219.59 ± 31.49	218.39 ± 23.39	219.56 ± 12.37*

*p>0.05

²⁶ Del Aguila C. Nuñez O. Estudio controlado de polimaltosado ferrico (maltofer) vs sulfato ferroso (fernisol) en el tratamiento de anemia ferropénica en niños de 6 meses a 2 años. Revista del AWGLA. 2005

Cuadro 3. Valores hematológicos al inicio y al final del tratamiento.

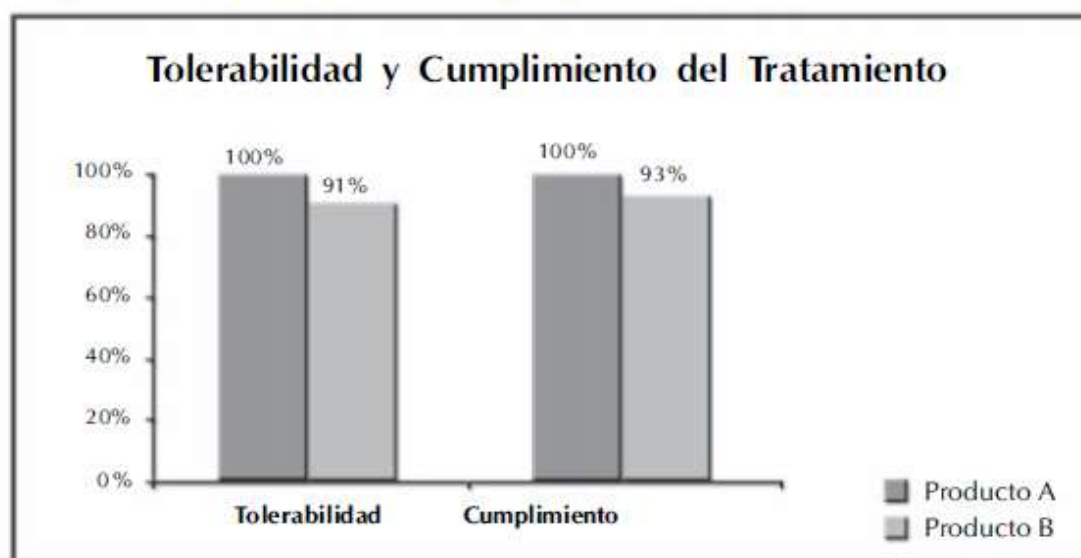
	Inicio		Final	
	A	B	A	B
Hb (g/dL)*	10.13±0.89	10.16±0.65	11.89±0.58	10.69±0.75
VCM (fL)*	64.13± 10.80	63.12±11.89	78.68±12.67	69.21±8.76
Hierro sérico*(µg/dL)	25.28±9.67	24.91±8.69	45.34± 12.38	35.34±10.78
Transferrina (mg/dL)	215.73±30.48	218.29±19.78	216.38±22.34	219.56±12.37
%Saturación de Transferrina	10.80±3.2	10.2±4.12	15.33±3.45	16.01±2.41
Ferritina(µg/L)*	18.73 ± 3.32	18.29± 2.78	46.38± 3.34	36.56± 6.37

*p<0.05

Cuadro 4. Efectos secundarios encontrados según el medicamento recibido

Efectos secundarios	Producto A		Producto B	
	n	%	n	%
Estreñimiento	18	40	27	61
Tinción de dientes	2	4	14	32
Erupción piel	1	2	1	2

Tolerabilidad y Cumplimiento del tratamiento



Producto A: Maltofer®

Producto B: Feinsol

El estudio no menciona a que centro pertenecen los pacientes, y en qué periodo de tiempo fueron reclutados, ¿Por qué 100 pacientes?

No se indica los criterios de distribución de los grupos ¿fue aleatorizado?

El estudio señala que ni los médicos ni el familiar tenían conocimiento de la identidad de cada uno de los frascos. (Cegamiento)

No se informa conflicto de intereses.

Donato H et al. (2007)²⁷, realizaron un estudio prospectivo aleatorizado con el objetivo de comparar la eficacia y tolerabilidad del hidróxido férrico polimaltosado y sulfato ferroso en una población pediátrica.

Los pacientes fueron estratificados por grupos etarios (6-12, 13-24 y 25-48 meses) y aleatorizados para recibir tratamiento de 5mg/kg/día de hierro elemental, la duración mínima del tratamiento se estableció en 90 días.

El estudio fue diseñado para incorporar 50 pacientes por grupo.

Los resultados del estudio indican que entre julio del 2005 y diciembre del 2006 se incluyeron en protocolo un total de 59 pacientes (23 en el grupo de polimaltosado férrico y 36 en el grupo de sulfato ferroso) que luego de un segundo corte para análisis de datos fue detenido.

Los autores señalan que en una primera evaluación estadística, realizada cuando se llevaban incorporados 27 pacientes, había mostrado que el grupo de sulfato ferroso alcanzaba valores significativamente mayores que el grupo de polimaltosado férrico para todas las variables en el estudio.

En un segundo análisis estadístico, con 59 niños ingresados, los resultados mostraron una tendencia irreversible a alcanzar respuestas más rápidas y más completas en los pacientes ingresados al grupo de sulfato ferroso, lo que se decidió dar por terminado el estudio. Así mismo los autores señalan que a pesar del desbalance que se produjo por la interrupción del estudio en la cantidad de casos ingresados en cada grupo, ambas poblaciones fueron totalmente comparables.

TABLA 1. Datos al ingreso

	Grupo HFBM	Grupo SF	p
n	23	36	
Edad (meses)	25,3 (6-48)	28,3 (11-48)	0,518
Sexo masculino (n)	13	23	0,770
Hemoglobina (g/dl)	10,2 (8,7-11,0)	9,9 (7,0-11,0)	0,718
Hematócrito (%)	33,3 (28-36)	32,0 (24-36)	0,209
VCM (fl)	69,6 (60,0-84,0)	68,3 (51,4-82,4)	0,690
Ferremia (µg/dl)	34,6 (15-57)	34,3 (13-55)	0,981
ST (%)	9,1 (3,7-14,3)	8,0 (1,7-14,0)	0,191
FS (ng/ml)	16,0 (1,5-61,3)	24,2 (1,9-84,7)	0,568

VCM: volumen corpuscular medio; ST: porcentaje de saturación de transferrina; FS: ferritina sérica.

Los incrementos de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, porcentaje de saturación de transferrina y ferritina sérica fueron significativamente mayores en el grupo de sulfato ferroso que en el polimaltosado férrico.

²⁷ Donato H. et al. Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch Argent PEDIATR 2007; 105(6):491-497.



TABLA 2. Incrementos alcanzados a partir del valor inicial para todas las variables evaluadas

Determinación	Período	Grupo HFBM	Grupo SF	p
Hemoglobina (g/dl)	Días 0-30	0,6	2,1	0,001
	Días 0-90	1,3	2,6	0,050
Hematócrito (%)	Días 0-30	1,6	5,6	0,003
	Días 0-90	2,4	6,2	0,028
VCM (fl)	Días 0-30	0,1	4,3	0,045
	Días 0-90	0,7	5,0	0,101
Ferremia (µg/dl)	Días 0-30	10,8	51,6	0,005
	Días 0-90	2,2	16,5	0,002
ST (%)	Días 0-90	6,7	29,4	0,018

VCM: volumen corpuscular medio; ST: saturación de transferrina;
FS: ferritina sérica.

Los autores concluyen indicando que ambos preparados produjeron incrementos de las variables evaluadas, pero el tratamiento con sulfato ferroso sigue siendo de elección sobre el polimaltosado férrico debido a que:

- Produce incrementos más precoces y de mayor intensidad que el polimaltosado férrico para todos los parámetros estudiados.
- Permite la normalización de valores en mayor cantidad de pacientes.
- Presenta similar tolerabilidad digestiva y grado de adhesión al tratamiento que el polimaltosado férrico.

También indican que el polimaltosado férrico debe quedar limitado a aquellos casos en los cuales no se pueda administrar sulfato ferroso por distintas razones.

El estudio presenta las siguientes limitaciones en cuanto a la calidad:

El estudio no es ciego

No indica de qué manera fueron randomizado los pacientes

Barbolla JF et al. (2000) Realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la seguridad y la eficacia del sulfato ferroso (SF) y del complejo polimaltosado férrico (CPF) en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños lactantes. La evaluación inicial incluyó la cuenta de células sanguíneas, reticulocitos, hierro plasmático, ferritina, capacidad de fijación del hierro y saturación de la transferrina. Treinta niños fueron asignados, de manera aleatoria para recibir 15 de ellos SF en gotas a la dosis de 3 mg/kg de peso, tres veces al día, entre los alimentos y 15 recibieron CPF a la misma dosis, también tres veces al día, con los alimentos.

Resultados: La diferencia entre los grupos de SF y CHP no fue estadísticamente significativa en los valores de hemoglobina, hematocrito y en la concentración media de hemoglobina (CMH) al día 10, 30 y 60.

No se informó que hubiese habido algún evento adverso (EA) en ninguno de los dos grupos.



Cuadro 2. Incremento/decremento de los parámetros primarios en diferentes tiempos y su significancia.

	Basal al día 10°			Día 10° al día 30°			Día 30° al día 60°		
	CPF	SF	p	CPF	SF	p	CPF	SF	p
Hemoglobina mg/dL	1.06	0.98	0.764	1.11	1.41	0.087	1.34	1.24	0.745
Hematócrito %	2.79	2.71	0.983	2.79	3.36	0.317	3.00	2.36	0.399
CMH pg	0.71	0.50	0.590	0.83	0.93	0.667	1.09	1.43	0.203
Reticulocitos %	1.14	2.20	0.001	-0.23	-1.06	0.019	-1.12	-1.23	0.832

CPF: Complejo polimaltosado férrico (III).

SF: Sulfato ferroso (II).

CMH: Concentración media de hemoglobina.

Los autores concluyeron que el CPF es tan efectivo como el SF en la corrección de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes.

El estudio presenta las siguientes limitaciones en cuanto a la calidad:

El estudio no es ciego

No indica de qué manera fueron randomizados los pacientes y finalmente el tamaño de la muestra de 30 pacientes.

No se reporta la declaración de conflicto de intereses.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

UpToDate²⁸ con respecto a los efectos secundarios señala que los suplementos de hierro a dosis de 3 mg/kg de hierro elemental una o dos veces al día (dosis diaria máxima total, 150 mg de hierro elemental) y fórmulas de hierro fortificado raras veces pueden causar síntomas gastrointestinales, como se demostró en ensayos placebo-controlados. Raras veces son necesarias dosis mayores y pueden producir algún grado de intolerancia.

Las preparaciones líquidas de hierro ocasionalmente causan manchas grises de los dientes o encías. Estos efectos son temporales y pueden evitarse o reducirse al mínimo mediante el cepillado de los dientes del niño y/o enjuagando la boca con agua después de la administración de las gotas.

El hierro parece tener efectos mixtos sobre la función inmune y la susceptibilidad a la infección. No hay evidencia de que la suplementación de hierro aumente el riesgo de infección, con la posible excepción de las poblaciones especiales en los que la malaria es endémica si se inicia durante las estaciones de alta transmisión.

MEXICO (2010)²⁹. El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC de México, en su Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en niños y Adultos señala:

- Hay múltiples variables que pueden aumentar o disminuir la absorción de hierro. Las diferencias en absorción se deben comúnmente a los requerimientos de acidez del duodeno y parte superior del yeyuno para la solubilidad del hierro, el microambiente alcalino reduce su absorción.
- La absorción de hierro disminuye cuando se ingieren bloqueadores H₂, tetraciclinas, leche, bebidas carbonatadas que contienen fosfatos y multivitamínicos con sales de calcio, fósforo o magnesio.

²⁸ Mahoney, DH. Iron deficiency in infants and young children: Treatment. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Julio 2016] [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

²⁹ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. México 2010



- Idealmente los pacientes no deben tomar suplementos de hierro dentro de las dos primeras horas de haber ingerido alimentos o antiácidos. Se sugiere tomarlo de 15 a 30 minutos antes de los alimentos y no acompañarlo de lácteos.
- El tiempo de prescripción de hierro es variable: una vez obtenido el valor normal de hemoglobina y hematocrito debe continuarse con su administración, a igual dosis, durante un tiempo similar al que fue necesario para alcanzar la normalización de la hemoglobina.
- La terapia con hierro parenteral sólo debe considerarse cuando ocurra intolerancia al tratamiento oral con hierro o en los casos de falla el tratamiento por esta vía.

CADTH (2016).³⁰ La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud-CADTH, en su informe de respuesta rápida sobre las manchas de dientes por productos de hierro oral líquido o solubles en agua, para realizar este informe los investigadores buscaron información en las bases de datos de PubMed, The Cochrane Library, Centro de Revisiones de la Universidad de York, agencias internacionales de tecnologías sanitarias, así como búsqueda enfocada en internet.

Del resultado de esta búsqueda de información no encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados o estudios no aleatorizados sobre la aparición de manchas en los dientes, en pacientes que tomaban sulfato ferroso líquido, o un complejo líquido o polisacáridos de hierro solubles en agua.

Los autores concluyen indicando que no se identificó literatura relacionado a la aparición de manchas en los pacientes, en pacientes que tomaban sulfato ferroso líquido o complejo líquido o polisacáridos de hierro soluble en agua, por lo tanto no hay resumen que puede ser proporcionada.

Donato H et al. (2007)³¹, en su estudio prospectivo aleatorizado con el objetivo de comparar la eficacia y tolerabilidad del hidróxido férrico polimaltosado y sulfato ferroso en una población pediátrica, indican que la tolerancia a la administración de hierro fue similar en ambos grupos. Sólo un paciente en el grupo de sulfato ferroso tuvo que suspender el tratamiento por intolerancia digestiva; en los demás niños de ambos grupos la tolerancia se estimó como buena a regular.

Tampoco se observaron diferencias en las cantidades de pacientes que debieron ser eliminados del estudio por fracaso terapéutico, solo un paciente en el grupo de polimaltosado férrico debió suspender el tratamiento, por haber presentado una caída de hemoglobina mayor de 1 g/dl al día 30.

VIGIACCESS³²

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que hasta 01/082016 se registró 46306 sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs)³³ con preparaciones de hierro en general.

Distribución de las Notificaciones de RAM clasificados por sistemas y órganos:

³⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH, Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Title: Liquid and Water Soluble Oral Iron Products: Tooth Staining. 20 June 2016h Sta

³¹ Donato H. et al. Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch Argent PEdiatr 2007; 105(6):491-497.

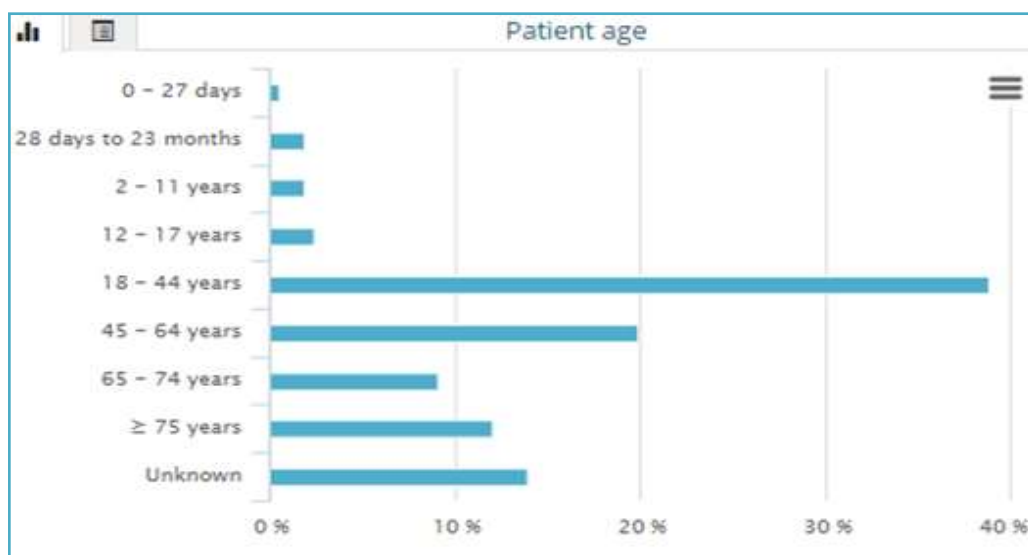
³² WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

³³ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

Reaction (WHO-ART)	Count	Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders	7 075	31
SOC: Skin and appendages disorders	6 345	27.8
SOC: Body as a whole - general disorders	6 028	26.4
SOC: Neurological disorders	4 131	18.1
SOC: Cardiovascular disorders	3 940	17.2
SOC: Respiratory disorders	3 716	16.3
SOC: Immune disorders and infections	3 405	14.9
SOC: Musculoskeletal disorders	2 261	9.9
SOC: Secondary terms - events	2 127	9.3
SOC: Vascular, bleeding and clotting disorders	1 633	7.1
SOC: Psychiatric disorders	1 431	6.3
SOC: Application site disorders	1 044	4.6
SOC: Blood disorders	735	3.2
SOC: Metabolic and nutritional disorders	491	2.1
SOC: Urinary tract disorders	465	2
SOC: Liver and biliary disorders	353	1.5
SOC: Vision disorders	317	1.4
SOC: Hearing, vestibular and special senses disorders	252	1.1
SOC: Reproductive disorders	218	1
SOC: Neonatal and infancy disorders	104	0.5
SOC: Congenital disorders	106	0.5
SOC: Neoplasms	81	0.4
SOC: Endocrine disorders	48	0.2

Tomando en consideración la edad, se observa que el intervalo de edades en los cuales se ha evidenciado más problemas de seguridad está entre 18 a 44 años. Con un mayor porcentaje en mujeres que hombres.

Distribución de las Notificaciones de RAM clasificados por intervalo de edad:



El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia³⁴ informa que desde el año 2006 hasta la fecha se han registrado 286 Reacciones Adversas con Sulfato ferroso,

³⁴ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

clasificados según la gravedad como no serio. Estos datos incluyen población infantil y adultos.

Reacciones adversas registradas con el uso de sulfato ferroso	Nº
2006	1
NÁUSEAS; ABDOMEN, DOLOR	1
2007	4
ABDOMEN, DOLOR	1
DIARREA; GASTRITIS; ABDOMEN, DOLOR	1
HEMORRAGIA GI	1
MELENAS	1
2008	27
ABDOMEN, DOLOR	3
ABDOMEN, DOLOR; DISPEPSIA; FLATULENCIA	1
DIARREA	2
DISPEPSIA; ABDOMEN, DOLOR; VÓMITOS	1
DISPEPSIA; VÓMITOS; NÁUSEAS	1
ERUPCIÓN ERITEMATOSA	1
ERUPCIÓN MACULOPAPULAR; PRURITO	1
ESTREÑIMIENTO	7
ESTREÑIMIENTO; ABDOMEN, DOLOR	1
ESTREÑIMIENTO; DIENTES, CARIES; DIENTES, CAMBIO DE COLOR	1
FIEBRE; ESTREÑIMIENTO	1
FLATULENCIA; ESTREÑIMIENTO	3
NÁUSEAS; ABDOMEN, DOLOR	1
VÓMITOS; DIARREA	1
VÓMITOS; NÁUSEAS; ABDOMEN, DOLOR	2
2009	15
ABDOMEN, DOLOR	1
ABDOMEN, DOLOR; VÓMITOS; HIPERACIDEZ	1
ARDOR EPIGÁSTRICO	2
DIARREA	1
ESTREÑIMIENTO	5
IRRITABILIDAD; DIARREA; NÁUSEAS	1
NÁUSEAS; HIPERACIDEZ; VÓMITOS	1
VÓMITOS; EMPEORAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO; NÁUSEAS	1
VÓMITOS; NÁUSEAS	1
VÓMITOS; NÁUSEAS; ABDOMEN, DOLOR	1
2010	35
ABDOMEN, DOLOR	4
APETITO, PÉRDIDA; VÓMITOS	1
ARDOR EPIGÁSTRICO	1
CEFALEA; NÁUSEAS	1
DERMATITIS	1
DIARREA	1
DIARREA; ESTREÑIMIENTO; VÓMITOS	1
EDEMA SE	1
EPIGÁSTRICO, DOLOR NO RELACIONADO CON ALIMENTO	1
ESTÓMAGO, MALESTAR; NÁUSEAS	1
ESTREÑIMIENTO	17
NÁUSEAS; CEFALEA	1
NÁUSEAS; CEFALEA; VÓMITOS	1

VÓMITOS; DIARREA SANGUINOLENTA; FIEBRE	1
VÓMITOS; NÁUSEAS	2
2011	37
ABDOMEN, DOLOR	2
ABDOMEN, DOLOR; DIARREA	1
ABDOMEN, DOLOR; PIROSIS	1
COLURIA; DIARREA	1
DIARREA	1
DIENTES AMARILLOS; ESTREÑIMIENTO	1
DIENTES AMARILLOS; VÓMITOS	1
ESTREÑIMIENTO	7
ESTREÑIMIENTO; VÓMITOS	3
HIPERACIDEZ; DEBILIDAD; SUEÑOS EXCESIVOS; CANSANCIO; ABDOMEN, DOLOR	1
INTOLERANCIA A LOS ALIMENTOS; ESTREÑIMIENTO	1
IRRITABILIDAD; VÓMITOS	1
NÁUSEAS	7
NÁUSEAS; VÓMITOS	1
PIROSIS	2
VÓMITOS	2
VÓMITOS; ESTREÑIMIENTO	1
VÓMITOS; HIPERACIDEZ; CEFALEA	1
VÓMITOS; NÁUSEAS	2
2012	38
ABDOMEN, DOLOR; NÁUSEAS	1
CEFALEA; ABDOMEN, DOLOR; APETITO, PÉRDIDA	1
DIARREA	1
DISPEPSIA; ABDOMEN, DOLOR	1
DISPEPSIA; ABDOMEN, DOLOR; NÁUSEAS	1
ESTREÑIMIENTO	17
ESTREÑIMIENTO; HECES, CAMBIO DE COLOR; GASTRITIS	1
ESTREÑIMIENTO; NÁUSEAS	1
ESTREÑIMIENTO; VÓMITOS; NÁUSEAS	1
GUSTO, PERVERSIÓN; ANOREXIA	1
HECES, CAMBIO DE COLOR	2
NÁUSEAS	1
NÁUSEAS; ESTREÑIMIENTO; VÓMITOS	1
PIROSIS	1
VÓMITOS	5
VÓMITOS; NÁUSEAS	1
VÓMITOS; NÁUSEAS; ASTENIA; CEFALEA	1
2013	28
ABDOMEN, DOLOR	1
ABDOMEN, DOLOR; ESTREÑIMIENTO	1
ANOREXIA	1
ANOREXIA; DIARREA; VÓMITOS	1
ANOREXIA; NÁUSEAS	1
ANOREXIA; VÓMITOS	1
CEFALEA	1
DISPEPSIA	4
ESTREÑIMIENTO	9
GUSTO, PERVERSIÓN; ESTREÑIMIENTO	2
GUSTO, PERVERSIÓN; NÁUSEAS	1

GUSTO, PERVERSIÓN; VÓMITOS; NÁUSEAS	1
NÁUSEAS; ESTREÑIMIENTO	1
PRURITO	1
VÓMITOS	2
2014	49
ABDOMEN, DOLOR; DIARREA	1
ABDOMEN, DOLOR; SOMNOLENCIA; NÁUSEAS	1
ANOREXIA; VÓMITOS	1
CEFALEA	1
DIARREA	1
DISPEPSIA; CEFALEA; VÓMITOS; NÁUSEAS	1
DISPEPSIA; VÓMITOS	1
ERUPCIÓN	2
ESTREÑIMIENTO	15
ESTREÑIMIENTO; ABDOMEN, DOLOR; NÁUSEAS	1
ESTREÑIMIENTO; HECES, CAMBIO DE COLOR	1
GASTRITIS	1
GUSTO, PERVERSIÓN; NÁUSEAS	1
MAREO; FIEBRE; VÓMITOS; NÁUSEAS	1
MAREO; VÓMITOS; CEFALEA	1
NÁUSEAS	6
TOS; NÁUSEAS	1
VÓMITOS	7
VÓMITOS; ANOREXIA; DIARREA	1
VÓMITOS; ESTREÑIMIENTO	3
VÓMITOS; NÁUSEAS; ANOREXIA	1
2015	30
ANEMIA	1
ANOREXIA; ANEMIA	1
ANOREXIA; VÓMITOS	1
CEFALEA; DIARREA; ANOREXIA; ESCALOFRÍOS	1
ESTREÑIMIENTO	10
ESTREÑIMIENTO; ERUCTOS	1
GASTRITIS; ABDOMEN, DOLOR	1
GASTRITIS; HECES, CAMBIO DE COLOR; HALITOSIS	1
NÁUSEAS	4
NÁUSEAS; HECES, CAMBIO DE COLOR	1
NÁUSEAS; VÓMITOS	7
PRURITO; ABDOMEN, DOLOR	1
2016	22
DIARREA; ABDOMEN, DOLOR	1
ESTREÑIMIENTO	12
ESTREÑIMIENTO; NÁUSEAS	1
ESTREÑIMIENTO; ÚLCERA PÉPTICA	1
ESTREÑIMIENTO; VÓMITOS	1
FLATULENCIA; ABDOMEN, DOLOR; ANOREXIA; NÁUSEAS; EXPOSICIÓN AL FÁRMACO DURANTE EL EMBARAZO	1
NÁUSEAS	1
VÓMITOS	3
VÓMITOS; EXPOSICIÓN AL FÁRMACO DURANTE EL EMBARAZO	1
Total general	286

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN COSTOS

Se realiza el análisis de costos considerando la dosificación establecida en la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niñas, niños y adolescentes en establecimientos de salud del primer nivel de atención (esquema de tratamiento con hierro para niñas y niños de 6 a 35 meses con anemia de grado leve y moderado en caso de no disponer con multimicronutrientes)³⁵ Los precios de cada producto fueron obtenidos de la información de precios publicados al Seguro Integral de Salud (SIS) en base a las DISAS y DRESAS a enero 2016, salvo la del complejo de Hierro Polimaltosa en jarabe que se obtuvo del Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID.

Costo del tratamiento por paciente

Medicamento gotas	Dosis* (mg)tratamiento	Equivalencia a dosis máxima	N° frascos (3 meses)	Costo/Unidad S/.	Costo tratamiento S/.
HIERRO POLIMALTOSA 50 mg/mL20mLSOLUCION	3mg fe elemental/kg/día	19 gotas	5	30.58 ³⁶	152.90
HIERRO POLIMALTOSA 50mg/mL30mLSOLUCION	3mg fe elemental/kg/día	19 gotas	3	26.25 ³⁷	78.75
FERROSO SULFATO 25 mg de Fe/mL30mLSOLUCION	3mg fe elemental/kg/día	39 gotas	6	9.50 ³⁸	57.00

* La dosis máxima tolerable de hierro es 40mg/Fe elemental

Medicamento Jarabe	Dosis* (mg)tratamiento	Equivalencia a dosis máxima	N° frascos (3 meses)	Costo/Unidad S/.	Costo tratamiento S/.
HIERRO POLIMALTOSA 50mg/5ml 150ml JARABE	3mg fe elemental/kg/día	4 ml	3	25.00 ³⁹	75.00
FERROSO SULFATO 15 mg de Fe/5mL120mLJARABE	3mg fe elemental/kg/día	12.5 ml	10	2.88 ⁴⁰	28.80
FERROSO SULFATO 15 mg de Fe/5mL180mLJARABE	3mg fe elemental/kg/día	12.5 ml	6	1.20 ⁴¹	7.2
FERROSO SULFATO 15 mg de Fe/5mL200mLJARABE	3mg fe elemental/kg/día	12.5 ml	5	5.38 ⁴²	26.90

* La dosis máxima tolerable de hierro es 40mg/Fe elemental

³⁵ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 028-2015/MINSA. Que aprueba la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niñas, Niños y Adolescentes en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención.

³⁶ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitidos al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a enero del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en:

³⁷ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a enero del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en:

³⁸ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a enero del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en:

³⁹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

⁴⁰ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a enero del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en:

⁴¹ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a enero del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en:

⁴² MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a enero del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en:

Se realiza el análisis de costos en una población de niños menores de 36 meses tomando como referencia la información proporcionada por ESNANS sobre la población posible de coberturar para el año 2017 (60% de la población INEI x 43.5%).

Se observa que con el uso del Hierro Polimaltosa se gastaría 14, 267,043 más con la presentación de 30mL y 3, 235,748 más con la presentación de 20mL, comparado a sulfato ferroso

Medicamento	Costo tratamiento S/	Población INEI ⁴³	Población posible de coberturar ⁴⁴	Costo total	Diferencia de costos entre el CHP y SF
HIERRO (COMO POLIMALTOSA) 50mg/mL 20mLSOLUCION	152.90	570,000	148,770	22,746,933	+ 14,267,043
HIERRO (COMO POLIMALTOSA) 50mg/mL 30mLSOLUCION	78.75	570,000	148,770	11,715,638	+ 3.235,748
FERROSO SULFATO 25 mg de Fe/mL30mLSOLUCION	57.00	570,000	148,770	8,479,890	

Se observa que con el uso del Hierro Polimaltosa en jarabe se gastaría entre 13, 957,436 y 20, 482,990 más, comparado a sulfato ferroso

Medicamento	Costo tratamiento S/.	Población INEI ⁴⁵	Población posible de coberturar ⁴⁶	Costo total	Diferencia de costos entre el CHP y SF
HIERRO (COMO POLIMALTOSA) 50mg/5ml 150ml JARABE	75.00	1,157,505	302,109	22,658,175	+ 13,957,436
FERROSO SULFATO 15 mg de Fe/5mL120mLJARABE	28.80	1,157,505	302,109	8,700,739	+ 20,482,990
FERROSO SULFATO 15 mg de Fe/5mL180mLJARABE	7.2	1,157,505	302,109	2,175,185	+ 14,531,443
FERROSO SULFATO 15 mg de Fe/5mL200mLJARABE	26.90	1,157,505	302,109	8,126,732	

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

Hierro Polimaltosa no se encuentra registrado en las Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia, como la Food and Drug Administration (FDA)⁴⁷ de los Estados Unidos, la European Medicine Agency (EMA)⁴⁸ de la Unión Europea y la Agencia Española de Medicamentos de España (AGEMED)⁴⁹.

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos para niños⁵⁰ En la 5ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

⁴³ Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable

⁴⁴ Memorándum N° 2236-2016-DGIESP/MINSA (adjunta informe técnico de la ESNANS). 05.08.2016

⁴⁵ Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable

⁴⁶ Memorándum N° 2236-2016-DGIESP/MINSA (adjunta informe técnico de la ESNANS). 05.08.2016

⁴⁷ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴⁸ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Agosto 2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

⁴⁹ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁵⁰ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for children [Internet]. 5th. April 2015.



para niños, no se encuentra incluido el Hierro Polimaltosa, pero si la sal ferrosa equivalente a 25mg de hierro (como sulfato)/mL.

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**⁵¹ no se encuentra incluido el Hierro Polimaltosa, pero si el sulfato ferroso.

X. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento hierro (como polimaltosa), el Equipo Técnico concluye que existe evidencia científica con resultados controversiales que el hierro polimaltosa tenga una mejor respuesta clínica y menores eventos adversos que el sulfato ferroso para la prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de 36 meses. Sin embargo, ante la magnitud del índice de anemia que el promedio nacional se encuentra en 43.5% en el país manteniéndose en los últimos 3 años y debido a que en limitados estudios argumentan que favorece a la adherencia con respecto al sulfato ferroso, se acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis, al PNUME como una alternativa en pacientes que presentan intolerancia con el uso de sulfato ferroso con las siguientes condiciones:

- Realizar el seguimiento de los productos que contienen hierro considerados en el PNUME a fin de evitar riesgos de vencimiento.
- Se solicitará al Instituto Nacional de Salud una Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETES).
- La Estrategia Sanitaria de Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable realizará el seguimiento de los pacientes tratados con hierro polimaltosa.
- El uso del hierro polimaltosa deberá ir acompañado de otras estrategias de intervenciones en salud pública.

⁵¹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Agosto 2016