



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 05-2018

Hierro Polimaltosa de 100 mg + Ácido Fólico: 350 a 500ug CDF

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN
GESTANTES

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-
PNUME)

Lima, septiembre de 2018

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Unidad funcional de uso racional de medicamentos - UFURM



Directorio:

Enma Córdova Espinoza
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Yvonne Llatas Gonzales
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Rafael Lévano Iázaro
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico:

Hilda Mantilla Ponte
Iván Solís Ricra
Juana Gomez Morales
Nelly Mejia Acosta
Rosalba Maekawa Ykehara

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 05-2018 Hierro Polimaltosa de 100 mg + Ácido Fólico: 350 a 500ug CDF, tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en gestantes; Lima, septiembre de 2018.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe



TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	6
VII. TRATAMIENTO	9
a. SUMARIOS	9
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)	12
c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O NORMAS TÉCNICAS (NACIONALES)	17
d. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	18
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	19
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	19
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS	19
a. CONSUMOS	19
b. COSTOS	20
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	20
a. AGENCIAS REGULADORAS (Indicaciones)	20
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS	21
XII. CONCLUSIONES	21



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, en relación a la utilización del medicamento Hierro (Polimaltosa) de 100 mg + Ácido Fólico: 350 a 500ug tableta en combinación a dosis fija (CDF), no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en gestantes.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Hierro (Polimaltosa) de 100 mg + Ácido Fólico: 350 a 500ug CDF
Indicación específica:	Tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en gestantes
Institución que lo solicita:	DGIESP/MINSA
Número de casos anuales:	78 015 casos anuales

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Hierro Polimaltosa de 100 mg + Ácido Fólico: 350 a 500ug CDF
Formulación propuesta	Tableta recubierta Comprimido recubierto Tableta masticable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Cuenta con 04 registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	Hierro (como sacarato) 20mg Fe/mL Iny 5mL Hierro (como sulfato) 15mg Fe/5mL Liq Oral Hierro (como sulfato) 60mg Fe Tab Hierro (como sulfato) 25mg Fe/mL Liq Oral gotas Hierro (como sulfato) + ácido fólico 60mg Fe + 400 mcg Tab

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes embarazadas con diagnóstico de anemia, ¿el tratamiento con hierro polimaltosa + ácido fólico (combinación a dosis fija) es más efectivo y seguro que el tratamiento con sulfato ferroso?

P	Pacientes embarazadas con diagnóstico de anemia
I	Hierro polimaltosa + ácido fólico (combinación a dosis fija) vía oral tableta
C	Sulfato ferroso vía oral tableta

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Agosto 2018
² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Agosto 2018.



O	Eficacia Seguridad Costos
----------	---------------------------------

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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 Haynes³ 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 Reguladoras 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.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta agosto del 2018.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



PUBMED	<p>Árbol de búsqueda ((Pregnant OR Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation OR Gravidity OR Gravida OR Gravidities OR Pregn OR Schwangerschaft) OR ("Pregnancy"[Mesh] OR "Gravidity"[Mesh]) OR "Pregnant Women"[Mesh])) AND ((Anemia OR Anaemia OR "Anemia"[Mesh]) AND ((Teferrol OR "Ferric hydroxide polymaltose" OR "Ferric polymaltose" OR Ferripolysomaltose OR "Ferrum hausmann" OR Intrafer OR "Iron(III) hydroxide dextrin" OR "iron hydroxide polymaltose" OR "Iron polymaltose complex" OR Noripurum OR "iron polymaltose") OR "teferrol" [Supplementary Concept]) AND (("Folic Acid" OR "Vitamin M" OR "Vitamin B9" OR "Vitamin Bc" OR "Pteroylglutamic Acid" OR Folvite OR Folacin OR Folate OR "N Pteroyl L glutamic acid" OR "PteGlu" OR "pga" OR "Pteroylmonoglutamic Acid") OR "Folic Acid"[Mesh]) AND (("ferrous sulfate" OR Hemobion OR Plastufer OR "Slow Fe" OR Hemofer OR Vitaferro OR Aktiferrin OR Biofer OR Ceferro OR Conferon OR Eisendragees OR Eisensulfat OR Feospan OR "Fer Gen Sol" OR "Fer in Sol" OR Feratab OR Ferodan OR "Ferro Gradumet" OR Kendural OR Ferrograd OR Ferrogradumet OR "Fero Gradumet" OR Ferrogamma OR FERROinfant OR "iron(II) sulfate heptahydrate" OR Haemoprotect OR HämatoPan OR "Mol Iron") OR "ferrous sulfate" [Supplementary Concept])</p> <p>Fecha de búsqueda La búsqueda se limitó a estudios publicados hasta agosto 2018</p> <p>Resultados No se encontraron meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos controlados aleatorizados, que respondan la pregunta clínica en el periodo de búsqueda.</p>
---------------	---

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

La anemia se caracteriza por la falta de glóbulos rojos sanos, afecta a 32 millones de mujeres embarazadas en el mundo. Esta deficiencia alcanza a la mitad de las mujeres embarazadas en los países de nivel socio económico media o baja. La anemia en el embarazo es uno de los problemas médicos más comunes que padecen las mujeres independientemente del nivel socio económico de los países.⁴

La definición de la anemia es diferente en las mujeres embarazadas en comparación de las mujeres no embarazadas, y el límite inferior de la concentración de hemoglobina puede variar en las diferentes poblaciones. La Organización Mundial de la Salud y el Colegio Estadounidense de obstetras y Ginecólogos definen la anemia en el embarazo de la siguiente manera⁵:

- **Primer Trimestre:** hemoglobina <11g/dL (aproximadamente equivalente a un hematocrito <33 %)
- **Segundo trimestre:** Hemoglobina <10.5g/dL (hematocrito aproximado <31 o 32 %)
- **Tercer trimestre:** nivel de hemoglobina <11g/dL (hematocrito aproximado <33 %)

Se estima que más de 40% de las embarazadas del mundo sufren anemia. Al menos la mitad de esta carga de anemia se atribuye en principio a la carencia de hierro. Las embarazadas deben consumir cantidades extra de hierro y ácido fólico para satisfacer sus propias necesidades y además las del feto en crecimiento. La deficiencia de hierro y de ácido

⁴ Hospital Ramón y Cajal, CIBERESP. El riesgo de mortalidad materna se duplica en mujeres embarazadas con anemia. Madrid abril del 2018. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/pdf_noticias/pdf_2018/NdP_anemiaEmbarazadas_ESP030418.pdf

⁵ Auerbach M, Landy H, UpToDate@ Anemia in pregnancy. [En línea]. Fecha de actualización: mayo 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



fólico durante en el embarazo puede afectar negativamente a la salud de la madre, a la gestación y al desarrollo del feto.⁶

El Ministerio de Salud a través de la Dirección de Salud Sexual y Reproductiva⁷ señala:

- El Perú cuenta con el Sistema de Información del Estado Nutricional, implementado desde el año 2003 por el Instituto Nacional de Salud a través del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición.
- En este sistema se reporta y analiza información del estado nutricional de gestantes que acuden a todos los establecimientos de salud públicos del país. Según este sistema, la proporción de anemia en gestantes en el Perú se ha mantenido relativamente estable en un periodo de diez años, mostrándose una variación de 2.1 puntos porcentuales desde el año 2006 con una prevalencia de 25.8% a 23.7% en el 2016.
- Con la última prevalencia de anemia en gestantes reportada durante el año 2016 (23.7%), el país continúa dentro de la clasificación de problema de salud pública de grado moderada (20.0 a 39.9%), según los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Al analizar la caracterización de la anemia en el embarazo en el Perú durante el 2016, observamos que un 23.7% de gestantes presentaron algún grado de anemia. De este porcentaje el 16.2% corresponde a anemia de grado leve (hemoglobina entre 10.0 a 10.9 g/dl), el 7.3% corresponde a anemia de grado moderado (hemoglobina entre 9.9 a 7.0 g/dl), y el 0.2% corresponde a anemia de grado severo (valores de hemoglobina <7 g/dl).

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

HIERRO POLIMALTOSA

FARMACOLOGÍA

Los comprimidos contienen complejo de hierro (III)-hidróxido-polimaltosa, equivalente a 100 mg de hierro (III).

a. FARMACODINAMIA

Los núcleos polinucleares de hierro (III)-hidróxido están rodeados superficialmente por un número de moléculas de polimaltosa unidas por enlaces no covalentes, lo que da como resultado una masa molecular global del complejo de más de 50 kD, tan grande, que la difusión a través de las membranas mucosas es más de 40 veces menor la de las unidades de hexaacuo-hierro (II). El complejo es estable y no libera hierro iónico en condiciones fisiológicas. El hierro de los núcleos polinucleares está unido en una estructura similar a la que forma la ferritina de forma natural. Dada su similitud solo se absorbe el hierro (III) del complejo mediante absorción activa. Mediante el intercambio competitivo de ligandos, cualquier proteína de unión al hierro que se encuentre en el líquido gastrointestinal y en la superficie del epitelio captará el hierro (III). El hierro absorbido se almacena principalmente en el hígado, donde se une a la ferritina. Posteriormente, en la médula ósea, se incorpora a la hemoglobina. El complejo hierro (III)-hidróxido-polimaltosa no posee propiedades prooxidativas como las de las sales de hierro (II). La susceptibilidad a la oxidación de la

⁶ Organización Mundial de la Salud. Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA). Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo. [En línea]. Fecha de actualización: Febrero 2018 [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible: http://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/es/

⁷ Memorando N°3139-2018-DGIESP/MINSA



lipoproteína como la lipoproteína de muy baja densidad y lipoproteína de baja densidad se ve reducida.⁸

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 hierro polimaltosa⁹. En el 2003, Mehta publicó un informe de 27 pacientes con anemia por deficiencia de hierro que no respondieron al hierro polimaltosa 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. Datos similares se obtuvieron por Ruiz-Argüelles et al quién mostró que entre 240 pacientes diagnosticados con anemia por deficiencia de hierro y tratados con hierro polimaltosa oral, 75 (31%) no respondieron al tratamiento con hierro polimaltosa. Los niveles de hemoglobina promedio cuando los pacientes fueron referidos para el estudio después de recibir hierro polimaltosa 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, comparó la eficacia y tolerabilidad de preparaciones de hierro polimaltosa (200mg Fe elemental/día) con sulfato ferroso (180mg Fe elemental/día). Ambos fueron administrados a 126 pacientes adultos durante 9 semanas. Sulfato ferroso dio como resultado un aumento significativamente mayor en los niveles de hemoglobina en comparación a hierro polimaltosa a las 3 y 6 semanas. En la semana 9 la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.^{10,11} 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 hierro polimaltosa y sulfato ferroso en 126 pacientes, se notificaron eventos adversos en 12 pacientes (22%) tratados con hierro polimaltosa y 14 (25%) en pacientes con sulfato ferroso. La mayoría de los eventos fueron de naturaleza gastrointestinal: se informó estreñimiento en 18% de los pacientes en el grupo de hierro polimaltosa frente 11% con sulfato ferroso y dolor abdominal en 10% con hierro polimaltosa frente a 18% con sulfato ferroso.¹¹

⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). complejo hierro(III)-hidróxido-polimaltosa (Ferofix) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ Nagpal J, Choudhury P. Iron Formulations in Pediatric Practice. Indian Pediatrics 2004; 41: 807-815

**b. FARMACOCINÉTICA¹²**

Los estudios han mostrado que la absorción del hierro, medido en forma de hemoglobina en los eritrocitos, es inversamente proporcional a la dosis administrada (cuanto mayor es la dosis, menor es la absorción). Existe una relación estadísticamente negativa entre el grado de ferropenia y la cantidad de hierro absorbido (cuanto mayor es la ferropenia, mejor es la absorción). La mayor absorción de hierro se produce en el duodeno y el yeyuno. El hierro no absorbido se excreta en las heces. La excreción a través de la exfoliación de las células epiteliales del tubo digestivo y la piel, además de la transpiración, la bilis y la orina, suman únicamente hasta 1 mg aproximadamente de hierro al día. En el caso de las mujeres también se debe tener en cuenta la pérdida de hierro debida a la menstruación.

ACIDO FÓLICO¹³**FARMACOLOGÍA****a. FARMACODINAMIA**

El ácido fólico es una importante coenzima para el metabolismo celular. Después de la absorción por el tracto digestivo, al ácido fólico se reduce rápidamente, dando lugar a formas activas que participan en numerosas reacciones metabólicas esenciales para la vida, tales como la síntesis de purinas, síntesis de nucleótidos primidínicos e interconversión de aminoácidos (serina en glicina, histidina en ácido glutámico, homocisteína en metionina).

b. FARMACOCINÉTICA

Por vía oral, el ácido fólico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, principalmente en la parte proximal del intestino delgado. Los poliglutamatos, formas naturales de folatos, se hidrolizan enzimáticamente en el tracto gastrointestinal en formas monoglutámicas de ácido fólico, antes de su absorción. La mucosa del duodeno y la parte alta del yeyuno son ricas en dihidrofolato-reductasa, capaz de realizar la metilación de los folatos reducidos que son absorbidos. Tras la administración oral, el pico de actividad de folatos en sangre se alcanza entre 30 y 60 minutos. La concentración plasmática normal de folatos varía de 0.005-0.015 microgramos/mL. En general, concentraciones plasmáticas inferiores a 0.005 microgramos/mL indican deficiencia de folatos y concentraciones inferiores a 0.002 microgramos/mL conducen a anemia megaloblástica.

El ácido tetrahidrofólico y sus derivados son distribuidos en todos los tejidos corporales; el hígado contiene cerca de la mitad del total de las reservas de folatos. Los folatos se concentran activamente en el líquido céfalo raquídeo, en concentraciones normales de aproximadamente 0.016-0.021 microgramos/mL. El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del complejo B y, siendo la vía renal su vía de eliminación, no se produce acumulación en el cuerpo. Después de la administración oral de una dosis única de 0.1 a 0.2mg de ácido fólico en adultos sanos, apenas una pequeñísima cantidad de ácido fólico aparece en orina. Cuando se supera la reabsorción tubular renal máxima, después de administraciones orales superiores a las necesidades diarias, el folato se excreta intacto en la orina. Cerca de 0.05 mg de las reservas normales de folatos se eliminan diariamente por excreción fecal y urinaria.

¹² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). complejo hierro(III)-hidróxido-polimaltosa (Ferofix) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

¹³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ácido fólico (Bialfoli) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed¹⁴

En la fuente de información Dynamed sobre el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en adultos, señala:

- Suplementos orales de hierro
 - La dosificación (como hierro elemental) para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro es 60-120 mg/día por vía oral.
 - En el embarazo se puede disminuir a 30mg/día cuando la hemoglobina es normal en la etapa de gestación.
 - En pacientes mayores de 80 años, los suplementos de hierro a bajas dosis (hierro elemental 15mg/día) pueden ser tan efectivos como las dosis más altas, con menos efectos adversos.
- El complejo de hierro (III)-hidroxido polimaltosa, asociado con menos síntomas gastrointestinales que el sulfato ferroso
 - Basado en la revisión sistemática de estudios sin cegamiento.
 - Revisión sistemática de 6 estudios que compararon el complejo de hierro (III)-hidroxido polimaltosa versus sulfato ferroso en 557 adultos con anemia por deficiencia de hierro.
 - Solo 1 estudio fue doble ciego
 - Los estudios tuvieron una duración de 8-13 semanas
 - Comparando el complejo de hierro (III)-hidroxido polimaltosa contra sulfato ferroso:
 - Niveles medios de hemoglobina al final del estudio 12.13 g/dL frente a 11.94 g/dL (diferencia de medias ponderadas 0.01 g/dL, IC95% -0.23g/dL a +0.21 g/dL)
- Reacciones adversas a medicamentos en 14.9% vs 34.1% (p<0.001 NNT 6) especialmente efectos digestivos superiores, dientes manchados y diarrea.

Uptodate

La base de datos Uptodate hace una revisión de la "anemia en el embarazo"¹⁵, en este capítulo para el tratamiento de la anemia indica:

- El tratamiento estándar para la deficiencia de hierro sin complicaciones (independientemente del nivel de hemoglobina) es la administración de hierro en dosis más altas que las encontradas en las vitaminas prenatales. La elección entre hierro oral e intravenoso depende de una serie de factores.
- El tratamiento materno prenatal con hierro produce un aumento del nivel de hemoglobina en aproximadamente dos semanas (tiempo que se tarda en crearse nuevos glóbulos rojos en la médula ósea).
- Para las mujeres con anemia severa para quienes se espera que este retraso de dos semanas resulta en una morbilidad significativa, la transfusión puede ser apropiada. Se reserva la transfusión para aquellas que tienen síntomas significativos asociados con anemia severa o aquellas para quienes la transfusión está indicada por otros motivos.
- No se requiere transfusión en mujeres con síntomas leves de anemia, que pueden ser difíciles de distinguir de otros síntomas relacionados con los cambios hormonales o anatómicos del embarazo.
- El hierro por vía oral e intravenosa son eficaces para llenar las reservas de hierro.

¹⁴ DynaMED® Iron deficiency anemia in adults [En línea]. Fecha de actualización: julio 2016 [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed>

¹⁵ Auerbach M, Landy H, UpToDate® Anemia in pregnancy. [En línea]. Fecha de actualización: mayo 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- Para la mayoría de las mujeres con deficiencia de hierro, especialmente las diagnosticadas en el primer trimestre, son tratadas con hierro oral. El hierro oral es seguro, de bajo costo, disponible y se puede administrar durante cualquier trimestre. Para muchas mujeres, esta es una terapia adecuada. El sulfato ferroso es la formulación oral más comúnmente recetada, es barato y cuando se tolera, efectivo.
- Las dosis recomendadas de hierro oral varía de 60 a 200 mg de hierro elemental por día.
- Si bien el hierro oral es barato, es fácil de usar cuando se tolera, puede estar asociado con efectos secundarios gastrointestinales que incluyen el sabor metálico, irritación gástrica, náuseas, diarrea y/o estreñimiento; este último se ve agravado por los altos niveles de progesterona, que retrasan el tránsito intestinal y agravan el útero grávido presionado posteriormente sobre el recto.
- Las opciones para mejorar la tolerabilidad incluyen, el reducir el intervalo entre las dosis, cambiar a una forma farmacéutica líquida o cambiar a hierro intravenoso (si está en el segundo o tercer trimestre). Es poco probable que la modificación de la formulación oral de hierro sea útil ya que las formulaciones estándar de hierro oral tienen una eficacia similar y tasas similares de eventos adversos, con algunas excepciones.
- No se utilizan formulaciones de recubrimiento entérico o de liberación temporizada. Si bien algunas de estas formulaciones pueden tolerarse mejor, las modificaciones en el hierro o los recubrimientos destinados a producir una liberación programada o proteger contra la irritación gástrica, tienen el potencial de reducir la absorción en el duodeno distal y el yeyuno proximal, lo que perjudica el tratamiento. Como resultado estas formulaciones deben evitarse.
- También se han probado formulaciones con un complejo de hierro polisacárido o polipéptido de hierro hemo. Sin embargo, un ensayo aleatorizado en niños encontró que el hierro polisacárido era ligeramente menos efectiva que el sulfato ferroso.
- El hierro intravenoso no se utiliza durante el primer trimestre, ya que no hay datos de seguridad para su uso en el primer trimestre. Sin embargo, se considera que es seguro y efectivo durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, con una frecuencia mucho menor de efectos adversos que el hierro oral y una frecuencia significativamente bajo de efectos adversos graves.

Uptodate en su capítulo "el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en adultos"¹⁶ hace una revisión sobre la elección de la preparación oral de hierro, esta revisión señala:

- Hay disponible numerosas formulaciones orales de hierro, y en su mayor parte todas son igualmente eficaces. La forma más apropiada es en líquido (permite la titulación de la dosis) o una tableta que contiene sales ferrosas.
- Todos son relativamente baratos. Las preparaciones tales como el complejo hierro polisacárido y el hierro hemo son más caras; estas preparaciones son efectivas y pueden tener otras ventajas (como la falta de sabor metálico), pero en un pequeño ensayo aleatorizado en niños, el sulfato ferroso fue ligeramente más efectivo que el complejo de hierro polisacárido.
- Recomienda no utilizar las cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación sostenida, ya que estas preparaciones se absorben poco debido a que el hierro es liberado demasiado lejos en el tracto intestinal; en algunos casos, las tabletas fueron excretados intactos en las heces.
- La dosis de hierro oral depende de la edad del paciente, el déficit de hierro estimado, la rapidez con la que debe corregirse y los efectos secundarios. Durante muchos años, la dosis diaria recomendada para el tratamiento de la deficiencia de hierro en adultos ha estado en el rango de 150 a 200 mg diarios de hierro elemental. Como ejemplo una tableta

¹⁶ Schirier S, Auerbach M, UpToDate® Anemia in pregnancy. [En línea]. Fecha de actualización: mayo 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



de 325 mg de sulfato ferroso contiene 65 mg de hierro elemental por tableta; tres tabletas por día proporcionarían 195 mg de hierro elemental, de los cuales aproximadamente 25 mg se absorben y se usan en la producción de hemo y otras moléculas.

- Sin embargo la mejor forma de administrar hierro oral según la evidencia, sugiere que la dosificación de días alternos (tomar el hierro cada dos días en lugar de todos los días) puede dar como resultado una mejor absorción de hierro que la dosificación diaria. Por lo tanto generalmente se aconseja que los pacientes tomen la dosis cada dos días, siempre que se pueda administrar adecuadamente a través de un programa; una variación razonable en el programa que lo hace más fácil seguir, es administrar la dosis los lunes, miércoles y viernes.
- Los resultados en un estudio de 54 mujeres con deficiencia de hierro a quienes se le prescribió hierro por vía oral, se encontró que en dosis múltiples por día podría causar una disminución paradójica de la absorción de hierro. A estas mujeres con reservas agotadas de hierro (ferritina ≤ 20 ng/ml) pero sin anemia se les administró varias dosis de hierro oral que contenían un isótopo rastreable para rastrear la absorción, los resultados indicaron que la absorción de hierro fue mejor cuando la dosificación se restringió a dosis más bajas y a una administración menos frecuente (40 a 80mg de hierro no más de una vez al día). Las dosis más altas o más frecuentes de hierro aumentaron los niveles circulantes de hepcidina y redujeron la posterior absorción fraccionada de hierro.
- Posteriormente dos estudios evaluaron la absorción en 60 mujeres de 18 a 40 años con deficiencia de hierro (ferritina ≤ 25 ng/ml, la mayoría no eran anémicas) a quienes se les administró hierro marcado con isótopos en diferentes programas. En el primer estudio, 20 mujeres fueron asignados aleatoriamente para recibir las mismas dosis diarias de hierro por vía oral (120mg de FeSO₄) como dosis única o dividida en dos dosis; esto no mostró diferencias en la absorción. En el segundo ensayo 40 mujeres fueron asignadas aleatoriamente para recibir hierro oral (60mg de FeSO₄) una vez al día durante 14 días o una vez cada dos días durante 28 días (la misma dosis acumulada). En comparación con la dosificación diaria, la dosificación cada dos días resultó en una mayor absorción de hierro (131 versus 175 mg en total).
- Las estrategias para reducir los efectos secundarios de hierro oral y mejorar la tolerabilidad incluyen las siguientes:
 - Aumentar el intervalo (por ejemplo, cada dos días) si no se ha hecho ya.
 - Hacer modificaciones en la dieta (por ejemplo, tomar hierro con alimentos o leche), aunque esto puede reducir la absorción.
 - Cambiar a una formulación con una cantidad menor de hierro elemental.
 - Cambia de una tableta a un líquido

Una vez que se encuentra una dosis tolerada, el paciente a veces puede aumentar la dosis lentamente según va tolerando.

Como se señaló anteriormente, para muchas poblaciones, otra opción es cambiar a hierro intravenoso, el uso de hierro intravenoso elimina todos los efectos secundarios gastrointestinales del hierro. Si el paciente cambia a hierro intravenoso, el hierro oral debe suspenderse.

BestPractice¹⁷

En la fuente de información BestPractice sobre el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, señala:

- El tratamiento inicial suele ser con hierro oral (sulfato ferroso, gluconato ferroso o fumarato ferroso). El recuento de reticulocitos se debe alcanzar en un máximo de 1 a 2

¹⁷ Mehta Atul. . Iron deficiency anaemia Best Practice® [En línea]. Fecha de actualización: marzo 2018 [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>



semanas y la hemoglobina debe mostrar mejoría entre 3 y 4 semanas, con normalización de la hemoglobina después de 2 a 4 meses y reemplazo de las reservas de hierro después de 6 meses

- La absorción de hierro no hemo presente en plantas y lácteos requiere de un medio ácido para la digestión. Se debe considerar la administración de suplementos de ácido ascórbico cuando la respuesta al hierro oral es deficiente.
- Hasta el 10% de los pacientes pueden tener intolerancia gastrointestinal. Esto puede ser ayudado cambiando a una formulación con una dosis de hierro elemental más bajo por tableta, tomando una formulación líquida o tomando las tabletas con comida (aunque esto disminuirá la absorción).

Fracaso del tratamiento con hierro oral:

- Los pacientes con deficiencia de hierro que no muestran una respuesta con el hierro oral o que no toleran el hierro oral, pueden ser considerados para ser reemplazados a hierro intravenoso
- La evidencia indica que en comparación con hierro oral, el uso del hierro intravenoso ha demostrado una eficacia superior en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro relacionada con la malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal y posiblemente insuficiencia cardíaca.
- No se encontró mejoría con el hierro intravenoso suplementario en pacientes con trauma crítico y, por lo tanto, no se recomienda la administración sistemática de suplementos intravenosos de hierro a pacientes anémicos y críticamente enfermos.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

AUSTRALIA (2018)¹⁸

El Departamento de Salud del Gobierno de Australia, en su guía de práctica clínica "Cuidado del embarazo" señala que el hierro por vía oral sigue siendo el tratamiento de primera línea para la anemia por deficiencia de hierro identificada en el periodo prenatal. El hierro intravenoso se debe prescribir a las mujeres que no responden al hierro oral o no pueden cumplir con la terapia. En algunos entornos remotos, el hierro intramuscular puede ser administrado por un profesional de la salud donde no se puede acceder al hierro intravenoso.

REINO UNIDO (2018)¹⁹

El National Institute for Health and Care Excellence NICE, en su Guía de Práctica Clínica "Anemia por deficiencia de hierro", sobre los suplementos de hierro recomienda:

- El objetivo del tratamiento es restaurar los niveles de hemoglobina y los índices de glóbulos rojos a la normalidad, y reponer las reservas de hierro.
- Se necesita una dosis de 65mg de hierro elemental (200 mg de sulfato ferroso) tres veces al día para tratar la anemia por deficiencia de hierro. Sin embargo, comúnmente se experimentan efectos adversos relacionados con la dosis al tomar suplementos de hierro.
 - Los efectos adversos se pueden reducir tomando hierro con alimentos.
 - Alternativamente, las dosis más bajas pueden ser efectivas y mejor toleradas. Considerar reducir la dosis a 200 mg de sulfato ferroso (65mg de hierro elemental) dos veces al día hasta que la respuesta clínica se evalúe después de 2 – 4 semanas.

¹⁸ Australian Government. Department of Health. Clinical Practice Guidelines Pregnancy Care . 2018 Edition. Available from: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4BC0E3DE489BE54DCA258231007CDD05/\\$File/Pregnancy-care-guidelines-updated-30-July-2018.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4BC0E3DE489BE54DCA258231007CDD05/$File/Pregnancy-care-guidelines-updated-30-July-2018.pdf)

¹⁹ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Anaemia-iron deficiency. [En línea]. Fecha de actualización: abril 2018 [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <https://cks.nice.org.uk/anaemia-iron-deficiency>.



- Alternativamente, si no se tolera el sulfato ferroso. El paciente puede preferir tomar una preparación de hierro diferente.
 - Las tabletas de 300 mg de gluconato ferroso pueden tolerarse mejor que el sulfato ferroso, ya que hay menos contenido de hierro elemental por tableta que el sulfato ferroso.
 - Las tabletas de fumarato ferroso contienen más hierro elemental por tableta que el sulfato ferroso y, por lo tanto, es probable que no se toleren mejor.
- Las preparaciones que no se recomiendan incluyen:
 - Preparaciones de hierro de liberación modificada
 - Preparaciones que contienen hierro combinado con ácido fólico, vitamina B12 y otros nutrientes.

OMS (2016)²⁰

La organización mundial de la Salud publica el documento: "OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo", en este documento sobre los suplementos de hierro y ácido fólico recomiendan:

- Se recomienda la administración diaria de suplementos orales de hierro y ácido fólico con 30 mg a 60 mg de hierro elemental y 400 µg (0.4mg) de ácido fólico para evitar la anemia materna, sepsis puerperal, bajo peso al nacer y parto prematuro.
 - Esta recomendación reemplaza a la Guía de la OMS del 2012 (publicación en español del 2014): suplementos diarios de hierro y ácido fólico en mujeres embarazadas.
 - En entornos donde la anemia en mujeres embarazadas es un problema de salud pública grave (es decir, donde al menos 40% de las mujeres embarazadas tienen una concentración de hemoglobina sanguínea <110 g/L), se prefiere una dosis diaria de 60 mg de hierro elemental sobre una dosis más baja.
 - En el primer y tercer trimestre, el umbral de hemoglobina para diagnosticar anemia es de 110 g/L; en el segundo trimestre, el umbral es de 105 g/L.
 - Si a una mujer se le diagnostica anemia durante el embarazo, su hierro elemental diario se debe aumentar a 120 mg hasta que su concentración de hemoglobina se eleve a lo normal (Hb 110 g/L o más). A partir de entonces, puede reanudar la dosis de hierro prenatal diaria estándar para prevenir la recurrencia de la anemia.
 - Las estrategias efectivas de comunicación son vitales para mejorar la aceptabilidad y el cumplimiento de los esquemas de suplementación.
- Se recomienda la administración oral intermitente de suplementos de hierro y ácido fólico con 120 mg de hierro elemental y 2800 µg (2.8 mg) de ácido fólico una vez por semana para que las mujeres embarazadas mejoren los resultados maternos y neonatales si el hierro diario no es aceptable debido a los efectos secundarios, y en poblaciones con una prevalencia de anemia entre mujeres embarazadas de menos del 20%.

COLOMBIA (2016)²¹

El Ministerio de Salud y Protección Social de Ecuador y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS, publica su Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el uso de componentes sanguíneos, esta guía es adoptada de las guías "Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB" y "Patient Blood Management Guidelines". Este documento recomienda:

²⁰ World Health Organization. Who recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016

²¹ Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para el uso de componentes sanguíneos (Adopción), guía N° 62 guía completa, [GPC en Internet]. Edición 1°. Bogotá D.C: El Ministerio; 2016 [consultada agosto 2018]. Disponible en gpc.minsalud.gov.co.



- Se recomienda la administración de hierro a mujeres embarazadas con anemia ferropénica. Se prefiere el hierro intravenoso cuando se requiere una restauración rápida de hemoglobina y reservas de hierro.
- En las pacientes embarazadas que requieran tratamiento con hierro para el tratamiento de la anemia, no se recomienda la adición rutinaria de ácido fólico.
- En las pacientes embarazadas con anemia ferropénica, se debe prescribir una dosis terapéutica de hierro elemental (100-200 mg al día) y se debe monitorizar la respuesta a la terapia. Si la respuesta al hierro oral es inadecuada, se debe usar hierro intravenoso.
- En pacientes embarazadas con deficiencia de hierro sin anemia se puede considerar una dosis baja de hierro elemental (por ejemplo, 20-80 mg diarios) y puede ser mejor tolerada que dosis más altas.
- En las pacientes embarazadas que requieren hierro, el hierro intravenoso es preferido cuando el hierro oral es mal tolerado (afectando la adherencia al tratamiento) o la absorción está probablemente afectada.

ESTADOS UNIDOS (2015)²²

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos, en su guía de práctica clínica "Detección de la anemia por deficiencia de hierro y la suplementación con hierro en mujeres embarazadas para mejorar la salud materna y los resultados del parto" señala que el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas es similar al de las mujeres no embarazadas e incluye el consumo adicional de hierro a través de tabletas de hierro por vía oral, vitaminas prenatales y dieta.

OMS (2014)²³

La Organización Mundial de la Salud en su guía de práctica clínica "Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo", recomienda:

- Se recomienda la administración diaria por vía oral de suplementos de hierro y ácido fólico como parte de la atención prenatal para reducir el riesgo de bajo peso al nacer, anemia materna y ferropenia (recomendación fuerte)

En el cuadro adjunto se propone una pauta de administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo.

²² Siu, AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;163:529–53

²³ Organización Mundial de la Salud. Directriz: Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014.



Propuesta de pauta de administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo

Composición del suplemento	Hierro: 30–60 mg de hierro elemental* Ácido fólico: 400 µg (0,4 mg)
Frecuencia	Un suplemento al día
Duración	Todo el embarazo. La administración de suplementos de hierro y ácido fólico debe empezar lo antes posible
Grupo destinatario	Todas las embarazadas adolescentes y adultas
Entornos	Todos los entornos

* 30 mg de hierro elemental equivalen a 150 mg de sulfato ferroso heptahidratado, 90 mg de fumarato ferroso ó 250 mg de gluconato ferroso.

Además esta guía hace algunas observaciones:

- En entornos donde la anemia en embarazadas constituya un grave problema de salud pública (con un porcentaje del 40% o más), una dosis diaria de hierro elemental de 60 mg es preferible a una dosis inferior.
- Cuando se diagnostique anemia a una mujer en un centro clínico, se le deberá administrar diariamente suplementos de hierro (120 mg de hierro elemental) y ácido fólico (400 µg, o 0,4 mg) hasta que la concentración de hemoglobina ascienda a un valor normal. A partir de ahí puede pasar a recibir la dosis prenatal recomendada para prevenir una recaída.
- En el embarazo las necesidades de ácido fólico aumentan debido a la rápida división celular que tiene lugar en el feto y al mayor nivel de pérdidas por la orina. Dado que el tubo neural se cierra antes del día 28 de gestación, cuando a veces aún no se ha detectado el embarazo, la administración de suplementos de ácido fólico después del primer mes de gestación no servirá para prevenir defectos del tubo neural, aunque sí contribuirá, en cambio, a otros aspectos de la salud materna y fetal. Aun cuando no se disponga de ácido fólico se deben administrar suplementos de hierro.
- Cabe la posibilidad de formular suplementos que, además de hierro y ácido fólico, incluyan otras vitaminas y minerales conforme a la formulación sugerida como suplemento con micronutrientes múltiples de Naciones Unidas, con el fin de corregir otras carencias de micronutrientes que pueda padecer la madre.
- En zonas de paludismo endémico, la administración de suplementos de hierro y ácido fólico debe acompañarse de medidas para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad.
- Lo ideal es que el programa de administración de suplementos de hierro y ácido fólico forme parte de un programa integrado de atención prenatal y neonatal que promueva un adecuado incremento del peso durante la gestación, el cribado de anemia a todas las mujeres durante la atención prenatal y de postparto, la aplicación de medidas complementarias para controlar y prevenir la anemia (p.ej., control de anquilostomiasis), y un sistema de derivación para tratar los casos de anemia grave.
- Para mejorar la aceptabilidad y adherencia terapéutica de las pautas recomendadas de ingestión de suplementos es indispensable instaurar una estrategia de comunicación que propicie cambios de comportamiento informando de los beneficios de la intervención y el tratamiento de los efectos secundarios, y además ofrecer suplementos de gran calidad y debidamente acondicionados. Dicha estrategia también puede servir para promover una alimentación diversificada y el consumo de combinaciones de alimentos que mejoren la absorción de hierro.
- Los suplementos orales se presentan en forma de cápsulas o comprimidos (solubles, efervescentes, disgregables o de liberación modificada). Es importante instituir un proceso de garantía de calidad que asegure que los suplementos se fabrican, empaquetan y almacenan en un entorno controlado y no contaminado.



- En mujeres que consumen suplementos de hierro en gran cantidad, sobre todo con el estómago vacío, es frecuente observar trastornos gastrointestinales. Por ello, los efectos secundarios gastrointestinales se consideran el efecto adverso decisivo para fijar el máximo nivel tolerable de ingestión de hierro. El uso de suplementos con dosis altas de hierro se acompaña generalmente de estreñimiento y otros efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, cuya frecuencia y gravedad dependen de la cantidad de hierro elemental liberado al estómago.

ECUADOR (2014)²⁴

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador en su guía de práctica clínica "Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el embarazo" indica:

- Se recomienda tratamiento con hierro por vía oral, a toda embarazada con diagnóstico de anemia (Hb<11 g/dL) en cualquier momento del embarazo, para corrección de los índices hematimétricos, aun cuando son necesarios nuevos estudios locales, de buena calidad, que muestren los efectos clínicos del tratamiento. Se debería tener en cuenta la preferencia de la paciente luego de ser informada de los probables beneficios y potenciales efectos adversos del tratamiento con hierro
- Las mujeres deben ser asesoradas sobre cómo tomar suplementos de hierro por vía oral correctamente. Este debería ser con estómago vacío, una hora antes de las comidas, con una fuente de vitamina C (ácido ascórbico), tal como zumo de naranja para maximizar la absorción. Otros medicamentos o antiácidos no deben tomarse a la misma hora.
- Siempre que se suministran comprimidos de hierro, mantenerlos fuera del alcance de los niños.
- No hay diferencias entre el suministro de hierro oral de liberación controlada versus hierro oral común con respecto a efectos secundarios como náuseas, vómitos, constipación y cólicos abdominales.
- Deben ser utilizadas para reducir las náuseas y el malestar epigástrico las preparaciones con un contenido inferior de hierro, o con recubiertas entéricas o formas de liberación lenta.
- Se debe valorar la eficacia, seguridad y conveniencia de los tipos de hierro oral para anemia en embarazadas según cuadro a continuación.

Diferencias entre las sales de hierro y el complejo de hierro polimaltosado

	Sales de hierro (sulfato, fumarato, etc).	Complejo de hierro polimaltosado
Eficacia	Alta	Alta
Manchas en los dientes	Sí	No
Seguridad	Riesgo de sobredosificación	Muy buena
Tolerancia gastrointestinal	Náuseas, dolor abdominal, llenura, dolor epigástrico	Ocasionales
Absorción	Difusión pasiva no controlada	Difusión activa fisiológicamente controlada
Interacción con alimentos	Presente, mayor con café, té, harina de soya, maíz, vegetales, pesados. Mariscos	Baja (se puede recomendar con estómago lleno)
Interacción con medicamentos	Antibióticos, antiácidos	No

²⁴ Ministerio de Salud Pública del Ecuador Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el embarazo. Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2014.



- El hierro parenteral debe ser considerado a partir del segundo trimestre y período posparto en mujeres con anemia por deficiencia de hierro que no responden o que son intolerantes al hierro oral.

REINO UNIDO (2012)²⁵

La Sociedad Británica de Hematología en su Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento de la deficiencia de hierro en el embarazo recomienda:

- Los cambios en la dieta por sí solos son insuficientes para corregir la anemia por deficiencia de hierro y es necesario el suplemento de hierro. Las sales de hierro ferroso son la preparación de elección. La dosis oral para la anemia por deficiencia de hierro debe ser de 100 a 200 mg de hierro elemental al día.
- Se debe aconsejar a la mujeres sobre cómo se debe tomar correctamente los suplementos de hierro por vía oral. Esto debe ser con el estómago vacío, 1 hora antes de las comidas, con una fuente de vitamina C (ácido ascórbico) como jugo de naranja para maximizar la absorción. No se debe tomar otros medicamentos o antiácidos al mismo tiempo.
- El cumplimiento y la intolerancia de las preparaciones orales de hierro pueden limitar la eficacia. Las sales de hierro pueden causar irritación gástrica y hasta un tercio de los pacientes pueden desarrollar efectos secundarios dependientes de la dosis, que incluyen las náuseas y malestar epigástrico. Se debe valorar la dosis a un nivel donde los efectos secundarios sean aceptables o puede ser necesario la evaluación de una preparación alternativa. Se debe evitar las preparaciones de liberación entérica o de liberación sostenida ya que la mayoría del hierro es llevado más allá del duodeno, lo que limita la absorción. La relación entre la dosis y el hábito intestinal alterado es menos clara y estrategias como el uso de laxantes son útiles.

MÉXICO (2010)²⁶

En Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud-CENETEC de México en su guía de práctica clínica: "Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en niños y Adultos" señala:

- La terapia con hierro parenteral sólo debe considerarse cuando ocurra intolerancia al tratamiento oral con hierro o en los casos de falla al tratamiento por esta vía.
- La decisión de ofrecer hierro por vía parenteral deberá tomarla el hematólogo, se recomienda utilizar esta vía en los siguientes casos:
 - Intolerancia digestiva grave al hierro oral.
 - Patología digestiva que contraindique la vía oral.
 - Cuando se prevé que el tratamiento oral será insuficiente o inadecuado

c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O NORMAS TÉCNICAS (NACIONALES)

MINSA (2017)²⁷

²⁵ UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy, British Journal of Haematology, 2012, 156, 588-600

²⁶ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de hierro en Niños y Adultos. IMSS-415-10. 2010

²⁷ Ministerio de Salud. NORMA TÉCNICA - MANEJO TERAPÉUTICO Y PREVENTIVO DE LA ANEMIA EN NIÑOS, ADOLESCENTES, MUJERES GESTANTES Y PUÉRPERAS. RM 250-2017/MINSA. 2017



El Ministerio de Salud en su Norma Técnica de Salud para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas, para el manejo terapéutico de la anemia en gestantes y puérperas, indica:

- El tratamiento de la anemia en gestantes y puérperas con diagnóstico, se realiza según se indica en la tabla:

Tratamiento de Anemia con Hierro y Ácido Fólico en gestantes y puérperas

CONDICION DE ANEMIA	DOSIS	PRODUCTO	DURACION	CONTROL DE HEMOGLOBINA
Anemia Leve	120 mg de hierro elemental + 800 µg de Ácido Fólico Diario (2 tabletas diarias)	Sulfato Ferroso + Ácido Fólico o Hierro Polimaltosado + Ácido Fólico	Durante 6 meses	Cada 4 semanas hasta que la hemoglobina alcance valores de 11 g/dl o más (valores ajustados a los 1000 msnm).
Anemia Moderada		Hierro Polimaltosado + Ácido Fólico		
Anemia Severa	Tratar inmediatamente como caso de anemia y referir a un establecimiento de mayor complejidad que brinde atención especializada (hematología y/o ginecología)			

- El tratamiento con hierro consiste en administrarles una dosis diaria de 120 mg de hierro elemental más 800 µg de ácido fólico durante 6 meses.
- El tratamiento en las gestantes y puérperas está dirigido a corregir la anemia y reponer las reservas de hierro en los depósitos.
- Las gestantes recibirán suplementos de hierro "preferentemente" como hierro polimaltosado y ácido fólico o bajo la forma de sulfato ferroso más ácido fólico.
- En el caso de inadecuada adherencia (<75%) al consumo del sulfato ferroso, se utilizará hierro polimaltosado.
- La intolerancia al hierro oral limita la adherencia y por lo tanto disminuye la eficacia del tratamiento.
- Cuando la hemorragia de la mujer gestante o puérpera con anemia, alcance valores mayores o igual a 11 g/dl (hasta 1000 msnm), se continuará con la misma dosis por un lapso de 3 meses adicionales. Concluido el mismo se continuará con una dosis de prevención hasta los 30 días post parto para responder las reservas de hierro.
- En las gestantes con anemia se realizará la determinación de hemoglobina de manera mensual, con el objetivo de evaluar la respuesta al tratamiento con hierro y la adherencia.

d. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

CANADÁ (2010)²⁸

El Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH realizó una evaluación de tecnología sanitaria con el objetivo de evaluar la prescripción de suplementos de hierro, productos naturales y hierro por vía intravenosa para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro (eficacia clínica comparativa).

La evaluación encontró una revisión sistemática y ensayos clínicos controlados aleatorizados, en los que indican que los suplementos de hierro por vía intravenosa o

²⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH. Prescribed Iron Supplements, Natural Products, and Intravenous Iron for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Comparative Clinical Effectiveness and Guidelines. Health Technology Assessment. 2010



intramuscular parecen ser más efectivos que los suplementos orales de hierro en el tratamiento de la anemia ferropénica en mujeres embarazadas, mujeres en el postparto y niños menores de 12 años.

La suplementación con hierro intravenoso también es más efectiva que la suplementación oral para prevenir la anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Según la estructura de búsqueda realizada en PubMed, para la evaluación de la eficacia, a la fecha no se encontraron meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados u otro estudio, que respondan la pregunta clínica.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

Según la estructura de búsqueda realizada en PubMed, para la evaluación de la seguridad, a la fecha no se encontraron artículos científicos, que respondan la pregunta clínica "En pacientes embarazadas con diagnóstico de anemia, ¿el tratamiento con hierro polimaltosa + ácido fólico (combinación a dosis fija) es más efectivo y seguro que el tratamiento con sulfato ferroso?"

a. VIGIACCES²⁹

En la base de datos VigiAccess de la OMS no se encontró información de sospecha de reacciones adversas a medicamentos específicamente para hierro polimaltosado.

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

a. CONSUMOS³⁰

Los datos de consumo del medicamento ácido fólico + hierro polimaltosa 500 µg + 100 mg tableta reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante agosto 2017 y julio 2018 se encuentran representados solo por los Centros de Salud y Puestos de Salud de Moquegua, y por el Hospital María Auxiliadora de Lima, que juntos hicieron un consumo total de 79 614 unidades. El reporte de consumo de este medicamento realizado por estos establecimientos de salud, no especifican la indicación, condición de uso, sexo y edad de los pacientes, por lo que no se conoce el número de mujeres gestantes que usaron este medicamento.

REGION	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	AGO 2017	SEP 2017	OCT 2017	NOV 2017	DIC 2017	ENE 2018	FEB 2018	MAR 2018	ABR 2018	MAY 2018	JUN 2018	JUL 2018	CONSUMO TOTAL	STOCK TOTAL
MOQUEGUA	C.S.	0	0	0	0	5237	5033	0	0	2331	1947	2725	3234	20507	50556
MOQUEGUA	P.S.	7324	6617	0	16	7267	6825	1	0	4537	3492	3806	5238	45123	99442
LIMA	HOSP. MARIA AUXILIADORA	7324	6617	0	16	0	0	1	0	1	0	1	24	13984	0
TOTAL		14648	13234	0	32	12504	11858	2	0	6869	5439	6532	8496	79614	149998

²⁹ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>

³⁰ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>



b. COSTOS

Considerando la norma técnica para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas del MINSA³¹, indica que el tratamiento para la anemia leve y anemia moderada en mujeres gestantes es 120 mg de hierro elemental + 800 µg de Ácido Fólico Diario (2 tabletas diarias durante 6 meses), con esta dosis el tratamiento con Hierro (como sulfato) + ácido fólico en 78 015 pacientes tiene un costo de S/ 4 212 810.00 y el costo de tratamiento con Hierro polimaltosado + ácido fólico tendría un costo que variaría entre S/ 25 838 568.00 y S/ 26 119 422.00, incrementándose en gasto entre 513 a 520%.

Medicamento Tableta	Costo unidad ³² S/	Costo x 6 meses* S/	Costo x N° Casos (78 015 pacientes) S/	Δ Costo S/	Δ Costo %
Hierro (como sulfato) + ácido fólico 60 mg Fe + 400 µg	0.15	54.00	4 212 810.00		
Hierro polimaltosado + ácido fólico 100 mg + 350 µg	0.92	331.20	25 838 568.00	21 625 758.00	513 %
Hierro polimaltosado + ácido fólico 100 mg + 500 µg	0.93	334.80	26 119 422.00	21 906 612.00	520 %

* 2 tabletas durante 6 meses,

Precios obtenidos de la Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID, reportados por los Establecimiento de salud del MINSA Enero 2018.

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS (Indicaciones)

PAÍS	HIERRO POLIMALTOSADO + ÁCIDO FÓLICO Tableta
Alemania	No se encuentra registro
Australia	No se encuentra registro
Bélgica	No se encuentra registro
Canadá	No se encuentra registro
Corea	No se encuentra registro
Dinamarca	No se encuentra registro
Estados Unidos	No se encuentra registro
España	No se encuentra registro
EMA	No se encuentra registro
Francia	No se encuentra registro
Holanda	No se encuentra registro
Irlanda	No se encuentra registro

³¹ Ministerio de Salud. NORMA TÉCNICA - MANEJO TERAPÉUTICO Y PREVENTIVO DE LA ANEMIA EN NIÑOS, ADOLESCENTES, MUJERES GESTANTES Y PUÉRPERAS. RM 250-2017/MINSA. 2017

³² Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Enero 2018 [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2018. URL disponible en: ftp://ftp.digemid.minsa.gob.pe/UFAM/PRECIOS/preciosoperacion/PO_2018/01_ENERO_2018/



PAÍS	HIERRO POLIMALTOSADO + ÁCIDO FÓLICO Tableta
Italia	No se encuentra registro
Noruega	No se encuentra registro
Reino Unido	No se encuentra registro
Suecia	No se encuentra registro
Suiza ³³	Tratamiento y profilaxis de la deficiencia de hierro sin anemia (deficiencia de hierro latente) y anemia por deficiencia de hierro en presencia de una mayor necesidad de ácido fólico durante el embarazo y la lactancia. Los diagnósticos y la extensión de la deficiencia de hierro deben confirmarse mediante pruebas apropiadas de laboratorio.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)³⁴

En la 20° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, no se encuentra incluido el medicamento hierro polimaltosado + ácido fólico tableta.

PNUME

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁵ no se encuentra incluido el medicamento hierro polimaltosado + ácido fólico tableta.

XII. CONCLUSIONES:

1. La anemia se caracteriza por la falta de glóbulos rojos sanos, afecta a 32 millones de mujeres embarazadas en el mundo. La Dirección de Salud Sexual y Reproductiva de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud, señala que los últimos datos de prevalencia de anemia en gestantes reportados durante el año 2016 fue de 23.7%, además indica que el país continúa dentro de la clasificación de problema de salud pública de grado moderada (20.0 a 39.9%), según los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud.
2. Las embarazadas deben consumir cantidades extra de hierro y ácido fólico para satisfacer sus propias necesidades y además las del feto en crecimiento. La deficiencia de hierro y de ácido fólico durante en el embarazo puede afectar negativamente a la salud de la madre, a la gestación y al desarrollo del feto
3. Las bases de datos Dynamed, Uptodate y BestPractice sobre el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en gestantes no recomiendan el uso del hierro polimaltosado + ácido fólico tabletas en combinación a dosis fija como tratamiento de primera línea, en casos en que haya falla de tratamiento recomiendan el cambio por otros tipos de hierro o

³³Swissmedic. Maltofer (hierro polimaltosado + ácido fólico) [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.swissmedicinfo.ch/Accept.aspx?ReturnUrl=%2fdefault.aspx>

³⁴World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed agosto 2018]; Available: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

³⁵Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: septiembre 2018



la reducción de los intervalos de dosificación o el uso de hierro intravenoso, para mejorar la tolerabilidad.

4. En la revisión de las Guías de práctica clínica, no se encontró ninguna recomendación del uso de hierro polimaltosado + ácido fólico tabletas en combinación a dosis fija, para el tratamiento de la anemia.
5. En la búsqueda realizada en la base PubMed no se encontró artículos que evalúen para la evidencia de eficacia y seguridad del uso de hierro polimaltosa + ácido fólico en combinación a dosis fija, para el tratamiento de la anemia en pacientes embarazadas.
6. Entre agosto del 2017 y julio del 2018 el consumo de ácido fólico + hierro polimaltosa 500 µg + 100 mg tableta, fue realizado por los centros de salud y puestos de salud de Moquegua y el Hospital María Auxiliadora de Lima.
7. La diferencia del costo que representaría usar el medicamento ácido fólico + hierro polimaltosa tabletas en comparación al tratamiento con sulfato ferroso + ácido fólico tabletas (medicamentos incluido en el Petitorio nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente) es S/ 21 906 612.00.

En base a la información científica revisado respecto al medicamento hierro polimaltosado + ácido fólico tabletas en combinación a dosis fija, a la fecha, no existe evidencia científica que demuestre que el uso de hierro polimaltosado + ácido fólico tabletas en combinación a dosis fija es más eficaz y seguro que el tratamiento con sulfato ferroso + ácido fólico en combinación a dosis fija (incluido en el PNUME) para el tratamiento de la anemia en pacientes gestantes, por lo que no se autoriza su uso hasta obtenerse mayor información científica.