

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

| | |
|---------------------|---|
| Proceso: | Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME |

I. DATOS DE LA SOLICITUD

| | |
|------------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Complejo polimaltosado férrico 50mg/mL solución (gotas) |
| Institución que lo solicita | Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña |
| Indicación solicitada: | Anemia ferropénica |
| Número de casos anuales: | 471 casos |
| Motivo de la solicitud | <u>Criterios fundamentales:</u> Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME <u>Criterios complementarios:</u> Adherencia: Mayor adherencia al tratamiento |

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|--|--|
| Denominación Común Internacional: | Hierro polimaltosa |
| Formulación propuesta para inclusión | Hierro polimaltosa 50mg/mL solución (gotas) Hierro polimaltosa 50mg/5mL jarabe |
| Sinonimia¹ | - Complejo de hierro (III) hidroxido-oxido-citrato-isomaltosaoligosacarido en alcohol-hidratado - Hierro polimaltosa - Hierromaltosa - Hierro poliisomaltosa - Hierro (III) isomaltosado - Hierro isomaltosado - Complejo polimaltosado de hidróxido de hierro (III) |
| Verificación de Registro Sanitario²: | Hierro polimaltosa 50mg/mL solución (gotas): 03 Registros Sanitarios vigentes Hierro polimaltosa 50mg/5mL jarabe: 03 Registros Sanitarios vigentes |
| Alternativas en el PNUME³: | Hierro (como sulfato) 15mg Fe/5mL líquido oral Hierro (como sulfato) 25mg Fe/mL líquido oral (gotas) |

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En niños menores de 5 años, el uso del hierro polimaltosado comparado al sulfato ferroso es más eficaz y seguro para el tratamiento de la anemia ferropénica?

¹ Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Index Nominum. (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.

| | |
|----------|---|
| P | Niños menores de 5 años con diagnóstico de anemia ferropénica |
| I | Hierro polimaltosado |
| C | Sulfato ferroso |
| O | Incremento de los niveles de la hemoglobina Adherencia al tratamiento Reducción de eventos adversos |

b. 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 Haynes⁴ 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 fue realizada hasta enero 2018

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta clínica 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:

⁴ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado |
|----------------|---|--|
| Medline/Pubmed | ((("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) OR ("child, preschool"[MeSH Terms] OR ("child"[All Fields] AND "preschool"[All Fields]) OR "preschool child"[All Fields] OR ("child"[All Fields] AND "preschool"[All Fields]) OR "child, preschool"[All Fields]) OR toddlers[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND (((((((("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "iron polymaltose"[All Fields]) OR ("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "iron polymaltose complex"[All Fields])) OR ("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "iron hydroxide polymaltose"[All Fields])) OR ("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "ferric polymaltose"[All Fields])) OR ("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "ferric polymaltose"[All Fields]) AND complex[All Fields])) OR ("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "ferric hydroxide polymaltose"[All Fields])) OR (("polysaccharides"[MeSH Terms] OR "polysaccharides"[All Fields] OR "polysaccharide"[All Fields]) AND ("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND complex[All Fields])) OR (("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "iron hydroxide polymaltose"[All Fields]) AND complex[All Fields])) OR (("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "ferric hydroxide polymaltose"[All Fields]) AND complex[All Fields])) OR (systematic[sb] AND ("teferol"[Supplementary Concept] OR "teferol"[All Fields] OR "iron polymaltose"[All Fields])) Resultados: 161 referencias | 01 RS 06 ECA (Amaral, Ozsurekci, Yasa, Bopche, Arvas, Arguelles) |
| TRIPDATABASE | (infant OR child,preschool OR children)(iron polymaltose OR iron polymaltose complex OR iron hydroxide polymaltose OR ferric polymaltose OR ferric hydroxide polymaltose) | 05 (Amaral, Ozsurekci, Yasa, Bopche, |
| EMBASE | ('iron deficiency anemia'/exp OR 'iron deficiency anemia') AND 'iron polymaltose complex' AND 'ferrous sulfate'/exp | 03 (Sheikh, Amaral, Bopche) |
| GOOGLE SCHOLAR | "iron polymaltose complex" "children" "iron deficiency anemia" Resultados: 212 referencias | 05 (Amaral, Barbolla, Donato, Sheik; Marwat) |

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La deficiencia de hierro se refiere a un estado en el que hay insuficiente hierro corporal total para mantener las funciones fisiológicas normales. Esta condición a veces se define por la ferritina sérica <12 microgramos/L en niños hasta los cinco años de edad, o ferritina <15 microgramos/L en individuos mayores de cinco años⁵.

La anemia es definida típicamente como una concentración de hemoglobina que se encuentra a 2 desviaciones estándar (DE) o más por debajo de la media de una

⁵ Power, JM and Mahoney, DH. Iron deficiency in infants and children < 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Diciembre 2017] [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

población saludable del mismo género y edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha utilizado los siguientes umbrales de hemoglobina para definir la anemia⁶:

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

Por lo tanto, la anemia por deficiencia de hierro (ADH) en niños menores de cinco años de edad se define como:

- Ferritina <12 microgramos/L, y
- Hemoglobina <11 g/dL (para niños de 0.5 a 5 años).

Estas definiciones son comunes pero no universalmente utilizadas; algunos expertos utilizan umbrales de hemoglobina o ferritina ligeramente más altos para iniciar una evaluación y definir la ADH⁷.

Epidemiología

La anemia, definida como una baja concentración de hemoglobina en la sangre, ha demostrado ser un problema de salud pública que afecta a países de ingresos bajos, medianos y altos, y tiene importantes consecuencias adversas para la salud, así como impactos adversos en el desarrollo social y económico. Aunque el indicador más confiable de anemia a nivel poblacional es la concentración de hemoglobina en sangre, las mediciones de esta concentración por sí solas no determinan la causa de la anemia.

La anemia puede ser el resultado de una serie de causas, y el contribuyente más importante es la deficiencia de hierro. Aproximadamente el 50% de los casos de anemia se consideran debidos a la deficiencia de hierro, pero la proporción probablemente varía entre los grupos de población y en diferentes áreas, de acuerdo con las condiciones locales. Otras causas de anemia incluyen otras deficiencias de micronutrientes (por ejemplo, folato, riboflavina, vitaminas A y B12), infecciones agudas y crónicas (por ejemplo, malaria, cáncer, tuberculosis y VIH) y trastornos heredados o adquiridos que afectan la síntesis de hemoglobina, la producción de glóbulos rojos o la supervivencia de los glóbulos rojos (por ejemplo, hemoglobinopatías).

El 29 de junio de 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) compartió el documento "*La Prevalencia mundial de la anemia en 2011*". El documento describe que la estimación global de la prevalencia de la anemia en niños en edad pre-escolar (6-59 meses) es 42.6 por ciento, siendo el 9.6 por ciento anemia severa. En este mismo, el documento también estima que la prevalencia de anemia en el Perú en este grupo de población es 33% (Hb < 110g/L) y 0.4% (Hb < 70g/L) calificado como un nivel de significancia para la salud pública "moderada".⁸

⁶ Power, JM and Mahoney, DH. Iron deficiency in infants and children < 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Diciembre 2017] [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁷ Power, JM and Mahoney, DH. Iron deficiency in infants and children < 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: Diciembre 2017] [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.

Según el informe presentado por la Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable (ESNANS)⁹, 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).

Fisiopatología¹⁰

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 adultos sanos, solo el 5 por ciento de las necesidades diarias de hierro proviene de fuentes dietéticas y esto equilibra la pérdida de hierro que ocurre desde el tracto gastrointestinal; el 95 por ciento restante se encuentra con la descomposición de los glóbulos rojos más viejos por parte de los macrófagos dentro del sistema reticuloendotelial. En consecuencia, solo una pequeña cantidad de hierro (aproximadamente 1mg) entra y sale del cuerpo todos los días. Sin embargo, en bebés y niños, el 30 por ciento de las necesidades diarias de hierro deben provenir de la dieta debido al rápido crecimiento y aumento de la masa corporal (muscular) que ocurre durante este rango de edad.

La homeostasis del hierro está regulada principalmente en el sitio de absorción y transporte intestinal, en lugar de la excreción urinaria o fecal. La absorción está regulada por la hormona peptídica hepcidina, que actúa principalmente sobre la ferroportina, la proteína transmembrana que se encuentra en la superficie basolateral de los enterocitos y es responsable de la captación de hierro en el plasma del intestino. La expresión sérica de hepcidina, y por lo tanto la absorción intestinal de hierro, está influenciada por las reservas de hierro corporal (transferrina y ferritina), la tasa eritropoyética y la biodisponibilidad de hierro en la dieta. Las bajas reservas de hierro producen la supresión de la hepcidina, lo que permite una mejor absorción y transporte del hierro por ferroportina. Por el contrario, el estado de hierro normal da como resultado niveles más altos de hepcidina y una absorción de hierro menos efectiva. Los pasos involucrados en la regulación del metabolismo del hierro se discuten en detalle separadamente.

Manifestaciones clínicas¹¹

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) es un estado microcítico, hipocrómico e hipoproducción. La progresión del estado de hierro normal a la deficiencia de hierro seguida de la eritropoyesis limitada por hierro y finalmente a la ADH se muestra en la siguiente tabla:

⁹ Memorandum N° 2236-2016-DGIESP/MINSA (adjunta informe técnico de la ESNANS). 05.08.2016

¹⁰ Power JM, MD and Mahoney DH, MD. Iron deficiency in infants and children < 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. This topic last updated: Dec, 2017. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹¹ Power JM, MD and Mahoney DH, MD. Iron deficiency in infants and children < 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. This topic last updated: Dec, 2017. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Laboratory findings during the evolution of iron deficiency anemia

| Test | Storage iron deficiency | Iron-limited erythropoiesis | Iron-deficiency anemia |
|--|-------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Hemoglobin | Normal | Normal | Decreased |
| Transferrin saturation* | Normal | Decreased | Decreased |
| Erythrocyte protoporphyrin | Normal | Increased | Increased |
| Plasma ferritin [¶] | Decreased | Decreased | Decreased |
| Reticulocyte hemoglobin content (CHR) or equivalent (Ret-He) | Normal | Decreased | Decreased |

* Transferrin saturation is calculated as the serum iron/total iron binding capacity (SI/TIBC).

¶ Ferritin is an acute phase reactant, and serum levels are increased by liver disease, inflammation, and malignancy. In these settings, it is not a good reflection of iron stores.

Con la deficiencia de hierro, los sitios de almacenamiento se agotan, pero hay suficiente hierro en el grupo de hierro "lábil" del recambio diario de glóbulos rojos para la síntesis normal de hemoglobina, a menos que ocurran más pérdidas de hierro. La anemia se desarrolla solo en la etapa final de la deficiencia de hierro. Por el contrario, cuando se inicia la repleción de hierro, la anemia es la primera en recuperarse y la normalización de las reservas de hierro es lo último para corregir completamente.

La presentación más común de ADH es un niño o niña, por lo demás asintomático y bien alimentado, que tiene una anemia microcítica, hipocrómica de leve a moderada. Mucho menos frecuentes son los bebés con anemia severa, que se presentan con letargo, palidez, irritabilidad, cardiomegalia, mala alimentación y taquipnea. Sin embargo, algunos de estos síntomas (disminución de la energía, palidez leve o piel amarilla [no mielopatía] y pica) pueden no ser apreciados hasta que la mejoría se observe una vez que el niño comienza la terapia con hierro.

Aunque la ADH generalmente es causada por un hierro dietético insuficiente, a veces es causada por un problema médico subyacente que resulta en pérdida de sangre gastrointestinal, síndrome de malabsorción o una enfermedad inflamatoria crónica, cada una de las cuales debe evaluarse en la historia. Como ejemplo, la ADH refractaria puede ser el síntoma inicial de la enfermedad celíaca, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) o la enfermedad inflamatoria intestinal. La deficiencia de hierro también puede ser un hallazgo confuso en niños con otras causas de anemia, como hemoglobinopatías o anemia por enfermedades crónicas. En particular, los niños con rasgo de talasemia pueden tener una anemia microcítica, con o sin ADH concomitante. En niños con rasgo de talasemia y ADH, la terapia de hierro adecuada mejorará las medidas de las reservas de hierro y puede mejorar modestamente la concentración de hemoglobina, pero puede persistir una anemia microcítica leve.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

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.

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 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.¹²

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

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

HIERRO POLIMALTOSADO

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].¹³

Mehta fue el primero en publicar informes de casos clínicos individuales de los pacientes que no responden al CHP. 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. 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 de recibir CHP por vía oral fueron

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

¹³ 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

10,3g/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 12,5g/dL ($p < 0,01$).¹⁴ Langstaff, comparó 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 dió 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.^{15,16}

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.¹⁷

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE. *Iron deficiency in infants and children <12 years: Treatment (2017)*¹⁸.

Los autores de este sumario en UpToDate recomiendan tres pasos esenciales para el éxito del tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro:

1. Dosis apropiada y programación de la terapia de hierro,
2. Modificaciones dietéticas para abordar la etiología subyacente de la deficiencia de hierro, y
3. Seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento:

En cuanto a la dosis apropiada y programación de la terapia de hierro oral para los bebés y niños con ADH probada o sospechada, sugieren iniciar el tratamiento con sulfato ferroso oral, 3mg/kg de hierro elemental, administrado una vez al día. Para una máxima absorción, el hierro debe administrarse 30 a 45 minutos antes de las comidas o dos horas después de las comidas y solamente con agua o jugo, se deben evitar los productos lácteos. La absorción de hierro es más efectiva cuando se administra con jugo en lugar

¹⁴ 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

¹⁵ 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

¹⁶ Nagpal J, Choudhury P. Iron Formulations in Pediatric Practice. Indian Pediatrics 2004; 41: 807-815

¹⁷ 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

¹⁸ Power JM, MD and Mahoney DH, MD. Iron deficiency in infants and children <12 years: Treatment. This topic last updated: Sep 27, 2017. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

de leche (En un estudio se reportó que la absorción de hierro administrado con jugo fue 13.70% y con leche 5.7%).

La dosis estándar recomendada es de 3 a 6mg/kg de hierro elemental por día. Los autores optaron por utilizar sulfato ferroso y la dosis de 3mg/kg porque fue eficaz en un ensayo clínico aleatorizado de 80 niños pequeños (edades de 9 a 48 meses) con ADH nutricional (NCT01904864). En este ensayo, el tratamiento con 3mg/kg de sulfato ferroso una vez al día durante 12 semanas produjo un aumento mayor de 1g/dL en la concentración de hemoglobina que una dosis equivalente de una formulación de hierro polisacárido complejo, basada en un modelo lineal mixto. De manera similar, los estudios en adultos han demostrado eficacia, tolerancia mejorada y mayor absorción fraccional de hierro oral en personas tratadas con dosis relativamente bajas de terapia oral con hierro.

BEST PRACTICE. *Iron Deficiency Anemia (2017)*¹⁹. En este sumario solo hay recomendaciones para la población adulta.

DYNAMED. *Iron deficiency in children (2017)*²⁰. Para el tratamiento de la deficiencia de hierro oral en niños (infantes y adolescentes), señala que la suplementación con hierro por vía oral es por lo general la terapia de primera línea:

- La dosis de hierro elemental es 3-6mg/kg/día en 3 dosis divididas durante 4 meses.
- Las formas de hierro oral incluyen sulfato ferroso, fumarato ferroso y gluconato ferroso:
 - Fumarato ferroso (hierro elemental 330mg/g)
 - Sulfato ferroso (hierro elemental 200mg/g)
 - Gluconato ferroso (hierro elemental 120mg/g)
 - Sulfato, gluconato y fumarato ferroso, tienen similar eficacia y tolerabilidad para dosis iguales de hierro elemental (Prescriber's Letter 2008 Aug; 15(8):47).
- La administración de una vez o 3 veces al día parecen tener una eficacia similar para la mejora de los niveles de hemoglobina y ferritina en niños con anemia.
- Los efectos 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.
- Complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado asociado con menos síntomas gastrointestinales y de buena absorción.
- El hidróxido de hierro (III) polimaltosado puede ser inefectivo en algunos pacientes
 - Basado en un estudio retrospectivo de serie de casos.
 - Persistencia de anemia ferropénica en 75 pacientes tratados con hidróxido de hierro (III) polimaltosado.
 - Los niveles de hemoglobina mejoraron después del tratamiento con fumarato de hierro por vía oral entre 1-14 meses.
 - Referencia – [Hematology 2007 Jun;12\(3\):255](#)

¹⁹ Best Practice. Iron Deficiency Anemia [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

²⁰ DynaMed powered by EBSCOhost®. Iron deficiency anemia. [Updated 2016 Nov 21]. [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

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* recomienda lo siguiente:

- 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.
- 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, siendo la dosis con base al hierro elemental de:
 - Niños: 3 a 6mg/kg/día dividido en una o tres dosis.
 - Adultos: 180mg/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 (2017)²². El Ministerio de Salud del Perú publicó la **Norma Técnica de Salud N° 134 – MINSA/2017: Manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas**, en la que recomienda lo siguiente:

Tratamiento de la anemia en niños menores de 6 meses de edad:

Niños prematuros y/o con bajo peso al nacer:

- a) El tratamiento con hierro a niños prematuros y niños con bajo peso al nacer se iniciará a los 30 días de nacido, asegurando que hayan concluido la alimentación enteral.

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

²² Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 250-2017/MINSA. Que aprueba la Norma Técnica de Salud N° 134 – MINSA/2017/DGIESP: "Norma Técnica de Salud para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas."



- b) Se administrará tratamiento con hierro según la tabla adjunta, en dosis de 4mg/kg/día, y se ofrecerá durante 6 meses continuos.
- c) Se realizará el control de hemoglobina a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el tratamiento con hierro.

Tratamiento con hierro para niños prematuros y/o con bajo peso al nacer menores de 6 meses de edad con anemia ^(13, 42)

| CONDICIÓN | EDAD DE ADMINISTRACIÓN | DOSIS ² (Vía oral) | PRODUCTO | DURACIÓN | CONTROL DE HEMOGLOBINA |
|---|------------------------|----------------------------------|--|----------------------------|--|
| Niño prematuro y/o con bajo peso al nacer | Desde 30 días de edad | 4 mg/Kg/día | Gotas de Sulfato Ferroso o Gotas de Complejo Polimaltosado Férrico | Durante 6 meses continuos. | A los 3 meses y 6 meses de iniciado el tratamiento |

Niños nacidos a término y/o con buen peso al nacer menores de 6 meses.

- a) El tratamiento de anemia en menores de 6 meses se hará a partir del primer diagnóstico de anemia.
- b) Se administrará tratamiento con suplementos de hierro, en dosis de 3mg/kg/día, y se ofrecerá durante 6 meses continuos.
- c) Se realizará el control de hemoglobina al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el tratamiento con hierro.

Tratamiento con hierro para niños nacidos a término y/o con buen peso al nacer menores de 6 meses con anemia

| CONDICIÓN | EDAD DE ADMINISTRACIÓN | DOSIS ³ (Vía oral) | PRODUCTO | DURACIÓN | CONTROL DE HEMOGLOBINA |
|---|--|---|--|----------------------------|---|
| Niño a término y con adecuado peso al nacer | Cuando se diagnostique anemia (a los 4 meses o en el control) | 3 mg/Kg/día Máxima dosis 40 mg/día | Gotas de Sulfato Ferroso ó Gotas de Complejo Polimaltosado Férrico | Durante 6 meses continuos. | Al mes, a los 3 meses y 6 meses de iniciado el tratamiento. |

Tratamiento de la anemia en niños de 6 meses a 11 años de edad:

- a) El tratamiento de anemia en los niños, que tienen entre 6 meses y 11 años de edad y han sido diagnosticados con anemia, se realiza con una dosis de 3mg/kg/día.
- b) Se administrará el suplemento de hierro durante 6 meses continuos.
- c) Se realizará el control de hemoglobina al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el tratamiento con hierro.

**Tratamiento con hierro para
niños de 6 meses a 11 años de edad con anemia leve o moderada**

| EDAD DE ADMINISTRACIÓN | DOSIS ⁴ (Vía oral) | PRODUCTO | DURACIÓN | CONTROL DE HEMOGLOBINA |
|-------------------------------|--|---|---------------------------|--|
| Niños de 6 a 35 meses de edad | 3 mg/Kg/día Máxima dosis: 70 mg/día (2) | Jarabe de Sulfato Ferroso o Jarabe de Complejo Polimaltosado Férrico o Gotas de Sulfato Ferroso o Gotas de Complejo Polimaltosado Férrico | Durante 6 meses continuos | Al mes, a los 3 meses y 6 meses de iniciado el tratamiento |
| Niños de 3 a 5 años de edad | 3 mg/Kg/día Máxima dosis: 90 mg/día (3) | Jarabe de Sulfato Ferroso o Jarabe de Complejo Polimaltosado Férrico | | |
| Niños de 5 a 11 años | 3 mg/Kg/día Máxima dosis: 120 mg/día (4) | Jarabe de Sulfato Ferroso o Jarabe de Complejo Polimaltosado Férrico o 1 tableta de Sulfato ferroso o 1 tableta de Polimaltosado | | |

(2): Dosis Máxima: 5 cucharaditas de Jarabe de Sulfato Ferroso o 1.5 cucharadita de jarabe de Complejo Polimaltosado Férrico por día
(3): Dosis Máxima: 6 cucharaditas de jarabe de Sulfato Ferroso o 2 cucharaditas de jarabe de Complejo Polimaltosado Férrico por día
(4): Dosis Máxima: 8 cucharaditas de jarabe de Sulfato Ferroso o 2.5 cucharaditas de jarabe de Complejo Polimaltosado Férrico o 2 Tabletas de Sulfato Ferroso o 1.5 tableta de Polimaltosado por día

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La Evaluación de Tecnología Sanitaria Rápida N° 03-2017, "*Eficacia y Seguridad del hierro Polimaltosado para la prevención y tratamiento de la anemia infantil*", elaborada por el **Instituto Nacional de Salud (INS)**, que forma parte del Ministerio de Salud (MINSa) del Perú²³ concluye en lo siguiente:

- Existe escasa evidencia de alta calidad metodológica respecto a la intervención, debido a que todos los estudios presentaron alto riesgo de sesgo en la mayoría de los ítems evaluados.
- El sulfato ferroso ha demostrado ser más eficaz que el hierro polimaltosado en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de cinco años.
- La mayoría de los estudios refieren que el tratamiento con hierro polimaltosado ha presentado menos efectos adversos comparado con el sulfato ferroso, lo que representaría en una mayor tolerabilidad del hierro polimaltosado en niños menores de cinco años.
- No se encontraron evaluaciones económicas sobre el uso del hierro polimaltosado como alternativa al sulfato ferroso en la prevención y tratamiento de la anemia infantil.
- No se encontró evidencia que evalúe aspectos como la efectividad, biodisponibilidad, toxicidad, tolerancia y adherencia al hierro polimaltosado en la prevención y tratamiento de la anemia infantil.
- Se recomienda investigar la efectividad, adherencia y realizar evaluaciones económicas de la suplementación con hierro polimaltosado en menores de cinco años.

²³ Instituto Nacional de Salud. Eficacia y seguridad del hierro polimaltosado para la prevención y tratamiento de la anemia infantil: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias; 2017. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria. N° 03-2017

Asimismo, la **Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)** del Ministerio de Salud del Perú, en el marco del proceso para la elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis²⁴, elaboró el informe técnico: "**Hierro Polimaltosado para la prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de 36 meses de edad**" (2016)²⁵, el cual fue solicitado por el Equipo Técnico encargado del proceso para la toma de decisiones.

El Equipo Técnico concluyó lo siguiente:

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, manifestada por los representantes de la Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable, que en 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:

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

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Se encontraron 414 referencias entre Medline/PubMed, TripDatabase, Embase y Google Scholar; de las cuales tras la lectura de los resúmenes fueron seleccionados 01 Revisión sistemática y 10 estudios clínicos (**Arvas et al, 2000**²⁶; **Barbolla et al, 2002**²⁷; **Donato et al, 2007**²⁸; **Arguelles et al, 2007**²⁹; **Bopche et al, 2009**³⁰; **Yasa et al, 2011**³¹; **Amaral et**

²⁴ Resolución Ministerial N° 853-2016-MINSA que aprueba incorporar en el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, aprobado por Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA, la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis.

²⁵ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Hierro Polimaltosado para la prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de 36 meses de edad. Informe Técnico SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA, Equipo de Selección y Evaluación de Medicamentos y Otras tecnologías sanitarias (SEMTS); 2016.

²⁶ Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemias? Turk J Pediatr. 1999; 42(4):352-353.

²⁷ Barbolla JR, Cicero J, Dibildox MM, Sotres RD, Gutierrez GR. Complejo Polimaltosado férrico vs sulfato ferrosos en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. Rev. Méx. Pediatr. 2000; 67:63-7

²⁸ 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.

²⁹ Ruiz-Argüelles GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology. 2007 jun; 12(3):255-6.

³⁰ 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.

al, 2012³²; Marwat et al, 2013³³; Ozsurecki et al, 2015³⁴; Sheikh et al, 2017³⁵); de las cuales 9 estudios fueron analizados por el INS e incluidos en su Evaluación de Tecnología Sanitaria Rápida^{36,37,38,39,40,41,42,43,44} y 6 de los estudios fueron analizados por DIGEMID e incluidos en su informe técnico^{45,46,47,48,49,50}, razón por lo cual se incluyó en este informe el análisis de la revisión sistemática y el estudio de Sheik y colaboradores publicado en el 2017.

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

Toblli y Brignoli et al (2007)⁵¹ Revisión sistemática cuyo objetivo fue establecer si hay diferencias entre el hierro polimaltosado y el sulfato ferroso con respecto a la eficacia (end-point principal: hemoglobina después de aproximadamente 2 meses de tratamiento) y la seguridad (número de pacientes con reacciones adversas) en adultos y niños con anemia por deficiencia de hierro.

Resultados

En los niños, los autores señalan que los datos demográficos no fueron comparables en algunos ensayos y la media de los valores de hemoglobina al inicio (4 ensayos) fueron significativamente heterogéneos y un tanto sesgados en contra del complejo de hierro polimaltosado ($p=0.23$). Este resultado impidió realizar un meta-análisis. Las medias de

³¹ 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

³² 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

³³ Marwat IA, Hassan KA, Javed T, Chishti AL. Comparison of efficacy of Ferrous and Iron Polymaltose salts in the treatment of childhood Iron Deficiency Anemia. Ann King Edward Med Uni 2013; 19(4):322-6.

³⁴ Ozsurekci Y, Unal S, Cetin M, Gumruk F. Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zon in iron deficiency anemia. Minerva Pediatr. 22 de julio de 2015.

³⁵ Sheikh MA, Shah M, ShakirMU. Comparison of Efficacy of Ferrous Sulfate and Iron Polymaltose Complex in the Treatment of Childhood Iron Deficiency Anemia. P J M H S Vol. 11, NO. 1, 2017. 259

³⁶ Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemias? Turk J Pediatr. 1999; 42(4):352-353.

³⁷ Barbolla JR, Cicero J, Dibildox MM, Sotres RD, Gutierrez GR. Complejo Polimaltosado férrico vs sulfato ferrosos en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. Rev. Méx. Pediatr. 2000; 67:63-7

³⁸ 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.

³⁹ Ruiz-Argüelles GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology. 2007 jun; 12(3):255-6.

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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

⁴² 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

⁴³ Marwat IA, Hassan KA, Javed T, Chishti AL. Comparison of efficacy of Ferrous and Iron Polymaltose salts in the treatment of childhood Iron Deficiency Anemia. Ann King Edward Med Uni 2013; 19(4):322-6.

⁴⁴ Ozsurekci Y, Unal S, Cetin M, Gumruk F. Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zon in iron deficiency anemia. Minerva Pediatr. 22 de julio de 2015.

⁴⁵ Barbolla JR, Cicero J, Dibildox MM, Sotres RD, Gutierrez GR. Complejo Polimaltosado férrico vs sulfato ferrosos en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. Rev. Méx. Pediatr. 2000; 67:63-7

⁴⁶ 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.

⁴⁷ Ruiz-Argüelles GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology. 2007 jun; 12(3):255-6.

⁴⁸ 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.

⁴⁹ 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

⁵⁰ 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

⁵¹ Toblli et al. Iron (III) - hydroxide Polymaltose Complex in Iron deficiency Anemia. Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007;57(6a):431-438

los niveles de hemoglobina al final del período de tratamiento de 9-10 semanas fueron (4 ensayos) 11.06 ± 0.96 con complejo de hierro polimaltosado frente a $11.25 \pm 0.78\text{g/dL}$ con sulfato ferroso.

Table 3: Hemoglobin values at baseline in comparative pediatric trials.

| | IPC | | | Ferrous sulfate | | | Weight | WMD (fixed) | 95% CI |
|--------------------------------|------------|------|-------|-----------------|------|-------|--------------|--------------|----------------------|
| | N | Mean | SD | N | Mean | SD | % | | |
| Murahovschi <i>et al.</i> [21] | 36 | 10.3 | 1.4 | 36 | 9.6 | 1.3 | 11.0 | 0.7 | [0.08, 1.32] |
| Schmidt <i>et al.</i> [24] | 15 | 11.5 | 1.4 | 15 | 10.6 | 1.3 | 4.6 | 0.9 | [-0.07, 1.87] |
| Arvas and Gür [12] | 59 | 9.7 | 0.7 | 64 | 10 | 0.6 | 80.1 | -0.3 | [-0.53, -0.07] |
| Borbolla <i>et al.</i> [13] | 15 | 8.5 | 1.39* | 15 | 8.6 | 1.39* | 4.3 | -0.1 | [-1.09, 0.89] |
| Total | 110 | | | 115 | | | 100.0 | -0.13 | [-0.33, 0.08] |

Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 13.23$, $\text{df} = 3$ ($p = 0.004$), $I^2 = 77.3\%$.

Test for overall effect: $Z = 1.20$ ($p = 0.23$).

* Derived value.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Sheikh et al. (2017)⁵² diseñaron un estudio aleatorizado con el objetivo de comparar la eficacia entre el sulfato ferroso y el complejo de hierro polimaltosa. La población de estudio fueron niños de 6 meses a 6 años con anemia por deficiencia de hierro (hemoglobina $< 10.5\text{g/dL}$ o ferritina sérica $< 12\text{ng/mL}$). El lugar del estudio fue en el Departamento de pediatría del Hospital Bahawal Victoria, Bahawalpur en Pakistán entre febrero del 2016 y agosto 2016.

Se incluyeron en el estudio 70 niños. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, por el método de lotería; uno para el tratamiento con sulfato ferroso y otro para el tratamiento con el complejo de hierro polimaltosado durante 2 meses. La dosis de las preparaciones de hierro administradas fue de 6mg/kg/día de hierro elemental en 3 dosis divididas. La eficacia se midió a través del aumento en la hemoglobina. Los autores establecieron como normalización de hemoglobina a ($\text{Hb} \geq 10.5\text{gm/dL}$) y ferritina sérica ($> 15\text{ng/mL}$).

| Primer Autor, Año de publicación, País, | Diseño de estudio | Características de los pacientes | Intervención(s) | Comparador(s) | Resultados clínicos |
|---|-------------------|---|--|----------------------|---|
| Sheikh, 2017 Pakistan Febrero 2016 a agosto 2016 | ECA | Niños (n=70) con anemia por deficiencia de hierro, edad entre 6 meses y 6 años. 60% < 2 años | Complejo de hierro polimaltosa oral Durante 8 semanas | Sulfato ferroso oral | Cambio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en la semana 8 |

Resultados

Reportaron que la tasa de eficacia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. En el apartado de la discusión reportaron que la media de la Hb post-tratamiento fue de

⁵² Sheikh MA, Shah M, ShakirMU. Comparison of Efficacy of Ferrous Sulfate and Iron Polymaltose Complex in the Treatment of Childhood Iron Deficiency Anemia. P J M H S Vol. 11, Nº. 1, 2017. 259

11.0 ± 0.77g/dL en el grupo de complejo de hierro polimaltosa (siglas en inglés IPC) en comparación con 10.9 ± 1.02g/dL en el grupo de sulfato ferroso (siglas en inglés FS).

Table 3: Comparison of Efficacy between two groups for different age groups

| Group | Efficacy | | Total | P. Value |
|--|------------|-----------|-------|----------|
| | Yes | No | | |
| Age group 6 months to <2 years | | | | |
| IPC Group | 18 (90) | 2 (10) | 20 | 0.71 |
| FS Group | 19 (86.36) | 3 (13.64) | 22 | |
| Age group 2-6 years | | | | |
| IPC Group | 14(93.33) | 1 (6.67) | 15 | 0.45 |
| FS Group | 11(84.62) | 2 (15.38) | 13 | |

Table 4: Comparison of Efficacy between two groups for different weight categories

| Group | Efficacy | | Total | P. Value |
|-------------------------------|-----------|----------|-------|----------|
| | Yes | No | | |
| ≤12 kg weight group | | | | |
| IPC Group | 19(90.48) | 2 (9.52) | 21 | 0.48 |
| FS Group | 20(83.33) | 4(16.67) | 24 | |
| >12 kg weight group | | | | |
| IPC Group | 13(92.86) | 1 (7.14) | 14 | 0.85 |
| FS Group | 10(90.91) | 1 (9.09) | 11 | |

Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico: El estudio de Sheikh et al. presenta alto riesgo de sesgo.

| Autor y año | Generación aleatoria de la secuencia | Ocultamiento de la asignación | Cegamiento de los participantes y del personal | Cegamiento de los evaluadores del resultado |
|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Sheikh et al. (2017) | + | ¿? | - | - |

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

Tobilli y Brignoli, et al (2007)⁵³. En la revisión sistemática que realizaron identificaron que las reacciones adversas más frecuentes observadas en ensayos pediátricos comparativos fueron tinción de dientes, molestias digestivas, diarreas y constipación. La diferencia solo fue significativa para la tinción de dientes, de acuerdo a la siguiente Tabla.

Table 6: Most frequently reported adverse drug reactions in comparative pediatric trials.

| Children (descriptive only) | IPC (%) | FeSO ₄ (%) | Chi-square | Relative risk |
|--|---------|-----------------------|------------|---------------|
| Stained teeth in 1 of 4 trials | 0.0 | 2.6 | (p<0.1) | 0.00 |
| Upper digestive troubles incl. nausea in 2 of 4 trials | 6.0 | 6.0 | N.S. | 1.00 |
| Diarrhea in 2 of 4 trials | 4.3 | 5.2 | N.S. | 0.83 |
| Constipation and infrequent adverse reactions in 1 of 4 trials | 0.0 | 0.9 | N.S. | 0.00 |
| Total pediatric* | 9.5 | 14.7 | N.S. | (0.65) |

* Only descriptive since populations not comparable at baseline. Individual trials not shown.

⁵³ Tobilli et al. Iron (III) - hydroxide Polymaltose Complex in Iron deficiency Anemia. Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007;57(6a):431-438

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO Y DATOS DE CONSUMO

Se realizó el análisis de costos considerando la dosificación establecida en la NTS N° 134-MINSA/2017 para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas (Tratamiento de la anemia en niños de 6 meses a 35 meses de edad)⁵⁴.

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 DIRESAs a noviembre 2017.

Para el análisis, solo se está considerando los costos de los medicamentos.

Costo del tratamiento por paciente

| Medicamento gotas | Dosis* (mg) tratamiento | Equivalencia dosis máxima | N° frascos (6 meses) | Costo/Unidad (S/.) | Costo tratamiento (S/.) |
|---|-------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|
| HIERRO POLIMALTOSA 50mg/mL x 20mL SOLUCION | 3mg Fe elemental/kg/día | 28 gotas | 13 | 32.15 ⁵⁵ | 417.95 |
| HIERRO POLIMALTOSA 50mg/mL x 30mL SOLUCION | 3mg Fe elemental/kg/día | 28 gotas | 9 | 26.25 ⁵⁶ | 236.25 |
| FERROSO SULFATO 25mg de Fe/mL x 30mL SOLUCION | 3mg Fe elemental/kg/día | 56 gotas | 17 | 9.50 ⁵⁷ | 161.50 |

* La dosis máxima tolerable de hierro es 70mg/Fe elemental/día

| Medicamento Jarabe | Dosis* (mg) tratamiento | Equivalencia dosis máxima | N° frascos (6 meses) | Costo/Unidad (S/.) | Costo tratamiento (S/.) |
|---|-------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|
| HIERRO POLIMALTOSA 50mg/5mL x 150mL JARABE | 3mg Fe elemental/kg/día | 7.5 mL | 9 | 39.00 ⁵⁸ | 351.00 |
| FERROSO SULFATO 15mg de Fe/5mL x 180mL JARABE | 3mg Fe elemental/kg/día | 25 mL | 25 | 1.40 ⁵⁹ | 35.00 |

* La dosis máxima tolerable de hierro es 70mg/Fe elemental/día

Como se observa en las tablas adjuntas, el complejo de hierro polimaltosado resultó ser más costoso que el sulfato ferroso; en el caso de la presentación en gotas este llega a ser 2 a 3 veces más costosa y en la presentación en jarabe hasta 10 veces más costosa.

Datos de consumo MINSAs

Los datos de consumo fueron obtenidos de la información publicada al Seguro Integral de Salud (SIS) en base a las DISAs y DIRESAs a noviembre 2017.

⁵⁴ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 250-2017/MINSA. Que aprueba la Norma Técnica de Salud N° 134 – MINSA/2017/DGIESP: "Norma Técnica de Salud para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas.

⁵⁵ MINSAs-DIGEMID. Información de precios remitidos al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAs y DIRESAs a Noviembre del 2017 [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en:

⁵⁶ MINSAs-DIGEMID. Información de precios remitidos al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información del Instituto Nacional de Salud del Niño a Noviembre del 2017 [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en:

⁵⁷ MINSAs-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAs y DIRESAs a Noviembre del 2017 [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en:

⁵⁸ MINSAs-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAs y DIRESAs a Noviembre del 2017 [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en:

⁵⁹ MINSAs-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAs y DIRESAs a Noviembre del 2017 [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en:



Complejo de hierro polimaltosa 50mg/5mL x 150mL jarabe

| NOMDISA | ESTABLEC | 2016 | 2017 | | | | | | | | | | | STOCK | |
|----------|----------------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|
| | | DIC | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | | |
| MOQUEGUA | C.S. SAN FRANCISCO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 8 |
| MOQUEGUA | C.S. MARISCAL NIETO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 8 |
| MOQUEGUA | P.S. 28 DE JULIO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| MOQUEGUA | P.S. LOS ANGELES | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 11 |
| MOQUEGUA | P.S. EL SIGLO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| MOQUEGUA | P.S. LA BODEGUILLA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| MOQUEGUA | H. REGIONAL MOQUEGUA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 95 |
| MOQUEGUA | C.S. CHEN CHEN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 15 |
| LIMA | H. DOS DE MAYO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 19 | 742 |
| LIMA | H.SAN BARTOLOME | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LIMA | INS DEL NIÑO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 | 0 | 34 | 38 | 27 | 20 | 1 | 327 |
| MOQUEGUA | C.S. SAN ANTONIO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 30 |
| MOQUEGUA | P.S. MERCADO CENTRAL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 11 |
| MOQUEGUA | C.S. SAMEGUA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| MOQUEGUA | P.S. TUMILACA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| MOQUEGUA | C.S. TORATA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| MOQUEGUA | P.S. YACANGO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |

Complejo de hierro polimaltosa 50mg/mL x 20mL solucion

| ESTABLEC | 2016 | | 2017 | | | | | | | | | | STOCK |
|--|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| | DIC | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | |
| C.S. y P.S. | 10 | 14 | 4 | 6 | 5 | 7 | 59 | 216 | 81 | 151 | 272 | 536 | 3091 |
| H. SUBREGIONAL DE ANDAHUAYLAS | 1 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 3 | 105 |
| H. REGIONAL DOCENTE MATERNO INFANTIL "EL CARMEN" | 0 | 12 | 20 | 35 | 16 | 14 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| H. REGIONAL MOQUEGUA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 9 | 6 | 9 | 102 |
| H. HIPOLITO UNANUE DE TACNA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 28 | 725 |
| H. NACIONAL DOS DE MAYO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 32 | 783 |
| INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200 |
| HOSPITAL III GOYENECHÉ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 31 | 0 | 0 | 0 |

Complejo de hierro Polimaltosa 50mg/mL x 30mL solucion

| ESTABLEC | 2016 | | 2017 | | | | | | | | | | STOCK |
|--------------------------------------|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| | DIC | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | |
| INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO | 23 | 31 | 27 | 77 | 34 | 7 | 0 | 0 | 64 | 81 | 39 | 54 | 62 |

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

| MEDICAMENTO | INDICACIONES APROBADAS | |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | FDA ⁶⁰ | EMA ⁶¹ |
| Hierro polimaltosado 50mg/mL | No se encuentra registrado | No se encuentra registrado |

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

En la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos⁶² y en la 6ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños⁶³, no se encuentra incluido el hierro polimaltosa, pero sí la sal ferrosa equivalente a 25mg/mL de hierro (como sulfato).

c. PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁶⁴ no se encuentra incluido el hierro polimaltosa, pero si el sulfato ferroso.

XI. CONCLUSIONES

1. En el marco del proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis, aprobada con RM N° 853-2016/MINSA el 28 de Octubre del 2016, se incluyó a la Lista Complementaria el complejo de hierro polimaltosado como una alternativa en pacientes que presentan intolerancia con el uso de sulfato ferroso, en base al informe técnico presentado por la DIGEMID para dicho proceso.
2. Asimismo, se encargó a la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Alimentación y Nutrición Saludable o la que haga sus veces las siguientes acciones:
 - a) Desarrollar e implementar medidas necesarias que garanticen un adecuado uso de los medicamentos de la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis incorporados al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME);
 - b) Realizar el seguimiento y evaluación de los productos que contienen hierro considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), a fin de evitar riesgos de vencimiento;
 - c) Requerir al Instituto Nacional de Salud una evaluación de tecnología sanitaria (ETES) del medicamento hierro (como polimaltosa);

⁶⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁶¹ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁶² World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Enero 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

⁶³ World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Enero 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

⁶⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Enero 2018



- d) Evaluar la información del seguimiento de los pacientes tratados con hierro (como polimaltosa) por parte de los establecimientos de salud.
3. Como parte de las acciones encargadas, el INS durante el año 2017 ha desarrollado la Evaluación de Tecnología Sanitaria Rápida N° 03-2017, *Eficacia y Seguridad del hierro polimaltosado para la prevención y tratamiento de la anemia infantil*, en la cual concluye que existe escasa evidencia de alta calidad metodológica respecto a la intervención (hierro polimaltosado), debido a que todos los estudios presentaron alto riesgo de sesgo en la mayoría de los ítems evaluados. Asimismo, señala que el sulfato ferroso ha demostrado ser más eficaz que el hierro polimaltosado en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños menores de cinco años y que la mayoría de los estudios refieren que el tratamiento con hierro polimaltosado ha presentado menos efectos adversos comparado con el sulfato ferroso, lo que representaría en una mejor tolerabilidad del hierro polimaltosado en niños menores de cinco años.
 4. Por otro lado, la DGIESP con RM N° 250-2017/MINSA aprobó la Norma Técnica de Salud N° 134 - MINSA/2017/DGIESP para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y púerperas, en la que se recomienda el tratamiento ya sea con sulfato ferroso o complejo polimaltosado férrico, no precisando la condición de uso del complejo de hierro polimaltosado de acuerdo a la señalado en el informe técnico elaborado en el marco del proceso de elaboración de la Lista Complementaria, la misma que establece el uso del hierro polimaltosado como una alternativa en pacientes que presentan intolerancia con el uso de sulfato ferroso.
 5. El Informe N° 03-2018-MTS-DPROM-DGIESP/MINSA presentado por la DGIESP no brinda información que permita evidenciar los beneficios del uso de CHP para la condición autorizada.
 6. Considerando todos estos aspectos señalados en los párrafos anteriores, y habiéndose revisado y actualizado la información respecto al uso de hierro (como polimaltosa) líquido oral, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que no hay evidencia y más bien la evidencia apoya la mayor eficacia de sulfato ferroso. Asimismo, se excluye de la Lista Complementaria de medicamentos para el control de la anemia infantil y parasitosis aprobada con RM N° 853-2016/MINSA.