

# **Eficacia y Seguridad del hierro polimaltosado y hierro bisglicinato quelato comparado con sulfato ferroso para la prevención y tratamiento de la anemia en niños menores de 2 años**

**Nota Técnica**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

**Nota Técnica N° 043-2022: Eficacia y seguridad de hierro polimaltosado y hierro bisglicinato quelato comparado con sulfato ferroso para la prevención y tratamiento de la anemia en niños menores de 2 años.**

**POBLACIÓN:** Niños menores de 24 meses de edad

**TECNOLOGÍA:** hierro polimaltosado y hierro bisglicinato quelato comparados con sulfato ferroso

**PROPÓSITO:** prevención y tratamiento de anemia

**FECHA:** 04 de noviembre de 2022

## I. ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de sulfato ferroso comparado con el hierro bisglicinato quelato o el hierro polimaltosado para el tratamiento y prevención de la anemia en niños menores de 24 meses.
- El equipo técnico de UNAGESP y de CENAN han elaborado de manera conjunta esta nota técnica en respuesta a lo solicitado.

## II. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como una afección caracterizada por una disminución de la cantidad de glóbulos rojos o de la concentración sérica de hemoglobina, en comparación al valor de referencia; consecuentemente se reduce la capacidad de transporte de oxígeno afectando tejidos y generando fatiga; la reducción de la capacidad respiratoria y del trabajo físico, limita el desarrollo motor y cognitivo infantil y la productividad; la anemia se asocia con parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad materna y neonatal, también puede ocurrir cuando hay poca producción o destrucción de hematíes, cuando hay pérdida de sangre, en la deficiencia nutricional, las enfermedades y trastornos genéticos(1).

Entre los tipos de anemia, la deficiencia de hierro es la más prevalente en todo el mundo y refleja un avanzado estadio de la deficiencia nutricional; incluye el déficit absoluto de hierro en los depósitos, la deficiencia funcional cuando aumenta la demanda y el secuestro de hierro cuando lo depositado no está disponible, una de las causas de pérdida es la hemorragia. El segundo tipo de anemia es por enfermedad crónica a la que también se denomina anemia de la inflamación es la segunda causa con mayor prevalencia; otro tipo es la deficiencia funcional del hierro cuando hay desbalance entre las necesidades de los precursores de los eritrocitos y el suministro de hierro. También tenemos anemia por inflamación aguda, síndrome mielodisplásico, otras anemias (talasemia menor, esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica, hipotiroidismo, mieloma múltiple, etc.) y finalmente cuando hay déficit de vitamina B12 y de folatos(2).

Para definir anemia se toma como referencia valores de hemoglobina por debajo del límite inferior del rango normal, generalmente como dos desviaciones estándar por debajo de la media de edad y sexo para la población sana. También se puede clasificar según la morfología de los eritrocitos, el tamaño de ellos o el volumen corpuscular medio, y el mecanismo de anemia y la respuesta de formación de glóbulos rojos que está determinada por el recuento de reticulocitos. La anemia durante la etapa neonatal es mayormente causada por hemorragia aguda o crónica; por hemólisis, por anemias hemolíticas congénitas o anemias hemolíticas inmunes; y finalmente por la alteración de la producción de eritrocitos, como síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea e infecciones congénitas(3).

La OMS calcula que, en todo el mundo, son anémicos un 42% de los niños menores de 5 años y un 40% de las embarazadas(1). Según la Encuesta nacional de demografía y Salud (ENDES) para el año 2021 en el Perú, el 38.8% de niños menores de 3 años tiene anemia, siendo más alto en la zona rural (48.7%) que en

la zona urbana (35.3%), también en la región natural sierra (49.8%), Durante los últimos 5 años (2017-2021) ha descendido solo en 4.8% y continúa siendo uno de los más importantes problemas de salud pública(4).

La OMS propone suplementación diaria de hierro a partir de 4 meses de vida, en el Perú, según ENDES 2021, la proporción de niños de 6 a 35 meses de edad que consumieron suplemento de hierro durante los 7 días previos a la entrevista, fue de 36,2%, con diferencias según regiones naturales (sierra, 39,5%, costa 35,1% y selva 34,7%); la tendencia de consumo del suplemento de hierro de niños y niñas de 6 a 35 meses para el año 2007 fue 12,3%; habiendo transcurrido 14 años, se ha incrementado a 36,2% a nivel nacional(4), sin embargo, hay un gran porcentaje de niños con anemia en esta etapa y que aún no consumen suplemento de hierro, ello explicaría que aún hay altas prevalencias de anemia infantil y que se mantienen a través del tiempo.

Es importante mencionar también que el Ministerio de Salud (MINSA) ha normado la suplementación preventiva de niños con bajo peso al nacer y/o prematuros con gotas de sulfato ferroso (GSF) o de complejo polimaltosado férrico (GCPF), a razón de 2 mg/k peso/día, desde los 30 días hasta los 6 meses de vida; en el caso de niños nacidos a término con adecuado peso al nacer el suministro es desde los 4 a 6 meses en la misma dosis y de allí en adelante, con micronutrientes en polvo. En caso que el Establecimiento de salud no cuente con micronutrientes en polvo, seguirá suplementando con gotas a la población infantil(5).

También ha normado la suplementación terapéutica; para niños con bajo peso al nacer y/o prematuros, gotas de GSF o GCPF a razón de 4 mg/k peso/día, desde los 30 días durante 6 meses continuos; para niños nacidos a término con adecuado peso al nacer, el suministro de gotas va desde el diagnóstico de anemia (4 meses o en el control) durante 6 meses continuos. En el tratamiento de anemia leve o moderada para niños de 6 a 35 meses de edad se prevé jarabe de sulfato ferroso (JSF) o jarabe de complejo polimaltosado férrico (JCPF) o GSF o GCPF; para niños de 3 a 5 años JSF o JCPF y para niños de 5 a 11 años de edad JSF, JCPF o tableta de sulfato ferroso (TSF) o tableta de polimaltosado (TP), en todos los casos a una dosis de 3 mg/k peso/ día, durante 6 meses continuos y se establecen dosis máximas de 70, 90 y 120 mg/día en cada grupo etario(5).

Entender mejor la prevalencia y distribución de la deficiencia de hierro, así como el riesgo de la sobrecarga en la población, permite a las naciones elegir adecuadas intervenciones y a supervisar y evaluar los resultados y la seguridad de los programas de salud pública. Por ejemplo, la deficiencia nutricional de hierro se observa generalmente también en poblaciones que también padecen enfermedades infecciosas. La adecuada evaluación del estado de hierro en países con enfermedades infecciosas puede ayudar a establecer adecuadas políticas de salud(1).

### **III. ANÁLISIS**

#### **MÉTODOS:**

##### **1. Preguntas PICO abordada en este informe**

- En niños menores de 24 meses sin diagnóstico de anemia, es eficaz y seguro la suplementación preventiva con hierro polimaltosado o bisglicinato quelato comparado con sulfato ferroso, para la prevención de anemia.
- En niños menores de 24 meses con diagnóstico de anemia, es eficaz y seguro el uso de hierro polimaltosado o bisglicinato quelato comparado con sulfato ferroso, para el tratamiento de la anemia.

<b>P</b>	Niños menores de 24 meses sin diagnóstico de anemia
<b>I</b>	Suplementación preventiva con hierro polimaltosado Suplementación preventiva con bisglicinato quelato
<b>C</b>	Suplementación preventiva con sulfato ferroso
<b>O</b>	- Eficacia: nivel de Hb, anemia, ferritina sérica - Seguridad: adherencia, tolerancia, eventos adversos

<b>P</b>	Niños menores de 24 meses con diagnóstico de anemia
<b>I</b>	Tratamiento con hierro polimaltosado Tratamiento con bisglicinato quelato
<b>C</b>	Tratamiento con sulfato ferroso
<b>O</b>	- Eficacia: nivel de Hb, anemia, ferritina sérica - Seguridad: adherencia, tolerancia, eventos adversos

## 2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- Participantes: Niños menores de 24 meses de edad, con o sin anemia, que reciba suplementación preventiva o tratamiento para anemia.
- Intervención: Uso de hierro polimaltosado o bisglicinato quelato para uso preventivo o de tratamiento.
- Comparador: Uso de sulfato ferroso vía oral para uso preventivo o de tratamiento.
- Revisiones sistemáticas de Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos comunitarios que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces de interés.
- Idioma: sin restricciones

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Participantes con diagnóstico de talasemia o problemas hematológicos que no tiene una causa nutricional.
- Estudios realizados en modelos de animales o in vitro.
- Se excluyeron estudios preclínicos, series de casos, reportes de casos, reportes breves y cartas al editor.

## 3. Búsqueda de la evidencia

Para la identificación de los estudios, se realizaron búsqueda en las bases: MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, CENTRAL, Epistemonikos y Lilacs. Las estrategias de búsqueda se incluyen en el anexo 01.

Las búsquedas fueron realizadas el 02 de junio del 2022. No se realizaron restricciones de idioma o de fecha de publicación.

## 4. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de estudios fue desarrollada por cuatro revisores de forma pareada e independiente y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes. La extracción de los datos fue efectuada por cuatro revisores, de forma independiente, empleando un formulario de datos elaborado para esta revisión. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. El proceso de selección de estudios es presentado en el flujograma PRISMA del anexo 02.

## 5. Síntesis de los datos

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa Review Manager (RevMan) de la Colaboración Cochrane. Para los ensayos incluidos con resultados continuos, se calcularon las diferencias de medias (DM) con intervalos de confianza del 95%. Para aquellos con resultados dicotómicos, se utilizó el riesgo relativo con intervalos de confianza del 95%. El grado de heterogeneidad estadística fue evaluado mediante la estadística  $I^2$ . Se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios.

## 6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios que fueran incluidos utilizando la herramienta Riesgo de Sesgo (RoB) de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos(6). Esta evaluación se realizó de manera pareada e independiente por dos revisores, y las discrepancias fueron resueltas por consenso.

## 7. Evaluación del sesgo de publicación

Debido a que se identificaron menos de 10 ensayos clínicos, no se pudo realizar el funnel plot.

## 8. Evaluación de la certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de la evidencia se realizó según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales)(7). De acuerdo al sistema GRADE, existen 04 niveles para calificar la certeza de la evidencia:

Calidad o certeza de la evidencia	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

La elaboración de las Tablas de Resumen de Hallazgos fue realizada con el aplicativo GRADEpro(8).

## IV. RESULTADOS

### Resultados de los estudios identificados

### Características de la evidencia identificada

### **1. Hierro polimaltosado versus sulfato ferroso para prevención de la anemia en niños menores de 24 meses**

Se identificó un ensayo clínico, realizado en Turquía(9), en un entorno ambulatorio. Este ensayo incluyó 112 lactantes sanos con anemia ferropénica que recibieron lactancia materna exclusiva (LME) hasta los 4 meses de edad y luego alimentación complementaria. La edad promedio fue de 4 meses, con un rango de Hb basal promedio entre 10.5 a 10.6 g/dL. Los lactantes fueron asignados a recibir hierro polimaltosado (n=56) o sulfato ferroso (n=56) en dosis de 2 mg/kg/d vía oral en suspensión o gotas, durante 5 meses. Los desenlaces evaluados fueron: frecuencia de anemia a los 5 meses, concentración de Hb y ferritina sérica a los 5 meses, eventos adversos: diarrea, estreñimiento, vómitos, infección. La información detallada del estudio se presenta en la Tabla N° 1.

### **2. Hierro polimaltosado versus sulfato ferroso para tratamiento de la anemia en niños menores de 24 meses.**

Se seleccionaron 4 estudios, con los detalles presentados en la Tabla N° 1. Todos los estudios se realizaron en el entorno ambulatorio de un único centro. Tres ensayos se condujeron en países latinoamericanos como Argentina(10,11) y México(12) y un estudio se realizó en Pakistán(13). Los estudios incluyeron a menores a partir de los 6 meses de edad con anemia leve (Hb al inicio del estudio  $\geq 10$  g/dl) en dos estudios(10,11) a excepción de otros dos estudios donde se enrolaron menores con anemia moderada (Hb entre 7.85 a 8.5 g/dl al inicio del estudio)(12,13). Tres estudios administraron hierro polimaltosado y sulfato ferroso a dosis de 5-6 mg/Kg/día de hierro elemental(10,11,13) excepto Borbolla et al. que evaluó una dosis de 3 mg/Kg/día. Ningún estudio informó respecto a si se administraron o no co-intervenciones.

Tres estudios reportaron el desenlace resolución de la anemia(10,11,13), dos de ellos a los 90 días desde el inicio del tratamiento(10,11). A excepción de Donato et al., los dos estudios restantes informaron que para la medición de este desenlace se consideró la normalización de la Hb a valores  $\geq 10.5$ -11 g/dl. Dos estudios midieron la concentración de hemoglobina a los 30 días(10,12) y a los 90 días(10,11) de tratamiento respectivamente mientras que la concentración de ferritina sérica a los 90 días fue reportada por 2 estudios(10,11).

Ningún estudio incluido reportó la adherencia a las intervenciones evaluadas.

Tres de los cuatro estudios incluidos no reportaron la fuente de financiamiento del estudio.

### **3. Hierro bisglicinato quelato versus sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia en niños menores de 24 meses**

Se identificó un ensayo clínico, realizado en Guatemala en un entorno hospitalario(14). Este ensayo incluyó 40 niños con anemia ferropénica (Hb basal promedio entre 8.04 a 8.72) con desnutrición proteico energética con o sin edema e índice de peso/talla no mayor del 75% de normalidad. El rango de la edad promedio fue 19.5 a 20.2 meses. La mitad fueron de sexo masculino (50%). Los niños fueron asignados a recibir hierro bisglicinato (n=20) o sulfato ferroso (n=20) en dosis de 5 mg/kg/d vía oral en jarabe, durante 28 días. Los desenlaces evaluados fueron: concentración de Hb y ferritina sérica a los 28 días. La información detallada del estudio se presenta en la Tabla N° 2.

**Tabla N° 1. Características de los ensayos clínicos identificados para la comparación hierro polimaltosado versus sulfato ferroso**

Autor y año	Aydin 2017(9)	Borbolla 2000(12)	Donato 2007(10)	Amaral 2012(11)	Sheik 2017(13)
<b>Rol</b>	Prevención	Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento
<b>País / Entorno</b>	Turquía Ambulatorio	México Ambulatorio	Argentina Ambulatorio	Argentina Ambulatorio	Pakistán Ambulatorio o ingreso por emergencia
<b>Periodo de enrolamiento</b>	julio de 2009 - julio de 2010	julio de 2009 - julio de 2010	julio de 2005 - diciembre de 2006	mayo 2009 - marzo 2010	febrero 2016 - agosto 2016
<b>Características de la población</b>	N=112 Lactantes sanos con anemia ferropénica con LME hasta los 4 meses de edad y luego alimentación complementaria Edad promedio (meses): 4 Sexo masculino: 49% Hb(g/dl) basal promedio: 10.6 a 10.5	N=30 Lactantes con anemia ferropénica, atendidos en la consulta de control del niño sano. Edad promedio (meses): 10.3 a 12.9 Sexo masculino: 67% Hb(g/dl) basal promedio: 8.5 a 8.6	N=59 Lactantes con anemia ferropénica (Hb<11g/dl, VCM<72 fl, ST≤15% o FS <16 ng/ml) Edad, rango (meses): 6 – 48 Edad promedio (meses): 25.3 a 28.3 Sexo masculino: 61% Hb(g/dl) basal promedio: 10.1 9.9	N=61 Lactantes con anemia ferropénica (Hb<11g/dl, ST<20%, VCM <74 fl, microcitosis e hipocromía) Edad, rango (meses): 6 – 18 Sexo masculino: NR Hb(g/dl) basal promedio: 10.1 a 10.3	N=70 Niños con anemia ferropénica (Hb<10.5 g/dl y FS ≤ 15ng/ml) Edad, rango: 6 meses a 6 años Edad promedio (años): 2.46 ±1.36 Menores de 2 años, n=42 Sexo masculino: 56% Hb(g/dl) basal promedio: 7.85 ± 0.82
<b>Intervención*</b>	Hierro polimaltosado (n=56) 2mg/Kg/d, VO durante 5 meses Formulación: suspensión o gotas	Hierro polimaltosado (n=15) 3mg/Kg/d, VO, con los alimentos, durante 60 días. Formulación NR	Hierro polimaltosado (n=23) 5mg/Kg/d, VO, durante 90 días Formulación NR	Hierro polimaltosado (n=31) 6mg/Kg/d, VO, durante 90 días Formulación: 50 mg Fe/ml	Hierro polimaltosado (n=20) 6mg/Kg/d, VO, durante 60 días Formulación: NR
<b>Comparador*</b>	Sulfato ferroso (n=56) 2mg/Kg/d, VO durante 5 meses Formulación: suspensión o gotas	Sulfato ferroso (n=15) 3mg/Kg/d, VO, entre los alimentos, durante 60 días. Formulación: gotas	Sulfato ferroso (n=36) 5mg/Kg/d, VO, durante 90 días. Formulación NR	Sulfato ferroso (n=30) 6mg/Kg/d, VO, durante 90 días. Formulación: 25 mg Fe/ml	Sulfato ferroso (n=22) 6mg/Kg/d, VO, durante 60 días Formulación: NR
<b>Desenlaces reportados</b>	Frecuencia de anemia a los 5 meses de la suplementación (Hb<11 g/dl, ST<16%)	Concentración de Hemoglobina (g/dl) a los 30 días Eventos adversos	Resolución de la anemia a los 90 días	Resolución de la anemia a los 90 días (Hb≥11 g/dl)	Resolución de la anemia a los 60 días (Hb≥10.5 g/dl y ferritina sérica >15 ng/ml)

Autor y año	Aydin 2017(9)	Borbolla 2000(12)	Donato 2007(10)	Amaral 2012(11)	Sheik 2017(13)
	Concentración de Hemoglobina (g/dl) a los 5 meses Concentración de Ferritina sérica (ng/dl) a los 5 meses Eventos adversos: diarrea, estreñimiento, vómitos, infección		Concentración de Hemoglobina (g/dl) a los 30 días y 90 días Concentración de Ferritina sérica (ng/dl) a 90 días Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.	Concentración de Hemoglobina (g/dl) a los 90 días Concentración de Ferritina sérica (ng/dl) a 90 días Eventos adversos Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.	
<b>Financiamiento</b>	NR	NR	NR	La intervención y comparador fueron provistos por el Laboratorio Roemmers	NR

\*Dosis en base a hierro elemental

Hb: Hemoglobina, FR: Ferritina sérica, NR: No reportado ST: Saturación de transferrina, VCM: Volumen corpuscular medio, VO: Vía oral

**Tabla N° 2. Características del ensayo clínico identificado para la comparación Hierro bisglicinato quelato versus sulfato ferroso.**

<b>Autor y año</b>	<b>Pineda 2001(14)</b>
<b>Rol</b>	Tratamiento
<b>País / Entorno</b>	Guatemala Hospitalización
<b>Periodo de enrolamiento</b>	NR
<b>Características de la población</b>	N=40 Niños con anemia ferropénica (Hb<11 g/dl) con desnutrición proteico energética con o sin edema e índice de peso/talla no mayor del 75% de normalidad. Edad promedio (meses): 19.5 a 20.2 Sexo masculino: 50% Hb(g/dl) basal promedio: 8.04 a 8.72
<b>Intervención*</b>	Hierro Bisglicinato quelato (n=20) 5mg/Kg/d, VO durante 28 días Formulación: jarabe con 30 mg Fe/ml Co-intervención: ácido fólico 250 µg/día
<b>Comparador*</b>	Sulfato ferroso (n=20) 2mg/Kg/d, VO durante 28 días Formulación: jarabe con 30 mg Fe/ml Co-intervención: ácido fólico 250 µg/día
<b>Desenlaces reportados</b>	Concentración de Hemoglobina (g/dl) a los 28 días Concentración de Ferritina sérica (ng/dl) a los 28 días
<b>Financiamiento</b>	Albion Laboratories

\*Dosis en base a hierro elemental

Hb: Hemoglobina, NR: No reportado, VO: Vía oral

## Hallazgos de Eficacia y seguridad

### IV.1 Suplementación preventiva

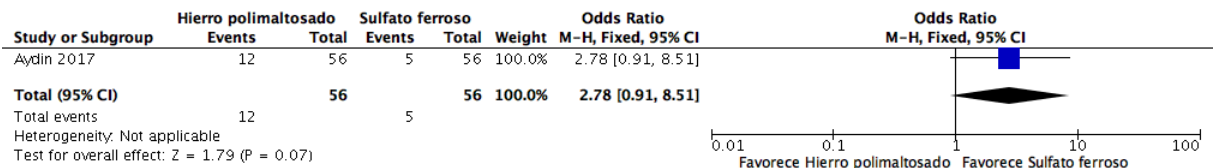
#### 1. Hierro polimaltosado versus sulfato ferroso

Los resultados de los efectos de estas intervenciones para prevención de anemia fueron reportados por el estudio de Aydin et al (9), y pueden visualizarse en la Tabla de Resumen de Hallazgos N° 1, referida a esta comparación.

##### 1.1 Frecuencia de anemia a los 5 meses

Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 2 mg/kg/día disminuye la frecuencia de anemia a los 5 meses (OR 2.78, IC 95% 0.91 a 8.51), 1 estudio, con 112 participantes; con evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria).(Figura N° 1) , por lo cual, esto sugiere que si la frecuencia de anemia con sulfato ferroso se estima en 9%, la proporción con hierro polimaltosado estaría entre 8% y 46%.

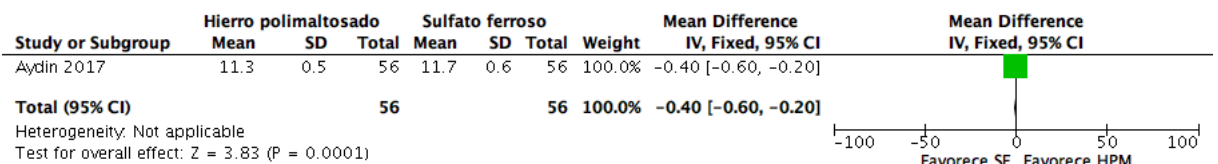
Figura N°1 Hierro polimaltosado versus sulfato ferroso. Desenlace: Frecuencia de anemia a los 5 meses



## 1.2 Concentración de Hemoglobina (g/dL) a los 5 meses

Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 2 mg/kg/día está asociado con una disminución en los niveles de hemoglobina luego de 5 meses (DM 0 g/dl, IC 95% -0.6 a -0.2; 1 estudio con 112 participantes, evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria). (Figura N° 2)

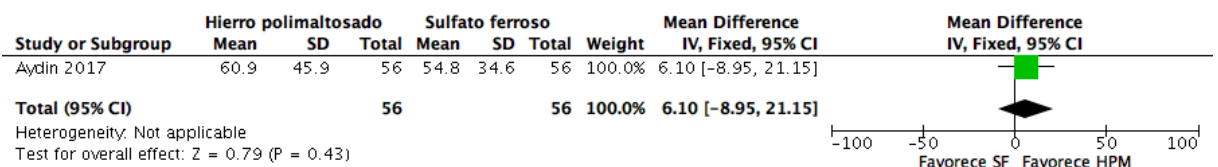
Figura N° 2 Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de hemoglobina a los 5 meses:



## 1.3 Concentración de Ferritina sérica (ng/ml) a los 5 meses

Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 2 mg/kg/día está asociado con un incremento en los niveles de ferritina sérica luego de 5 meses (DM 6.1 g/dl, IC 95% -9 a 21.2; 1 estudio con 112 participantes, evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria). (Figura N° 3)

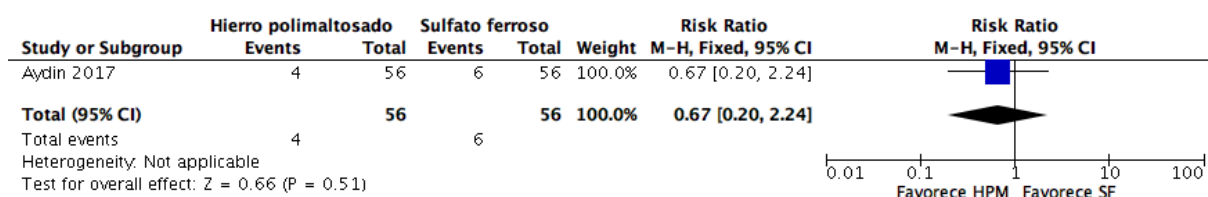
Figura N° 3: Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de ferritina sérica a los 5 meses



## 1.4. Incidencia de diarrea

Debido a la evidencia de certeza muy baja, es incierto si la administración de hierro polimaltosado disminuye la incidencia de diarrea (RR 0.67, IC 95% 0.20 a 2.24), 1 estudio, con 112 participantes; evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo muy serio e imprecisión muy seria). Esto sugiere que, si la incidencia de diarrea con sulfato ferroso se estima en 11%, la proporción con hierro polimaltosado estaría entre 2% y 24%.

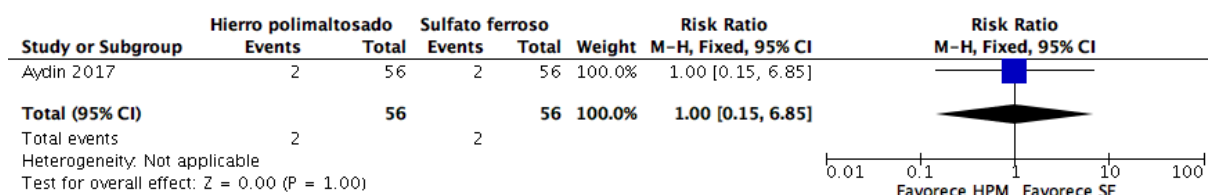
Figura N<sup>o</sup> 4. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Incidencia de diarrea.



### 1.5. Incidencia de estreñimiento

Debido a la evidencia de certeza muy baja, es incierto, si la administración de hierro polimaltosado disminuye la incidencia de estreñimiento (RR 1.00, IC 95% 0.15 a 6.85), 1 estudio, con 112 participantes; evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo muy serio e imprecisión muy seria). Esto sugiere que si la incidencia de estreñimiento con sulfato ferroso se estima en 4%, la proporción con hierro polimaltosado estaría entre 0% y 25%. (Figura N<sup>o</sup> 5)

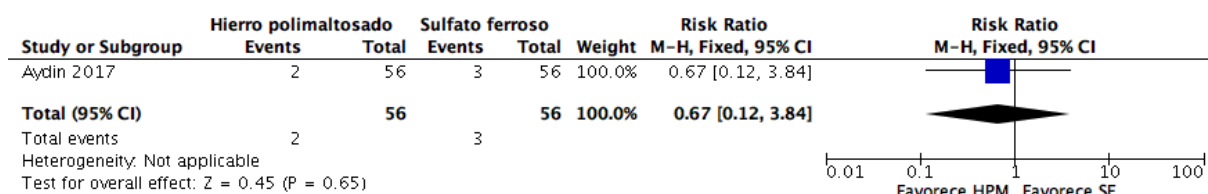
Figura N<sup>o</sup> 5. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Incidencia de estreñimiento.



### 1.6. Incidencia de vómitos

Debido a la evidencia de certeza muy baja, es incierto si la administración de hierro polimaltosado disminuye la incidencia de vómitos (RR 0.67, IC 95% 0.12 a 3.84), 1 estudio, 112 participantes; evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo muy serio e imprecisión muy seria). Esto sugiere que, si la incidencia de vómitos con sulfato ferroso se estima en 5%, la proporción con hierro polimaltosado estaría entre 0% y 21%. (Figura N<sup>o</sup> 6)

Figura N<sup>o</sup> 6. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Incidencia de vómitos.



### 1.7. Infección

Debido a la evidencia de certeza muy baja, es incierto si la administración de hierro polimaltosado disminuye las infecciones (RR 0.67, IC 95% 0.20 a 2.24), 1 estudio, con 112 participantes; evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo muy serio e imprecisión muy seria). Esto sugiere que, si la incidencia de infección con sulfato ferroso se estima en 11%, la proporción con hierro polimaltosado estaría entre 2% y 24%. (Figura N<sup>o</sup> 7)

Figura N<sup>o</sup> 7. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Infección.

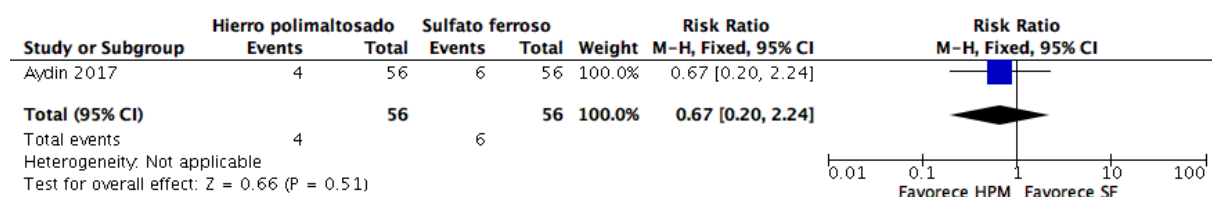


Tabla de Resumen de los resultados N<sup>o</sup> 1

### Hierro polimaltosado comparado con Sulfato ferroso para prevención de anemia en menores de 2 años

Paciente o población: prevención de anemia en menores de 2 años

Configuración:

Intervención: Hierro polimaltosado

Comparación: Sulfato ferroso

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GR)
	Riesgo con Sulfato ferroso	Riesgo con Hierro polimaltosado			
Frecuencia de anemia a los 5 meses	89 por 1,000	<b>214 por 1,000</b> (82 a 455)	<b>OR 2.78</b> (0.91 a 8.51)	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
Concentración de Hb (g/dl) a los 5 meses	La media concentración de Hb (g/dl) a los 5 meses era 11.7 g/dl	<b>MD 0 g/dl</b> (0.6 menor a 0.2 menor)	-	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,c</sup>
Concentración de Ferritina sérica (ng/ml) a los 5 meses	La media concentración de Ferritina sérica (ng/ml) a los 5 meses era 54.8 ng/ml	<b>MD 6.1 ng/ml más alto.</b> (8.95 menor a 21.15 más alto.)	-	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,c</sup>
Incidencia de diarrea	107 por 1,000	<b>72 por 1,000</b> (21 a 240)	<b>RR 0.67</b> (0.20 a 2.24)	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>d,e</sup>
Incidencia de estreñimiento	36 por 1,000	<b>36 por 1,000</b> (5 a 245)	<b>RR 1.00</b> (0.15 a 6.85)	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>d,e</sup>
Incidencia de vómitos	54 por 1,000	<b>36 por 1,000</b> (6 a 206)	<b>RR 0.67</b> (0.12 a 3.84)	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>d,e</sup>
Infección	107 por 1,000	<b>72 por 1,000</b> (21 a 240)	<b>RR 0.67</b> (0.20 a 2.24)	112 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>e</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Tabla de Resumen de los resultados N° 1

## Hierro polimaltosado comparado con Sulfato ferroso para prevención de anemia en menores de 2 años

**Paciente o población:** prevención de anemia en menores de 2 años

**Configuración:**

**Intervención:** Hierro polimaltosado

**Comparación:** Sulfato ferroso

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GR)
	Riesgo con Sulfato ferroso	Riesgo con Hierro polimaltosado			

### Grados de evidencia del GRADE Working Group

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

### Explicaciones

- Presentó riesgo incierto en sesgo de selección, sin embargo, en los otros criterios presentó un bajo riesgo de sesgo.
- Se reduce 2 niveles debido a que los límites del IC van de un beneficio pequeño a un daño importante, y el daño cae en categoría de grande
- se reduce 2 niveles porque no reúne el tamaño óptimo de tamaño muestral ( $n < 240$ )
- Se reduce 2 niveles debido a que presenta alto riesgo de sesgo en realización y detección, debido a que no se realizó cegamiento, y en el criterio de notificación, debido a que no se tuvo acceso al protocolo y los eventos adversos fueron preguntados a los padres. Además el proceso de aleatorización y ocultamiento de asignación fueron valorados como riesgo incierto.
- Se reduce 2 niveles debido a que los límites del IC van de un beneficio importante a un daño importante.

### Referencias

1. Aydin, Ali, Gur, Emel, Erener-Ercan, Tugba, Can, Gunay, Arvas, Ahmet. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. 2017.

## IV.2 Tratamiento para Anemia

### 1. Hierro polimaltosado versus Sulfato Ferroso

Los resultados de los efectos de las intervenciones pueden visualizarse en la Tabla de Resumen de Hallazgos N° 2, referida a esta comparación.

#### 1.1. Resolución de la anemia

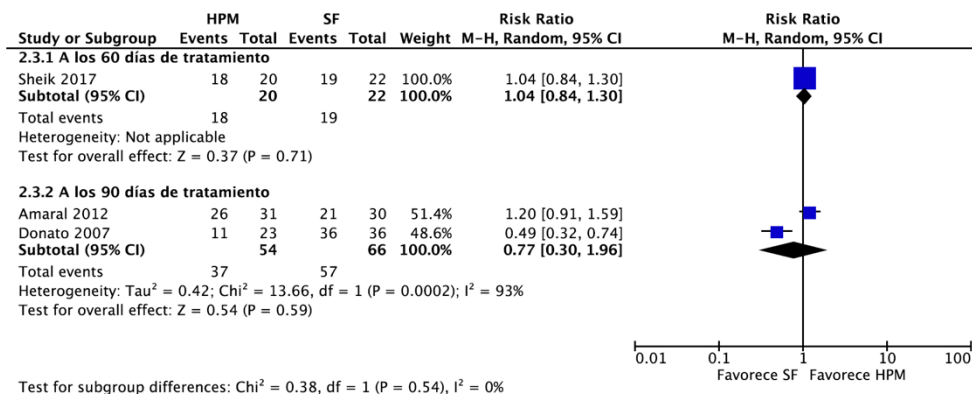
##### 1.1.1.A los 60 días desde el inicio del tratamiento

Sheikh et al. reportó resultados para este desenlace. Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 6mg/Kg/día aumenta la proporción de niños con resolución de la anemia a los 60 días de tratamiento (RR 1.04, IC 95% 0.84 a 1.30, 1 estudio, con 42 participantes; evidencia de certeza muy baja debido a riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria). Esto sugiere que, si la resolución de la anemia con sulfato ferroso se estima en 86%, la proporción alcanzada con hierro polimaltosado estaría entre 73% y 100%.

##### 1.1.2.A los 90 días desde el inicio del tratamiento

Este desenlace fue reportado por Amaral et al. y Donato et al. Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 5-6mg/Kg/día aumenta la proporción de niños con resolución de la anemia a los 90 días de tratamiento (RR 0.77, IC 95% 0.30 a 1.96, 2 estudios, con 120 participantes;  $I^2=93%$ ; evidencia de certeza muy baja debido a riesgo de sesgo serio, inconsistencia seria, evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria). La evidencia sugiere que, si la resolución de la anemia con sulfato ferroso se estima en 86%, la proporción alcanzada con hierro polimaltosado estaría entre 26% y 100%.

**Figura 8. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Resolución de la anemia**



## 1.2. Concentración de hemoglobina (g/dl) a los 30 días

Se incluyeron 2 estudios. Borbolla et al. comparó hierro polimaltosado versus sulfato ferroso, ambos a dosis de 3 mg/Kg/día de hierro elemental mientras que Donato et al. los comparó empleando una dosis de 5 mg/Kg/día.

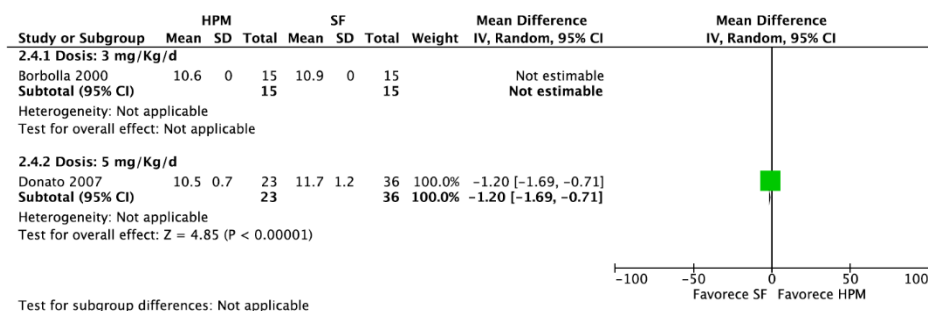
### 1.2.1. Dosis de 3 mg/Kg/día

Debido a evidencia de muy baja certeza, es incierto si existe alguna diferencia en los niveles de hemoglobina luego de 30 días de tratamiento con hierro polimaltosado o sulfato ferroso, a dosis de 3 mg/Kg/día (Diferencia de medias (DM) -0.3 g/dl; 1 estudio, 30 participantes, evidencia de certeza muy baja por riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria).

### 1.2.2. Dosis de 5 mg/Kg/día

Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 5 mg/Kg/día está asociado con una disminución en los niveles de hemoglobina luego de 30 días de tratamiento (DM -1.2 g/dl, IC 95% -1.69 a -0.71; 1 estudio, 30 participantes, evidencia de certeza muy baja por riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria).

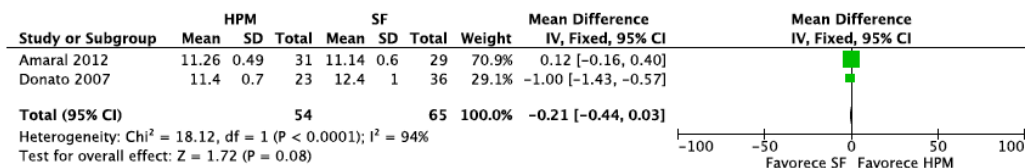
**Figura 9. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de hemoglobina (g/dl) a los 30 días**



### 1.3. Concentración de hemoglobina (g/dl) a los 90 días

Este desenlace fue reportado por Amaral et al. y Donato et al. Debido a evidencia de muy baja certeza, es incierto si existe alguna diferencia en los niveles de hemoglobina luego de 90 días de tratamiento con hierro polimaltosado o sulfato ferroso, a dosis de 5-6 mg/Kg/día (DM -0.21 g/dl, IC 95% -0.44 a 0.03; 2 estudios, 119 participantes;  $I^2=94\%$ ; evidencia de certeza muy baja por riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria).

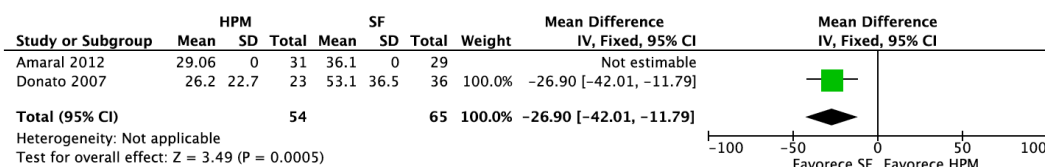
**Figura 10. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de hemoglobina (g/dl) a los 90 días.**



### 1.4. Concentración de Ferritina sérica (ng/ml) a los 90 días

Este desenlace fue evaluado por Donato et al. y Amaral et al. Sin embargo, éste último estudio no reportó las medidas de dispersión para ambos grupos al final de tratamiento. Es incierto si la administración de hierro polimaltosado a dosis de 5-6 mg/Kg/día está asociado con una disminución en la concentración de ferritina sérica luego de 90 días de tratamiento (rango de la diferencia de medias -7.04 ng/ml a -26.9 ng/ml; 2 estudios, 119 participantes;  $I^2$  no aplicable; evidencia de certeza muy baja por riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria).

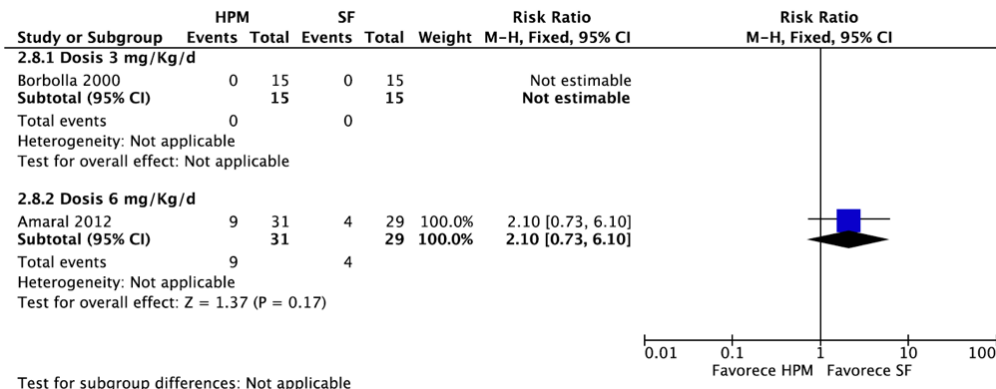
**Figura 11. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de ferritina sérica (ng/ml) a los 90 días.**



### 1.5. Incidencia de eventos adversos

Uno de los 2 estudios incluidos(11,12) no reportó ningún evento para este desenlace en ambos grupos (dosis fue de 3 mg/Kg/día de hierro elemental(12)). Debido a evidencia de certeza muy baja, es incierto si el tratamiento con hierro polimaltosado aumenta la incidencia de algún evento adverso (RR 2.10, IC 95% 0.73 a 6.10; 2 estudios, 90 participantes;  $I^2$  no aplicable; evidencia de certeza muy baja debido a evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria). Esto sugiere que, si la incidencia de eventos adversos con sulfato ferroso se estima en 9%, la proporción alcanzada con hierro polimaltosado estaría entre 7% y 56%.

**Figura 12. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Incidencia de eventos adversos.**



### 1.6. Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos

Uno de los 2 estudios incluidos no reportó ningún evento para este desenlace en ambos grupos(11). Debido a evidencia de certeza muy baja, es incierto si el tratamiento con hierro polimaltosado a dosis de 5-6 mg/Kg/día, disminuye la proporción de niños que discontinúan el tratamiento debido a eventos adversos (RR 0.51, IC 95% 0.02 a 12.10; 2 estudios, con 119 participantes, evidencia de certeza muy baja debido a riesgo de sesgo muy serio, evidencia indirecta seria e imprecisión muy seria). Esto sugiere que, si la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos con sulfato ferroso se estima en 2%, la proporción alcanzada con hierro polimaltosado estaría entre 0% y 19%.

**Figura 13. Hierro polimaltosado versus Sulfato ferroso. Desenlace: Incidencia de eventos adversos.**

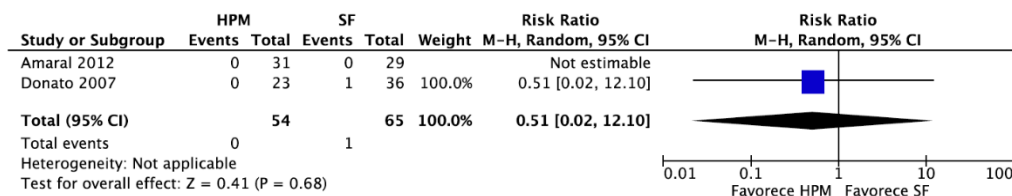


Tabla de Resumen de hallazgos N° 2

**Hierro polimaltosado comparado con Sulfato ferroso para tratamiento de anemia en menores de 2 años**

**Paciente o población:** tratamiento de anemia en menores de 2 años

**Intervención:** Hierro polimaltosado

**Comparación:** Sulfato ferroso

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con Sulfato ferroso	Riesgo con Hierro polimaltosado			
Resolución de la anemia a los 60 días, 6mg/Kg/d	864 por 1,000	<b>898 por 1,000</b> (725 a 1,000)	<b>RR 1.04</b> (0.84 a 1.30)	42 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,c</sup>
Resolución de la anemia a los 90 días, ≥ 5 mg/Kg/d	864 por 1,000	<b>665 por 1,000</b> (259 a 1,000)	<b>RR 0.77</b> (0.30 a 1.96)	120 (2 ECAs) <sup>2,3</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>c,d,e,f</sup>
Concentración de Hb (g/dl) a los 30 días - Dosis: 3 mg/Kg/d	La media de Hb (g/dl) a los 30 días - Dosis: 3 mg/Kg/d era <b>10.9</b> g/dl	<b>DM 0.3 g/dl menor</b> (0 a 0)	-	30 (1 ECA) <sup>4</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>g,h</sup>
Concentración de Hb (g/dl) a los 30 días - Dosis: 5 mg/Kg/d	La media de Hb (g/dl) a los 30 días - Dosis: 5 mg/Kg/d era <b>11.7</b> g/dl	<b>DM 1.2 g/dl menor</b> (1.69 menor a 0.71 menor)	-	59 (1 ECA) <sup>3</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>g,h,i</sup>
Concentración de Hb (g/dl) a los 90 días, ≥5mg/Kg/d	La media de Hb (g/dl) a los 90 días, osciló de <b>11.14 a 12.4</b> g/dl	<b>DM 0.21 g/dl menor</b> (0.44 menor a 0.03 más alto.)	-	119 (2 ECAs) <sup>2,3</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>d,e,h,i</sup>
Concentración de Ferritina sérica (ng/ml) a los 90 días, ≥ 5 mg/Kg/d	La media de ferritina sérica (ng/ml) a los 90 días osciló de <b>36.1 a 53.1</b> ng/ml	rango (ng/ml): 7.04 menor a 26.9 menor	-	119 (2 ECAs) <sup>2,3,j</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>d,h,i</sup>
Eventos adversos	91 por 1,000	<b>191 por 1,000</b> (66 a 555)	<b>RR 2.10</b> (0.73 a 6.10)	90 (2 ECAs) <sup>2,4,k</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>
Discontinuación del tratamiento	15 por 1,000	<b>8 por 1,000</b> (0 a 186)	<b>RR 0.51</b> (0.02 a 12.10)	119 (2 ECAs) <sup>2,3,l</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>c,i,m</sup>

**Explicaciones**

- No se reportó el método para ocultar la secuencia de asignación y riesgo incierto para sesgo de notificación
- Se empleó dosis de 6mg/Kd/d, que es el doble de la dosis empleada para el tratamiento. Se incluyeron niños con anemia moderada, Hb promedio de 7.9 g/dl en el basal
- Se reduce 2 niveles debido a que los límites del IC van de un beneficio importante a un daño importante
- Se disminuye 1 nivel debido a riesgo incierto para varios dominios: ocultamiento de la asignación (2 estudios), generación de la secuencia (1 estudio) y riesgo alto de sesgo de notificación (1 estudio)
- Heterogeneidad considerada no explicada, I<sup>2</sup>>90%
- Se baja 1 nivel: dosis de 6mg/Kd/d, que es el doble de la dosis empleada para el tratamiento
- Se reduce 1 nivel por Riesgo alto de sesgo de notificación e incierto respecto al sesgo de selección
- Se disminuye 2 niveles debido a que no reúne el tamaño óptimo de información (N<400)
- Se reduce 1 nivel: se empleó dosis que es mayor que la empleada para el tratamiento
- Amaral et al no reportó las medidas de dispersión
- Borbolla et al. reportaron 0 eventos en ambos grupos.
- Amaral et al. reportaron 0 eventos en ambos grupos.
- Se disminuye 2 niveles: Alto riesgo por falta de cegamiento y notificación selectiva de resultados. Riesgo incierto para sesgo de selección.

**Referencias de la Tabla de Resumen de Hallazgos N° 2**

1. Sheikh, M.A., Shah, M., Shakir, M.U.. Comparison of efficacy of ferrous sulfate and iron polymaltose complex in the treatment of childhood iron deficiency anemia. 2017.
2. Amaral, Diego, Galimberti, Griselda, Cuesta, Soledad, Pinto, Juana, Ferrario, Claudia, Graciela, Elena. Evaluación comparativa de eficacia y tolerancia de hierro sulfato y hierro polimaltosato para el tratamiento de anemia ferropénica en lactantes. 2012.
3. Donato, Hugo, Rapetti, María C., Morán, Lorena, Cavo, Marcela. Comparación entre hierro polimaltosato y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. 2007.
4. Borbolla, José Rafael, Cicero, Ricardo E., M, Miguel Dibildox, R, David Sotres, G, Rafael Gutiérrez. Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. 2000.

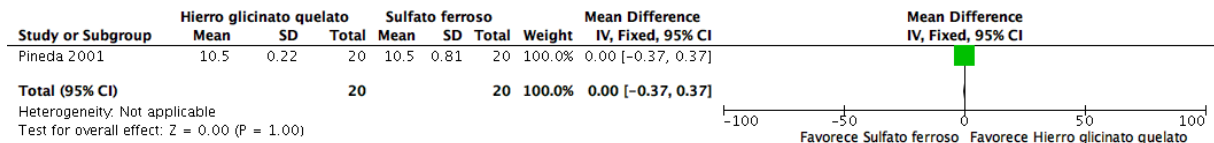
**2. Hierro bisglicinato quelato versus Sulfato ferroso**

Los resultados de los efectos de estas intervenciones para el tratamiento de anemia fueron reportados por el estudio de Pineda et al, y presentados en la Tabla de Resumen de Hallazgos N° 3.

**2.1 Concentración de Hemoglobina a los 28 días**

Es incierto si la administración de hierro glicinato quelato a dosis de 5 mg/kg/día está asociado con una disminución en los niveles de hemoglobina luego de 28 días (DM 0.7 g/dl, IC 95% - 0.37 a 0.37; 1 estudio 40 participantes, evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria). (Figura N° 14)

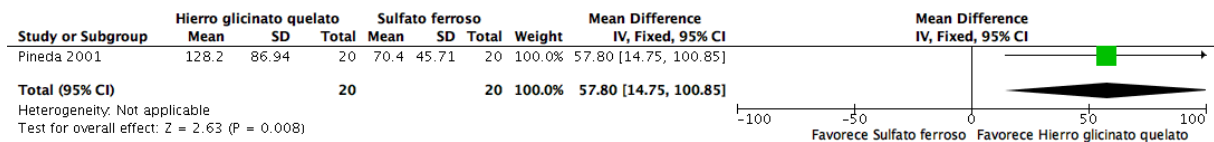
**Figura N. 14 Hierro glicinato quelato versus sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de Hb a los 28 días**



**2.2 Concentración de ferritina sérica a los 28 días**

Es incierto si la administración de hierro glicinato quelato a dosis de 5 mg/kg/día está asociado con un incremento en los niveles de ferritina sérica luego de 28 días (DM 57.8 ug/l, IC 95% 14.75 a 100.85; 1 estudio con 40 participantes, evidencia de certeza muy baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria). (Figura N° 15)

**Figura N 15. Hierro glicinato quelato versus sulfato ferroso. Desenlace: Concentración de ferritina a los 28 días.**



**Hierro glicinato quelato comparado con Sulfato ferroso para tratamiento de anemia en menores de 2 años**

**Paciente o población:** tratamiento de anemia en menores de 2 años

**Configuración:**

**Intervención:** Hierro glicinato quelato

**Comparación:** Sulfato ferroso

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Sulfato ferroso	La diferencia de riesgo con Hierro glicinato quelato
Concentración de Hb (g/dl) a los 28 días	40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,c</sup>	-	La media concentración de Hb (g/dl) a los 28 días era <b>10.5</b> g/dL	MD <b>0.7 g/dL más alto.</b> (0.37 menor a 0.37 más alto.)
Concentración de ferritina sérica (ng/ml) a los 28 días	40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,c</sup>	-	La media concentración de ferritina sérica (ng/ml) a los 28 días era <b>70.4</b> ug/l	MD <b>57.8 ug/l más alto.</b> (14.75 más alto. a 100.85 más alto.)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

a. Se reduce un nivel debido a que, en el criterio de sesgo de selección, ha sido valorado como riesgo incierto.

b. La dosis utilizada es casi el doble de la dosis utilizada en el país, sin embargo, los clínicos indican que no habría diferencia en eficacia entre ambos esquemas.

c. se reduce 2 niveles por que no reúne el tamaño óptimo de tamaño muestral (n<240)

**Referencias**

1. Pineda, Oscar, Ashmead, H. DeWayne. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. 2001.

**V. CONCLUSIONES**

1. El objetivo de la revisión fue evaluar la eficacia y seguridad del hierro polimaltosado y glicinato quelato comparado con el sulfato ferroso para la prevención y tratamiento de la anemia en niños menores de 24 meses de edad.



2. Debido a evidencia de certeza muy baja procedente de 4 ensayos clínicos, es incierto si el tratamiento de la anemia con hierro polimaltosado presenta alguna diferencia con el sulfato ferroso respecto a la resolución de la anemia, niveles de hemoglobina a los 30 y 90 días de tratamiento, concentración de ferritina sérica a los 90 días de tratamiento, eventos adversos y discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos. No se identificó información respecto a la adherencia al tratamiento.
3. En base a evidencia de certeza muy baja de 1 ensayo clínico, es incierto si la prevención de la anemia con hierro polimaltosado presente alguna diferencia con el sulfato ferroso en relación a la prevalencia de anemia a los 5 meses, concentración de hemoglobina o ferritina sérica a los 5 meses o eventos adversos como incidencia de diarrea, estreñimiento, vómitos o de infección.
4. Debido a evidencia de muy baja certeza procedente de un ensayo clínico, es incierto si el tratamiento de la anemia con hierro glicinato quelato presente diferencia alguna con el sulfato ferroso con respecto a la concentración de hemoglobina o ferritina sérica a los 28 días. No se identificó información en relación a eventos adversos.

## VI. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Anemia [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/anaemia>
2. Basora Macaya M, Bisbe Vives E. Primer pilar del «Patient Blood Management». Tipos de anemia y parámetros diagnósticos. Rev Esp Anestesiol Reanim [Internet]. 1 de junio de 2015 [citado 1 de noviembre de 2022];62:19-26. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-primer-pilar-del-patient-blood-S0034935615300037>
3. Lanzkowsky P. Chapter 3 - Classification and Diagnosis of Anemia in Children. En: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editores. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition) [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [citado 1 de noviembre de 2022]. p. 32-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012801368700003X>
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES 2021 - Nacional y Departamental [Internet]. Perú; 2022 may. Disponible en: [https://proyectos.inei.gov.pe/endes/2021/INFORME\\_PRINCIPAL/INFORME\\_PRINCIPAL\\_ENDES\\_2021.pdf](https://proyectos.inei.gov.pe/endes/2021/INFORME_PRINCIPAL/INFORME_PRINCIPAL_ENDES_2021.pdf)
5. Ministerio de Salud. NTS 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 [Internet]. 2017 [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/189840-250-2017->
6. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 18 de octubre de 2011 [citado 28 de junio de 2022];343:d5928. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
7. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>. 2013.
8. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University and Evidence Prime; 2021. Disponible en: [grade.pro](http://grade.pro)
9. Aydın A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. J Pediatr Hematol Oncol. octubre de 2017;39(7):495-9.
10. Donato H, Rapetti MC, Morán L, Cavo M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch Argent Pediatría [Internet]. diciembre de 2007 [citado 10 de octubre de 2022];105(6):491-7. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0325-00752007000600003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752007000600003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)



11. Amaral D, Galimberti G, Cuesta S, Pinto J, Ferrario C, Graciela E. Evaluación comparativa de eficacia y tolerancia de hierro sulfato y hierro polimaltosato para el tratamiento de anemia ferropénica en lactantes. Rev Fac Cienc Médicas Córdoba [Internet]. 2012 [citado 10 de octubre de 2022];69(2):97-101. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/21340>
12. Borbolla JR, Cicero RE, M MD, R DS, G RG. Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. Rev Mex Pediatría [Internet]. 2000 [citado 22 de julio de 2022];67(2):63-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2719>
13. Sheikh MA, Shah M, Shakir MU. Comparison of efficacy of ferrous sulfate and iron polymaltose complex in the treatment of childhood iron deficiency anemia. Pak J Med Health Sci [Internet]. 2017;11(1):259-61. Disponible en: [https://www.pjmhsionline.com/2017/jan\\_march/pdf/259.pdf](https://www.pjmhsionline.com/2017/jan_march/pdf/259.pdf)
14. Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. mayo de 2001;17(5):381-4.

## VII. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

### **Autores**

Catherine Bonilla Untiveros<sup>1</sup>

Fabiola Huaroto Ramírez<sup>1</sup>

Patricia Velarde Delgado<sup>2</sup>

Fernando Bravo Rebatta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

<sup>2</sup> Centro Nacional de Alimentación y Nutrición, Instituto Nacional de Salud

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

### **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

*NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*



**ANEXOS**

**Anexo 1: Estrategias de búsqueda**

<b>Base de datos</b>	MEDLINE	
<b>Plataforma</b>	PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/06/2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguno	
<b>N°</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	((Anemia[MeSH Terms]) OR (anaemi*[Title/Abstract])) OR (anemi*[Title/Abstract])	246,217
#2	(((((Infant[MeSH Terms]) OR (Child[MeSH Terms])) OR (toddler*[Title/Abstract])) OR (infan*[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (paediat*[Title/Abstract])) OR (pediat*[Title/Abstract])) OR (preschool*[Title/Abstract])) OR (pre-school*[Title/Abstract])	3,275,151
#3	((((Iron Compounds[MeSH Terms]) OR (Iron[MeSH Terms])) OR (Iron[Title/Abstract])) OR (ferric*[Title/Abstract])) OR (ferrous*[Title/Abstract])	296,544
#4	#1 AND #2 AND #3	11,046
#5	((randomized controlled trial [pt] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR ("clinical trials as topic" [mesh: noexp]) OR (randomly [tiab] OR trial [ti])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	
#6	#4 AND #5	<b>1571</b>

<b>Base de datos</b>	EMBASE	
<b>Plataforma</b>	<a href="http://embase.com">embase.com</a>	
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/06/2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguno	
<b>N°</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	anemia'/exp OR anaemi*':ab,ti OR anemi*':ab,ti	489909
#2	infant'/exp OR 'child'/exp OR toddler*':ab,ti OR infan*':ab,ti OR child*':ab,ti OR paediat*':ab,ti OR pediat*':ab,ti OR preschool*':ab,ti OR 'pre school*':ab,ti	3993032
#3	iron derivative'/exp OR 'iron'/exp OR iron:ab,ti OR ferric*':ab,ti OR ferrous*':ab,ti	350830
#4	#1 AND #2 AND #3	19921
#5	randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp	890544



#6	randomized:ab	814223
#7	placebo:ab	332599
#8	clinical trial (topic)/exp	391208
#9	randomly:ab	507642
#10	trial:ti	365741
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2437199
#12	animal/exp NOT human/exp	5793245
#13	#11 NOT #12	2232580
#14	#4 AND #13	<b>2016</b>

<b>Base de datos</b>	LILACS	
<b>Plataforma</b>	Biblioteca Virtual en Salud	
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/06/2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguno	
<b>N°</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	(mh:(Anemia)) OR (anaemi*) OR (anemi*)	232149
#2	(mh:(Infant)) OR (mh:(Child)) OR (toddler*) OR (infan*) OR (child* ) OR (paediat* ) OR (pediat* ) OR (preschool*) OR (pre-school* )	3745845
#3	(mh:("Iron Compounds")) OR (mh:(Iron)) OR (Iron) OR (ferric*) OR (ferrous*)	455506
#4	#1 AND #2 AND #3	14426
#5	((mh:("randomized controlled trial")) OR (mh:("controlled clinical trial")) OR (randomized) OR (placebo) OR (mh:("clinical trials as topic")) OR (randomly) OR (ti:(trial))) AND NOT ((mh:(animals )) AND NOT (mh:(humans)))	1889149
#6	#4 AND #5	2010
#7	#6 AND ( db:("LILACS"))	<b>66</b>

<b>Base de datos</b>	Epistemonikos	
<b>Plataforma</b>	Epistemonikos	
<b>Fecha de búsqueda</b>	02-06-2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguna	
<b>N°</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
1	(title:(anemia) OR abstract:(anemia)) OR (title:(anaemia) OR abstract:(anaemia)) OR (title:(anemi*) OR abstract:(anemi*)) OR (title:(anaemi*) OR abstract:(anaemi*))	17052
2	(title:(infant) OR abstract:(infant)) OR (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(toddler*) OR abstract:(toddler*)) OR (title:(infan*) OR	8029



	abstract:(infan*) OR (title:(child*) OR abstract:(child*)) OR (title:(pediat*) OR abstract:(pediat*)) OR (title:(paediat*) OR abstract:(paediat*)) OR (title:(preschool*) OR abstract:(preschool*)) OR (title:("pre school") OR abstract:("pre school"))	
3	(title:(iron) OR abstract:(iron)) OR (title:(ferrous*) OR abstract:(ferrous*)) OR (title:(ferric*) OR abstract:(ferric*))	8456
4	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial"	153967
5	(title:((title:((title:(anemia) OR abstract:(anemia)) OR (title:(anaemia) OR abstract:(anaemia)) OR (title:(anemi*) OR abstract:(anemi*)) OR (title:(anaemi*) OR abstract:(anaemi*))) OR abstract:((title:(anemia) OR abstract:(anemia)) OR (title:(anaemia) OR abstract:(anaemia)) OR (title:(anemi*) OR abstract:(anemi*)) OR (title:(anaemi*) OR abstract:(anaemi*)))) AND (title:((title:(infant) OR abstract:(infant)) OR (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(toddler*) OR abstract:(toddler*)) OR (title:(infan*) OR abstract:(infan*)) OR (title:(child*) OR abstract:(child*)) OR (title:(pediat*) OR abstract:(pediat*)) OR (title:(paediat*) OR abstract:(paediat*)) OR (title:(preschool*) OR abstract:(preschool*)) OR (title:("pre school") OR abstract:("pre school")))) OR abstract:((title:(infant) OR abstract:(infant)) OR (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(toddler*) OR abstract:(toddler*)) OR (title:(infan*) OR abstract:(infan*)) OR (title:(child*) OR abstract:(child*)) OR (title:(pediat*) OR abstract:(pediat*)) OR (title:(paediat*) OR abstract:(paediat*)) OR (title:(preschool*) OR abstract:(preschool*)) OR (title:("pre school") OR abstract:("pre school")))) AND (title:((title:(iron) OR abstract:(iron)) OR (title:(ferrous*) OR abstract:(ferrous*)) OR (title:(ferric*) OR abstract:(ferric*))) OR abstract:((title:(iron) OR abstract:(iron)) OR (title:(ferrous*) OR abstract:(ferrous*)) OR (title:(ferric*) OR abstract:(ferric*)))) AND (title:("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial") OR abstract:("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial")))) OR abstract:((title:((title:(anemia) OR abstract:(anemia)) OR (title:(anaemia) OR abstract:(anaemia)) OR (title:(anemi*) OR abstract:(anemi*)) OR (title:(anaemi*) OR abstract:(anaemi*))) OR abstract:((title:(anemia) OR abstract:(anemia)) OR (title:(anaemia) OR abstract:(anaemia)) OR (title:(anemi*) OR abstract:(anemi*)) OR (title:(anaemi*) OR abstract:(anaemi*)))) AND (title:((title:(infant) OR abstract:(infant)) OR (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(toddler*) OR abstract:(toddler*)) OR (title:(infan*) OR abstract:(infan*)) OR (title:(child*) OR abstract:(child*)) OR (title:(pediat*) OR abstract:(pediat*)) OR (title:(paediat*) OR abstract:(paediat*)) OR (title:(preschool*) OR abstract:(preschool*)) OR (title:("pre school") OR abstract:("pre school")))) OR abstract:((title:(infant) OR abstract:(infant)) OR (title:(child) OR abstract:(child)) OR (title:(toddler*) OR abstract:(toddler*)) OR (title:(infan*) OR abstract:(infan*)) OR (title:(child*) OR abstract:(child*)) OR (title:(pediat*) OR abstract:(pediat*)) OR (title:(paediat*) OR abstract:(paediat*)) OR (title:(preschool*) OR abstract:(preschool*)) OR (title:("pre school") OR abstract:("pre school")))) AND (title:((title:(iron) OR abstract:(iron)) OR (title:(ferrous*) OR abstract:(ferrous*)) OR (title:(ferric*) OR abstract:(ferric*))) OR abstract:((title:(iron) OR abstract:(iron)) OR (title:(ferrous*) OR abstract:(ferrous*)) OR (title:(ferric*) OR abstract:(ferric*)))) AND (title:("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial") OR abstract:("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial"))))	99



<b>Base de datos</b>	International HTA database	
<b>Fecha de búsqueda</b>	22/07/2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguno	
<b>N°</b>	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	anemia AND iron	15

<b>Base de datos</b>	Health Systems Evidence	
<b>Fecha de búsqueda</b>	22/07/2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguno	
<b>N°</b>	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	anemia AND iron	4

<b>Base de datos</b>	Health Evidence	
<b>Fecha de búsqueda</b>	22/07/2022	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta la fecha de búsqueda	
<b>Restricciones de idioma</b>	Ninguno	
<b>N°</b>	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	anemia AND iron	54

## Anexo 2: Flujograma de selección de estudios

