

Estrategias de tratamiento en anemia gestacional por déficit de hierro: revisión narrativa de la literatura

Treatment strategies in gestational anemia due to iron deficiency: narrative review of the literature

» Franklin José Espitia De La Hoz.¹
» Lilian Orozco Santiago²



¹ Hathor, Clínica Sexológica. Armenia. Quindío, Colombia

² Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS. Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de noviembre de 2023; aceptado el 07 de marzo de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.678>

Resumen

La anemia en el embarazo es una condición médica común, fácil de manejar por los profesionales de la salud de cualquier nivel de atención. Objetivo: presentar opciones terapéuticas para la anemia gestacional e identificar las formas de prevenirla. Métodos: se hizo una revisión narrativa de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE vía PubMed, SCOPUS, ISI Web of Science y Cochrane CENTRAL, entre otras), por medio de términos de búsqueda libres y estandarizados; entre 1990 y 2023. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, casos y controles, revisiones sistemáticas y metanálisis. Resultados: se eligieron para esta revisión 103 publicaciones. Las intervenciones dietéticas recomendadas para prevenir la anemia gestacional deben incluir una mayor ingesta de hierro y vitamina C. El uso de suplementos de hierro se asoció con mejores niveles séricos de hierro. La biodisponibilidad del hierro oral es baja; muchas veces es ineficaz para prevenir y tratar el déficit de hierro, además, con frecuencia provoca efectos gastrointestinales. Las formulaciones de hierro intravenoso administradas en una serie de dosis única o múltiple son una opción disponible. **Conclusiones:** la terapéutica de la anemia gestacional debe alinearse con su causa; esta debe apuntar a reponer los déficits de hierro mediante la administración oral y/o intravenosa. El patrón dietético y el uso de suplementos de hierro se identificaron como factores preventivos. La suplementación prenatal de hierro ha de individualizarse teniendo en cuenta las reservas maternas de hierro, así como otras condiciones biológicas.

Palabras clave: Anemia; embarazo; terapéutica; hierro; prevención primaria.

* **Autor para correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz. Director Científico: Hathor, Clínica Sexológica.
Correo electrónico: espitiafranklin71@gmail.com **Correspondencia:** Carrera 12 N° 0 - 75, Consultorio 517, Clínica del Café (Armenia, Quindío, Colombia).
<https://doi.org/10.51643/22562915.678>
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Anemia in pregnancy is a common medical condition; easy to handle by health professionals of any level of care. Objective: present therapeutic options for gestational anemia and identify ways to prevent it. Methods: a narrative review of the literature was carried out in different electronic databases (MEDLINE via PubMed, SCOPUS, ISI Web of Science and Cochrane CENTRAL, among others), using free and standardized search terms; between 1990 and 2023. Clinical trials, observational studies, cases and controls, systematic reviews and meta-analysis were included. Results: 103 publications were chosen for this review. Recommended dietary interventions to prevent gestational anemia should include increased intake of iron and vitamin C. Use of iron supplements was associated with improved serum iron levels. The bioavailability of oral iron is low; many times, it is ineffective in preventing and treating iron deficiency; In addition, it frequently causes gastrointestinal effects. Intravenous iron formulations administered in a single or multiple dose series are an available option. **Conclusions:** The treatment of gestational anemia must be aligned with its exact cause; This should aim to replace iron deficiencies through oral and/or intravenous administration. Dietary pattern and use of iron supplements were identified as preventive factors. Prenatal iron supplementation must be individualized taking into account maternal iron stores, as well as other biological conditions.

Keywords: Anemia; pregnancy; therapeutics; iron; primary prevention.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la anemia gestacional se define como un nivel de hemoglobina (Hb) <11.0 g/dL; la cual a su vez se clasifica en: anemia leve (Hb: 10.0 a 10.9 g/dL), anemia moderada (7.0 a 9.9 g/dL) y anemia severa (<7.0 g/dL); aunque según el trimestre se aplica la siguiente definición: (<11 g/dL en el primer trimestre, <10.5 g/dL en el segundo trimestre, <11 g/dL en el tercer trimestre).^{1,3} Por otra parte, la anemia en el embarazo es considerada por la OMS como un importante problema de salud mundial, puesto que existe una prevalencia mundial de hasta el 42 %.²

La anemia gestacional es un factor de riesgo independiente de resultados adversos para el binomio madre e hijo, como son: mayor riesgo de preeclampsia/eclampsia, transfusión sanguínea, retraso del desarrollo, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, trabajo

de parto pretérmino, prematuridad, cesárea, hemorragia posparto, histerectomía, depresión posparto, anemia neonatal y/o enfermedades infecciosas.^{3,5}

La prevalencia de la anemia gestacional oscila en alrededor de 32 millones (38 %) de mujeres en todo el mundo, de las cuales, el 46.3 % (9.2 millones) se encuentran en África⁶ y especialmente en los países en desarrollo, en donde el 56 % de las gestantes se ven afectadas.^{6,7}

Al tener en consideración las graves consecuencias para la salud (puesto que afecta la salud física, el desarrollo cognitivo, la productividad y refleja un estado económico rezagado),^{7,8} la OMS ha indicado que entre las Metas Globales de Nutrición a alcanzarse para el año 2025, se encuentra una reducción del 50 % en la frecuencia de anemia en mujeres en edad reproductiva.⁹

Dependiendo de la etiología, la anemia se clasifica en microcítica hipoproliferativa (por deficiencia de hierro), normocítica hipoproliferativa (por enfermedades crónicas y procesos inflamatorios), macrocítica hipoproliferativa (por deficiencia de folato y vitamina B12) y hemolítica (por hemoglobinopatías o enzimopatías).¹⁰ Es necesario aclarar que la anemia ges-

tacional es principalmente causada por déficit de hierro (anemia ferropénica),¹¹ seguida por la deficiencia de vitamina B12 o por deficiencia de folato, entre otras menos frecuentes.³ En la Tabla 1 se describen los criterios diagnósticos de la anemia ferropénica.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos de la anemia ferropénica

Marcadores séricos	Diagnóstico de anemia por déficit de hierro
Hemoglobina	<13 gramos/dL (hombres) <12 gramos/dL (mujeres) <11 gramos/dL (embarazo)
Ferritina	<30 µg/L
Transferrina	>360 µg/dL
Capacidad total de unión de hierro	>450 µg/dL
Hierro (sideremia)	<100 µg/dL
Saturación de transferrina	<20 %
Volumen corpuscular medio (VCM)	<80 fL

Fuente: adaptado de Kumar et al.¹¹

Las necesidades nutricionales aumentan durante el embarazo, además de ser una condición exigente de un mayor requerimiento de hierro relacionada con las demandas de hierro por parte de la gestante (las pérdidas basales de hierro de la materna durante los nueve meses del embarazo se han estimado en aproximadamente 230 mg).¹² El desarrollo de la placenta y el feto requiere cerca de 360 mg;^{12,13} (Tabla 2) no obstante, fisiológicamente durante la gestación sucede una disminución en la concentración de la hemoglobina (Hb), siendo más evidente a

partir del segundo trimestre, ya que a medida que avanza el embarazo, aumenta la masa de glóbulos rojos maternos y se acelera el crecimiento fetal y placentario, resultando en un incremento de los requerimientos fisiológicos de hierro de 3.0 - 7.5 mg/día en el tercer trimestre.¹⁴ Esto ocurre como consecuencia de un proceso de hemodilución sanguínea por expansión vascular, hecho que favorece el flujo arterial útero-placentario, de tal manera que se hace necesario un gramo adicional de hierro durante el embarazo.^{3,14}

Tabla 2.

Balance del hierro durante el embarazo

Destino de hierro	Cantidad promedio (mg)
Feto	270
Placenta	90
Pérdidas basales maternas	230
Expansión de la masa de glóbulos rojos en la gestante	450
Necesidades totales de hierro durante el embarazo	1040
Contracción de la masa de glóbulos rojos después del parto (450 mg) menos la sangre perdida en el parto (150 mg)	- 300
Pérdida neta de hierro de la gestante	740

Fuente: adaptado de Fisher et al.¹³

Respecto al aumento de las necesidades de hierro durante el embarazo,¹⁵ una nutrición adecuada, incluida la suplencia de hierro, juegan un papel crucial en la determinación del estado nutricional a largo plazo de la madre y el feto.¹⁶ En este sentido, la OMS recomienda la suplementación diaria de 30 a 60 mg/día de hierro elemental y ácido fólico (la ingesta recomendada es hasta 600 µg/día, siendo 1.000 µg/día el límite superior tolerable) para reducir la carga de la anemia gestacional como problema de salud pública.⁶

La administración de suplementos de hierro por vía oral es el tratamiento de primera línea de la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo,¹⁷ resultando crucial para evitar la morbilidad perinatal relacionada.¹⁸

El hierro oral más prescrito durante el embarazo se compone principalmente de sales ferrosas.^{19,20} En cuanto a los preparados endovenosos, la sacarosa de hierro fue aprobada en los EE. UU. y Europa para el tratamiento de la deficiencia de hierro.²¹ La carboximaltosa férrica (FCM, por sus siglas en inglés, ferric carboxymaltose) es un nuevo hierro intravenoso (IV) que se puede usar para corregir la deficiencia de hierro cuando las preparaciones orales son ineficaces, están contraindicadas o si existe una necesidad

clínica de administrar hierro para corregir la deficiencia de hierro rápidamente.²²

Al considerar el impacto negativo de la anemia gestacional, se debe resaltar que es necesaria su evaluación oportuna, con el propósito de brindar intervenciones eficaces a toda la población por parte de profesionales de la salud, tanto para su prevención como para el tratamiento. Por eso, el objetivo de la presente revisión narrativa consistió en presentar las estrategias actuales con la mayor cantidad de opciones terapéuticas para el tratamiento de la anemia gestacional por ferropenia e identificar las formas de prevenirla.

Materiales y métodos

La pregunta final de investigación de esta revisión sistemática es la siguiente: en las mujeres gestantes con anemia, ¿Cuáles son las opciones terapéuticas, así como la eficacia y seguridad al escoger la terapia? La pregunta fue refinada a través de una consulta a tres expertos del país (Tabla 3).

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: tipo de estudio, tipo de población y tipo de intervención.

Tipo de estudio: ensayos clínicos, estudios de

cohorte, estudios de casos y controles, estudios observacionales publicados en español o inglés, que tuvieran disponible el texto completo para su total evaluación al incluirlos en la revisión. En el caso de que no estuviera disponible el texto completo (póster o abstract), no se respondiera la pregunta de investigación, se tratara de solo protocolos o que no se desarrollaran en centros de alta complejidad, dichos estudios no fueron incluidos en la revisión.

Tipo de población: estudios donde se incluyeron mujeres gestantes adultas con anemia, definida como valores de hemoglobina (Hb) menores de 11 g/dL, según la OMS.¹

Tipo de intervención: la tecnología de interés fue anemia gestacional y los comparadores fueron suplementos de hierro (carboximaltosa férrica, sulfato ferroso, fumarato ferroso, ferrocianato (ferricitrato de colina), sacarato de óxido férrico, hierro proteínsuccinilato, ferrimanol ovoalbúmina, gluconato ferroso, lactato ferroso, succinato ferroso y hierro polimaltosa).

En la efectividad se consideraron como desenlaces primarios el aumento de la hemoglobina (0.2 g/dL/día o 2.0 g/dL dentro de las tres semanas de tratamiento), y como resultados secundarios un nivel de ferritina de aproximadamente 50 µg/L y una saturación de transferrina

de al menos 30 %.^{17,23} En la seguridad se consideraron como primarios la proporción de efectos adversos gastrointestinales (estreñimiento, epigastralgia y náuseas y la falta de cumplimiento del tratamiento, y como secundarios, flatulencia, diarrea, heces oscuras y vómito.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda exhaustiva de la literatura científica a través de las siguientes bases de datos: Ebsco, EMBASE (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley, Data-base of Abstracts of Reviews of Effects (DARE (plataforma Wiley, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx, MEDES, Medline vía Pub-Med, OVID, Scopus, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.

Los términos clave utilizados en la búsqueda se definieron mediante la pregunta PICOT (P-Patient/paciente; I-Intervention/intervención; C-Comparison/comparación; O-Outcome/desenlace o resultado; T-Time/tiempo (Tabla 3).²⁴ En el primer paso se incluyeron los términos para definir la población y, luego, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Tabla 3.

Pregunta de evaluación en la estructura PICOT

P	Mujeres adultas en embarazo
I	Suplementos de hierro
C	Carboximaltosa férrica, sulfato ferroso, fumarato ferroso, ferrocobalato (ferricitrato de colina), sacarato de óxido férrico, hierro proteínsuccinilato, ferrimanitol ovoalbúmina, gluconato ferroso, lactato ferroso, succinato ferroso y hierro polimaltosa
	Efectividad
	Primarios
	Aumento de la hemoglobina (0.2 g/dL/día o 2.0 g/dL dentro de las tres semanas de tratamiento)
	Secundarios
	Nivel de ferritina $\geq 50 \mu\text{g/L}$
	Saturación de transferrina $\geq 30 \%$
	Seguridad
O	Primarios
	Efectos adversos gastrointestinales (estreñimiento, epigastralgia y náuseas)
	Falta de cumplimiento del tratamiento
	Secundarios
	Flatulencia
	Diarrea
	Heces oscuras
	Vómito
T	Según lo reportado en los estudios

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) fueron: “Anemia”, “Pregnancy”, “Iron-Deficiency” [Mesh] y “Therapeutics”. Los términos para las tecnologías de salud de interés que fueron asociados a través del operador booleano odds ratio (OR) fueron: “Ferrous Sulfate”, “Ferric Oxide, Saccharated”, “Fumarates”, “Iron-Dextran Complex”, y “Iron Salts”. Al final, el grupo de términos de búsqueda que definían la población se unió con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano “AND”. La búsqueda se limitó a artículos y revisiones bibliográficas publicadas a partir del 1º de enero de 1990 hasta el 31 de enero del año 2023, en inglés y español.

Los términos de pesquisa utilizados se ajustaron conforme a la plataforma de búsqueda de cada base de datos electrónica. Se usaron filtros relacionados con la disponibilidad de texto (resumen), fecha de publicación, tipo de estudio e idioma, con base en lo descrito previamente. De igual forma, se hizo una búsqueda manual en “bola de nieve” a partir de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores, en busca de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección previamente planteados.

Tamizado de referencias y selección de estudios

Antes del inicio del proceso se socializaron los criterios de selección de los artículos y se

aclararon dudas con relación a la forma de selección. El tamizaje de las referencias fue hecho por tres investigadores externos a la investigación (LOS, RGE y VZO) de forma independiente, sin conocer los resultados de los otros dos revisores. Más adelante, se compararon los artículos seleccionados por cada uno de los revisores, las dudas relacionadas con la selección de los artículos fueron resueltas por medio de consenso entre los tres revisores, evaluando nuevamente título y resumen y, en caso de requerir más información, se obtuvo el texto completo para finalmente tomar la decisión de incluir o no los artículos. En caso de discrepancia, se recurrió a un cuarto investigador (FJE).

Aspectos éticos: al tratarse de una revisión de la literatura científica se considera como una investigación sin riesgo, de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993.²⁵

Resultados

La búsqueda en las bases de datos arrojó un total de 7489 referencias, luego de suprimir los duplicados se obtuvo un total de 3487 artículos, de los cuales se seleccionaron 103 que cumplieran con los criterios de inclusión según título y abstract para ser evaluados en texto completo. En la Figura 1 se muestra el flujograma PRISMA de tamizado de referencias.

Figura 1. Diagrama PRISMA que resume el proceso de selección de las publicaciones

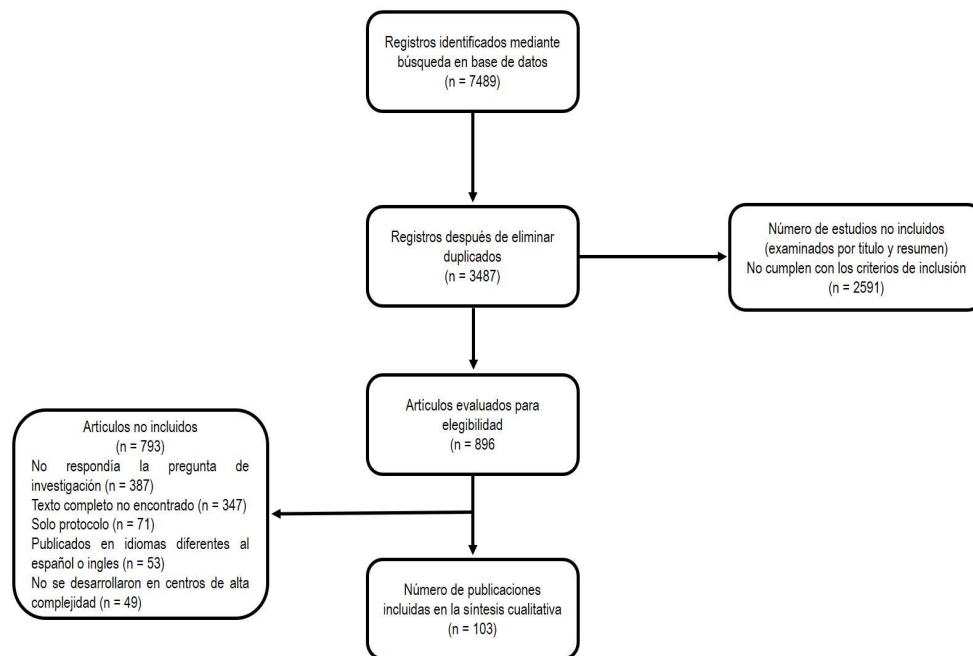


Figura 1.

Opciones terapéuticas

El tratamiento de la anemia gestacional se basa en la gravedad de la anemia y el estado de salud de la gestante.¹⁷ El hierro oral es una forma efectiva, barata y segura de cubrir la deficiencia

de hierro;³ por regla general, se recomienda en casos de anemia leve o moderada.¹⁷

Las sales de hierro (ascorbato, aspartato, citrato, cloruro, fumarato, gluconato, lactato, oxalato, succinato, sulfato, glicina-sulfato, etc.)

se utilizan en administración oral como una opción efectiva para tratar o prevenir la anemia ferropénica durante el embarazo.⁵ Sin embargo, se asocian con frecuencia con intolerancia, trastornos digestivos (dolor tipo cólico, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea y/o estreñimiento), que ocurren en aproximadamente el 50 % de los pacientes que reciben preparaciones orales de hierro, lo cual afecta negativamente tanto el cumplimiento como el resultado del tratamiento.^{26,27}

El hierro oral más prescrito se compone principalmente de sales ferrosas^{28,29} (Tabla 4), siendo el sulfato ferroso el compuesto más utilizado en los programas de suplementación de hierro,

debido a su eficiencia, disponibilidad y bajo costo.³ Los compuestos orales de hierro ferroso contienen de 40 a 100 mg de hierro elemental, mientras que la dosis habitual recomendada de sulfato de hierro oral, para el tratamiento de la deficiencia de hierro, es de al menos 80 mg diarios de hierro elemental, lo que equivale a 250 mg en tabletas orales de sulfato ferroso.²⁷⁻³⁰

En áreas de alta prevalencia de anemia gestacional, se recomienda la suplementación de rutina de hierro oral diario (30 a 60 mg de hierro elemental) y ácido fólico (400 µg) como parte de la atención prenatal para reducir el riesgo de anemia materna.³⁰

Tabla 4.
Hierro oral para el tratamiento de la anemia

Sales de hierro	Dosis por comprimido	Hierro elemental (mg/comprimido)
Bisglicinato de hierro	27 miligramos	27 miligramos
Complejo de hierro polisacárido	350 miligramos	150 miligramos
Fumarato ferroso	300 miligramos	100 miligramos
Gluconato ferroso	300 miligramos	35 miligramos
Hierro polimaltosado	100 miligramos	100 miligramos
Sulfato ferroso	300 miligramos	60 miligramos
Ferredetato ferroso	190 mg/5 ml	27.5 mg/5 ml
Ferrimanitol ovoalbúmina	300 mg	40 miligramos
Polipéptido de hierro hemo	398 miligramos	11 miligramos

En la actualidad se aconseja tratar la anemia ferropénica (leve a moderada: Hb >7 y <11.0 g/dL) al inicio del embarazo (primer y segundo trimestre) con hierro ferroso oral (80 a 100 mg/día de hierro elemental) y ácido fólico (400 µg/día).^{27,30} Se requiere repetir los niveles de hemoglobina dos semanas después de iniciar el tratamiento, con el fin de evaluar el cumplimiento, la administración correcta y la respuesta al

tratamiento.³⁰ Una vez que la concentración de Hb esté en el rango normal, se ha de continuar con la suplementación de hierro durante al menos tres meses para reponer las reservas de hierro.^{3,17,27,30} No se recomienda administrar dosis más altas, ya que se satura la absorción y aumentan los efectos secundarios, dado que es inversamente proporcional a la dosis administrada (cuanto mayor es la dosis, menor es la

absorción), pues existe una relación estadísticamente negativa entre el grado de ferropenia y la cantidad de hierro absorbido (cuanto mayor es la ferropenia, mejor es la absorción).³

Con relación a la eficiencia de la absorción del hierro, las sales ferrosas (II) muestran solo diferencias marginales entre sí, mientras que las sales férricas (III) se absorben mucho menos.³¹ Por su parte, los productos con recubrimiento entérico o de liberación sostenida no se absorben tan bien como se desea, ya que el inicio de la acción es distal al duodeno.^{3,30}

Los suplementos orales de hierro deben ingerirse con el estómago vacío si lo toleran (una hora antes de las comidas) o en su defecto dos horas después, con una fuente de vitamina C (250 a 500 mg) ya que la absorción de hierro requiere un medio ácido.²⁹ No se deben tomar otros medicamentos (antiácidos, calcio, levotiroxina, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de histamina al mismo tiempo), pues su absorción puede verse disminuida, lo que minimiza el beneficio recibido del tratamiento oral con hierro.^{29,32}

A continuación del tratamiento con hierro oral (durante dos semanas), la respuesta terapéutica debe comprobarse por medio de la evaluación de la hemoglobina (Hb). Si la Hb aumenta ≥ 10 g/dL el tratamiento oral debe continuarse durante el período restante de gestación, hasta seis semanas después del parto, con controles de hemoglobina y ferritina plasmática. Una vez la hemoglobina haya alcanzado un nivel >10.5 g/dL, la dosis de hierro puede reducirse de 100 mg a 60-80 mg/día de hierro elemental como tratamiento de mantenimiento.^{3,17}

Una respuesta deficiente en el incremento de la hemoglobina durante el periodo de tratamiento podría ser consecuencia del incumplimiento, a efectos secundarios, alteración en la absorción gastrointestinal del hierro (a causa de

alclorhidria o enfermedad inflamatoria intestinal o hemorragia continua no reconocida con pérdidas de hierro).^{30,32}

Aun cuando la terapia con hierro oral es el tratamiento más recetado para la anemia por deficiencia de hierro, existen múltiples problemas que pueden impedir que los suplementos de hierro oral la controlen con éxito. De hecho, son muchas las pacientes que no responden de forma adecuada a la terapia oral debido a las dificultades asociadas con la ingestión de las tabletas y a sus efectos adversos.^{19,20} Por otro lado, la presencia de enfermedades intestinales (enfermedad celíaca, gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori*, cirugía bariátrica, etc.) puede afectar la absorción de hierro y, por lo tanto, minimizar el beneficio recibido de la terapia oral.^{28,29,33}

Una vez sabiendo que los principales desafíos de la terapia oral para afrontar la anemia gestacional por déficit de hierro están relacionados con la absorción (varía entre 10 y 50 %), efectos adversos (hasta un 56 %), tolerabilidad (dosis mayores a 100 mg/día se asocian con mayores efectos adversos), cumplimiento (la adherencia promedio suele ser <50 %) y la interrupción del tratamiento (hasta un 20 %), por lo tanto, es crucial determinar la forma y la dosis de hierro más adecuadas, así como la duración del tratamiento, para reponer con éxito las reservas.^{20,29,34} En consecuencia, ante el presente escenario, el hierro parenteral se considera como una opción atractiva; la presentación intravenosa (IV) facilita administrar rápidamente altas dosis de hierro en un solo tratamiento.^{35,36}

Si bien las preparaciones orales de hierro se pueden usar durante todo el embarazo, la terapia con hierro IV se recomienda durante el segundo y tercer trimestre;^{3,23} no obstante, existen algunos casos en los que es más ventajoso inclinarse por una preparación de hierro IV (Tabla 5).¹⁷ De hecho, la terapia con hierro IV debe ser

la primera opción de tratamiento en presencia de anemia severa y factores de riesgo, así como en situaciones de emergencia, puesto que a la hora de resolver la anemia, esta terapia es más rápida y efectiva para alcanzar la hemoglobina

objetivo, con pocos efectos adversos.³⁷⁻³⁹ En ausencia de respuesta al tratamiento se debe consultar a hematología, al igual si la paciente presenta una hemoglobinopatía (talasemia o enfermedad de células falciformes).³

Tabla 5.

Condiciones durante el embarazo que requieren terapia con hierro intravenoso

Paciente insatisfecha con la terapia oral
Intolerancia al tratamiento oral (efectos gastrointestinales)
Situaciones que ameritan resolver la anemia de forma urgente
Anemia por deficiencia de hierro de moderada a severa (Hb \leq 9 g/dL)
Presencia de factores de riesgo (trastornos de la coagulación, placenta previa)
Anemia por deficiencia de hierro que ocurre dentro de las cuatro a seis semanas de la fecha del parto
Inadecuada respuesta al tratamiento con hierro oral (aumento de la Hb $<$ 10 g/dL a las dos semanas de iniciado el tratamiento o $<$ 2.0 g/dL a las cuatro semanas)

Fuente: adaptado de Api et al.¹⁷

En el pasado el uso de hierro intravenoso se asoció con efectos adversos indeseables, a veces graves; por consiguiente, su uso era limitado o restringido.^{40,41} Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevos complejos de hierro (tipo II y III) no sólo mejor tolerados, sino que se pueden utilizar para reponer rápidamente las reservas de hierro con baja probabilidad de efectos adversos, y en caso de presentarse estos suelen ser leves y autolimitados.^{40,42} Con el uso de infusiones de hierro, alrededor del 2 % de las pacientes experimenta reacciones alérgicas graves y cerca del 0.6 % se consideran reacciones anafilácticas.⁴³ La mayoría de estas reacciones ocurren inmediatamente durante la infusión de la dosis de prueba (más frecuentes

con el hierro dextrano).^{41,43}

La terapia de hierro IV no está asociada con los problemas de la terapia oral, convirtiéndose en una opción más eficiente. Si bien las preparaciones IV son más costosas que las preparaciones orales, el costo total del tratamiento oral se vuelve equivalente al tratamiento IV porque se necesitan administraciones repetidas y por más tiempo.^{36,40} Adicionalmente, en la administración oral es la paciente quien tiene la iniciativa, lo cual dificulta el seguimiento de cuántas dosis ha recibido.^{36,44,45}

En la Tabla 6 se detallan las preparaciones parenterales de hierro que se han utilizado en el tratamiento de la anemia gestacional.

Tabla 6.
Preparaciones parenterales de hierro utilizadas en el tratamiento de la anemia gestacional

Carboximatosa férrica
Gluconato ferroso
Hierro dextrano de alto peso molecular
Hierro dextrano de bajo peso molecular
Hierro sacarosa
Isomaltosido de hierro
Polimaltosa de hierro
Sorbitol de hierro

A fecha de la presente revisión, existe un número limitado de estudios sobre el uso de las diferentes preparaciones parenterales de hierro durante el embarazo y el puerperio, además de que algunas están contraindicadas durante el primer trimestre o su administración se limita a la vía IM.¹⁷

El uso de hierro sacarosa durante el embarazo, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) a partir del segundo trimestre (categoría B). Los estudios sobre su eficacia y seguridad informan que es bien tolerado; con excepción de la urticaria no se observaron reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema) y ningún evento fatal.^{46,47} Por otro lado, disminuye la necesidad de eritropoyetina, pero aumentan los valores de Hb, hierro sérico, saturación de transferrina, ferritina sérica y volumen corpuscular medio (VCM).⁴⁶

En teoría, el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro debería ser sencillo, como lo es reemplazar el hierro perdido. Sin embargo, a pesar de la amplia disponibilidad de preparados de hierro y de que existen muchas formas de hierro orales y parenterales ampliamente probadas, así como nuevas emergentes, la anemia

gestacional sigue siendo un verdadero problema. Por encima de todo esto, la terapia IV proporciona un valor más alto de ferritina sérica y la anemia se puede controlar de manera más rápida y efectiva.⁴⁸

En Colombia se cuenta con dos presentaciones parenterales para uso IV: hierro-sacarosa (20 mg/mL) y carboximaltosa férrica (50 mg/mL). El hierro sacarosa viene en ampolla de 100 mg/5 mL; se administra únicamente por vía IV como inyección lenta o en infusión. Durante la inyección, se debe administrar una ampolla en el transcurso ≥ 5 minutos y la dosis por minuto no debe exceder los 20 mg. La dosis máxima que se puede administrar como inyección IV única es de 200 mg. En adultos se debe administrar primero una dosis de prueba de 20 mg/1 mL, si no se observa un evento adverso en los próximos 15 minutos, se administra la dosis restante en el tiempo adecuado. La infusión IV es el método preferido de administración, lo cual reduce el riesgo de hipotensión e inyección paravenosa. Para infusión IV, una ampolla (100 mg/5 mL) se diluye con un máximo de 100 mL de suero fisiológico (solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 %). El tiempo de administración debe ser de al menos 15 minutos para 100 mg, 30 minutos para 200 mg, y no se debe exceder

una dosis total de 200 mg/día (Tabla 7). No se recomiendan dosis superiores a 200 mg/día en el embarazo ni en el puerperio, debido a que no hay suficientes datos de seguridad.⁴⁹⁻⁵¹

La carboximaltosa férrica IV en el tratamiento de la anemia gestacional; ha sido aprobado por la FDA a partir del segundo trimestre (categoría C). Es tan eficaz como el sulfato ferroso oral, con la ventaja del período de tratamiento más corto y una dosis total de hierro más baja (media de 1.3 gramos de hierro IV versus 16.8 gramos de hierro oral); además el incremento en los niveles de ferritina sérica es significativamente mayor, lo cual indica una reposición satisfactoria de las reservas de hierro y la accesibilidad para la eritropoyesis.^{52,53}

Entre las ventajas de la carboximaltosa férrica IV, se encuentra que esta se asocia con una tasa más alta de tolerabilidad, una tasa más alta de cumplimiento por parte de las pacientes y el

logro del valor objetivo en dosis más bajas, siendo tan segura como la sacarosa de hierro, pero más efectiva.⁵⁴ Por otra parte, con la carboximaltosa férrica se puede administrar una dosis alta de hierro en una sola aplicación (en poco tiempo);⁵⁵ por lo tanto, pueden evitarse los problemas asociados con el cumplimiento de las pacientes y el costo adicional de las administraciones repetidas. Adicionalmente, la carboximaltosa férrica tiene una alta estabilidad molecular sin haberse observado liberación de hierro lábil o necrosis hepática en asociación con su uso.⁵⁶ En los últimos años los datos y la experiencia con carboximaltosa férrica (embarazo, puerperio, período neonatal) están aumentando gradualmente.¹⁷

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con carboximaltosa férrica y hierro sacarosa se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) de la paciente (Tabla 7).

Tabla 7.

Administración de carboximaltosa férrica y hierro sacarosa según peso corporal del paciente

Administración de carboximaltosa férrica			
Hb g/dL	Peso corporal del paciente		
	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	≥ 70 kg
<10	30 mg/kg	1.500 mg	2.000 mg
>10	15 mg/kg	1.000 mg	1.500 mg
La dosis total no debe exceder los 500 mg en pacientes que pesan <35 kg. La dosis diaria máxima es de 1.000 mg/20 mL (debido a que el intervalo de dosis mínima es de 7 días, esto también corresponde a la dosis semanal máxima).			
Administración de hierro sacarosa			
Hb g/dL	Peso corporal del paciente		
	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	≥ 70 kg
<10	37.5 mL	50.0-72.5 mL	75.0 mL
>10	32.5 mL	45.0-60.0 mL	62.5 mL
La administración únicamente es por vía IV; puede hacerse a través de inyección IV lenta, perfusión intravenosa por goteo o directamente en la línea venosa del dializador.			

En la Tabla 8 se detalla la pauta de dilución de la carboximaltosa férrica y el hierro sacarosa para perfusión intravenosa.

Tabla 8.

Pauta de dilución de la carboximaltosa férrica y hierro sacarosa para perfusión intravenosa

Pauta de dilución de la carboximaltosa férrica para perfusión intravenosa			
Volumen necesario de carboximaltosa férrica	Dosis equivalente de hierro	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio (0.9 %)	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos
Pauta de dilución de hierro sacarosa para perfusión intravenosa			
Dosis en mL de hierro sacarosa	Dosis en mg de hierro sacarosa	Volumen máximo de la dilución de la solución estéril de NaCl al 0.9 %	Tiempo mínimo de administración
2.5 mL	50 mg	50 mL	8 minutos
5 mL	100 mg	100 mL	15 minutos
10 mL	200 mg	200 mL	30 minutos

El hierro sacarosa debe administrarse en dosis repetitivas de un máximo de 200 mg de hierro por dosis disuelta en un mínimo de 100 ml de solución salina isotónica e infundida durante al menos 30 minutos. Se deben administrar dosis separadas con un intervalo de ~ 3 días, resultando este como el principal inconveniente, ante la necesidad de infusiones múltiples, que no solo pueden ser menos aceptadas por las pacientes, sino que también dificultan la atención en los servicios de atención médica sobrecargados.

En conjunto, las nuevas preparaciones de hierro intravenoso representan una revolución médica en la reposición de hierro, resultando no solo eficaz, rápida y segura en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro,⁵⁷⁻⁶⁰ sino cómoda y de total cumplimiento por parte de las pacientes.

Con relación a las medidas de seguridad, la infusión de hierro debe administrarse de forma ambulatoria en un entorno donde se disponga de equipos para la reanimación cardiopulmo-

nar; por otra parte, la perfusión debe administrarse en venas periféricas y teniendo cuidado de evitar la flebitis química en el lugar de la perfusión. A su vez, en presencia de una anemia severa resistente al hierro oral, el tratamiento con hierro intravenoso se puede combinar con la administración de eritropoyetina humana recombinante (25-50 UI/kg vía subcutánea) para estimular aún más la eritropoyesis.⁶¹

Ante una anemia severa por déficit de hierro en el primer trimestre, se requiere una interven-

ción inmediata. En este escenario una combinación de altas dosis orales y dosis bajas de hierro intravenoso podría ser la opción de elección, de lo contrario, se debe considerar la transfusión de sangre.^{62,63} Ante una anemia severa por déficit de hierro en el segundo y tercer trimestre, el hierro intravenoso debe ser el tratamiento preferido.⁶³ Es necesario entender que en el tercer trimestre hay poco tiempo para que la terapia oral sea efectiva, resultando imperativo aliviar la anemia y reponer las reservas de hierro antes del parto (para prevenir la anemia periparto y evitar transfusiones de sangre).^{64,65} Esto es especialmente importante en mujeres que por razones religiosas o de otro tipo se oponen a las transfusiones de sangre.^{66,67}

El hierro intravenoso se considera seguro en el segundo y tercer trimestre^{62,63} con una limitada experiencia en el primer trimestre con respecto a los posibles efectos teratogénicos y/o tóxicos para el feto. En consecuencia, si el tratamiento parenteral con hierro es obligatorio en el primer trimestre, la elección es entre el hierro intravenoso y las transfusiones de sangre; este último método conlleva los riesgos bien conocidos (“la mejor transfusión es la que no se hace”). En resumen, el tratamiento con hierro IV debe considerarse: a) como segunda opción si el hierro oral no aumenta la hemoglobina en dos semanas; b) como primera opción en anemia severa por déficit de hierro, es decir, hemoglobina de <7.0 g/dL en cualquier trimestre y, c) como primera opción en anemia por déficit de hierro en el tercer trimestre.⁶⁴⁻⁶⁶

Formas de prevenir la anemia gestacional

En las gestantes las exigencias de hierro absorbido aumentan de 0.8 mg/día (en el primer trimestre) a 7.5 mg/día en el tercer trimestre, siendo el requerimiento promedio en todo el embarazo de ~ 4.4 mg/día. Así, se ha estimado que las necesidades totales promedio de hierro,

en el embarazo normal sean de ~ 1.240 mg.^{14,68} Tal como ha sido anotado previamente, la OMS también recomienda que todas las gestantes reciban suplementos de hierro (60 mg diarios) combinados con 400 µg de ácido fólico hasta las 14 semanas, para prevenir los defectos del tubo neural.¹

Asesoramiento dietético

La anemia gestacional, además de la suplementación con hierro, se puede evitar mediante la implementación de estrategias de prevención como: eliminación de parásitos, ingesta de alimentos ricos en hierro, control y prevención de infecciones parasitarias (uso de mosquiteros e insecticidas), acceso a agua limpia, asesoramiento nutricional (no tomar café, té o leche con las comidas) y tratamiento de las causas y complicaciones subyacentes de la anemia.⁶⁹⁻⁷¹ La adherencia a las estrategias de prevención, juega un importante papel en la prevención y el tratamiento de la anemia entre las gestantes, cuyo requerimiento de hierro aumenta debido a las demandas fisiológicas.^{14,72}

Es esencial mantener un estado óptimo de vitaminas y minerales durante el embarazo, para evitar las deficiencias vitamínicas. Es de relevancia proporcionar las mejores condiciones nutricionales para las gestantes y el feto; por eso, con la intención de asegurar un suministro adecuado de vitaminas y minerales, se ha recomendado que las mujeres en gestación tomen diariamente y durante todo el embarazo, suplementos multivitamínicos y minerales (400 µg de ácido fólico, 1-2 µg de vitamina B12 y diversas vitaminas A, B, C, D y E).⁷³ Lo anterior, ya que la administración prenatal de suplementos de hierro y ácido fólico, mejoran el estado hematológico durante el embarazo, mostrando una importante mejoría en la concentración de hemoglobina.^{14,73-75}

En las gestantes la ingesta diaria de hierro en

los alimentos es de 10.5 mg.⁷⁴ Alrededor del 15 % del hierro de la dieta se absorbe, y si los requerimientos fisiológicos de hierro son tres veces mayores en el embarazo que en la mujer que menstrúa, con una demanda creciente a medida que avanza el embarazo, la ingesta diaria recomendada de hierro para la segunda mitad del embarazo es de 30 mg.⁷⁵ En otro orden de ideas, la absorción de hierro aumenta tres veces en el tercer trimestre, con requerimientos de hierro que se incrementan de 1-2 mg a 6 mg por día.¹⁴

En otro contexto, la cantidad de absorción de hierro depende de la cantidad de hierro en la dieta, su biodisponibilidad y requisitos fisiológicos,³ siendo las principales fuentes de hierro hemo dietético la hemoglobina y la mioglobina de las carnes rojas, el pescado y las aves de corral; sin embargo, el hierro hemo se absorbe de dos a tres veces más fácil que el hierro no hemo.⁷⁶ La carne también contiene compuestos orgánicos que promueven la absorción de hierro de otras fuentes de hierro no hemo menos biodisponibles.^{76,77} No obstante, aproximadamente el 95 % de la ingesta de hierro en la dieta proviene de fuentes de hierro no hemo.⁷⁸ La vitamina C (ácido ascórbico) mejora significativamente la absorción de hierro de los alimentos no hemo (el tamaño de este efecto aumenta con la cantidad de vitamina C en la comida).⁷⁹ La germinación y fermentación de cereales y legumbres mejoran la biodisponibilidad del hierro no hemo al reducir el contenido de fitato (inhibe la absorción de hierro). Por su parte, los taninos en el té y el café inhiben la absorción de hierro cuando se consumen con una comida o poco después.⁸⁰

Las mejores fuentes de hierro incluyen: espinacas, legumbres (judías, lentejas, garbanzos, guisantes y semillas de soya), arroz integral, avena, berros, brócoli, col rizada, alcachofas, espirulina, perejil, tofu, semillas de calabaza, almendras, avellanas, quinua, nueces, uvas y ciruelas pasas, mango, coco maduro crudo, pan

de cebada, yema de huevo, cereales fortificados con hierro. También incluyen las carnes de órganos (hígado, riñones, cerebro y corazón), carnes rojas y magras (especialmente carne de res), mariscos (almejas, ostras, langostinos y moluscos), carne de aves (pavo, codorniz, perdiz, pato), morcilla, chocolate negro, sardinas, atún, chorizo, salchichón, salami, mortadela, etc.³ Por eso se promueve el consumo de dichos alimentos durante la gestación.

Discusión

La OMS considera la anemia como un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia.⁸¹ Se estima que contribuye a más de 115.000 (20 %) de todas las muertes maternas, siendo también responsable de 591.000 muertes prenatales en todo el mundo por año.⁸² A su vez, la OMS ha reconocido la anemia por deficiencia de hierro como la deficiencia nutricional más común en el mundo, la cual afecta al 30 % de la población con anemia.⁸³

En condiciones favorables, como máximo, se absorbe el 30 % del hierro de la dieta, lo que corresponde a 3 mg de hierro por día de una ingesta de hierro en la dieta de 9 mg/día, es decir, considerablemente menos que las necesidades diarias de hierro durante el embarazo. De esta forma, se estima que la cantidad diaria recomendada de hierro debe ser de ~ 27 mg/día con una biodisponibilidad de al menos el 25 % para satisfacer las necesidades durante el embarazo (<http://www.ific.org>). Sin embargo, para obtener una ingesta de hierro de esta magnitud, las mujeres deben hacer cambios poco realistas en su dieta, de esta manera queda claro que el hierro en la dieta no puede satisfacer los requisitos de hierro durante el embarazo en la mayoría de las mujeres, lo cual obliga a la suplencia.

Las gestantes con anemia por deficiencia de hierro se deben tratar con el objetivo de reponer las reservas de hierro y devolver la hemog-

lobina (Hb) a un nivel normal.⁸⁴ Es evidente que tanto la reposición con hierro como el tratamiento y prevención de la anemia gestacional han reducido la morbilidad y/o implicaciones materno-fetales asociadas tales como: amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, bajo peso al nacer, calificación de Apgar bajo, parto pretérmino, preeclampsia, ruptura prematura de membranas, etc.^{3,5,7} La reposición de hierro se puede realizar a través de tres vías: hierro oral, parenteral y transfusión de concentrados de glóbulos rojos; cada ruta tiene sus beneficios y limitaciones.^{61,63,67}

Si bien las formulaciones orales convencionales de hierro (preparaciones ferrosas, específicamente sulfato ferroso) son recomendadas como la terapia de primera línea para la reposición de hierro, debido a que son económicas, están disponibles en múltiples preparaciones, tienen buena biodisponibilidad, además de reponer las reservas de hierro y corregir la anemia de manera efectiva.⁸⁵ También están plagadas de grandes limitaciones para su uso, siendo las más comunes la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos,⁸⁶ lo cual tiene un impacto negativo en la adherencia de las pacientes, lo que suele conducir al abandono de la terapia y, por lo tanto, a un inadecuado tratamiento.

En el embarazo la pérdida total de hierro es de aproximadamente 1.000 mg, siendo los requerimientos elevados (desde 1 mg/kg/día al comienzo a 6 mg/kg/día en el tercer trimestre). Por lo tanto, la cantidad diaria recomendada de hierro elemental es de 27 mg, en comparación con 8 mg en la población adulta no embarazada.³¹ En la dosificación adecuada de las preparaciones de hierro ferroso, se ha venido promoviendo que las dosis diarias de hierro elemental no sean superiores a 100 mg/día (27 mg en comparación con 8 mg en la población adulta no embarazada), ya que el cuerpo solo puede absorber 10 a 20 mg de hierro por día.⁸⁷ De tal manera, la dosis habitual recomendada de hie-

rro elemental es de 80 mg, que equivale a 250 mg de sulfato de hierro por vía oral.³¹

El sulfato ferroso es una de las preparaciones orales de hierro más utilizadas, gracias a que es barato y está ampliamente disponible, por eso se usa como la preparación de hierro de referencia.³³ No obstante, los datos publicados sugieren que se puede mejorar la adherencia a la terapia con el uso de fumarato ferroso o con los programas de dosificación de días alternos del sulfato ferroso, en una dosis ligeramente más alta (80 a 100 mg/día),^{8,29} siendo este último el régimen de dosificación preferido para reducir los efectos adversos y optimizar la proporción de hierro elemental absorbido.^{88,89}

Se ha demostrado que la administración diaria de dosis bajas de sales de sulfato de hierro (20 mg) resulta eficaz en la prevención de la anemia a mediano y largo plazo, pudiendo convertirse en la suplementación de elección para la prevención de la anemia. Adicionalmente, sabiendo que con independencia de la dosis, alrededor del 20 % al 75 % de las gestantes abandonan el tratamiento con hierro oral, se han planteado como una alternativa los complejos de hierro polimaltosado, ya que han demostrado mejor tolerancia gastrointestinal debido a la liberación lenta del hierro. Esto, ya que la polimaltosa actúa como una envoltura del hierro, lo cual asegura que se libere lentamente, además de ser menos tóxico (produce menos efectos secundarios) y gozar de una biodisponibilidad similar a las sales de hierro ferroso, lo cual favorece la adherencia al tratamiento.^{17,31}

Es plenamente sabido que la baja adherencia a la terapia con hierro oral se asocia a los efectos adversos, lo cual redundando en la pérdida de la motivación para continuar con la suplementación. Sin embargo, también se debe en parte, a la inadecuada consejería y a la falla en la dispensación del hierro en el establecimiento de salud; todo ello conduce a la falta de respuesta

a la terapia con hierro oral.

En el escenario anterior, el hierro parenteral surge como una alternativa a la suplementación oral, convirtiéndose la vía intravenosa en la preferida debido a la rápida corrección de la Hb, a menos efectos adversos y un mejor perfil de seguridad, con la principal ventaja de eludir la absorción del tracto gastrointestinal. Además, evita un mayor agravamiento e inflamación de la mucosa y produce menos efectos adversos, sin la preocupación adicional de la adherencia de la paciente a la medicación.⁹⁰

La sacarosa de hierro se administra mediante una inyección lenta de 100 a 200 mg dos a tres veces por semana.⁹¹ La carboximaltosa férrica se puede administrar con seguridad en una dosis única de 1.000 mg en 15 minutos, aunque se pueden requerir dos infusiones en algunas pacientes, dependiendo de su peso y niveles de Hb, resultando superior a la sacarosa de hierro, ya que se asocia con una tasa de aumento de 2 g/dL en la concentración de Hb en comparación con el hierro sacarosa (Tablas 7 y 8).⁹²

La dosis del hierro intravenoso debe ser adecuada para obtener un nivel de hemoglobina >10.5 g/dL, resultando óptima en la mayoría de las mujeres una dosis total de 600 a 1.200 mg.⁶¹ Cuando se ha alcanzado una hemoglobina >10.5 g/dL, se puede pasar posteriormente a un tratamiento de mantenimiento con hierro ferroso oral (80 a 100 mg/día) tomado entre comidas (siempre que tengan una absorción de hierro gastrointestinal normal).^{61,67}

Los efectos adversos de la suplementación o terapia con el hierro oral son ampliamente conocidos, caracterizándose principalmente por los efectos gastrointestinales (náuseas, vómito, epigastralgia, flatulencia, diarrea, estreñimiento, sabor metálico en la boca, dolor cólico, heces oscuras, etc.), además de calambres en las piernas, hemocromatosis y toxicidad por hierro.

En el hierro intravenoso también se han detectado efectos secundarios, donde la extravasación de hierro intravenoso y las reacciones de hipersensibilidad son efectos adversos raros, así como la hipofosfatemia persistente y osteomalacia (la cual es mayor con carboximaltosa férrica).^{93,94}

Con el propósito de optimizar el tratamiento de la anemia gestacional, se ha venido aplicando la siguiente estrategia: si la paciente no responde a la administración de hierro oral, se decide por la administración de hierro IV, eligiendo preparados de hierro sucrosa, carboximaltosa férrica, hierro dextran o gluconato de hierro. La estrategia incluye la definición de valores límites de hemoglobina para pasar de hierro oral a hierro IV, lo que facilita la toma de decisiones. Esto se refleja positivamente en el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en diferentes poblaciones, mediante la aplicación de un tratamiento de hierro intravenoso de dosis alta única con reposición subsiguiente efectiva de las reservas de hierro y, por lo tanto, mejora de los resultados subjetivos y objetivos de la anemia.

Son múltiples los autores que enfatizan la necesidad de recurrir a los suplementos orales de hierro para mujeres con reservas de hierro menores a 500 mg (correspondiente a ferritina plasmática de <70 µg/L). Se ha demostrado que un suplemento de 45 a 66 mg de hierro ferroso por día tomado entre las comidas, desde las 12 a 20 semanas de gestación hasta el parto, es adecuado para prevenir la anemia gestacional en mujeres embarazadas sanas.⁹⁵⁻⁹⁷ Sin embargo, ante los posibles efectos nocivos del hierro en el cuerpo humano,⁹⁸ se alienta el uso de dosis menores y efectivas de hierro,⁹⁹⁻¹⁰² ya que dosis más pequeñas (20 a 27 mg de hierro ferroso por día) parecen tener una influencia favorable en el estado del hierro, sin conocerse ningún beneficio en la administración de dosis mayores (es decir, 60 u 80 mg por día).⁹⁸

Debido a los posibles inconvenientes de los suplementos de hierro, la profilaxis individual basada en la evaluación del estado del hierro (ferritina plasmática) antes o al principio del embarazo, parece ser un enfoque más fisiológico que la profilaxis sistemática en todas las gestantes. De esta forma, para la profilaxis individual se ha establecido que las mujeres con ferritina plasmática $>70 \mu\text{g/L}$ no necesitan ser suplementadas; aquellas con ferritina de 30 a $70 \mu\text{g/L}$ deben tomar 30 a 40 mg de hierro elemental por día y aquellas con ferritina $<30 \mu\text{g/L}$ deben tomar 80 a 100 mg de hierro elemental por día.⁹⁸⁻¹⁰¹

Finalmente, a la hora de prevenir o tratar la anemia gestacional se recomienda encarecidamente el asesoramiento nutricional sobre el consumo de alimentos ricos en hierro y la creación de conciencia sobre los efectos de tomar café, té o leche con las comidas. En otro orden de ideas, al tener conocimiento de que las medidas dietéticas son inadecuadas para reducir la frecuencia de anemia gestacional, y que 30 a 40 mg de hierro ferroso oral por día, parecen adecuados para prevenirla, los suplementos de hierro cada día ganan más y más espacio en dosis bajas (rango de 20 a 27 mg/día) al resultar mejores que ningún suplemento.^{101,102} Esto, especialmente ante la indiscutible afirmación que la administración prenatal de suplementos de hierro y ácido fólico mejoran el estado hematológico durante el embarazo, al demostrar una relevante mejoría en la concentración de hemoglobina.^{1,103} En consecuencia, los médicos deben prescribir, no sólo la preparación de hierro oral más barata y disponible, sino que han de elegir la más segura y eficaz.

La principal fortaleza de esta revisión es el uso de una metodología de revisión sistemática para investigar y simplificar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta. Segundo, el hecho de que la revisión considerara estudios

clínicos aleatorizados representa otra fortaleza, ya que mejoran el control de sesgos. Tercero, la vasta búsqueda de literatura, ampliada por medio de “bola de nieve”, se esmera en lograr recoger el mayor número de publicaciones relevantes. En las debilidades, la inclusión de escasa población colombiana en las publicaciones evaluadas es una virtual limitación, aunque inevitable y potencialmente con efecto marginal sobre los resultados finales.

Conclusiones

La anemia gestacional tiene una alta prevalencia y la deficiencia de hierro se observa en cerca de la mitad de los casos, siendo la anemia ferropénica la forma más frecuente de anemia en mujeres embarazadas.

La terapia de elección ha sido por muchos años el hierro oral; sin embargo, en las últimas dos décadas la atención se ha centrado en el uso alternativo de preparaciones de hierro por vía intravenosa (IV), debido a que el tratamiento con hierro oral tiene serias desventajas. No obstante, la terapéutica de la anemia gestacional debe alinearse con la causa exacta de la misma.

Los eventos adversos graves causados por las primeras preparaciones de hierro IV, han sido superados ante la seguridad de los nuevos preparados, lo cual ha resultado no solo más efectivo, sino que se asocian con buenos perfiles de cumplimiento, tolerancia y seguridad por parte de las pacientes.

Se debe considerar el hierro IV si el hierro oral no aumenta la hemoglobina dentro de las dos semanas de tratamiento, en anemia severa en cualquier trimestre (más allá de las 14 semanas de gestación) y en presencia de anemia durante el tercer trimestre, ya que la anemia grave requiere una intervención inmediata, especialmente en mujeres que por diversas razones se

oponen a las transfusiones de sangre.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la enorme ayuda de la doctora Claudia Patricia Casas Parrojo, hematóloga de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, y a Hathor, Clínica Sexológica por facilitar el personal y los medios para desarrollar esta revisión.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiación

Los autores no recibieron ninguna fuente de financiación.

Colaboraciones

Franklin José Espitia De La Hoz colaboró en la concepción del estudio y su diseño, la adquisición y análisis de los resultados y la escritura del manuscrito.

Lilian Orozco Santiago colaboró en el análisis de los resultados y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Franklin José Espitia De La Hoz, Ginecólogo y Obstetra, Universidad Militar Nueva Granada. Epidemiólogo, Fundación Universitaria del Área Andina. Sexólogo Clínico – Master en sexología: educación y asesoramiento sexual, Universidad de Alcalá de Henares. Uroginecología/Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS - Unicamp, Brasil. Director Científico: Hathor, Clínica Sexológica.

Lilian Orozco Santiago, Medicina Interna, Universidad El Bosque. Hematología/ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Referencias

1. World Health Organization. Guideline Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. World Health Organization. Focusing on Anaemia: Towards an Integrated Approach for Effective Anaemia Control. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2004.
3. Espitia F, Orozco L. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Revista Médicas UIS*. 2013;26(3):45-50.
4. Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 Sep;3(5):100395. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100395>.
5. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J* [Internet]. 2015 Feb;36(2):146-9. Disponible en: <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289>.
6. WHO. Global prevalence of anemia in 2011. Geneva: Health organization; 2011.
7. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta ZA, Ezzati M; Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2013 Jul;1(1):e16-25. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9).
8. Liyew AM, Tesema GA, Alamneh TS, Worku MG, Teshale AB, Alem AZ, Tessema ZT,

- Yeshaw Y. Prevalence and determinants of anemia among pregnant women in East Africa; A multi-level analysis of recent Demographic and Health Surveys. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 27;16(4):e0250560. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250560>.
9. World Health Organization. *Global Nutrition Targets 2025, Policy Brief Series*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2014. WHO/NMH/NHD/14.2.
 10. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. 2022 Aug 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
 11. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2022 Jan;9(1):e000759. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>.
 12. Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1991 Dec;54(6):1047-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1047>.
 13. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
 14. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Jul;72(1 Suppl):257S-264S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>.
 15. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J* [Internet]. 2020 Sep 1;35(5):e166. Disponible en: <https://doi.org/10.5001/omj.2020.108>.
 16. Gibore NS, Ngowi AF, Munyogwa MJ, Ali MM. Dietary Habits Associated with Anemia in Pregnant Women Attending Antenatal Care Services. *Curr Dev Nutr* [Internet]. 2020 Dec 11;5(1):nzaa178. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa178>.
 17. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecdet T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Sep;12(3):173-181. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/tjod.01700>.
 18. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of heme iron (blood peptides) for the proposed uses as a source of iron added for nutritional purposes to foods for the general population, including food supplements. *EFSA J* 2010; 8: 1585.
 19. Kumar A, Jain S, Singh NP, Singh T. Oral versus high dose parenteral iron supplementation in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2005 Apr;89(1):7-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.01.016>.
 20. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1984;15(5-6):367-77.
 21. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2016 Dec 2;2016(1):57-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.57>.
 22. Abdelazim IA, Farghali M, Amer O. Ferric polymaltose complex in treatment of iron deficiency and iron-deficiency anaemia with pregnancy. *Hematology* 2020; 11:212-218.
 23. Breyman C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med* [Internet]. 2011 Mar;39(2):113-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.132>.
 24. Rios LP, Ye C, Thabane L. Association between framing of the research question using the PICOT format and reporting quali-

- ty of randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2010 Feb 5;10:11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-11>.
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf>
 26. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Shikanova S, Zhurabekova G, Maghrabi MM. Heme-bound iron in treatment of pregnancy-associated iron deficiency anemia. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2018 Nov-Dec;7(6):1434-1438. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_271_18.
 27. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Mar;156(5):588-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>.
 28. Maxton DG, Thompson RP, Hider RC. Absorption of iron from ferric hydroxypyronone complexes. *Br J Nutr.* [Internet]. 1994 Feb;71(2):203-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1079/bjn19940127>.
 29. Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments. *Arzneimittelforschung.* 1990 Jul;40(7):754-60.
 30. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, Goffinet F, Nizard J, Christory F, Samama CM, Hardy JF. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* [Internet]. 2018 Feb;28(1):22-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tme.12443>.
 31. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* [Internet]. 2012;2012:630519. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/630519>.
 32. NICE (2008) Antenatal Care. Clinical Guideline CG62. National Institute for Health and Clinical Excellence, London.
 33. Sharma N. Iron absorption: IPC therapy is superior to conventional iron salts. *Obstetrics & Gynecology.* 2001;515-519.
 34. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug 11;370(9586):511-20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61235-5).
 35. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, Ball MJ, Seaton D, Brain T, Rasko JE. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med* [Internet]. 2010 Sep;268(3):286-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02251.x>.
 36. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* [Internet]. 2007 May 5;369(9572):1502-1504. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60689-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60689-8).
 37. Khalafallah AA, Dennis AE, Ogden K, Robertson I, Charlton RH, Bellette JM, et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Oct 18;2(5):e000998. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000998>.
 38. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogeve Y. Iron supplementation in pregnancy does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2007 Dec;276(6):601-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0388-3>.
 39. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Inter-

- net]. 2003 Sep 10;110(1):2-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00113-1).
40. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* [Internet]. 2008 May;48(5):988-1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01633.x>.
 41. Lawrence R. Development and comparison of iron dextran products. *PDA J Pharm Sci Technol*. 1998 Sep-Oct;52(5):190-7.
 42. Auerbach M, Rodgers GM. Intravenous iron. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 5;357(1):93-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc070203>.
 43. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA*. 1980 May 2;243(17):1726-31.
 44. Bhandari S. Beyond efficacy and safety-the need for convenient and cost-effective iron therapy in health care. *NDT Plus* [Internet]. 2011 Jun;4(Suppl 1):i14-i19. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfro44>.
 45. Lacquaniti A, Gargano R, Campo S, Casuscelli di Tocco T, Schifilliti S, Monardo P. The Switch from Ferric Gluconate to Ferric Carboxymaltose in Hemodialysis Patients Acts on Iron Metabolism, Erythropoietin, and Costs: A Retrospective Analysis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 Jun 2;59(6):1071. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina59061071>.
 46. Krafft A, Bencaiova G, Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or non-responsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2009;25(2):239-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000223441>.
 47. Breymann C. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period. *Semin Haematol* [Internet]. 2006; 43 (Suppl. 6): S28-S31. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminhema>tol.2006.08.002.
 48. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gagnon S, Charytan C, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2000 Jul;36(1):88-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.8276>.
 49. Chauhan N, Dogra P, Sharma R, Kant S, Soni M. Randomized Controlled Trial Comparing Ferrous Sulfate and Iron Sucrose in Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 11;15(2):e34858. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.34858>.
 50. Ge C, Reyes J, Queenan RA, Gherman RB. Rhabdomyolysis After Intravenous Iron Sucrose Infusion During Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 May 4. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005157>.
 51. Santra A, Sharma KA, Singh N, Yadav K, Kant S. Role of Intravenous Iron Sucrose in Severe Anemia in Late Pregnancy: A Case Report From Rural Ballabgarh, Haryana. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 25;15(2):e35472. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.35472>.
 52. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Oct;199(4):435.e1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.046>.
 53. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2008 Apr;101(1):67-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.10.009>.
 54. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Rando-

- mized, Controlled Trials. Anemia [Internet]. 2012;2012:172104. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/172104>.
55. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord* [Internet]. 2011 Sep 24;11:4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2326-11-4>.
 56. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert*. 2009;23:11–6.
 57. Froessler B, Schubert KO, Palm P, Church R, Aboustate N, Kelly TL, et al. Testing equivalence of two doses of intravenous iron to treat iron deficiency in pregnancy: A randomised controlled trial. *BJOG* [Internet]. 2023 Jan;130(1):15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17288>.
 58. Busnelli A, Fabiani C, Acerboni S, Moretti Montefusco S, Di Simone N, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency anemia diagnosed in the third trimester of pregnancy: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2023 Apr;49(4):1161-1166. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jog.15558>.
 59. Trivedi P, Chitra S, Natarajan S, Amin V, Sud S, Vyas P, et al. Ferric Carboxymaltose in the Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Subgroup Analysis of a Multi-center Real-World Study Involving 1191 Pregnant Women. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2022 Nov 28;2022:5759740. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/5759740>.
 60. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 May;103(5):1182-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x>.
 61. Breyman C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 Mar;184(4):662-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1067/mob.2001.111717>.
 62. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnostik und Therapie der Anämie in der Schwangerschaft und postpartal. *Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief 2007 no. 22*.
 63. Beris P, Maniatis A, on behalf of the NATA working group on intravenous iron therapy. Guidelines on intravenous iron supplementation in surgery and obstetrics/gynecology. *TATM transfus Altern Transfus Med* 9(Suppl 1):29.
 64. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* [Internet]. 1986 May 3;1(8488):992-5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91269-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91269-9).
 65. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Nov;96(5 Pt 1):741-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00982-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00982-0).
 66. Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2007 Aug;98(2):124-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.05.011>.
 67. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* [Internet]. 2008 Dec;87(12):949-59. Disponible en: ht-

- [tps://doi.org/10.1007/s00277-008-0518-4](https://doi.org/10.1007/s00277-008-0518-4).
68. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol* [Internet]. 2006 Sep;85(9):559-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0108-2>.
 69. Appiah PK, Nkuah D, Bonchel DA. Knowledge of and Adherence to Anaemia Prevention Strategies among Pregnant Women Attending Antenatal Care Facilities in Jua-boso District in Western-North Region, Ghana. *J Pregnancy* [Internet]. 2020 Aug 1;2020:2139892. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/2139892>.
 70. World Health Organization. Strategies to Prevent Anemia: Recommendations from an expert group consultation, New Delhi, India, December 5-6, 2016.
 71. Morey SS. CDC issues guidelines for prevention, detection and treatment of iron deficiency. *Am Fam Physician*. 1998 Oct 15;58(6):1475-7.
 72. Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Jul;72(1 Suppl):265S-271S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.265S>.
 73. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 2001 Apr;226(4):243-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/153537020122600402>.
 74. Gregory JR, Foster K, Tyler H, Wiseman M. The Dietary and Nutritional Survey of British Adults. 1990. Her Majesty's Stationery Office, London.
 75. Tapiero H, Gaté L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2001 Jul;55(6):324-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(01\)00067-1](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(01)00067-1).
 76. Charlebois E, Pantopoulos K. Nutritional Aspects of Iron in Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2023 May 24;15(11):2441. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu15112441>.
 77. Lal A. Iron in Health and Disease: An Update. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020 Jan;87(1):58-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03054-8>.
 78. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, Roper D, Rees DC, de la Salle B, Streetly A; British Committee for Standards in Haematology. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Apr;149(1):35-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x>.
 79. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* [Internet]. 1997 Apr;55(4):102-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1997.tb06461.x>.
 80. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Mar;156(5):588-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>.
 81. World Health Organization (WHO) The Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO; Geneva, Switzerland: 2015. pp. 1-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
 82. World Health Organization. The Global Prevalence of Anemia in 2011. World Health Organization; 2015.
 83. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011. Disponible en: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
 84. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* [Internet]. 2019 Jan 3;133(1):30-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>.
 85. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, Pritchard DM, Sidhu R, Surgenor S, Thomas W, Verma AM, Goddard

- AF. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* [Internet]. 2021 Nov;70(11):2030-2051. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>.
86. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Feb 20;10(2):e0117383. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>.
 87. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, Finch CA. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1978 Jan;31(1):134-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.1.134>.
 88. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica* [Internet]. 2020 May;105(5):1232-1239. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.220830>.
 89. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* [Internet]. 2015 Oct 22;126(17):1981-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>.
 90. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2012 Apr;6(3):267-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.09.010>.
 91. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Parenteral iron, 2014. Disponible en: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/6-alternatives-and-adjuncts-to-blood-transfusion/6-4-parenteral-iron>
 92. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Sep;141(3):846-853.e1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.005>.
 93. Crowley CM, McMahon G, Desmond J, Imcha M. Skin staining following intravenous iron infusion. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 Jun 6;12(6):e229113. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229113>.
 94. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Aug;28(8):1793-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1923>.
 95. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull*. 1991 Dec;38(6):471-6.
 96. Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1982 Dec;89(12):1011-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1982.tb04656.x>.
 97. Fleming AF, Martin JD, Hahnel R, Westlake AJ. Effects of iron and folic acid antenatal supplements on maternal haematology and fetal wellbeing. *Med J Aust* [Internet]. 1974 Sep 21;2(12):429-36. Disponible en: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1974.tb70897.x>.
 98. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and in which dose? *Ann Hematol* [Internet]. 2008; 85:821–828 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-006->

- 0145-x.
99. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, et al. Iron prophylaxis during pregnancy. How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2005 Mar;84(3):238-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x>.
 100. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 Jul;78(1):145-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.1.145>.
 101. Eskeland B, Malterud K, Ulvik RJ, Hunskaar S. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1997 Oct;76(9):822-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00016349709024359>.
 102. Thomsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh-Andersen N. Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1993 Feb;72(2):93-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00016349309023419>.
 103. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Oct 7;(4):CD004736. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub3>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736.