



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

**HIERRO CARBOXIMALTOSA EN GESTANTES
CON ANEMIA MODERADA VS
TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

Alumno: MARIN CID, MONICA

Tutor: MARTINEZ ESCORIZA, JUAN CARLOS

Curso: 2017-2018

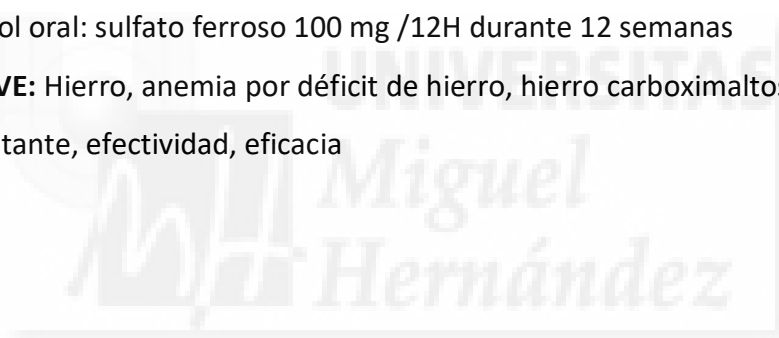
RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la eficacia y seguridad del hierro carboximaltosa intravenoso en gestantes con anemia moderada, frente al tratamiento convencional con hierro sacarosa intravenoso o sulfato ferroso oral.

MATERIAL Y MÉTODOS: Ensayo clínico controlado y, aleatorizado, realizado en un único centro cuya asistencia obstétrica supone más de 6000 partos al año. Selección de un total de 220 gestantes por grupo, de entre 16-36+6 semanas de embarazo, controladas en el hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla, con randomización a razón 1:1:1. Los 3 grupos de estudio son:

- Grupo experimental: hierro intravenoso carboximaltosa (500-1500 mg/1-2 dosis. Máximo 1000 mg /semana)
- Grupo control intravenoso: hierro intravenoso sacarosa 200 mg /48 H / 3 dosis
- Grupo control oral: sulfato ferroso 100 mg /12H durante 12 semanas

PABRAS CLAVE: Hierro, anemia por déficit de hierro, hierro carboximaltosa, hierro sacarosa, gestante, efectividad, eficacia



ABSTRACT

OBJECTIVES: To compare the efficacy and safety of intravenous carboxymaltose iron in pregnant women with moderate anemia, compared to conventional treatment with iron intravenous sucrose or oral ferrous sulfate

MATERIALS AND METHODS: Controlled and randomized clinical trial, carried out in a single center whose obstetric assistance means more than 6000 deliveries per year. Selection of a total of 220 pregnant women per group, between 16-36+6 weeks of pregnancy, controlled at the Hospital Universitario Virgen de Rocio de Sevilla, with randomization 1:1:1. The 3 study groups are:

-Experimental group: intravenous iron carboxymaltose (500-1500 mg / 1-2 doses, maximum 1000 mg / week)

-Intravenous control group: intravenous iron sucrose 200 mg / 48 H / 3 doses

-Oral control group: ferrous sulfate 100 mg / 12H for 12 weeks

KEYWORDS: Iron, iron deficiency anaemia, ferric carboxymaltose, iron sucrose, pregnancy, treatment outcome

ÍNDICE:

✚	I. ASPECTOS PRELIMINARES	
	RESUMEN / PALABRAS CLAVE -----	2
	ABSTRACT / KEY WORDS -----	3
✚	II. CUERPO DEL TFM	
	1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN -----	5
	2. HIPÓTESIS -----	10
	3. OBJETIVOS -----	10
	4. METODOLOGÍA -----	10
	4.1 Diseño -----	10
	4.2 Sujetos -----	10
	4.3 Intervención-----	11
	4.4 Variables a estudio -----	12
	4.5 Tamaño muestral y análisis de datos -----	12
	4.6 Dificultades y limitaciones -----	13
	5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES-----	14
	5.1 Consentimiento Informado-----	14
	5.2 Confidencialidad de los datos de carácter personal-----	15
	5.3 Monitorización y Auditoría-----	15
	5.4 Seguro-----	16
	6. PLAN DE TRABAJO -----	17
	6.1 Etapas de desarrollo del proyecto-----	17
	6.2 Distribución de tareas -----	18
	6.3 Experiencia del equipo investigador -----	19
	6.4 Medios disponibles para la realización del ensayo--	19
	7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA-----	21
	8. PRESUPUESTO-----	22
	9. RESULTADOS-----	22
✚	III. BIBLIOGRAFÍA -----	23
✚	IV. ANEXOS, TABLAS Y FIGURAS -----	25

1- INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia en el embarazo como un valor de Hemoglobina (Hb) inferior a 11 g/dl. Es un valor más restrictivo que fuera del embarazo donde se considera por debajo de 12 g/dl en la mujer en edad fértil.

Se define anemia leve cuando los valores de Hb están entre 10,0-10,9 g/dl; anemia moderada con cifras de Hb comprendidas entre 7,0-9,9 g/dl y, anemia severa, cuando el valor está por debajo de 7,0 g/dl ⁽¹⁾.

La anemia es considerada por la OMS como un problema de salud pública; en el informe emitido en 2008, se estimó que una de cada cuatro personas en todo el mundo está afectada por la anemia, y que las mujeres embarazadas y los niños en edad preescolar corren el mayor riesgo. Concretamente, en el caso de la anemia de la gestante, se estima una prevalencia global del 41,8% (IC 95% 39,9- 43,8%) , siendo del 18,7% (IC 95% 12,3- 25,1%) en Europa y, del 55,8% (IC 95% 51,9- 59,6%) en Africa ⁽¹⁾, representando la anemia por déficit de hierro (ADH) la causa más común de anemia en embarazadas de todo el mundo.

Históricamente, para el diagnóstico de la anemia, se han utilizado los niveles de hemoglobina en sangre, puesto que la prueba es sencilla y de bajo costo, pero la ferritina sérica puede ser un mejor indicador del nivel de hierro, aunque puede verse aumentada en otros procesos inflamatorios al tratarse de un reactante de fase aguda, sobre todo con valores superiores a 100 µg/L. Varios estudios sugieren que el límite de ferritina para detectar déficit de hierro debe ser 30 µg/L, con lo que la sensibilidad aumenta desde 25% a 92% manteniendo 98% de especificidad ^(2,3).

La edad gestacional, además de las cifras de Hb, supone otro factor determinante a tener en cuenta a la hora del diagnóstico, ya que, durante el embarazo, existe un aumento absoluto de la masa eritrocitaria y de volumen plasmático; sin embargo, en términos relativos, la expansión del volumen plasmático es mayor, generando una disminución fisiológica de la concentración de hemoglobina y hematocrito. Esta disminución de la concentración de hemoglobina/hematocrito es usualmente más

profunda en el segundo trimestre del embarazo, cuando es normal que la hemoglobina baje hasta 10,5 g/dl. La disminución fisiológica de la concentración de hemoglobina hace que la edad gestacional deba ser considerada en el momento de diagnosticar anemia durante el embarazo; por ello, se recomienda efectuar el diagnóstico con cifras de Hb < 11,0 g/dl en el primer y tercer trimestre del embarazo, y Hb < 10,5 g/dl en el segundo trimestre ⁽⁴⁾.

Con respecto al tratamiento de la anemia, es conveniente utilizar el hierro oral en su forma reducida (hierro ferroso), normalmente en forma de sales ferrosas, el cual es el tratamiento estándar empleado en nuestro medio; la anemia ferropénica es tan frecuente durante la gestación, como ya hemos comentado que, es bien aceptada la opción de iniciar directamente un tratamiento de prueba con suplementos orales de hierro. En tal sentido, La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología establece que, si bien no es necesario un estudio de metabolismo de hierro para instaurar la ferroterapia oral dada la elevada prevalencia de ADH en la gestante, éste sí resulta indispensable si queremos administrar otras formulaciones terapéuticas, debido al posible potencial de toxicidad del hierro libre, por lo que no podemos establecer el diagnóstico de ADH únicamente con la determinación de la hemoglobina ⁽⁵⁾.

El hierro oral se absorbe solo un 15-35% del administrado y, en caso de ferropenia, este porcentaje se eleva al 80-90%, por lo que, en ADH debe observarse un aumento en la concentración de reticulocitos en sangre periférica a la semana de iniciar el tratamiento y, en caso de anemias muy intensas, pueden observarse recuperaciones entre 0.5 y 1.0 g/dl de Hb por semana. Si se decide realizar un tratamiento de prueba con hierro, la recomendación es repetir el hemograma a las 3 semanas de su inicio ya que es cuando debe observarse una verdadera recuperación del nivel de hemoglobina, con aumentos medios de 2 g/dl, según referencias consultadas ^(5,6). Si esto no es así, se aconseja realizar estudio del metabolismo del hierro, así como investigaciones complementarias para investigar otras posibles causas de anemia.

Se recomiendan dosis de 150-200 mg /día, repartidas en 2-3 tomas, consiguiendo de esta manera, un aumento en las cifras de hemoglobina entre 0.14-0.19 g/dl /día ⁽⁷⁾.

Los efectos secundarios más frecuentes son el estreñimiento, náuseas e irritación gástrica, motivos de sobra para provocar una mala adherencia al tratamiento por parte de la gestante, que suele realizar tratamientos incompletos y erráticos. Se estima que hasta el 42% de las gestantes anémicas en tratamiento con hierro oral, realizan mal cumplimiento terapéutico.

Las repercusiones de la anemia sobre la gestante y recién nacido van mucho más allá de las tradicionalmente conocidas de bajo peso al nacer y prematuridad ^(8,9). Recientemente ha sido publicado en Lancet una revisión sobre el riesgo de mortalidad materna en mujeres con anemia severa durante el embarazo y el postparto, objetivándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a gestantes con hemoglobina > 7,0 g/dl, en patologías tan importantes como la hemorragia postparto, sepsis, preeclampsia, transfusión masiva, alteración de la coagulación, shock, acidosis severa y trombocitopenia ⁽¹⁰⁾. Concretamente, los porcentajes de transfusión en gestantes con anemia pasan de un 4-6% en población gestante general al 20-29% en población gestante con anemia moderada severa ⁽¹¹⁾. Igualmente, los factores de riesgo más importantes para la anemia postparto, son la propia anemia anteparto y el tipo de parto, obteniéndose una OR: 6,16 (IC 95%: 3,73-10,15) para anemia puerperal según la hemoglobina el día del parto ⁽¹²⁾.

Existen numerosos trabajos que demuestran la elevación de las cifras de hemoglobina en las gestantes tratadas con ferrotterapia, pero es preciso puntualizar que este tratamiento reduce las cifras de gestantes con anemia, sin alterar los resultados perinatales ⁽¹³⁾, y, es más eficaz, cuando la mujer inicia el embarazo con las reservas de hierro bajas y con hemoglobinas inferiores a 11g/dl. Un reciente metanálisis concluye que, a pesar de las notables mejoras en los parámetros hematológicos, el suplemento con hierro en la anemia ferropénica de la gestante, no mejora los resultados clínicos maternos y neonatales ⁽⁶⁾. Las críticas a este metanálisis son fundamentalmente dos: la gran heterogeneidad clínica de la muestra estudiada, con cifras dispares de los niveles de hemoglobina y edad gestacional amplia y poco restrictiva. Por otro lado, hay que decir, que ninguno de los estudios mencionados planteaba como *outcome* primario el disminuir la morbilidad perinatal. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de

ECA grandes, adecuadamente potenciados, que aborden la eficacia de las formulaciones de hierro durante el embarazo para mejorar los resultados clínicos. Dichos estudios deben abordar aspectos clave como el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro y la identificación de mujeres con mayor probabilidad de obtener beneficios (es decir, puntos de corte de ferritina y hemoglobina para el tratamiento, así como una edad gestacional mejor definida).

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En general, las revisiones sistemáticas concluyen que, si bien el uso profiláctico de hierro o folatos es controvertido en los países industrializados, es muy importante en los países en vías de desarrollo para mantener o incrementar los niveles de hemoglobina preparto (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A), representando otro punto a favor de que en población con bajo nivel socioeconómico ha sido establecida la mejora en los resultados perinatales, no así en población europea ⁽¹³⁾.

La población de gestantes de mi centro de trabajo (hospital público de referencia de asistencia Obstétrica en Sevilla) se caracteriza por tener un nivel socioeconómico, bajo/muy bajo, un porcentaje de población inmigrante superior al 20% y una asociación de patología médica y obstétrica importantes. Hay que decir que muchas de ellas tienen dificultades para comprender que, el tratamiento de la anemia es largo y en ocasiones molesto, que el hierro oral hay que tomarlo con una serie de medidas como estar en ayunas, para su mayor absorción, etc.; por lo que, transcurridos un mes, no suelen realizarse hemograma de control, y, lo que es más importante, no suelen finalizar los tratamientos.

Recientemente hemos introducido un nuevo fármaco: Hierro carboximaltosa (HCM). La revisión bibliográfica ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ sobre la administración de esta nueva presentación de hierro, parece prometedora y, una buena opción terapéutica que evita los efectos gastrointestinales secundarios de la ferrotterapia oral, así como ofrecer una vía de administración más rápida e igualmente segura. Con respecto su homólogo IV, ofrece la administración de una dosis 5 veces mayor en la mitad de tiempo con escasos efectos secundarios y raras reacciones graves (3.6 /1000)⁽²⁰⁾.

Para el cálculo de las necesidades de hierro utilizamos la siguiente fórmula (Ganzoni, 1970)

$$\text{Déficit total de hierro [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + 500 \text{ (depósito hierro [mg])}$$

Los distintos trabajos coinciden en que se trata de una vía rápida, con escasos efectos secundarios y una buena respuesta hematológica por parte de la gestante, en términos de recuperación de hemoglobina y ferritina séricas.

Dado que el resto de las ferrotterapias ofrecen una recuperación igualmente eficaz, pero más lenta, cabe pensar, que existe una subpoblación determinada de gestante que se beneficiara más claramente que otras. Este subgrupo de gestantes con ADH es el que está por definir en la literatura actual, tanto en lo referente a la edad gestacional ideal para recibir HCM, como el de los valores ideales de hemoglobina para obtener un mayor beneficio.

El propósito de este estudio es comparar los 3 grupos de ferrotterapia (oral, intravenosa con hierro sacarosa e intravenosa con HCM) en gestantes de segundo y tercer trimestre con anemia moderada, con el objetivo de demostrar una superioridad en el tratamiento experimental frente a los grupos control.

2. HIPOTESIS

EL hierro carboximaltosa es un tratamiento superior al hierro oral y al hierro sacarosa en gestantes de segundo trimestre (16-26+6 semanas) con hemoglobina <8,5 g/dl o, gestantes de tercer trimestre (27-36+6 semanas) con hemoglobina < 9,5 g/dl.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar el incremento en los valores de las cifras de hemoglobina y ferritina, en gestantes que reciben hierro carboximaltosa frente a lo experimentado con otros preparados convencionales a las 3-6-9-12 semanas post tratamiento, o en el día del parto, si éste ocurre antes de finalizar el estudio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar los porcentajes de reacciones adversas leves/severas en los 3 grupos
- Comparar los pesos neonatales y la edad gestacional al parto
- Comparar los porcentajes de transfusión de hemoderivados en el postparto.

4. METODOLOGIA

4.1 DISEÑO

Estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, realizado en un único centro cuya asistencia obstétrica supone más de 6000 partos al año. Se trata de un estudio abierto desde el punto de vista del enmascaramiento, con evaluación ciega por terceros.

La aleatorización seguirá un muestreo no probabilístico consecutivo y estratificado (según pertenezcan al segundo o tercer trimestre), con una secuencia oculta y generada por sistema informático (programa estadístico EPIDAT (Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.2, julio 2016) conocida únicamente por el administrativo que proporcione la cita de la paciente y la asigne a recibir un tratamiento u otro. Para ello, la matrona /facultativo, que identifique pacientes con los

criterios de inclusión, que definiremos a continuación, llamará por teléfono al administrativo, y para iniciar el procedimiento. La randomización será a razón 1:1:1.

4.2 SUJETOS DEL ESTUDIO

Población: Todas las gestantes de los distintos centros de salud pertenecientes al hospital Virgen del Rocío de Sevilla, que se encuentren entre las semanas 16 y 36+6 de gestación.

Criterios de inclusión: Gestantes mayores de 18 años, en cuya analítica del 2º o 3º muestre una deficiencia de hierro (HB <8.5 g/dl entre las semanas 16-26+6 y, HB < 9.5 g/dl ente las 27-36+6 semanas, así como una ferritina < 30 µg /L).

Criterios de exclusión: Gestantes de primer trimestre, pacientes con historia de asma, eczema o atopia, al ser más susceptibles a experimentar reacciones alérgicas. Insuficiencia hepática o transaminasas elevadas por encima de tres veces la normalidad. A pesar de que ningún estudio en humanos ha demostrado un incremento significativo en el riesgo de infecciones debe emplearse con prudencia en caso de infección aguda o crónica, sobre todo en presencia de bacteriemia. Hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes o a otros productos parenterales que contengan hierro ⁽²¹⁾.

4.3 INTERVENCIÓN

Grupo Experimental: Hierro intravenoso carboximaltosa (1000-1500 mg/1-2 dosis)

El cálculo de dosis de HCM, se realizará con la fórmula de Ganzoni, anteriormente expuesta: «*Déficit total de hierro [mg] = peso corporal [kg] x (Hb objetivo - Hb real) [g/l] x 0,24* + 500 (depósito hierro [mg])*».

La hemoglobina objetivo será 11 g/dl.

El HCM se presenta en viales de 500 mg y 1000mg. La dosis máxima a la semana no debe superar los 1000 mg de hierro (20 ml) al día, administrados en una dosis única.

Grupo control intravenoso: Hierro intravenoso sacarosa 200 mg /48 H / 3 dosis

La dosis administrada de HS será 200 mg /48 H / 3 dosis.

Grupo control oral: Sulfato Ferroso 100 mg /12H /12 semanas.

4.4 VARIABLES DE ESTUDIO

Ver ANEXO I

-Variable independiente: Tipo de ferroterapia (Carboximaltosa/Sacarosa/Sulfato ferroso)

-Variable dependiente:

1. Hemoglobina a las 3-6-9-12 semanas y al parto
2. Porcentajes de reacciones adversas locales/sistémicas
3. Edad gestacional al parto
4. Peso al nacimiento
5. Transfusión de hemoderivados en el postparto (SI/NO)

4.5 TAMAÑO MUESTRAL Y ANALISIS DE DATOS

El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa Epidat 4.2. Sabiendo que el porcentaje óptimo de mujeres con Hb de 11,0 g/dl tras ferroterapia con HCM es de 84% a las 3 semanas post tratamiento ⁽¹⁴⁾ para un intervalo de confianza del 95%, una potencia del 80% y una precisión del 5%, se determinó un tamaño muestral de 200 gestantes por brazo de intervención. Asumiendo un 10% de pérdidas en seguimiento, se calculó un tamaño de 220 sujetos por grupo.

El análisis estadístico se realizará con el paquete Software IBM SPSS Statistic 23.

Realizaremos una estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usaremos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas.

Las variables cuantitativas según siguieran o no una distribución normal serán resumidas mediante Media \pm DS (media, desviación estándar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico), respectivamente.

La comparación de las variables cuantitativas según los tres grupos de estudio, se efectuará mediante el test ANOVA o test Kruskal Wallis (para comparación de más de 3 medias para muestras independientes), según tengan distribución normal o no, respectivamente. Las cualitativas serán comparadas mediante Chi ².

Se realizará un análisis por intención de tratar. El nivel de significación estadística se establece en $p < 0,05$.

4.6 DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La principal limitación del estudio viene dada por los criterios de inclusión establecidos: edad gestacional y las cifras de hemoglobina. Ya he comentado que las conclusiones de los estudios publicados dejan entrever una disparidad en cuanto a población de estudio, sobre todo en lo referente a estos dos aspectos. Queda bien establecido en la literatura que, el HCM recupera más rápidamente la hemoglobina que las otras dos formulaciones, y, que en estudios realizados en países con menos recursos económicos (India fundamentalmente, donde las cifras medias de hemoglobina a recuperar son significativamente menores que en Europa, rondando los 7-8 gr/dl) sí se obtienen diferencias en *outcomes* clínicos como tasa de transfusiones y peso al nacimiento. Los estudios europeos, aunque entren en el amplio rango de anemia moderada (7-9,9 g/dl) parten de cifras a comparar mucho mayores (9-10 gr/dl), por lo que resulta más difícil demostrar mejorías clínicas e, incluso analíticas. En este estudio, se ha pretendido ser más restrictivo en los criterios de inclusión teniendo en cuenta, además, la definición de anemia según la edad gestacional (segundo trimestre < 10,5 g/dl vs tercer trimestre <11 gr/dl).

5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (1964), en su última modificación en Fortaleza (2013) y, de acuerdo con la Guía de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1995), CPMP/ICH/135/95.

La aprobación del proyecto será solicitada al Comité de Ética e Investigación Clínica de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Asimismo, este ensayo será registrado previo a su inicio en el portal internacional <http://www.clinicaltrials.gov>.

5.1 Consentimiento informado

Las pacientes deben otorgar su consentimiento antes de ser admitidas en el estudio clínico. El médico habrá de explicar, de una manera clara y comprensible, la naturaleza y propósitos del estudio, el procedimiento a seguir y su duración estimada, así como los posibles riesgos potenciales y beneficios relacionados con la participación en el estudio. Dicha información será recogida por escrito en el modelo de “Documentación Informativa y formulario de Consentimiento Informado” correspondiente, adjuntado como ANEXO II.

Cada paciente será informada de que su participación en el estudio es totalmente voluntaria, pudiendo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto suponga repercusión alguna en seguir recibiendo el tratamiento oportuno y correcto para su patología.

La gestante dispondrá del tiempo suficiente para leer y entender las explicaciones entregadas dicho documento antes de fecharlo y firmarlo, recibiendo una copia del mismo.

El investigador no iniciará ningún procedimiento hasta no haber obtenido debidamente el consentimiento de la paciente.

5.2 Confidencialidad

La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento. (L.O. 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

Los datos originales serán conservados en el centro hospitalario y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores del estudio o, en caso de inspección, las personas responsables por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas. Los datos del estudio se transcribirán a los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) en los que sólo figurará un código asignado a cada paciente, que servirá de código de identificación para las mismas.

El investigador principal informará a las gestantes incluidas en el estudio que los datos obtenidos serán guardados y analizados por ordenador, siguiendo la normativa vigente, y que será él, la única persona responsable de disociar estos datos con el código de paciente asignado y, poderlos relacionar con la historia de Salud de cada paciente.

Tanto los CRD como cualquier documento generado relativo a las participantes, o al propio estudio durante el desarrollo del mismo, serán de carácter confidencial, y, de propiedad exclusiva del investigador principal e investigadores colaboradores, sin poder ser utilizados para un fin distinto al de la realización de este estudio.

5.3 Monitorización y Auditoría

El estudio será monitorizado mediante visitas locales, llamadas telefónicas e inspección periódica de los CRD, a fin de comprobar la exactitud y veracidad de los datos y el cumplimiento de la normativa, guardando en todo momento la confidencialidad de las pacientes.

El estudio podrá ser auditado por un organismo independiente. De igual manera, miembros del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío podrán realizar “visitas de seguimiento” al mismo.

5.4 Seguro

Dado que la contratación de la póliza de seguros no se exigirá cuando el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, siempre y cuando su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los participantes suponga un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual, se solicitará al CEIC de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío la exención de la contratación de dicha póliza de seguros para la cobertura de la posible responsabilidad civil que se derive de algún efecto adverso demostrado sobre los sujetos del estudio, puesto que este estudio se ajusta a la práctica clínica habitual , según el Plan Normalizado de Trabajo intrahospitalario.



6. PLAN DE TRABAJO

6.1 Etapas de desarrollo del Proyecto

El proyecto se desarrolla de acuerdo con las siguientes etapas. La duración estimada de las mismas se muestra en la Tabla 1.

1. Revisión crítica y recolección de la bibliografía
2. Diseño del Protocolo de recogida de datos y Base de datos
3. Solicitud de Aprobación del proyecto por parte del CEIC de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío
4. Recogida de casos e introducción de datos
5. Análisis estadístico de los resultados
6. Resultados, discusión y conclusiones
7. Redacción del informe final
8. Difusión y comunicación de los resultados obtenidos en congresos y revistas de impacto nacional e internacional. Elaboración de Tesis Doctoral de la investigadora principal.

ETAPA	DURACIÓN ESTIMADA	FECHA INICIO	FECHA FINALIZACION
Revisión crítica y recolección de la bibliografía	1 mes	01-09-2018	30-09-2018
Diseño del Protocolo de recogida de datos y Base de datos	1 mes	01-10-2018	30-10-2018
Solicitud de Aprobación del proyecto por parte del CEIC de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío.	2 meses	01-10-2018	30-11-2018
Recogida de casos e introducción de datos.	18 meses	01-12-2018	31-05-2020
Análisis estadístico de los resultados.	1 mes	01-06-2020	30-06-2020
Resultados, discusión y conclusiones.	1 mes	01-07-2020	31-07-2020
Redacción del informe final	1 mes	01-08-2020	31-08-2020
Difusión y comunicación de resultados	6 meses	01-09-2020	01-03-2021

Tabla 1. Cronograma del estudio

6.2 Distribución de las tareas

Contaremos con el equipo habitual de enfermería y auxiliares de la Unidad de Medicina Materno Fetal, que serán las encargadas de la administración y vigilancia de los preparados intravenosos, notificando las posibles reacciones adversas al investigador principal, que será el responsable de registrarlas en el CRD y, notificarlas oficialmente a la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del H. Virgen del Rocío mediante el documento identificado como ANEXO III.

En caso de reacciones adversas graves, habrá que comunicarlas también a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es.

Tanto los profesionales de Enfermería como el investigador principal estarán habituados con el manejo clínico de resolución de complicaciones asociadas a la administración de los fármacos del estudio.

El manejo del tratamiento oral será explicado por el investigador principal en la primera visita.

El investigador principal: Diseñará y dirigirá el proyecto de investigación, coordinando a los investigadores clínicos. Asimismo, se encargará de la selección de pacientes y obtención del consentimiento informado. Como ya se ha comentado, será el encargado de notificar las reacciones adversas.

Los investigadores colaboradores realizarán la recogida de datos, así como su introducción en la base de datos (SPSS), que será analizada posteriormente por el estadístico del hospital, asegurando así el cegamiento por terceros del estudio.

Este colaborador, ayudará al investigador principal interpretación de los resultados. Para la supervisión de la metodología, contaremos con el asesoramiento de un representante de la unidad de investigación clínica y ensayos clínicos del HUVR.

Para la redacción del manuscrito y supervisión del proyecto, el investigador principal contará con el apoyo del **investigador senior** del estudio y jefe de la unidad.

6.3 Experiencia del equipo investigador

La investigadora principal, D. Mónica Marín Cid es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, y, especialista en Ginecología y Obstetricia desde el año 2003. Posee el Título Universitario Oficial de Postgrado de Diploma de Estudios Avanzados y más de 200 horas lectivas acreditadas en cursos de Metodología Científica, Estadística Aplicada para la Medicina y Lectura Crítica de Literatura Científica, así como numerosas comunicaciones presentadas a Congresos nacionales e internacionales dentro de su especialidad. Es la primera vez que dirige un proyecto de investigación.

Los investigadores colaboradores serán los doctores D. Lutgardo García Díaz y la doctora Dña. Rosa Fernández Macías, ambos miembros de la Unidad de Gestión clínica de Medicina Maternal Fetal del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y doctores Medicina por la Universidad de Sevilla y, colaboradores de varios proyectos de investigación de nuestro centro. Por último, el Profesor D. Guillermo Antiñolo Gil como Jefe de la Unidad, y, con un prestigioso reconocimiento investigador a nivel internacional, proporcionará un apoyo importante a la redacción del manuscrito y supervisión del trabajo.

Los restantes miembros del equipo esta representados por profesionales de enfermería asistencial, pertenecientes a nuestra Unidad de trabajo.

6.4 Medios disponibles para la realización del ensayo

Contaremos con el personal y recursos habituales de la planta de hospitalización en Patología del embarazo de nuestro hospital. La enfermera jefa, proporcionará el material y personal necesarios.

Los materiales clínicos considerados relevantes para la realización del ensayo clínico, son los siguientes:

- Instrumental habitual de venoclisis
- Viales de hierro intravenosos (sacarosa y carboximaltosa), debidamente identificados.
- Medicación oral, referenciada debidamente.

-Medicación para actuar ante reacción adversa grave, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000 y tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según protocolo habitual. Ver tabla 2.

-Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POSOLÓGIA ADULTOS	POSOLÓGIA NIÑOS	FINALIDAD
REACCIONES RESPIRATORIAS O CUTÁNEAS				
Adrenalina	(1 mg/1 ml = 1/1.000)	Intramuscular	0,3-0,5 mg cada 5-15 min (máximo 1,5 mg) tantas veces como sea necesario	0,01 mg/kg (máx. 0,3 mg/dosis) cada 5-15 min tantas veces como se necesite
Oxígeno	Vía inhalatoria	Superior al 100%	Superior al 100%	Mantener una saturación mayor del 90%
Salbutamol	Vía inhalatoria	0,5 ml de una dis. de 0,5% en 2,5 ml SSF para nebulizador; 1-2 puffs de inhalador cada 15 min (3 veces)	0,5 ml de una dis. de 0,5% en 2,5 ml SSF para nebulizador; 1-2 puffs de inhalador cada 15 min (3 veces)	Mantener la permeabilidad de las vías aéreas
Dexclorfeniramina	IM, IV lenta (5 mg/ml)	5 mg (máx. 20 mg)	0,15-0,3 mg/kg/día en 3-4 dosis	Reducir prurito y antagonizar los efectos de la histamina
	Oral (2 y 6 mg)	2-6 mg/ 8 h	Igual que IM, IV (máx. 5 mg/dosis)	
Metilprednisolona	Im, IV (8, 20, 40 y 250 mg)	1-2 mg/kg seguidos de 1-2 mg/kg/24 h en 3-4 dosis	1-2 mg/kg seguidos de 1-2 mg/kg/24 h en 3-4 dosis (máx. 60 mg/dosis)	Reducir las reacciones tardías
Prednisona	Oral (2,5, 5, 10, 30 y 50 mg)	0,5-1 mg/kg	1-2 mg/kg (máx 20-40 mg/día)	
Hidrocortisona	IV (100, 500 y 1.000 mg)	500 mg/6-8 h o 100 mg/2-6 h)	4-8 mg/kg IV (máx: 250 mg/día)	
REACCIONES CARDIOVASCULARES				
Adrenalina (1 mg/1 ml = 1/1.000)	IV bolo lento (1 ml adrenalina + 9 ml SSF: 1 ml= 0,1 mg=1/10.000)	0,1-0,3 mg cada 5-15 min, tantas veces como sea necesario	0,01 mg/kg (máx. 0,3 mg/dosis) cada 5-15 min, tantas veces como sea necesario	Mantener la TAS > 90 mmHg
	IV perfusión continua. Diluir 1 mg en 500 ml de SSF o SFS% (concentración 2 mcg/ml)	Iniciar a 1 mcg/min y aumentar 1 mcg/min cada 5 min hasta respuesta, hiperadrenalismo o un máx. de 10-15 mcg/min	0,05-2 mcg/kg/min y aumentar 0,1 mcg/kg/min cada 5 min hasta respuesta, hiperadrenalismo, o máx. 2 mcg/kg/min	
	Intratraqueal	1-2 mg diluidos en 10 ml de SSF cada 5 min cuantas veces se necesite	0,1 mg/kg diluidos en 3-5 ml de SSF cada 5 min cuantas veces se necesite	
	Intraósea, sublingual	Como vía IV en bolos	Como vía IV en bolos	
SSF	Intravenosa	1.000-2.000 ml tan rápido como se necesite	20 ml/kg en 5-15 min, se puede repetir 2-3 veces	Mantener la TAS > 90 mmHg
Gelatinas Hidroxi-etil-almidón	Intravenosa	1.000 ml, la mitad rápidamente y la otra mitad más lento		
Albúmina 5%	Intravenosa		10-20 ml/kg/dosis en 5-15 min	
Ranitidina	IM, IV lenta (50 mg/5 ml)	50 mg/8 h	0,75-1,5 mg/6 h (máx. 50 mg/dosis)	Puede utilizarse además de la adrenalina y sueroterapia para mantener la TAS mayor de 90 mmHg
	Oral (150-300 mg)	150 mg/12 h	1-2 mg/kg/12 h	

TABLA 2. FARMACOTERAPIA USADA EN LA ANAFILAXIA/REACCIÓN ANAFILACTOIDE AGUDA ⁽²²⁾

-Para la recogida de información se dispondrá de un ordenador conectado a la red hospitalaria con acceso a historias clínicas y con la autorización para revisar historias almacenadas en documentación clínica. Este ordenador dispondrá de una sesión de uso exclusivo para los investigadores del estudio.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRACTICA

Nuestra finalidad, una vez analizados los resultados del estudio, será determinar si la administración del nuevo preparado comercial es superior a los convencionales en la población seleccionada. Hasta la fecha, no hay ningún ensayo similar que evalúe 3 grupos de comparación en este grupo de pacientes.

Con esto pretendemos modificar nuestro Plan Normalizado de Trabajo en gestantes con anemia, e incluir este nuevo preparado como primera opción terapéutica en los casos indicados, mejorando así la calidad asistencial ofertada a nuestras gestantes, evitando efectos farmacológicos indeseables, así como venoclisis innecesarias, al poder administrar 5 veces más cantidad de principio activo por dosis.

Asimismo, en caso de finalizaciones electivas del parto, ya sea por patología materna o fetal, como sería el caso de retraso del crecimiento fetal o preeclampsia materna, podríamos gestionar el manejo de la paciente de una forma más segura con vistas a los parámetros hematimétricos, pudiendo llevar a la paciente al parto con unas cifras de hemoglobina significativamente mayores que con la terapia convencional.

La información relevante extraída de este proyecto puede suponer una modificación en los protocolos habituales de manejo de la ADH en la gestante.

8. PRESUPUESTO

Para la ejecución de este proyecto se han presupuestado las siguientes cantidades, según aproximación orientativa procedente de estudios de coste-beneficio previos ⁽²³⁾. Ver Tabla 3.

Como fuente de financiación, se solicitará subvención a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en la línea Subvenciones *para la financiación de la Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) Biomédica y en Ciencias de la Salud* para el año 2018, concretamente en la modalidad de: *Proyectos de Investigación en Salud*.

Por otro lado, la Farmacéutica comercializadora de HCM (Vifor Pharma España), aportará de forma gratuita los viales necesarios para la adquisición de su producto.

Tipo de gastos	Presupuesto	Financiación
Coste adquisición 1000mg HCM	185 e x 220 pacientes 41625 e	Industria 100% TOTAL = 0 euros
Coste adquisición 600 mg HS	63 e x 220 pacientes 13860 e	TOTAL 13860 euros
Coste adquisición SF oral 12 semanas	2.5 e x 220 pacientes 550 e	TOTAL 550 euros
Coste administración intravenosa	34.32 e / paciente 15144 euros	TOTAL 15144

TABLA 3. Presupuesto estimado del proyecto

9. RESULTADOS

No disponemos de resultados. Estamos a la espera de poder iniciar el Proyecto una vez aprobado por el Comité Ético De Investigación Clínica de nuestro centro y, una vez obtenida la subvención económica solicitada a la Junta de Andalucía.

III. BIBLIOGRAFIA

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 23 de abril de 2009;12(04):444.
2. Breymann C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(5):577-80.
3. Ernst D, García-Rodríguez MJ, Carvajal J a. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la anemia por déficit de hierro en la mujer embarazada. *ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas Vol.* 2017;42(1):61-7.
4. Acog. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):201-7.
5. Diagnostico CY, Anemia DELA, La D. Medicina p erinatal Anemia y embarazo Guía p ráctica de a sistencia publicad a en octubre 2008. 2008;(28036):1-16.
6. Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* febrero de 2018;58(1):22-39.
7. Breymann C. Tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo y en el posparto. *Rev peru ginecol Obs.* 2012;58:313-28.
8. Monika M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;
9. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 de octubre de 2005;122(2):182-6.
10. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Heal.* mayo de 2018;6(5):e548-54.
11. Shrivastava D, Inamdar S, Bhute S, Singh A. Effectiveness of intravenous iron sucrose in management of iron-deficient anemia of pregnancy at rural hospital set up. *J Obstet Gynecol India.* 2012;62(2):154-7.

12. Urquiza i Brichs X, Rodriguez Carballeira M, García Fernández A, Perez Picañol E. Anemia en el embarazo y el posparto inmediato. Prevalencia y factores de riesgo. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(10):429-35.
13. Bencaiova G, Breymann C. Mild anemia and pregnancy outcome in a swiss collective. *J Pregnancy*. 2014;2014:1-7.
14. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 22 de diciembre de 2017;296(6):1229-34.
15. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: Comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med*. 2012;40(5):469-74.
16. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017;45(4):443-53.
17. Boughton S, Chen L, Kidson-Gerber G, Curtain C, Zaidi STR, Henry A. Intravenous iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnant patients: an observational study of maternal efficacy and tolerance. *J Pharm Pract Res*. diciembre de 2017;47(6):419-25.
18. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(1):1-5.
19. Patel, J., Patel, K., Sharma, A., & Date, S. K. Comparison of intravenous Iron sucrose and intravenous Ferric carboxymaltose therapy in iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum period. (2015). *J of Pharmaceutical science and Bioscientific*.
20. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 5 de diciembre de 2018;18(1):6.
21. Ficha Técnica Ferinject. :1-11.
22. Gómez Ayala A-E. Offarm. Offarm. Doyma; 70-78 p.
23. Iranzo Martín JE. Análisis coste- beneficio de la utilización de Ferinject. 2014;

IV. ANEXOS, TABLAS, FIGURAS

ANEXO I.

VARIABLES DE ESTUDIO

<u>Variables dependientes</u>	<u>Variables independientes</u>			
<u>Características basales*</u>	<u>HCM**</u>	<u>HS**</u>	<u>SF**</u>	<u>P***</u>
Edad-años IMC Peso-Kg N° Gestaciones previas: N° abortos previos N° partos/cesáreas N° fetos en gestación actual: 1 feto, n (%) 2 fetos, n (%) >2 fetos, n (%) Enfermedades concomitantes, n (%) Diabetes Estados Hipertensivos del embarazo Trastornos hematológicos Otras Edad Gestacional-semanas al ingreso en el estudio, Media ± DS) Grupo 2° trimestre (16-26+6) Grupo 3° trimestre (27-36+6)				
<u>Parámetros Hematológicos*</u>				
Hemoglobina al ingreso en el estudio, g/dl Hemoglobina post tratamiento, g/dl 3 semanas 6 semanas 9 semanas 12 semanas Hemoglobina al parto, g/dl Gestantes sin anemia a las 12 semanas, n (%) Ferritina al ingreso en el estudio, µg/l Ferritina a las 12 semanas Ferritina al parto				
<u>Variables perinatales</u>				
Test APGAR >8/10, n (%) Peso R.N.-gramos (Media ± DS) Semana gestacional al parto, (Media ± DS) Transfusión de hemoderivados en el postparto, n (%)				
<u>Reacciones adversas</u>				
Locales, n (%) Sistémicas, n (%) Cefalea Prurito Hipotensión Náuseas/ Vómitos/ Dolor abdominal Graves (Broncospasmo, anafilaxia)				

*Las variables serán expresadas como Media \pm Ddesviación estándar) o Mediana y rango intercuartílico, según sigan o no la distribución Normal, respectivamente

**HCM=Hierro carboximaltosa. HS= Hierro sacarosa. SF= Sulfato ferroso oral

***La significación estadística será definida como: NS= No significativo si, $p > 0.05$.

En caso de resultado significativo, se aportará el valor de p obtenido, según el test utilizado (Test ANOVA/ Kruskal – Wallis para variables cuantitativas. Test Chi ² para cualitativas)



ANEXO II

DOCUMENTACION INFORMATIVA FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	HIERRO CARBOXIMALTOSA EN GESTANTES CON ANEMIA MODERADA VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL
Nº de Protocolo	
Investigador Responsable	Mónica Marín Cid
Lugar en que se realizará el estudio	Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
Unidad Académica	UGC Medicina Materno Fetal
Nº de teléfonos asociados al estudio	955012782/83
Correo electrónico Investigador Responsable	cidmm@hotmail.com

Este formulario de consentimiento puede tener palabras que Usted no entienda, por favor debe solicitar al investigador o persona responsable del estudio que le clarifique cualquier palabra o duda que se le presente. Usted tiene derecho a una copia de este formulario de consentimiento para pensar sobre su participación en este estudio o para discutirlo con familiares, amigos antes de tomar una decisión.

El propósito de este documento es ayudarle a tomar una decisión informada para decidir participar o no en el estudio denominado: **HIERRO CARBOXIMALTOSA EN GESTANTES CON ANEMIA MODERADA VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL.**

I.- INTRODUCCIÓN:

Usted ha sido invitada a participar en un estudio de investigación. No está obligada a tomar parte en él, y puede abandonarlo en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación. No sufrirá ninguna penalización ni perderá ninguno de los beneficios a los que tiene derecho si no participa en el estudio o si decide retirarse. El investigador también podrá poner fin a su participación en el estudio sin su consentimiento, si considera que es lo mejor para usted, si no sigue las instrucciones del investigador o si decide que el estudio debe finalizar por cualquier motivo.

De todas formas, antes que Usted decida participar, lea cuidadosamente este formulario y haga todas las preguntas que tenga, para asegurar que entienda los procedimientos del estudio, riesgos y beneficios, de tal forma que Usted pueda decidir voluntariamente si desea participar o no.

Una vez que haya comprendido el estudio y desee participar, entonces se le solicitará que firme esta forma de consentimiento, del cual recibirá una copia firmada y fechada.

II.- PROPÓSITO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como propósito demostrar una superioridad en la eficacia y seguridad de un nuevo preparado comercial de hierro intravenoso denominado Hierro Carboximaltosa en gestantes con anemia moderada, frente al tratamiento convencional empleado en nuestro centro con las otras dos formulaciones existentes: Hierro sacarosa intravenoso o Sulfato ferroso oral.

Para ello, será asignada de forma aleatorizada a uno de los 3 grupos de tratamiento (hierro carboximaltosa, Hierro sacarosa, o hierro oral) teniendo las mismas posibilidades a priori, de recibir uno u otro.

Como OBJETIVO PRINCIPAL compararemos el incremento en los valores de unos parámetros hematológicos que definen la anemia de la embarazada en los tres grupos de estudio.

Como OBJETIVOS SECUNDARIOS compararemos

- Los porcentajes de reacciones adversas leves/severas en los 3 grupos
- Los pesos neonatales y la edad gestacional al parto
- Los porcentajes de transfusión de hemoderivados en el postparto

III.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Con el tiempo, nos hemos dado cuenta de que, en nuestro Centro, existe un elevado porcentaje de gestantes que mantienen durante el embarazo e, incluso llegan al parto, con cifras de anemia importantes, pudiendo esto tener repercusiones para la

madre y el feto. Con este estudio se pretende demostrar que existe un grupo de gestantes con anemia que se pueden beneficiar de este nuevo preparado de hierro carboximaltosa, pudiendo ser usted una de ellas. Nos referimos a las pacientes con unos determinados parámetros analíticos: cifras de hemoglobina y ferritina en sangre por debajo de unos valores determinados.

IV.- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

1. Tipos de Fármacos empleados en el estudio

El Hierro endovenoso es un compuesto de carboximaltosa o de sacarosa más hidróxido de hierro. El HIERRO endovenoso está presentado en ampollas de 10 centímetros cúbicos (carboximaltosa de hierro) o en ampollas de 5 ml (sacarosa de hierro) que se administran vía endovenosa. Para ello se disuelve la ampolla en 100 centímetros cúbicos de suero fisiológico. Se pasan los primeros centímetros cúbicos lentos y posteriormente a ritmo normal, observando si existen reacciones.

El hierro oral, por su parte, es un preparado de 100 mg sulfato ferroso que se administrará 2 veces al día, preferiblemente en ayunas.

2. Exploraciones:

Serán exploraciones analíticas habituales como una extracción de sangre antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente a las 3-6-9-12 semanas post tratamiento, o en el día del parto, si éste ocurre antes de finalizar el estudio.

3. Finalización del estudio:

El día del parto, o en cualquier momento si usted desea finalizar el estudio de forma voluntaria.

V.- BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Nuestra finalidad, una vez analizados los resultados del estudio, será determinar si la administración del nuevo preparado comercial es superior a los anteriores.

Con esto pretendemos modificar nuestro Plan Normalizado de Trabajo en gestantes con anemia, e incluir este nuevo preparado como primera opción terapéutica en los casos indicados, mejorando así la calidad asistencial ofertada a nuestras gestantes.

No podemos asegurarle que usted se beneficie directamente por su participación, pero podrá ayudarnos a mejorar la atención a futuras pacientes que padecen su misma patología.

VI.- RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO

A pesar de la adecuada administración farmacológica, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:

Los más frecuentes

Los efectos secundarios más frecuentes respecto al tratamiento con HIERRO endovenoso pueden consistir en dolor en la zona de punción, náuseas, vómitos y cefaleas.

Los efectos secundarios más frecuentes del hierro oral son las molestias gastrointestinales.

Los más graves:

Broncospasmo, hipotensión o síncope (<1/1000)

Se dispondrá en todo momento de las medidas, infraestructura y personal cualificado para solucionar los posibles acontecimientos adversos.

VI.- CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Todo el personal relacionado con el ensayo está obligado a proteger la confidencialidad de sus datos según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre). La información recogida sobre usted se mantendrá bajo la supervisión del Promotor durante el tiempo que sea necesario. Todos sus datos se identificarán mediante un código y no aparecerán su nombre y datos personales en ninguno de los documentos relacionados con el estudio. En los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, no aparecerán nunca sus datos personales.

VII.- VOLUNTARIEDAD

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede decidir participar o no en este proyecto. Si usted decide no participar en este estudio continuará recibiendo los cuidados médicos habituales y el tratamiento adecuado para su enfermedad. La no participación en el estudio no repercutirá en el cuidado de su enfermedad. Usted puede decidir participar ahora y cambiar de opinión más adelante, puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello repercuta negativamente en sus cuidados posteriores. Así mismo puede ser retirado por el médico del estudio si éste lo considera oportuno.

VIII.- PREGUNTAS/INFORMACIÓN:

Usted tiene derecho a clarificar todas las dudas que se le presenten, podrá solicitar información más detallada sobre la investigación o algún tema relacionado con el estudio, en el momento que desee.

La persona de contacto a tal fin será la Dra. Mónica Marín Cid, teléfono 955012782

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

IX.- SEGURO DEL ESTUDIO

El promotor del estudio se asegurará de que su participación quede cubierta por un seguro en caso de que ocurriera alguna eventualidad relacionada con las intervenciones, sea por parte de la institución o por contratación expresa en cumplimiento de la legislación aplicable (Real decreto 1090/2015).

X.- CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

YO, Dña.....
he leído, comprendido y discutido la información anterior con el investigador responsable del estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Mi participación en este estudio es voluntaria, podré renunciar a participar en cualquier momento, sin causa y sin responsabilidad alguna. Si durante el transcurso de la investigación, surge información relevante para continuar participando en el estudio, el investigador deberá entregar esta información.

He sido informada y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos y/o educativos. Si durante el transcurso de la investigación me surgen dudas respecto a la investigación o sobre mi participación en el estudio, puedo contactarme con el investigador responsable, Sr....., teléfono..... correo electrónico.....

Acepto participar en este estudio de investigación titulado "HIERRO CARBOXIMALTOSA EN GESTANTES CON ANEMIA MODERADA VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL"

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____ NOMBRE Y FIRMA del participante	_____ Fecha
_____ NOMBRE Y FIRMA Testigo 1	_____ Fecha
_____ NOMBRE Y FIRMA Testigo 2	_____ Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha



ANEXO III

HOJA DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN	Protocolo n°	N° notificación (laboratorio)
	Paciente n°	N° Notificación

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. Iniciales del paciente	1a. País	2. Fecha de nacimiento	2a Edad	3. Sexo	4-6 Inicio	8-13 Consecuencias
		Día Mes Año			Día Mes Año	
7. Descripción del Acontecimiento Adverso (incluyendo datos relevantes de exploración o de laboratorio)						<input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> La vida del paciente ha estado en peligro <input type="checkbox"/> hospitalización o prolongación la hospitalización <input type="checkbox"/> Incapacidad permanente o significativa <input type="checkbox"/> persistencia del acontecimiento adverso <input type="checkbox"/> Recuperación

II INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. Nombre	20. ¿Remitió el acontecimiento al suspender la medicación?	
15. Dosis diaria	16. Vía de administración	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
17. Enfermedad en estudio		21 ¿Reapareció el acontecimiento al administrar de nuevo la medicación?
18. Fechas del tratamiento (Desde/hasta)	19. Duración del tratamiento	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede

III HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22. Medicamentos concomitantes y fecha de administración
23. Datos importantes de la historia clínica (Ej.: diagnóstico, alergias, embarazo, enfermedades, concomitantes, <u>etc.</u>)

IV INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a Nombre y dirección del promotor		24b Nombre y dirección del investigador
24d Código de laboratorio (N DGFPS)	25a Tipo de informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	24c. Técnico del promotor que informa nombre. Teléfono. Firma:
24e Fecha del informe	24f Fecha de entrada DGFPS	25b <input type="checkbox"/> Se adjunta informe complementario

**ENVIAR INMEDIATAMENTE POR FAX AL NODO DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA UICEC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO**

(FAX: 954 23 29 92)

