

Hospital Docente Materno-Infantil “10 de Octubre”. La Habana

SOBRE LA EFECTIVIDAD DE UNA PREPARACIÓN ORGÁNICA DE HIERRO EN LA PREVENCIÓN DE LA ANEMIA DURANTE EL EMBARAZO

Jorge René Fernández Massó^{1¶}, Norma Silva Leal^{1¶}, Tatiana Roque Delgado^{1¶}, Elisa Aznar García^{2§}.

RESUMEN

Introducción: La anemia es la más frecuente de las enfermedades que pueden coincidir con el embarazo, o ser producidas por éste, y comporta una elevada carga de morbilidad materna y neonatal. **Objetivos:** Evaluar la utilidad y la seguridad de una preparación orgánica de hierro en la prevención de la anemia en embarazadas. **Locación del estudio:** Hospital Docente Materno-Infantil “10 de Octubre” (La Habana, Cuba). **Diseño experimental:** Ensayo clínico controlado de fase III. **Serie de estudio:** Ciento sesenta y cuatro embarazadas con Hemoglobina (Hb) sérica $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$ en la captación del embarazo. **Métodos:** Las embarazadas fueron incluidas en este ensayo desde mismo momento del diagnóstico del embarazo (hecho antes de las 14 semanas de gestación). Las gestantes se asignaron (*quasi*)aleatoriamente a cualquiera de dos grupos: **Grupo Control:** 85 mujeres (Hb: $110.6 \pm 1.1 \text{ g.L}^{-1}$): Tratamiento con Prenatal©® (Hierro elemental: 100 mg/tableta): 2 tabletas/día vs. **Grupo Tratamiento:** 79 mujeres (Hb: $110.3 \pm 0.8 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$): Tratamiento con Combifer©® (Hierro hemínico: 15 mg + Hierro de otras fuentes: 50 mg): 2 tabletas/día. El ensayo se prolongó desde el momento de la captación hasta el alta posparto. La efectividad del Combifer©® (Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba) se midió de las cifras de Hb en las semanas 28 – 30 de gestación, en el anteparto, y al alta posparto. **Resultados:** No se reportaron interrupciones del tratamiento con cualquiera de los 2 antianémicos durante la conducción del ensayo. El tratamiento con Combifer©® resultó en cifras superiores de Hb: 28 – 30 semanas: $115.8 \pm 1.4 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +8.8 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$); Anteparto: $114.1 \pm 1.8 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +10.3 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$); y Alta (posparto): $110.9 \pm 2.2 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +11.0 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$); respectivamente; y en una tasa mayor de Hb $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$: 28 – 30 semanas: 74.1%; ($\Delta = +53.8\%$; $p < 0.05$); Anteparto: 73.4% ($\Delta = +56.9\%$; $p < 0.05$); y Alta (posparto): 58.2% ($\Delta = +46.4\%$; $p < 0.05$). La frecuencia de eventos adversos después del uso del Combifer©® fue menor ($p < 0.05$). **Conclusiones:** La preparación orgánica de hierro puede ser efectiva en la prevención de la anemia durante el embarazo y el posparto inmediato. **Fernández Massó JR, Silva Leal N, Roque Delgado T, Aznar García E.** Sobre la efectividad de una preparación orgánica de hierro en la prevención de la anemia durante el embarazo. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2018;28(2):260-271. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: Embarazo / Anemia / Hierro / Suplementación.

¹ Médico, Especialista de Segundo en Ginecología y Obstetricia. Máster en Ciencias de la Salud. ² Doctora en Ciencias

[¶] Hospital Docente Materno-Infantil “10 de Octubre”. [§] Centro Nacional de Biopreparados

Recibido: 11 de Julio del 2018. Aceptado: 24 de Agosto del 2018.

Jorge René Fernández Massó. Hospital Docente Materno-Infantil “10 de Octubre”. Calzada de Luyanó. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: hijasgal@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hierro es la carencia nutrimental más frecuente en el mundo, y la principal causa de anemia.¹⁻⁴ La deficiencia de hierro se desarrolla fundamentalmente en aquellos grupos donde existe una ingestión deficiente del mineral, una disminución de la absorción del hierro contenido en los alimentos, un aumento de las necesidades debido a tasas aceleradas de crecimiento, o un incremento de las pérdidas debido a sangramientos crónicos. Los niños y los adolescentes, las mujeres en edad fértil, las embarazadas, y los adultos mayores y ancianos constituyen tales grupos.⁵⁻⁷ Por la misma razón, la anemia por déficit de hierro puede afectar a todas las edades, pero incide más sobre las mujeres, en las que puede reducir la capacidad funcional e intelectual, a la vez que incrementar la susceptibilidad a presentar eventos desfavorables en todas las etapas de la vida. Los expertos coinciden que la anemia por déficit de hierro es el factor que más contribuye a la carga global de enfermedad, y es un indicador tanto de mala nutrición como de mala salud.

Los efectos dramáticos que la anemia por déficit de hierro ejerce sobre la salud y la morbimortalidad de madres y niños por igual están documentados exhaustivamente desde hace muchos años.⁸⁻¹² Además, las consecuencias negativas de la anemia por déficit de hierro tanto sobre el desarrollo físico y cognitivo de los niños, como sobre la productividad laboral en las edades adultas, cobran cada día mayor relevancia.

A pesar de los mejores esfuerzos e intenciones, la anemia sigue siendo una morbilidad frecuente durante el embarazo. De acuerdo con los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de anemia en las embarazadas recorre desde un 8% en Europa hasta cerca

del 90% en el sudeste de Asia y el Pacífico Oriental.¹³⁻¹⁴

La anemia por déficit de hierro afecta en Cuba al 40% de las gestantes, y de modo particular a aquellas en el tercer trimestre de la gestación.¹⁵⁻¹⁸ En un estudio prospectivo concluido en un hospital gineco-obstétrico de La Habana (Cuba), la prevalencia de anemia ferropénica fue del 43.1%.¹⁹ Esta cifra alcanzó un valor del 64.6% en las gestantes con edades entre 20 – 35 años atendidas en un área de salud de la ciudad de La Habana.²⁰ Todavía otro estudio en la ciudad de Cienfuegos encontró anemia en la tercera parte de las embarazadas examinadas.²¹

El embarazo es un período vital en el cual se requieren cantidades incrementadas de hierro para sostener las necesidades del crecimiento feto-placentario, y asegurar desde edad temprana el neurodesarrollo infantil.²² El aumento de las demandas de este mineral puede que no sean enteramente satisfechas por la dieta prescrita a la embarazada, y los alimentos que ella habitualmente ingiere contienen entre 10 – 15 mg de hierro. Como consecuencia (a menos que se adopte un programa de suplementación mineral) ocurrirá un balance negativo del mismo, a menos que las reservas corporales de hierro sean mayores de 200 mg. De lo contrario, se producirá agotamiento del hierro, y aparecerá anemia.

La utilización de las sales de hierro inorgánico como suplementación oral es la terapia convencional más utilizada para prevenir la anemia ferropénica.²³⁻²⁵ Sin embargo, la baja absorción intestinal del hierro inorgánico (léase también no hemínico), y la solubilidad en medios acuosos,²⁶⁻²⁷ ocasionan intolerancias que pueden provocar la interrupción del tratamiento, y con ello, la necesidad de recurrir a la administración posterior de

preparaciones parenterales del mineral,²⁸ terapia que es más riesgosa y costosa.

El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) de Cuba ha preparado el Combifer®: un producto con propiedades antianémicas elaborado con ingredientes naturales a partir del Trofín®. El Combifer® contiene hierro hemínico (léase también orgánico o ferroso), en unión de proteínas y aminoácidos. El Combifer® ha dado excelentes resultados como suplemento nutricional en virtud de la absorción, la biodisponibilidad y la tolerancia, junto con la baja tasa de reacciones adversas.³³

En virtud de las propiedades químicas del Combifer®, y la respuesta antianémica observada en otras poblaciones, se decidió conducir este trabajo para evaluar la efectividad del producto como suplemento en la prevención de la anemia ferropénica durante la gestación.

MATERIAL Y MÉTODO

Locación del estudio: Hospital Docente Materno Infantil “10 de Octubre” (antiguamente conocido como “Hijas de Galicia”), Luyanó, municipio 10 de Octubre, La Habana (Cuba).

Diseño del estudio: Ensayo clínico de fase III, controlado, aleatorizado, en paralelo, abierto, para comprobar la efectividad (= utilidad + seguridad) del Combifer® en la prevención de la anemia en la embarazada. El ensayo fue conducido por el Servicio hospitalario de Nutrición entre los años 2012 – 2014. Este ensayo se incluyó dentro de otro dedicado a la evaluación de las propiedades antianémicas del Combifer® en distintas situaciones clínicas y con diferentes poblaciones de pacientes.

Serie de estudio: Fueron elegibles para participar en el presente ensayo aquellas gestantes que satisficieron los siguientes

criterios de inclusión: Correspondencia entre la edad gestacional de acuerdo con la fecha de la última menstruación (FUM) y el chequeo ultrasonográfico (US) a las 12 semanas; asistencia a la consulta de captación del embarazo antes de las 14 semanas de edad gestacional; cifras de hemoglobina (Hb) en el momento de la captación $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$; no uso de transfusiones de sangre en las dos semanas antes del estudio; y disposición a participar en el ensayo.

El tamaño de la serie de estudio se determinó de acuerdo a una tasa anticipada del 30% de prevalencia de anemia en el embarazo que se redujera a la mitad tras la suplementación con el Combifer® una vez concluido el embarazo. Adicionalmente, se consideró que la potencia del test estadístico empleado para la evaluación de la respuesta antianémica del Combifer® fue del 80% (o superior) para un nivel de significación del 95%. El tamaño de la serie de estudio se realizó con el programa OpenEpi 2.2.1, con la opción “Tamaño de la muestra/Cohorte Ensayos Clínicos”.³⁴

Tratamientos, dosis, frecuencia de administración, y duración: Las propiedades antianémicas del Combifer® se ensayaron en paralelo con las del Prenatal® (Empresa Nacional de Medicamentos, La Habana, Cuba). La Tabla 1 muestra el esquema de tratamiento seguido. El tratamiento antianémico se extendió desde la captación del embarazo hasta el alta hospitalaria una vez ocurrido el parto. Para ello, las gestantes incluidas en el ensayo fueron asignadas (*quasi*)aleatoriamente a cualquiera de dos grupos posibles: *Grupo Control:* Tratamiento con Prenatal (Hierro elemental: 100 mg/tableta) vs. *Grupo Tratamiento:* Tratamiento con Combifer® (Hierro hemínico: 15 mg + Hierro de otras fuentes: 50 mg).

Tabla 1. Composición, presentación, y esquema de administración del antianémico.

Antianémico	Combifer®	Prenatal®
Productor	Centro Nacional de Biopreparados	Empresa Nacional de Medicamentos
Componentes [¶]		
• Trofín® deshidratado [§]	Hierro hemínico: 15 mg	No presente
• Fumarato ferroso	Hierro elemental: 50 mg	Hierro elemental: 100 mg
• Hierro disponible	20 mg	8 mg
• Ácido ascórbico al 90%	61.4 mg	150 mg
• Acido fólico	500 µg	250 µg
• Excipientes	c.s.p. 500 mg	c.s.p. 200 mg
Forma farmacéutica	Tableta plana, biselada y ranurada, de color carmelita con diferentes tonalidades, con puntos blanquecinos u oscuros	Tableta plana, biselada, de color pardo oscuro
Presentación	500 mg	200 mg
Esquema de administración	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta las 14 semanas: 1 tableta diaria • Después de las 14 semanas, y hasta el parto: 2 tabletas diarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta las 14 semanas: 1 tableta diaria • Después de las 14 semanas, y hasta el parto: 2 tabletas diarias

[¶]Se refiere a la composición de la tableta del producto.

[§] El Trofín® se encuentra inscrito en el Registro Nacional de Medicamentos con el número 0888, en la fecha 30 de junio de 1993; y cuenta con la Licencia Sanitaria 047-1/96 de 1999. El Trofín® cuenta también con la aprobación del *Lloyd's Register Quality Assurance* por haber cumplido satisfactoriamente las normas ISO 9002:1994 y NC Copant ISO 9002:1994.

La (seudo)aleatorización de las gestantes se hizo mediante la opción "Métodos/Asignación de sujetos al tratamiento" incluida dentro del programa Epidat 3.1 (Xunta de Galicia, Galicia, España).³⁵

El cumplimiento del tratamiento antianémico se evaluó mediante un instrumento descrito previamente en ocasión de un tratamiento medicamentoso de la enfermedad inflamatoria intestinal.³⁶

Variable de respuesta del ensayo: La utilidad del antianémico se estimó de las cifras de Hb constatadas en la gestante en cada uno de los cortes previstos del ensayo. El antianémico fue útil si las cifras de Hb \geq 110 g.L⁻¹. La utilidad antianémica también se midió del porcentaje de mujeres en cada

grupo de ensayo con Hb \geq 110 g.L⁻¹. Las cifras de Hb se obtuvieron mediante la reacción de la cianometahemoglobina entre las 28 – 30 semanas de embarazo, en el anteparto, y al alta hospitalaria (léase también posparto) según los procedimientos analíticos vigentes en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Por su parte, la seguridad del antianémico se estableció de la adherencia al tratamiento y la ocurrencia de reacciones adversas.

Como hipótesis guía del estudio se avanzó que el Combifer® mostrara una utilidad como antianémico superior en un 10% a la de su contraparte, con una frecuencia menor de reacciones adversas.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:

Los datos demográficos, clínicos y bioquímicos de las gestantes participantes en el ensayo fueron vaciados en los formularios previstos por el diseño experimental, e ingresados en una tabla de datos construida sobre EXCEL de OFFICE para WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

El programa StataMP 14.0 para Windows se utilizó en el análisis estadístico de los resultados. Los datos se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable. Las diferencias entre las cifras promedio de Hb en cada corte previsto del ensayo se examinaron mediante el test t-Student para muestras independientes.³⁷ Se empleó un nivel $\leq 5\%$ para denotar las diferencias como significativas.³⁷

Consideraciones bioéticas: El protocolo del ensayo fue discutido y aprobado en la Comisión Científica del BioCen y el Comité hospitalario de Ética. Dado que el tratamiento evaluado fue un suplemento mineral, no fue necesaria la presentación del protocolo del ensayo ante el Centro de Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) de La Habana (Cuba).

RESULTADOS

El ensayo se condujo con 164 embarazadas captadas antes de las 14 semanas de edad gestacional, con Hb ≥ 110 g.L⁻¹. Las gestantes se distribuyeron de la manera siguiente: *Grupo Control*: 85 (51.8%) vs. *Grupo Tratamiento*: 79 (48.2%). Se aseguró la homogeneidad *de-grupo-a-grupo* antes de la realización del ensayo.

La Tabla 2 muestra las características demográficas y clínicas de las participantes en el ensayo. La edad materna promedio fue de 26.5 ± 5.8 años. Predominaron las

mujeres de piel blanca. El IMC promedio fue de 22.6 ± 3.6 Kg.m⁻². La historia ginecoobstétrica previa fue de G(2.5 ± 2.2)P(0.5 ± 0.9)A(1.1 ± 1.9). En la tercera parte de ellas el nacimiento fue por cesárea.

No se encontraron diferencias *entre-grupos* respecto de la edad materna, el color de la piel, el peso corporal a la captación, el número de partos y abortos previos, los antecedentes personales de anemia y las transfusiones hechas, la ganancia de peso durante el embarazo, ni la vía del parto (datos no mostrados).

El 12.1% de las mujeres declaró antecedentes de anemia. La Hb sérica promedio en el momento de la captación del embarazo fue de 110.5 ± 1.4 g.L⁻¹. Los grupos de tratamiento no difirieron entre sí respecto de los antecedentes de anemia, ni en cuanto a las cifras iniciales de Hb sérica (datos no mostrados).

El tratamiento antianémico se prolongó durante (casi) todo el embarazo. No se reportaron pacientes que interrumpieran el tratamiento antianémico en ninguno de los dos grupos de intervención debido a intolerancias medicamentosas. La tasa de eventos adversos fue superior después del uso de Prenatal. Sin embargo, no se observaron eventos adversos con el empleo del Combifer.

La Figura 1 muestra la respuesta de la Hb sérica al tratamiento antianémico en cada corte del ensayo. A medida que se prolongó el embarazo, las cifras de Hb disminuyeron en las gestantes tratadas con Prenatal®: *Captación*: 110.6 ± 1.1 g.L⁻¹; *Entre las 28 – 30 semanas*: 107.0 ± 1.7 g.L⁻¹ ($\Delta = -3.3\%$); *Antes del parto*: 103.8 ± 1.5 g.L⁻¹ ($\Delta = -6.1\%$); y *Al alta (posparto)*: 99.9 ± 1.7 g.L⁻¹ ($\Delta = -9.7\%$). Sin embargo, las cifras promedio de Hb fueron superiores en cada corte con el uso del Combifer®: *Captación*: 110.3 ± 0.8 g.L⁻¹ ($\Delta = -0.3$ g.L⁻¹; $p > 0.05$; test t-Student para la comparación entre muestras independientes); *Entre las 28*

– 30 semanas: $115.8 \pm 1.5 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +5.5 \text{ g.L}^{-1}$ respecto del efecto observado con el Prenatal®; $p < 0.05$; test t-Student para la comparación entre muestras independientes); *Antes del parto*: $114.1 \pm 1.9 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +3.8 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$; test t-Student para la comparación entre muestras independientes); y *Al alta (posparto)*: $110.9 \pm 2.2 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +0.6 \text{ g.L}^{-1}$; $p > 0.05$; test t-Student para muestras independientes). En todos los cortes, los valores promedio de la Hb sérica fueron mayores de 110 g.L^{-1} .

parto: 16.5% ($\Delta = -83.5\%$; $p < 0.05$; test de McNemar para observaciones apareadas); y *Al alta (después del parto)*: 11.8% ($\Delta = -88.2\%$; $p < 0.05$; test de McNemar para observaciones apareadas). Por el contrario, la frecuencia de valores de Hb $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$ fue superior en cada corte después del uso del Combifer®: *Captación*: 100.0% (en virtud del diseño del ensayo); *Entre las 28 – 30 semanas*: 74.1% ($\Delta = +53.8\%$ respecto del efecto observado con el Prenatal®).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de las embarazadas participantes en el ensayo de evaluación de las propiedades antianémicas de dos suplementos de hierro.

Variable	Grupo Estudio	Grupo Control	Todos
Tamaño	85	79	164
Edad materna, media \pm desviación estándar	27.1 ± 5.8	26.0 ± 5.8	26.5 ± 5.8
Piel blanca, %	52.9	53.7	53.3
IMC, media \pm desviación estándar	22.3 ± 3.6	22.9 ± 3.6	22.6 ± 3.6
Gestaciones previas, media \pm desviación estándar	2.4 ± 1.4	2.7 ± 1.7	2.5 ± 2.2
Partos previos, media \pm desviación estándar	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.6	0.5 ± 0.9
Abortos previos, media \pm desviación estándar	0.9 ± 1.1	1.3 ± 1.6	1.1 ± 1.9
Antecedente de anemia, %	11.4	12.9	12.1
Hemoglobina sérica a la captación, g.L^{-1} , media \pm desviación estándar	110.6 ± 1.1	110.3 ± 0.8	110.6 ± 1.4
Ganancia de peso, Kg, media \pm desviación estándar	12.3 ± 5.0	13.8 ± 5.3	13.1 ± 7.2
Nacimiento por cesárea, %	39.8	29.4	34.6

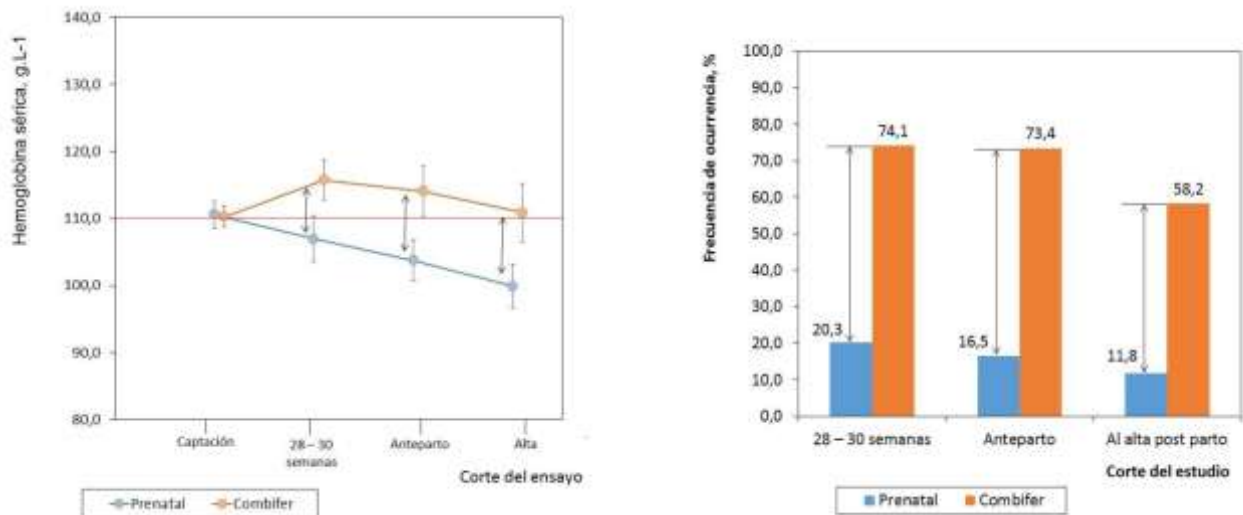
Tamaño de la serie: 164.

Fuente: Registros del estudio.

La utilidad del tratamiento antianémico también se midió de la proporción de gestantes con Hb $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$. Entre las tratadas con Prenatal®, la frecuencia de valores de Hb $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$ en cada corte del ensayo fue como sigue: *Captación*: 100.0% (en virtud del diseño del ensayo); *Entre las 28 – 30 semanas*: 20.3% ($\Delta = -79.7\%$; $p < 0.05$; test de McNemar para observaciones apareadas); *Antes del*

$p < 0.05$; test Z para proporciones independientes); *Antes del parto*: 73.4% ($\Delta = +56.9\%$; $p < 0.05$; test Z para proporciones independientes); y *Al alta (después del parto)*: 58.2% ($\Delta = +46.4\%$; $p < 0.05$; test Z para proporciones independientes).

Figura 1. Comportamiento de la hemoglobina sérica en respuesta al tratamiento antianémico. *Izquierda:* Valores promedio de hemoglobina sérica en cada uno de los cortes del ensayo. Línea horizontal roja: Punto de corte para la calificación de la anemia. Todas las diferencias: $p < 0.05$. *Derecha:* Frecuencia de valores de hemoglobina sérica $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$. Todas las diferencias: $p < 0.05$. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Tamaño de la serie: 164.

Fuente: Registros del estudio.

DISCUSIÓN

Este trabajo ha comparado la efectividad de 2 preparaciones farmacológicas en la prevención de la anemia durante el embarazo. La preparación antianémica usada tradicionalmente con estos fines se basa en el uso de hierro elemental (léase también férrico/inorgánico/no hemínico), de pobre absorción y biodisponibilidad. Aunque la dosis total de hierro administrada con el Prenatal® era de 200 mg diarios, la dosis efectiva era sólo de 16 mg. Por el contrario, la dosis efectiva alcanzada con el Combifer® fue de 40 mg: una cantidad 2.5 veces superior, debido al uso de hierro hemínico. Las diferencias en la fuente del mineral, la biodisponibilidad del mismo, y las dosis efectivas pueden explicar en parte

el efecto antianémico superior del Combifer®: en cada corte del ensayo, las cifras promedio de Hb sérica, y la proporción de Hb $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$, fueron superiores tras el uso de este preparado.

El comportamiento superior del Combifer® como antianémico también pudiera explicarse por una tasa superior de tolerancia al uso de este preparado. Las reacciones adversas con el uso de las sales inorgánicas de hierro pudieran ser numerosas, y ocasionarían, entre otras manifestaciones, diarreas que, al prolongarse, obligarían a la suspensión del tratamiento.³⁸⁻³⁹ Las encuestas completadas en distintas partes del país sobre la adherencia a la suplementación con sales inorgánicas de hierro durante el embarazo han devuelto tasas de entre el 55 - 87%.⁴⁰ Una menor adherencia al tratamiento

antianémico debido a reacciones adversas solo resultaría en una efectividad disminuida del mismo. En contraposición con estos resultados, el uso del Combifer®© fue tolerado por la gestante, a tal punto que no reportaron reacciones adversas después del uso del mismo.

El Combifer®© es la evolución tecnológica del Trofín®©: un preparado antianémico propietario del BioCen desarrollado inicialmente como una formulación líquida, y cuyas propiedades antianémicas en diferentes grupos poblacionales han sido expuestas previamente.^{29-32,41-42} En el caso particular del Combifer®©, se trata de un producto formulado en tabletas a partir de los ingredientes deshidratados del Trofín®© que se orienta específicamente a la satisfacción de las necesidades del mineral que el embarazo genera. La baja (por no decir nula) tasa de reacciones adversas, la elevada tolerancia, y la superior utilidad terapéutica del Combifer®© podrían convertirlo en la opción antianémica de elección en la gestante.

Lo anteriormente dicho no soslaya la importancia de la prevención de la anemia en la mujer en edad fértil incluso antes del embarazo. Las dificultades existentes para tratar la anemia en las embarazadas, como la necesidad de altas dosis para su tratamiento y los tratamientos prolongados, hacen necesario la toma de conciencia sobre la importancia de preservar el estado nutricional del hierro en las mujeres en edad fértil para así prevenir la anemia durante el embarazo, la anemia en el momento del parto, y la anemia del recién nacido y la puérpera.⁴²⁻⁴³

CONCLUSIONES

El tratamiento con Combifer®© fue más eficaz que el Prenatal®© en la prevención de la anemia de las gestantes en los distintos momentos del embarazo (posparto inmediato incluido). Tales resultados permiten sugerir a las autoridades sanitarias pertinentes la generalización en el Sistema Nacional de Salud del Combifer®© como suplemento para la prevención de la anemia durante el embarazo y el postparto inmediato.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda prestada durante la redacción de este trabajo.

SUMMARY

Rationale: Anemia is the most frequent among the diseases concurring with pregnancy, or be caused by it; and carries a heavy burden of mother and neonatal morbidity. **Objectives:** To assess the usefulness and safety of an organic iron preparation in the prevention of anemia in pregnant women. **Study location:** "10 de Octubre" Mother-Child Teaching Hospital (Havana City, Cuba). **Experimental design:** Phase III controlled clinical trial. **Study serie:** One-hundred sixty-four pregnant women with serum Hemoglobin (Hb) $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$ at the onset of pregnancy. **Methods:** Pregnant women were included in this trial from the very diagnosis of pregnancy (made before the 14 weeks of gestation). Pregnant women were (seudo)randomly assigned to either of two groups: Control Group: Eighty-five women (Hb: $110.6 \pm 1.1 \text{ g.L}^{-1}$); Treatment with Prenatal®© (Elemental iron: 100 mg/tablet): 2 tablets/day vs. Treatment Group: Seventy-nine women (Hb: $110.3 \pm 0.8 \text{ g.L}^{-1}$; $p > 0.05$): Treatment with Combifer®© (Heminic iron: 15 mg + Iron from other sources: 50 mg): 2 tablets/day. The trial was prolonged from the moment of diagnosis up

to discharge on postpartum. Effectiveness of Combifer® (Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba) was measured from Hb values on 28 – 30 weeks of gestation, antepartum, and on postpartum discharge. **Results:** No interruptions in the treatment with either of the antianemics were reported during the conduction of this trial. Treatment with Combifer® resulted in higher Hb values: 28 – 30 weeks: $115.8 \pm 1.4 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +8.8 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$); Antepartum: $114.1 \pm 1.8 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +10.3 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$); and Discharge (postpartum): $110.9 \pm 2.2 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +11.0 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$); respectively; and a higher rate of Hb $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$: 28 – 30 weeks: 74.1% ($\Delta = +53.8\%$; $p < 0.05$); Antepartum: 73.4% ($\Delta = +56.9\%$; $p < 0.05$); and on Discharge (postpartum): 58.2% ($\Delta = +46.4\%$; $p < 0.05$). Frequency of adverse events after use of Combifer® was lower ($p < 0.05$). **Conclusions:** The organic iron preparation might be effective for preventing anemia during pregnancy and early postpartum. **Fernández Massó JR, Silva Leal N, Roque Delgado T, Aznar García E.** On the effectiveness of an organic iron preparation in the prevention of anemia during pregnancy. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2018;28(2):260-271. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Pregnancy / Anemia / Iron / Supplementation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R; *et al.* A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123:615-24.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F; *et al.*; for the Nutrition Impact Model Study Group. 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. *The Lancet Global Health* 2013;1(1):e16-e25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X13700019>. Fecha de última visita: 3 de Febrero del 2018.
3. Nestel P, Davidsson L. Anemia, deficiencia de hierro y anemia ferropriva. Grupo Consultor Internacional de Anemia Nutricional. Oficina de Salud, Enfermedades Infecciosas y Nutrición. Oficina de Salud Global. Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos. Washington DC: 2004. Pp 1-6.
4. Durán P. Anemia por deficiencia de hierro: Estrategias disponibles y controversias por resolver. *Arch Arg Pediatría* 2007;105:488-90. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752007000600002. Fecha de última visita: 3 de Febrero del 2018.
5. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract* 2008;23:128-41.
6. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016;91:31-8.
7. Gigato Mesa E. La anemia ferropénica. Diagnóstico, tratamiento y prevención. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015; 25:371-89.
8. Stoltzfus RJ. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: A time for reflection. *J Nutr* 2001;131(2 Supl): 565S-567S.
9. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy* 2003;28:51-75.
10. Haas JD, Brownlie T. Iron-deficiency anemia: Reexamining the nature and magnitude of the public health problem. En: Belmont Conference: Critical review of evidence that iron deficiency anemia causes reduced work capacity. *J Nutr* 2001;131(2 Supl):S676S-S690.
11. Boccio J, Concepción Páez M, Zubillaga M, Salgueiro J, Goldman C, Domingo B;

- et al.* Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro sobre la salud humana. Arch Latinoam Nutr 2004; 54:165-173.
12. Freire WB. La anemia por deficiencia de hierro: Estrategias de la OPS/OMS para combatirla. Salud Pública México 1998; 40:199-205.
 13. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low-and middle-income countries. Blood 2013;121: 2607-17.
 14. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. Ann NY Acad Sci 2000;900: 125-136.
 15. Farnot U. Anemia y embarazo. En: Obstetricia y ginecología [Editor: Rigol RO]. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2004. Capítulo 12. Pp 121-126.
 16. Gay J, Padrón M, Amador M. Prevención y control de la anemia y la deficiencia de hierro en Cuba. Rev Cubana Aliment Nutr 1995;9:52-61.
 17. Padrón M. El programa de suplementación con "Prenatal" para la prevención de la anemia en el embarazo. Rev Cubana Med Gen Integ 1998;14: 197-304.
 18. Gay J. Prevención y control de la carencia de hierro en la embarazada. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 1998; 12:125-33.
 19. Sánchez Salazar FR, Castanedo Valdés R, Trelles Aguabella E, Pedroso Hernández P, Lugones Botell M. Prevalencia de la anemia ferropénica en mujeres embarazadas. Rev Cubana Med Gen Int 2001;17:5-9.
 20. Prendes Labrada MDLC, Baños Rodríguez AF, Toledo Dieppa O, Lescay Megret O. Prevalencia de anemia en gestantes en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Int 2000;16:25-30.
 21. Villares Álvarez I, Fernández Águila JD, Avilés Martínez M, Mediaceja Vicente O, Guerra Alfonso T. Anemia y deficiencia de hierro en embarazadas de un área urbana del municipio Cienfuegos. Rev Cubana Obstet Ginecol 2006;32(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2006000100006. Fecha de última visita: 3 de Febrero del 2018.
 22. Allen LH. Anemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000;71(5 Suppl): S1280-S1284.
 23. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. Nutrition 2011;27: 65-72.
 24. Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: Effect on maternal anaemia and birth outcomes. Paediatr Perinatal Epidemiol 2012;26:168-77.
 25. Sánchez Salazar FR, Trelles Aguabella E, Terán García RM, Pedroso Hernández P. Nutrición, suplementación, anemia y embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27:141-5.
 26. Allen LH, Peerson JM. Impact of multiple micronutrient versus iron-folic acid supplements on maternal anemia and micronutrient status in pregnancy. Food Nutr Bull 2009;30(4 Suppl): S527-S532.
 27. Souza AID, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. Cad Saude Publica 2009;25:1225-33.
 28. Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron

- deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123(Suppl):S15-S19.
29. González R, Aznar E, Achong A [Inventores]. Hemoderivado en polvo para la profilaxis y tratamiento de la deficiencia de hierro. OCPI Oficina Cubana de la Propiedad Industrial. La Habana: 2000. Número de registro: CUA1.
 30. Aznar E, González R, González M, Suárez S. Utilización del Trofin, NeoTrofin y sus formulaciones con vitamina C y ácido fólico para disminuir la anemia por deficiencia de hierro. En: Alimentación, nutrición y salud. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 2002. pp 173-75.
 31. Aznar E, González R, Barquie M, González M, Díaz Y. Prevención de la deficiencia de hierro en embarazadas suplementadas con productos de origen natural neotrofin (tabletas y Trofin Vital (líquido oral)). *Rev Cubana Farmacia* 2001;35(Supl):S269-S273.
 32. Aznar E, González R. Uso del biopreparado hierro-proteína Trofin en pacientes con anemia. *Rev Mex Ciencias Farm* 1992;1:1-7.
 33. Calderín JDG, Fundora SS, García EA. Evaluación clínico-hematológica y nutricional de la nueva formulación de hierros combinados (Combifer) en gestantes. Editorial Universitaria. Santiago de Chile: 2010.
 34. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versión 2.2.1. Disponible en: <http://www.OpenEpi.com>. Fecha de última visita: 19 de Noviembre del 2008.
 35. Xunta de Galicia. Organización Panamericana de Salud. Epidat 3.1. Programa para análisis epidemiológico de datos agrupados. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/default.asp>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2006.
 36. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez Abad M, Boixeda D. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:249-57.
 37. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
 38. Hyder SZ, Persson LA, Chowdhury AMR, Ekström EC. Do side-effects reduce compliance to iron supplementation? A study of daily-and weekly-dose regimens in pregnancy. *J Health Popul Nutr* 2002;20:175-9.
 39. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Iron supplementation in pregnancy- Does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:601-4.
 40. Furones Mourelle JA, Druyet Castillo D, López Aguilera ÁF, Barrios C, Aida M, Jiménez López G. Reacciones adversas no descritas en embarazadas de Cuba. *Rev Cubana Farm* 2015;49:291-303.
 41. Gautier du Défaix Gómez H, Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N, Gómis Hernández I, Aznar García E, González Hernández R, Almaguer Almaguer J. Evaluación del Trofin en el tratamiento de la anemia ferripriva en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16:190-7.
 42. Fernández Delgado N, Gautier du Défaix Gómez H, Forrellat Barrios M, Cedré Hernández T, González Hernández R, Aznar García E. Tratamiento con Trofin en niños intolerantes a las sales de hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16:115-21.

43. Galloway R, Dusch E, Elder L, Achadi, E, Grajeda R, Hurtado E; *et al.* Women's perceptions of iron deficiency and anemia prevention and control in eight developing countries. *Social Sci Med* 2002;55:529-44.
44. World Health Organization. Iron deficiency anemia. assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: 2001. pp. 47-62.
45. Padrón M, para el Comité Estatal Multisectorial de Trabajo. Plan integral para la prevención y control de la anemia por deficiencia de hierro en Cuba. Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2009.