

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

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

Norma Silva Leal^{1§}, Jorge René Fernández Massó^{1§}, Elisa Aznar García^{2¶}, Félix Guerra Ramos^{1§}.

RESUMEN

Introducción: La anemia durante el embarazo es un problema de salud que puede repercutir de forma importante sobre la salud de tanto la madre como del hijo, en el corto al igual que en el largo plazo. El tratamiento efectivo de la anemia durante el embarazo puede contribuir a aminorar el impacto de tales repercusiones. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de una preparación orgánica de hierro en el tratamiento de la anemia durante el embarazo. **Locación del estudio:** Hospital Docente Materno-Infantil “10 de Octubre” (La Habana, Cuba). **Diseño del estudio:** Ensayo clínico controlado, abierto, de fase III. **Serie de estudio:** Trescientas veintiocho mujeres con anemia (Hemoglobina sérica ≤ 110 g.L⁻¹) en el momento de la captación del embarazo (hecho antes de las 14 semanas de gestación). **Métodos:** Las embarazadas se asignaron (*quasi*)aleatoriamente a cualquiera de 2 grupos: *Grupo Control:* 170 mujeres (Hemoglobina: 90.8 ± 0.7 g.L⁻¹): Tratamiento con Fumarato ferroso (*Hierro elemental:* 66 mg): 2 tabletas/día; *Grupo Tratamiento:* 158 mujeres (Hemoglobina: 92.2 ± 7.5 g.L⁻¹; $p > 0.05$): Tratamiento con Combifer® (Hierro orgánico: 15 mg + Hierro de otras fuentes: 50 mg): 3 tabletas/día. El tratamiento antianémico se prolongó desde la captación del embarazo hasta el alta posparto. La efectividad del Combifer® (Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba) se midió de las cifras de Hemoglobina en las semanas 28 – 30 de gestación, en el anteparto, y al alta posparto. **Resultados:** No se reportaron interrupciones del tratamiento antianémico en ninguno de los dos grupos de embarazadas. El cambio en la Hemoglobina fue superior tras el uso del Combifer®: 28 – 30 semanas: *Fumarato ferroso:* $\Delta = +16.1$ g.L⁻¹ vs. *Combifer®:* $\Delta = +21.0$ g.L⁻¹ ($p < 0.05$); Anteparto: *Fumarato ferroso:* $\Delta = +13.0$ g.L⁻¹ vs. *Combifer®:* $\Delta = +21.9$ g.L⁻¹ ($p < 0.05$); y Alta (posparto): *Fumarato ferroso:* $\Delta = +9.2$ g.L⁻¹ vs. *Combifer®:* $\Delta = +18.7$ g.L⁻¹ ($p < 0.05$); respectivamente. La tasa de reacciones adversas fue menor después del uso del Combifer®. **Conclusiones:** Se recomienda la generalización del uso del Combifer® en el Sistema Nacional de Salud en el tratamiento de la anemia durante el embarazo. **Silva Leal N, Fernández Massó JR, Aznar García E, Guerra Ramos F.** Sobre la efectividad de una preparación orgánica de hierro en el tratamiento de la anemia durante el embarazo. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(1):17-29. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: Embarazo / Anemia / Hemoglobina.

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 de Biopreparados (Biocen) de La Habana.

Recibido: 5 de Julio del 2019. Aceptado: 15 de Agosto del 2019.

Norma Silva Leal. Hospital Docente Materno Infantil “10 de Octubre”. Calzada de Luyanó. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: nsilva@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La anemia es un serio problema de salud pública que afecta por igual a los países subdesarrollados y desarrollados, y que trae lamentables consecuencias sobre la salud humana y sobre el desarrollo económico y social.¹⁻⁴ La anemia se puede presentar en todas las edades de la vida, pero alcanza una mayor prevalencia en los niños en edad escolar,⁵⁻⁷ y las embarazadas.⁸⁻¹⁰

Los efectos de la anemia durante el embarazo están bien documentados. La anemia puede afectar la respuesta de la mujer al embarazo, y el producto de la concepción.¹¹⁻¹⁴ Entre los efectos adversos a corto plazo suelen mencionarse el incremento de la prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado, las infecciones, la hemorragia postparto, el choque, la insuficiencia cardíaca, la sepsis puerperal, la involución uterina, y el riesgo de complicaciones quirúrgicas. A largo plazo, la anemia puede aumentar la morbilidad secundaria a la TB, acelerar la progresión y la mortalidad del HIV; e incrementar las complicaciones derivadas de las enfermedades crónicas no transmisibles (entre ellas, la cardiopatía isquémica, la nefropatía, la neuropatía, y el pie diabético).

El impacto económico de la anemia no debe pasarse por alto.¹⁵⁻¹⁶ La anemia es causa de pérdida (prevenible por demás) de años potenciales de vida productiva, de retraso del crecimiento y desarrollo infantiles, y de afectación de las potencialidades intelectuales de niños y adolescentes.

La tasa de prevalencia de anemia durante el primer trimestre en Cuba alcanza el 9.7% de las gestantes.¹⁷ Sin embargo, la prevalencia de anemia puede ser dependiente de la provincia de pertenencia de la gestante. Mientras en la provincia Santiago la prevalencia de anemia en el embarazo es del 21.6%, en las de Pinar del Río, Artemisa, Mayabeque, Matanzas y Ciego de Avila esta

tasa es de entre el 10 – 20%.¹⁸ Solo las provincias de La Habana, Sancti Spíritus, Cienfuegos, Camagüey, Las Tunas y Guantánamo tienen una prevalencia de anemia menor del 5%.¹⁸ La situación se agrava durante el tercer trimestre del embarazo, donde la prevalencia de anemia en Cuba asciende al 21.4%.¹⁸ Por comparación, en la provincia Santiago se incrementa hasta ser del 44.7%, mientras que las otras provincias, aunque la prevalencia es menor, suele ser mayor del 5%.¹⁸

Para el tratamiento de la anemia durante el embarazo se han utilizado en el mundo numerosos tratamientos, pero predomina el uso de sales de hierro de consumo oral.¹⁹ Las preparaciones orales empleadas como antianémicos se componen de hierro no hemínico, y suelen asociarse con un elevado número de eventos adversos, entre ellos vómitos y diarreas.

El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) de Cuba ha desarrollado el Combifer©®: un producto de origen natural que contiene hierro hemínico, proteínas y aminoácidos, y que se ha formulado a partir del Trofín©®.²⁰⁻²⁴ El uso del Combifer©® como antianémico se ha trasladado a excelentes resultados dada la superior biodisponibilidad del hierro incorporado, y la digestibilidad, absorción y distribución del mismo.

En un trabajo previo se documentó la efectividad del Combifer©® en la prevención de la anemia durante el embarazo.²⁵ Para cualquiera de los momentos seleccionados de la ventana de observación del estudio, el tratamiento con Combifer©® se trasladó a cifras superiores de hemoglobina (Hb), y un porcentaje menor de valores de Hb < 110 g.L⁻¹: punto de corte seleccionado para establecer la presencia de anemia. En este trabajo se evaluó ahora la efectividad del Combifer©® como tratamiento de la anemia durante el embarazo.

MATERIAL Y MÉTODO

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

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado, abierto, de fase III. El ensayo clínico se orientó a demostrar si la efectividad del Combifer® como antianémico es superior en un 10% (como mínimo) respecto de una preparación no hemínica de hierro, con una tasa menor de eventos adversos.

Serie de estudio: Fueron elegibles para participar en el presente ensayo clínico las mujeres embarazadas que fueron atendidas en el hospital, y que se presentaron con una $Hb < 110 \text{ g.L}^{-1}$ a la captación del embarazo, entre el Primero de Enero del 2016 y el 31 de Diciembre del 2016 (ambos inclusive); y que consintieron en participar. El tamaño muestral se determinó de acuerdo con una tasa de prevalencia de anemia en el embarazo del 30%, que se reduciría hasta ser del 15% al final del embarazo tras la suplementación con el antianémico seleccionado. Se consideró un nivel α de significación del 95%, y una potencia del 80%. El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa OpenEpi 2.2.1.²⁶ Los pacientes finalmente seleccionados se asignaron a cualquiera de dos grupos de experimentación (*Control:* Fumarato ferroso vs. *Tratamiento:* Combifer®) mediante interpolación de una tabla de números aleatorios, y con el auxilio del programa Epidat 3.1 (Xunta de Galicia, Galicia, España).²⁷

Tratamientos, dosis, frecuencia de administración, y duración: Las propiedades antianémicas del Combifer® se ensayaron en paralelo con las de una preparación contentiva de Fumarato ferroso (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.

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 3 cortes previstos del ensayo, a saber: Entre las 28 – 30 semanas, Anteparto, y Al alta (posparto). El antianémico fue útil si las cifras de $Hb \geq 110 \text{ g.L}^{-1}$. La utilidad antianémica también se midió del porcentaje de mujeres en cada grupo de ensayo con $Hb \geq 110 \text{ g.L}^{-1}$ en cada corte. Las cifras de Hb se obtuvieron mediante la reacción de la cianometahemoglobina según los procedimientos analíticos vigentes en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico.

Como hipótesis guía del ensayo 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. Por su parte, la seguridad del antianémico se estableció de la adherencia al tratamiento y la ocurrencia 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 construidos sobre EXCEL de OFFICE para WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos). El programa StataMP versión 14.0 para Windows (StataCorp, 2016) se utilizó en el análisis estadístico de los resultados.²⁸ Los datos se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable. El cambio en la Hb basal tras el tratamiento antianémico en cada momento de muestreo se evaluó mediante el test t-Student para muestras apareadas.²⁹ Las

diferencias entre los cambios observados en la Hb sérica tras los tratamientos en cada momento de muestreo se midió mediante un test t-Student para muestras independientes.²⁹ Las diferencias entre las proporciones de mujeres con Hb ≥ 110 g.L⁻¹ en respuesta al tratamiento en cada momento de muestreo se examinaron mediante el test Z para la diferencia entre proporciones independientes.²⁹ Se empleó un nivel $\leq 5\%$ para denotar las diferencias como significativas.

antianémica presenta una alta solubilidad debido a su carácter bivalente, y la asociación del mismo a proteínas y aminoácidos, lo que evita la precipitación de la sal sobre la mucosa gastrointestinal, y con ello, impide la irritación de la misma. La absorción del hierro hemínico ingerido es rápida, y mínima la tasa de reacciones adversas. Los estudios pre-clínicos toxicológicos y los ensayos de tolerancia con el Trofín®© demostraron la alta tolerancia y seguridad del mismo, y justificó la

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

Antianémico	Combifer®©	Fumarato ferroso
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: 66 mg
• Hierro disponible	20 mg	8 mg
• Ácido ascórbico al 90%	61.4 mg	No presente
• Acido fólico	500 µg	No presente
• 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	1 tableta 3 veces al día, media hora antes del desayuno, el almuerzo y la comida	1 tableta 2 veces al día, media hora antes del almuerzo y la comida

¶ 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.

Consideraciones éticas: El Combifer®© es un desarrollo tecnológico del Trofín®© (BioCen, Bejucal, Mayabeque, Cuba), y por lo tanto, hereda las propiedades químicas y organolépticas de éste. El hierro presente en la preparación

realización de protocolos de ensayos clínicos en adultos, ancianos, niños y embarazadas.

La investigación reseñada en este informe estuvo avalada tanto por el Consejo Científico de la institución, como por el Comité de Bioética.

Tabla 2. Características generales de las embarazadas según grupo de intervención. Se presentan la media \pm desviación estándar de las características demográficas, gineco-obstétricas y nutricionales de las mujeres examinadas en este ensayo clínico. En instancias selectas se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de mujeres incluidas en las categorías correspondientes.

Característica	Grupo Control	Grupo Tratamiento	Todos
	Fumarato ferroso	Combifer	
Tamaño	170	158	328
Edad materna, años	26.0 \pm 0.4	27.1 \pm 0.5	26.6 \pm 0.7
Piel de color blanco, %	92 [54.4]	83 [52.9]	175 [53.7]
IMC, Kg.m ⁻²	22.8 \pm 0.3	22.4 \pm 0.3	22.6 \pm 0.4
Ganancia de peso durante el embarazo, kilogramos	13.7 \pm 0.4	12.2 \pm 0.7	13.0 \pm 0.8
Historia gineco-obstétrica GPA			
• Gestaciones	1.7 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.6 \pm 0.3
• Partos	0.4 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1
• Abortos	1.3 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2
Anemia antes del embarazo corriente, %	19 [11.4]	18 [11.2]	37 [11.3]
Transfusiones sanguíneas previas, %	10 [5.9]	10 [6.3]	20 [6.1]
Hemoglobina a la captación del embarazo, g.L ⁻¹	90.8 \pm 0.7	92.2 \pm 0.8	91.5 \pm 1.0
Vía del parto, %			
• Eutócico	105 [62.0]	104 [65.9]	209 [64.0]
• Cesárea primitiva	51 [30.4]	44 [28.2]	95 [29.3]
• Cesárea iterada	13 [7.6]	9 [5.9]	22 [6.8]

Tamaño de la serie: 328.

Fuente: Registros del ensayo.

Dado que el tratamiento evaluado se realizó alrededor de 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).

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por parte de las gestantes involucradas en la investigación. Siempre se les hizo saber de la seguridad y tolerancia de los tratamientos antianémicos empleados, y la voluntariedad absoluta en la participación, sin que ello demerite el derecho de la gestante a recibir el mejor cuidado médico posible, en concordancia con las normas internacionales.³⁰

RESULTADOS

El plan muestral inicial previó un efectivo de 268 embarazadas distribuido de forma equitativa entre los grupos experimentales. No obstante, y en virtud de la tolerancia constatada en el uso de los antianémicos, se decidió no descontinuar el reclutamiento de las gestantes una vez alcanzada la meta del tamaño muestral para cada grupo. Eventualmente, el presente ensayo se condujo con 328 embarazadas que se presentaron con Hb < 110 g.L⁻¹ en el momento de la captación del embarazo, y que se distribuyeron como sigue: *Grupo control*: Tratamiento con Fumarato ferroso: 170 mujeres vs. *Grupo de tratamiento*: 158

mujeres; respectivamente. Se aseguró que los grupos experimentales no difirieran entre sí respecto de cifras promedio de Hb: *Grupo control*: Tratamiento con Fumarato ferroso: $90.8 \pm 0.7 \text{ g.L}^{-1}$ vs. *Grupo tratamiento*: Tratamiento con Combifer®©: $92.2 \pm 0.8 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +1.4 \text{ g.L}^{-1}$; $p > 0.05$; test t-Student para muestras independientes).

La Tabla 2 muestra las características demográficas, clínicas y antropométricas de las embarazadas según el grupo experimental. La edad promedio de la gestante fue de 26.6 ± 0.7 años. Predominaron las mujeres de piel blanca. La historia gineco-obstétrica promedio fue G(1.6 ± 0.3)P(0.5 ± 0.1)A(1.1 ± 0.2). El 11.3% de las gestantes refirió antecedentes de anemia. El 6.1% de las participantes había sido transfundido con anterioridad. El parto eutócico fue la vía prevalente de parto de la gestante. No se comprobaron diferencias en cuanto a estas características después de constituidos los grupos experimentales ($p < 0.05$; datos no mostrados). El Índice de Masa Corporal (IMC) a la captación del embarazo fue similar de *grupo-a-grupo*: *Grupo control*: Tratamiento con Fumarato ferroso: $22.8 \pm 0.3 \text{ Kg.m}^{-2}$ vs. *Grupo tratamiento*: Tratamiento con Combifer®©: $22.4 \pm 0.3 \text{ Kg.m}^{-2}$ ($\Delta = +0.4 \text{ Kg.m}^{-2}$; $p > 0.05$; test t-Student para muestras independientes). Similarmente, la ganancia de peso durante el embarazo fue equivalente: *Grupo control*: Tratamiento con Fumarato ferroso: $13.7 \pm 0.4 \text{ Kg}$ vs. *Grupo tratamiento*: Tratamiento con Combifer®©: $12.2 \pm 0.7 \text{ Kg}$ ($\Delta = +1.5 \text{ Kg}$; $p > 0.05$; test t-Student para muestras independientes).

El tratamiento con los antianémicos se extendió desde la captación de la gestante hasta el alta (posparto). Se aseguró la continuidad del tratamiento antianémico en las 2 ramas del ensayo. No se reportaron pacientes que interrumpieran el tratamiento antianémico en ninguna de las dos ramas.

La Figura 1 muestra el comportamiento de la Hb en cada uno de los cortes del ensayo con los antianémicos empleados. A medida que se prolongó el tratamiento antianémico, el tratamiento con Combifer®© se trasladó a valores superiores de Hb: *28 – 30 semanas*: Grupo control: Fumarato ferroso: $106.9 \pm 0.6 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Grupo tratamiento: Combifer®©: $113.2 \pm 1.4 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +6.3 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$; test t-Student para muestras independientes); *Anteparto*: Grupo control: Fumarato ferroso: $103.8 \pm 0.5 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Grupo tratamiento: Combifer®©: $114.1 \pm 0.7 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +10.3 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$; test t-Student para muestras independientes); *Al alta (posparto)*: Grupo control: Fumarato ferroso: $100.0 \pm 0.6 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Grupo tratamiento: Combifer®©: $110.9 \pm 0.8 \text{ g.L}^{-1}$ ($\Delta = +10.9 \text{ g.L}^{-1}$; $p < 0.05$; test t-Student para muestras independientes).

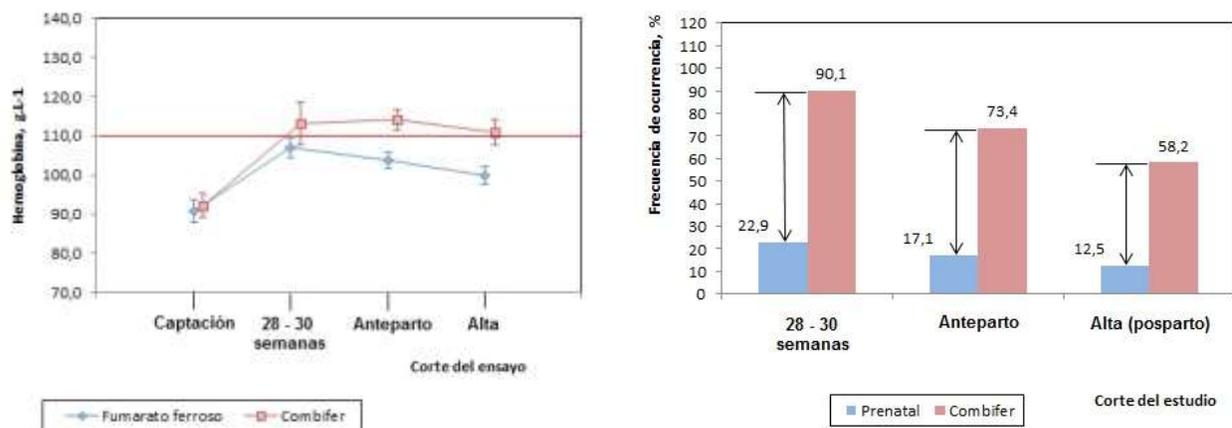
En todos los cortes, las cifras promedio de Hb observadas tras el tratamiento con Combifer®© superaron el punto de corte de 110.0 g.L^{-1} . El cambio Δ en la Hb basal (determinada en el momento de la captación) fue superior tras el uso del Combifer®©: *28 – 30 semanas*: Fumarato ferroso: $\Delta = +16.1 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Combifer®©: $\Delta = +21.0 \text{ g.L}^{-1}$ ($p < 0.05$); *Anteparto*: Fumarato ferroso: $\Delta = +13.0 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Combifer®©: $\Delta = +21.9 \text{ g.L}^{-1}$ ($p < 0.05$); y *Alta (posparto)*: Fumarato ferroso: $\Delta = +9.2 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Combifer®©: $\Delta = +18.7 \text{ g.L}^{-1}$ ($p < 0.05$); respectivamente.

La efectividad de los tratamientos antianémicos administrados también se midió de la proporción de embarazadas con $\text{Hb} \geq 110 \text{ g.L}^{-1}$. Para cada uno de los momentos de muestreo del ensayo, el tratamiento con Combifer®© resultó en una proporción mayor de mujeres con $\text{Hb} \geq 110 \text{ g.L}^{-1}$: *20 – 30 semanas*: Fumarato ferroso: 22.9% vs. Combifer®©: 90.1% ($\Delta = +67.2\%$; $p < 0.05$; test Z de comparación de proporciones independientes); *Anteparto*: Fumarato ferroso: 17.1% vs. Combifer®©: 73.4% ($\Delta = +56.3\%$; $p < 0.05$; test Z de

comparación de proporciones independientes); y *Alta (posparto)*: Fumarato ferroso: 12.5% vs. Combifer®: 58.2% ($\Delta = +45.7\%$; $p < 0.05$; test Z de comparación de proporciones independientes)

mujeres tratadas con Fumarato ferroso: *Fumarato ferroso*: 22.4% vs. *Combifer®*: 0.6% ($\Delta = -21.8\%$; $p < 0.05$; test de la probabilidad exacta de Fisher).

Figura 1. Efectividad del tratamiento antianémico administrado a las embarazadas. Izquierda: Se muestran los valores promedio de la hemoglobina sérica en cada uno de los momentos de muestreo de la ventana de observación del estudio. La línea roja continua se corresponde con el punto de corte de 110 g.L^{-1} . Derecha: Se presentan las proporciones de embarazadas con hemoglobina sérica $\geq 110 \text{ g.L}^{-1}$ en cada uno de los momentos de muestreo del ensayo.



Tamaño de la serie: 328.

Fuente: Registros del ensayo.

Finalmente, la Tabla 3 muestra las reacciones adversas observadas en las gestantes durante la duración del tratamiento antianémico. El 11.9% de las gestantes refirió alguna reacción adversa durante la conducción del tratamiento. Las reacciones adversas referidas fueron (en orden descendente): Constipación (13.5%); Vómitos (7.2%); y Diarreas (1.7%). Es necesario mencionar que en todos los casos las reacciones adversas reportadas fueron leves, y no conllevaron a la suspensión del tratamiento antianémico. La proporción de reacciones adversas fue superior en las

DISCUSIÓN

El aumento de las demandas de hierro durante el embarazo puede que no sea satisfecho suficientemente solo con los alimentos ingeridos con la dieta, los que regularmente aportan entre 10 – 15 mg del mineral.³¹⁻³² Como consecuencia de lo anterior, y en ausencia de una terapia de suplementación, ocurrirá un balance negativo del *status* corporal del hierro: a menos que las reservas corporales de hierro sean mayores de 200 mg, se producirá el

agotamiento del mineral, y se instalará la anemia.³³⁻³⁴

La cantidad de hierro que asimila el organismo depende de la cantidad ingerida, la composición de la dieta, y la regulación de la absorción del mineral a nivel de la mucosa intestinal.³⁵⁻³⁶ La biodisponibilidad del mineral depende del estado químico en que se encuentra (forma *hemo* vs. *no-hemo*), y de las interrelaciones con otros componentes de la dieta, como los facilitadores de la absorción (ácido ascórbico, fructosa, ácido cítrico, ácido láctico), o los inhibidores (fosfatos, fitatos, calcio, fibras, oxalatos, tanatos, polifenoles).

el embarazo puede variar entre el 55 – 87%. La percepción de un tiempo prolongado de tratamiento con el antianémico afecta la adherencia terapéutica, resultado asentado reiteradamente en la literatura consultada.⁴¹ En la misma cuerda, una tasa incrementada de reacciones adversas siempre es seguida de abandono del tratamiento prescrito.⁴¹

La búsqueda de tratamientos antianémicos mejor tolerados por los pacientes ha sido una constante en los últimos años. En tal sentido, se destaca la aparición del Trofín® como un antianémico que entrega hierro hemínico,

Tabla 3. Reacciones adversas durante el tratamiento antianémico. Se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes que refirieron reacciones adversas durante la administración de los tratamientos.

Reacciones adversas	Grupo Control	Grupo Tratamiento	Todos
	Fumarato ferroso	Combifer	
	170	158	
	Número [%]	Número [%]	Número [%]
Ninguna	132 [77.6]	157 [99.4]	289 [88.1]
Presente	38 [22.4]	1 [0.6]	39 [11.9]
• Constipación	23 [13.5]	0 [0.0]	23 [7.0]
• Vómitos	12 [7.2]	1 [0.6]	13 [4.0]
• Diarreas	3 [1.7]	0 [0.0]	5 [1.5]

Tamaño de la serie: 328.

Fuente: Registros del ensayo.

La suplementación con sales de hierro está más que justificada como tratamiento antianémico durante el embarazo.³⁷ El fumarato ferroso ha sido el medicamento indicado regularmente en Cuba durante las últimas décadas en el tratamiento de la anemia durante el embarazo.³⁸⁻³⁹ El uso del fumarato ferroso, sin embargo, se ha trasladado a una cuota significativa de reacciones adversas, fallas en la adherencia terapéutica, e interrupciones del tratamiento.⁴⁰⁻⁴¹ La adherencia a la suplementación con sulfato ferroso durante

inmediatamente absorbible, y que ha gozado de una elevada tolerancia terapéutica.⁴² La utilización de los derivados del Trofín® como parte de nuevas preparaciones antianémicas en Cuba es una ganancia adicional del desarrollo tecnológico que ha supuesto la aparición de este fármaco. Tal es el caso del Combifer®, que ha sido confeccionado expresamente para suplir las necesidades de hierro generadas durante el embarazo.

Para la aplicación de un nuevo medicamento resulta imprescindible la

comparación de la efectividad terapéutica (léase utilidad + seguridad + tolerancia) obtenida con el mismo respecto del tratamiento convencional en pacientes con características similares.⁴³ Con todas las variables biológicas homogeneizadas, el nuevo medicamento debe destacarse por una mayor tasa de beneficios, junto con una tolerancia superior y una menor cuota de reacciones adversas.

Se tomaron todas las previsiones para asegurar la homogeneidad de los grupos de embarazadas involucradas en esta investigación monocéntrica. Las gestantes provenían de la misma área geográfica. La edad promedio de las gestantes quedó incluida dentro del rango de la mayor paridad de la mujer cubana, que es en la actualidad entre los 20 – 30 años.⁴⁴ El comportamiento de la edad de la muestra de estudio solo refleja el desplazamiento de la maternidad que ha ocurrido en el país hacia edades más avanzadas de la vida, en correspondencia con un mejor conocimiento de salud reproductiva, y el control contracepcional. Las embarazadas fueron comparables en cuanto al estado nutricional, determinado éste por el IMC, y todas quedaron incluidas dentro del rango del peso adecuado para la talla en el momento del inicio del embarazo. La ocurrencia de partos, embarazos y abortos previos al embarazo corriente puede incidir en el agotamiento de las reservas de hierro del organismo, de modo que un nuevo embarazo, con la demanda que implica, desencadenará anemia inexorablemente en la mujer. Lo mismo ocurre si la mujer aquejara anemia previamente. La historia gineco-obstétrica de las mujeres en comparación fue similar, al igual que la proporción de embarazadas con antecedentes de anemia; de modo que el posible efecto de tales variables sobre la efectividad de los tratamientos antianémicos fue semejante. Igualmente, las gestantes presentaron valores similares de Hb antes del inicio del ensayo. También se aseguró que el

número de cesáreas fuera la misma *de-grupo-a-grupo*. Luego, las diferencias que pudieran observarse en cuanto a la efectividad de uno u otro tratamiento antianémico no son atribuibles a los factores determinantes del embarazo.

La mayor efectividad del Combifer® se hizo evidente desde el primer momento de muestreo del ensayo, hecho entre las 28 – 30 semanas del embarazo. El tratamiento con Combifer® produjo incrementos de los valores promedio de Hb, y del número de embarazadas con $Hb \geq 110 \text{ g.L}^{-1}$. El efecto positivo del Combifer® se mantuvo también en el momento del ingreso hospitalario, y al alta de la institución. No obstante las pérdidas sanguíneas relacionadas con el parto (o la cesárea), y que condicionan descenso de los indicadores hematológicos, las mujeres tratadas con Combifer® mostraron siempre valores mayores de Hb. A lo anterior se le une la excelente tolerancia observada después del uso del Combifer®, lo que avalaría el uso sistemático de este preparado antianémico.

Dicho todo lo anterior, no debe olvidarse que la prevención de la anemia en la mujer en edad fértil debe comenzar antes del embarazo. Las dificultades que pueden ocurrir durante el tratamiento de la anemia asociada al embarazo, tales como las altas dosis terapéuticas y tratamientos prolongados en el tiempo, deben motivar la necesaria toma de conciencia sobre la importancia de preservar el estado nutricional del hierro de las mujeres en edad fértil.

CONCLUSIONES

El Combifer® fue superiormente efectivo en el tratamiento de la anemia asociada al embarazo. La tolerancia hacia el Combifer® fue superior, y las reacciones adversas fueron mínimas, y de poca intensidad.

RECOMENDACIONES

Se debe recomendar la generalización del uso del Combifer® en el Sistema Nacional de Salud como tratamiento de la anemia durante el embarazo.

Limitaciones del estudio

El fumarato ferroso solo entregó 8 miligramos de hierro disponible como hierro elemental. Por el contrario, Combifer® aportó una cantidad de hierro disponible 2.5 veces mayor. No obstante, se respetó el plan de tratamiento con Fumarato ferroso que aparece prescrito en el Formulario Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda prestada en la preparación de este ensayo.

SUMMARY

Rationale: Anemia during pregnancy is a health problem that might significantly impact upon mother's as well as child's health, in the short and also in the long ranges. Effective treatment of anemia during pregnancy might contribute to ameliorate the impact of such repercussions.

Objective: To assess the effectiveness of an organic iron preparation for the treatment of anemia during pregnancy. **Study location:** "10 de Octubre" Mother-Child Teaching Hospital (Havana city, Cuba). **Study design:** Phase III, controlled clinical trial. **Study serie:** Three hundred twenty-eight women with anemia (serum Hemoglobin ≤ 110 g.L⁻¹) on diagnosis of pregnancy (made before 14 weeks of pregnancy).

Methods: Pregnant women were (quasi)randomly assigned to either of two groups: Control Group: One-hundred and seventy women (Hemoglobin: 90.8 ± 7.3 g.L⁻¹); Treatment with Ferrous fumarate (Elemental

iron: 66 mg): 2 tablets/day; Treatment Group: One-hundred and fifty-eight women (Hemoglobin: 92.2 ± 7.5 g.L⁻¹; $p > 0.05$): Treatment with Combifer® (Organic iron: 15 mg + Iron from other sources: 50 mg): 3 tablets/day. Antianemic treatment was prolonged from diagnosis of pregnancy up until postpartum discharge. Effectiveness of Combifer® (Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba) was measured from Hemoglobin values at 28 – 30 weeks of gestation, antepartum, and on postpartum discharge. **Results:** No interruptions of antianemic treatment were reported in neither of both pregnancy groups. Change in Hemoglobin was higher after Combifer® use: 28 – 30 weeks: Ferrous fumarate: $\Delta = +16.1$ g.L⁻¹ vs. Combifer®: $\Delta = +21.0$ g.L⁻¹ ($p < 0.05$); Antepartum: Ferrous fumarate: $\Delta = +13.0$ g.L⁻¹ vs. Combifer®: $\Delta = +21.9$ g.L⁻¹ ($p < 0.05$); and Discharge (Postpartum): Ferrous fumarate: $\Delta = +9.2$ g.L⁻¹ vs. Combifer®: $\Delta = +18.7$ g.L⁻¹ ($p < 0.05$); respectively. Rate of adverse reactions was lower after Combifer® use. **Conclusions:** Generalization of Combifer® use in the National Health System for treatment of anemia during pregnancy is recommended. **Silva Leal N, Fernández Massó JR, Aznar García E, Guerra Ramos F.** On the effectiveness of an organic iron preparation in the treatment of anemia during pregnancy. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(1):17-29. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Pregnancy / Anemia / Hemoglobin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milman N. Anemia- Still a major health problem in many parts of the world! Ann Hematol 2011;90:369-77.
2. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993 – 2005. Pub Health Nutr 2009;12444-54.

3. Jara Navarro MI. Hambre, desnutrición y anemia: Una grave situación de salud pública. Rev Gerencia Políticas Salud [Bogotá: Colombia] 2008;7:7-10. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-70272008000200001. Fecha de última visita: 15 de Abril del 2018.
4. Freire WB. La anemia por deficiencia de hierro: estrategias de la OPS/OMS para combatirla. Salud Pública México 1998; 40:199-205.
5. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in children. Am Fam Phys 2001;64: 1379-86.
6. Gigato Mesa E. La anemia ferropénica. Diagnóstico, tratamiento y prevención. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015; 25:371-89.
7. Pita Rodríguez G, Jiménez-Acosta S. La anemia por deficiencia de hierro en la población infantil de Cuba. Brechas por cerrar. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2011;27:179-95.
8. Prakash S, Yadav K, Bhardwaj B, Chaudhary S. Incidence of anemia and its socio-demographic determinants among pregnant women attending for antenatal care: A cross sectional study. Int J Med Health Res 2015;1:12-7.
9. De La Hoz FE, Santiago LO. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. Rev Médicas UIS 2013;26:45-50. Disponible en: <http://revistahumanidades.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/3920>. Fecha de última visita: 15 de Abril del 2018.
10. Rodríguez JG. Prevención y control de la carencia de hierro en la embarazada. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 1998; 12:125-33.
11. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: A meta-analysis. Am J Perinatol 2000;17: 137-46.
12. 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 2005; 122:182-6.
13. Giacomini-Carmioli L, Leal-Mateos M, Moya-Sibaja RÁ. Anemia materna en el tercer trimestre de embarazo como factor de riesgo para parto pretérmino. Acta Médica Costarricense 2009;51:39-43. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/434/43411949008.pdf>. Fecha de última visita: 15 de Abril del 2018.
14. Iglesias Benavides JL, Tamez Garza LE, Reyes Fernández I. Anemia y embarazo, su relación con complicaciones maternas y perinatales. Medicina Universitaria 2009;11:95-8. Disponible en: <http://medicinauniversitaria.uanl.mx/43/pdf/95.pdf>. Fecha de última visita: 15 de Abril del 2018.
15. Ross J, Horton S; for the Micronutrient Initiative. Economic consequences of iron deficiency. Micronutrient Initiative. IDRC International Development Research Centre. Ottawa [ON]: 1998.
16. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. Food Policy 2003;28:51-75.
17. Centro de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Instituto de Higiene y Epidemiología de La Habana. Ministerio de Salud Pública. Indicadores de nutrición materna. Situación nutricional de las mujeres embarazadas en Cuba. La Habana: 2014.
18. Jiménez Acosta SM, Rodríguez Suárez A, Pita Rodríguez G. Prevalencia de anemia durante el embarazo en Cuba. Evolución en 15 años. Rev Esp Nutr Comunit 2014;20:42-7.

19. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003094. doi: [10.1002/14651858.CD003094.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003094.pub3). Fecha de última visita: 15 de Abril del 2018.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Aznar E, González R. Uso del biopreparado hierro-proteína Trofin en pacientes con anemia. *Rev Mex Ciencias Farm* 1992;1:1-7.
24. 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.
25. 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;28:260-71.
26. 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 2014.
27. Xunta de Galicia. Organización Panamericana de la 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 2016.
28. StataMP for Windows. Manual de Usuario. Stata Corp. College Station. Texas: 2016.
29. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
30. World Medical Association. Declaration of Helsinki on the ethical principles for medical research involving human subjects. *Eur J Emergency Med* 2001;8: 221-3.
31. 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. *ALAN Arch Latinoamer Nutr* 2004;54:165-73.
32. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: Assessment, causes and consequences. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2011;14:625-34.
33. Olivares M, Walter T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev Chilena Nutr* 2003;30:226-33.
34. Scholl TO. Iron status during pregnancy: Setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5 Suppl): S1218-S1222.

35. Cook JD, Dassenko SA, Lynch SR. Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:717-22.
36. Fairweather-Tait SJ. The concept of bioavailability as it relates to iron nutrition. *Nutr Res* 1987;7:319-25.
37. Peña Rosas JP, De Regil LM, García Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database System Rev* 2015(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004736.pub5/abstract>. Fecha de última visita: 18 de Abril del 2018.
38. 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.
39. Padrón Herrera M. El programa de suplementación con " Prenatal" para la prevención de la anemia en el embarazo. *Rev Cubana Med Gen Int* 1998;14: 297-304.
40. Olivares M. Suplementación con hierro. *Rev Chilena Nutr* 2004;31:272-5.
41. Beard JL. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl), S1288-S1294.
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. Schaefer C, Peters PW, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment.* Academic Press. London: 2014.
44. Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. La Habana: 2015.