

Evaluación tecnológica: Administración rutinaria de hierro durante el puerperio (Revisión Sistemática)

Ministerio de Salud de la Nación
Comisión Nacional Salud Investiga
Area de Evaluación de Tecnologías en Salud (AETS)

OCTUBRE 2010

Publicación: Revista Argentina de Salud Pública (RASP)

ADMINISTRACION RUTINARIA DE HIERRO DURANTE EL PUERPERIO (Revisión Sistemática).

Routine administration of iron during postpartum (Systematic Review).

Haroldo Capurro; Roberto Lede; María Teresa Rosanova; Pablo Copertari; Virgilio Petrungaro. Comisión Nacional de Salud Investiga.

Fuentes de Financiamiento: Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

Correspondencia a:

Haroldo Capurro

e-mail:areaets@gmail.com

RESUMEN:

OBJETIVO: Determinar si la administración suplementaria de hierro rutinaria durante el puerperio previene la anemia postparto.

METODO: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Cochrane Library, Lilacs y Google. De 314 estudios recuperados, 13 eran potencialmente elegibles. Solamente 3 cumplían los criterios de elegibilidad preestablecidos e incluyeron 326 puérperas, de las cuales 244 fueron randomizados y finalizaron el estudio (137 casos y 107 controles). Los estudios seleccionados analizan el efecto de la suplementación de hierro, sobre las reservas de hierro y la anemia en mujeres con parto espontáneo (Mara); en mujeres con deficiencia de hierro no anémicas (Krafft) y un tercer estudio (Baykan), la investigó sobre las madres con lactancia exclusiva y en sus hijos. Debido a la heterogeneidad de los estudios y diferentes puntos finales no se realizó un metanálisis.

RESULTADOS: Dos de los estudios demostraron mayor nivel de ferritina sérica en los grupos intervenidos; mejoría clínica subjetiva; significativa mejoría en variables de laboratorio eritropoyéticas y del status de hierro. Uno no identificó beneficios. Se estimó que el costo económico del screening rutinario y el tratamiento ulterior de las mujeres con anemia, detectada (20%), resulta equivalente al del tratamiento selectivo de las anémicas.

CONCLUSIONES: La evidencia disponible en la literatura médica no permite elaborar una conclusión definitiva con respecto a los beneficios que podría aportar la administración rutinaria de hierro en el puerperio para prevenir la anemia materna. Es

claro que son necesarios nuevos estudios metodológicamente bien diseñados e implementados en gran escala para responder esta pregunta.

INTRODUCCION: La anemia es un problema nutricional frecuente en el mundo y el 90% se debe a falta de hierro (Fe), predominando en países en vías de desarrollo. En éstos, la Organización Mundial de la Salud¹ encuentra que el 50% de mujeres y niños padecen anemia. El embarazo y el puerperio son períodos vulnerables, donde la anemia y la deficiencia de hierro han contribuido al 10% de las muertes maternas y 20% de las perinatales.

Los controles de la anemia durante el puerperio son poco frecuentes y las intervenciones recién se implementan cuando aparece sintomatología, en general inespecífica, como ser fatiga, debilidad, palpitaciones, momento en que ya las reservas de Fe son escasas o inexistentes y ello compromete la lactancia y las tareas para el cuidado de su hijo. El “Preventive Services Task Force”² recomienda la pesquisa periódica en poblaciones vulnerables.

Las guías para la prevención primaria y secundaria han sido establecidas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología³ el Centres for Diseases Control⁴ y el Instituto de Medicina⁵ Ellas son controversiales y no siempre avaladas por la evidencia científica. Por estas razones, el grupo de trabajo, decidió hacer esta revisión para fortalecer, modificar o rechazar las recomendaciones vigentes.

METODO

PARTICIPANTES: mujeres puérperas sin diagnóstico de anemia con o sin lactancia.

INTERVENCION: administración diaria de suplementación de hierro por vía oral por un mínimo de 3 meses, durante el puerperio.

MEDIDAS DE RESULTADO: Principales: Incidencia de anemia y del status de Fe evaluados al comienzo y al final del estudio. Secundarias: Presencia de clínica de anemia y de factores adversos en el mismo período de tiempo.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD: Estudios clínicos con nivel de evidencia 1b (*una ICCA* apropiada y con estrecho intervalo de confianza*) ó 2b (*un estudio de cohortes apropiado o una ICCA con algunos problemas metodológicos*). Para calificar las evidencias, se utilizaron los criterios del “Centre for Evidence Based Medicine”⁶ de la Universidad de Oxford.

*ICCA: *investigación clínica controlada aleatorizada*

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA: (iron) AND (postpartum OR puerperium) AND (anemia OR anaemia).

FUENTES DE BUSQUEDA: Medline, Cochrane, Lilacs y búsqueda libre con buscador de Google.

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron los resúmenes de los artículos procedentes de la búsqueda bibliográfica. Si cumplían los criterios de elegibilidad o generaban dudas se solicitaban los artículos a texto completo. Los revisores analizaron los artículos por separado y la aceptación o rechazo de los mismos fue por consenso.

Se efectuó el análisis cuali y cuantitativo de los estudios seleccionados.

RESULTADO DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA: Inicialmente se recuperaron 314 artículos y fueron seleccionados 13 luego de la lectura de sus resúmenes. Los demás fueron excluidos por tratarse de estudios en animales, estudios básicos, estudios epidemiológicos o diagnósticos. De los 13 seleccionados, 10 fueron excluidos por no responder a la pregunta formulada o por ocuparse de cuadros clínicos tratados ya sea con transfusiones de sangre, administración de antianémicos o haber tenido importante pérdida de sangre durante el nacimiento o por carecer de grupo control, quedando solamente 3 para el análisis ulterior.

ESTUDIOS INCLUIDOS

MARA 2001⁷
OBJETIVO: Determinar la ocurrencia de la deficiencia de Fe y anemia en mujeres con parto espontáneo y su posible control con antianémicos.
METODO: Estudio randomizado, que asignó aleatoriamente 90 gestantes en el tercer trimestre del embarazo a 3 grupos. Por diferentes razones se excluyeron 30, por lo que el estudio fue comenzado y finalizado por 60 pacientes (20 por grupo). Se efectuaron pruebas de laboratorio relacionadas con la anemia y el metabolismo del hierro. Se compararon los promedios entre el comienzo y final del estudio. El estado de salud, se midió mediante una escala integrada con parámetros subjetivos de bienestar.
PARTICIPANTES: No hubo diferencias entre las 60 mujeres que comenzaron y finalizaron el estudio en cuanto a edad, paridad, índice de masa corporal ni en el promedio de pérdida de sangre durante el nacimiento. Todas fueron examinadas en el 3er trimestre del embarazo (randomización), al 4to día del puerperio (comienzo del estudio) y al final del primero, segundo y tercer mes (fin del estudio), efectuándose estudios de laboratorio y valorándose el estado de salud.
INTERVENCION: Un primer grupo, recibió diariamente sulfato ferroso oral (80 mg de

Fe elemental); el segundo grupo, sulfato ferroso y ácido fólico y un tercero, placebo.	
ASIGNACION OCULTAMIENTO: Método de sobres cerrados.	
NIVEL DE EVIDENCIA: 2b.	
Randomizado:	SI (cuasi-randomizado)
Describe el método empleado:	SI (sobres cerrados)
Doble ciego:	NO
Se describe método de enmascaramiento:	NO ENMASCARADO
Se describen las pérdidas y retiros:	SI (33%)

KRAFFT 2005⁸	
OBJETIVO: Investigar el efecto de la suplementación de Fe vía oral en púerperas no anémicas con deficiencia de los depósitos de Fe.	
METODO: Estudio randomizado, placebo controlado, doble ciego. Las participantes, debían presentar deficiencia de Fe sin anemia, fueron randomizadas entre las 24 y 48 horas del nacimiento (comienzo del estudio) y finalizó a las 12 semanas. Se excluyeron las mujeres que recibieron transfusiones o medicación antianémica o presentaban enfermedades hematológicas o inflamatorias. Se analizaron (media y desvío estándar) mediante el test de Student "t". Los eventos adversos se compararon entre ambos grupos mediante el riesgo relativo (RR).	
PARTICIPANTES: De 68 mujeres previamente seleccionadas, 16 fueron excluidas y 52 completaron el estudio; 28 fueron asignadas al grupo intervenido y 24 al placebo. Ambos, fueron similares en cuanto a edad, edad gestacional al parto, peso del niño y pérdida de sangre. Previo al inicio de la intervención, se recolectaron muestras de laboratorio para valorar la eritropoyesis, el status de hierro y la respuesta inflamatoria.	
INTERVENCION: El grupo intervenido recibió una tableta diaria de 80 mg de sulfato ferroso y el grupo control placebo. El inicio fue entre 24 y 48 horas postparto (visita 1) y los controles fueron a la semana, a las 4, 6 y 12 semanas (fin del estudio). La respuesta eritropoyética, inflamatoria y el status de hierro fueron medidas 6 veces durante el período del estudio.	
ASIGNACION OCULTAMIENTO: adecuada	
NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.	
Randomizado:	SI
Se describe método empleado:	SI (lista generada por computación)
Doble ciego:	SI
Se describe método de enmascaramiento:	SI
Se describen las pérdidas y retiros:	SI (23%)

BAYKAN 2006⁹	
OBJETIVO: Investigar la eficacia de la suplementación con Fe en el puerperio, sobre sus reservas en madres con lactancia exclusiva y en sus hijos.	
METODO: Estudio prospectivo randomizado, placebo controlado, doble ciego, cuya randomización fue realizada entre los 10 y 20 días postnacimiento, de acuerdo con el número de expediente (par o impar). Criterios de inclusión fueron haber tenido un hijo sano y madres con intención de amamantar un mínimo de 4 meses. Los criterios de exclusión fueron el no cumplimiento de la lactancia, no concurrir a la evaluación, haber recibido transfusiones y haber tenido un sangrado prolongado postparto. No hubo diferencias entre los grupos de variables las demográficas basales de madres y niños. Se compararon los resultados de laboratorio al comienzo (10-20 días) y final del estudio (4to mes). Los eventos adversos se compararon entre ambos grupos mediante	

el riesgo relativo (RR).	
PARTICIPANTES: De 168 madres sanas pre-seleccionadas (no anémicas) con hijos nacidos a término sanos con pesos de >2.700 g, fueron excluidas 36 por diferentes razones. Comenzaron y finalizaron el estudio 132, 69 del grupo intervenido y 63 del placebo.	
INTERVENCION: El grupo intervenido recibió diariamente Fe (270 mg de sulfato ferroso, aportando 80 mg de hierro elemental) y el grupo control, placebo. Al comienzo y al final del estudio, se obtuvieron muestras para el laboratorio. El monitoreo fue por vía telefónica y las preguntas se referían a si cumplían con la medicación, si continuaban con lactancia exclusiva y si habían tenido efectos adversos. Se completó con una evaluación clínica.	
ASIGNACION OCULTAMIENTO: Historia clínica par o impar.	
NIVEL DE EVIDENCIA: 2b.	
Randomizado:	SI (cuasi-randomizado).
Se describe método empleado:	SI (número de expediente par o impar).
Doble ciego	SI
Se describe método de enmascaramiento:	SI (comprimidos similares).
Se describen pérdidas y retiros.	SI (21%).

RESULTADOS

Intervenciones versus Controles

LABORATORIO

Variables Eritropoyéticas - Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Ht), Volumen Corpuscular Medio (VCM), hipocromía (%).

Variables de las reservas de Hierro – Ferritina (Fer), Saturación de la Transferrina (ST) y Receptor Soluble de la Transferrina (RSTF).

CLINICOS

Sintomatología y Eventos adversos – Gastrointestinales, Generales, Otros.

Tabla I - Resultados de las Variables Eritropoyéticas – Media (+- DS). Nivel de Significación Estadística < 0,05 – Intervalo de Confianza (IC) 95%.

ARCHIVO APARTE CON COMENTARIOS (Tabla I)

Tabla II - Resultados de las Variables de Reservas de Hierro – Media (+- DS). Nivel de Significación Estadística < 0,05 – Intervalo de Confianza (IC) 95%.

ARCHIVO APARTE CON COMENTARIOS (Tabla II)

Variables Clínicas – Eventos Adversos

-De las 28 pacientes del grupo intervenido (Krafft), 12 (42,8%) tuvieron eventos adversos y de las 24 del grupo placebo, 12 (50%) ($p=0,71$). Del total de los 24 efectos adversos, 2 fueron severos.

-Baykan, encontró que de 69 puérperas del grupo intervenido, 24 (34,8%) tuvieron eventos adversos y de 63 del grupo placebo, 17 (27%) ($p=0,33$).

-Mara observó que la sensación de bienestar fue más frecuente en los grupos intervenidos, al final del primero y segundo mes, pero no hubo diferencias en el tercero en comparación con el placebo ($p >0,05$). No hubo reacciones alérgicas ni efectos adversos severos.

ARCHIVO APARTE CON COMENTARIOS (tabla IIIbis)

Se realizó un metanálisis sobre los efectos adversos con los resultados de los estudios de Krafft y Baykan. Ello se muestra en la **Tabla III**.

Tabla IV – Eventos adversos en grupos intervenidos y placebo – Metanálisis (Krafft y Baykan). Entre paréntesis (%)

ARCHIVO APARTE CON COMENTARIOS (Tabla IV)

Variables para el diagnóstico de inflamación

Krafft no encontró diferencias en los valores al final del estudio de neopterin, Proteína C Reactiva (PCR) y recuento leucocitario entre el grupo intervenido y el control. La PCR y los leucocitos disminuyeron comparados con los registrados al comienzo.

COSTO ECONOMICO

Utilizando una base teórica de 100 puérperas y comparando los costos económicos directos de la intervención rutinaria o la selectiva que incluyen la medicación con sulfato ferroso vía oral durante un mínimo de 90 días y los controles de laboratorio necesarios, no se observaron diferencias relevantes entre ambas estrategias.

CONCLUSION FINAL

Las controversias existentes sobre si el Fe debe administrarse rutinariamente o selectivamente durante el puerperio no han sido resueltas por esta revisión ya que los estudios incluidos no resultan suficientes para ello. De los 3 estudios que la integran consideramos que el de Krafft es el metodológicamente más sólido y sugiere beneficios con la intervención. Describe que después de 3 meses de tratamiento una dosis de 80 mg por día de sulfato ferroso fue efectiva y bien tolerada; los niveles de ferritina se triplicaron, la saturación de la transferrina se duplicó mientras que el receptor soluble de la transferrina disminuyó, señalando la recuperación de los depósitos de hierro. Sin embargo, su pequeño tamaño muestral resta relevancia a la observación.

Por otro lado, el estudio de Mara sugiere que el ácido fólico asociado al Fe no produjo un impacto detectable. El método de asignación que utilizó no asegura el control del sesgo de selección ni el de información. Además, las intervenciones no estuvieron enmascaradas.

El estudio de Baykan, también con un deficiente método de asignación de las intervenciones y sin enmascaramiento, concluye que la administración de Fe en madres con lactancia exclusiva sin deficiencia de hierro no produce impacto, tanto en ellas como en sus niños.

No hay dudas de que son necesarios nuevos estudios metodológicamente bien diseñados, en gran escala e implementados en poblaciones de moderada a alta prevalencia de anemia como para rechazar, modificar o aceptar las recomendaciones vigentes.

NOTA: Un detalle de la Revisión Sistemática completa sobre hierro en el puerperio fue entregada en octubre a la Comisión Nacional de Salud Investiga, Area de evaluación de tecnologías en salud (AETS) en septiembre del 2010¹¹.

BIBLIOGRAFIA (última revisión de la bibliografía mayo 2010)

1-OMS - World Health Report 2002. The prevalence of anaemia in women. Prevalencia de la Anemia y Embarazo en la República Argentina www.fundanemia.org.ar

2- US Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia – including iron prophylaxis. In: Guide to clinic preventive services. 2nd ed. Alexandria, VA: Internacional Medical Publishing 1996: 231-46. www.cdc.gov/mmwr/preview/.../00051880.htm

- 3- American Academy of Pediatrics (APP). The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Guidelines of Perinatal care. Elk Grove Village, IL; 2002.
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/extract/100/6/1021>
- 4- Centers for Disease Control (CDC). Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. MMWR 1998; 47: 1-36. <http://www.cdc.gov/mmwr/mmwrsrc.htm>
- 5- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention detection and management among U.S. children and women of child bearing age. Washington, DC: National Academy Press; 1993. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309049873>
- 6- Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), Universidad de Oxford, Reino Unido
www.cebm.net <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1123>
- 7- Mara M, Zivny J, Eretova V, Kvasnicka J, Kuzel D, Umlaufová A, Marová Eva. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 142-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167209>
- 8- Krafft A, Perewusnyk G, Hanseler E, Quack K, Huch R, Breymann C. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anemic iron-deficient women: a randomized placebo-controlled study. BJOG 2005; 112: 445-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777442>.
- 9- Baykan Ali, Songul Yalcin S, Yurdakok K. Does maternal iron supplementation during the lactation period affect iron status of exclusively breast-fed infants? The Turkish Journal of Pediatrics 2006; 48: 301-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290563>.
- 10-Dersimonian-Laird R, Laird D. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trial 1986; 7(3) :177-88
www.joplink.net/prev/200901/ref/08-014.html
- 11, Lede R, Capurro H, Petrunaro V, Copertari P, Rosanova MT. Evaluación Tecnológica: Administración rutinaria de hierro durante el puerperio (Revisión Sistemática). Ministerio de Salud de la Nación, Comisión Nacional Salud Investiga, Area de Evaluación de Tecnologías en Salud (AETS). Buenos Aires, octubre 2010. En prensa.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Criterios utilizados para calificar la calidad de las evidencias:

Se aplicaron los propuestos por el “Centre for Evidence Based Medicine (CEBM)” de la Universidad de Oxford, Reino Unido (www.cebm.net), actualización 2001, que sintetizamos a continuación:

Calidad de Niveles de Evidencia para Terapéutica (página 3) documento central

- 1a Revisión Sistemática de ICCAs con homogeneidad
- 1b Una ICCA apropiada y con estrecho intervalo de confianza
- 1c Todos o ninguno (“*antes todos morían y ahora no*”)

Nivel 2

- 2a Revisión Sistemática de Cohortes con homogeneidad
- 2b Una Cohorte apropiada o una ICCA con algunos problemas metodológicos
- 2c Estudios sobre “Resultados”; Estudios ecológicos

Nivel 3

- 3a Revisión Sistemática de estudios Caso-Control con homogeneidad
- 3b Un estudio Caso-Control apropiado

Nivel 4

- 4 Serie de Casos o estudios Analíticos de con problemas metodológicos

Nivel 5

- 5 Opinión de expertos sin evaluación crítica; datos basados en la fisiología

Nota aclaratorias:

Merece una explicación adicional el Nivel 1c. Se refiere a prácticas en las cuales se dispone de una terapéutica dada para una patología en la cual el desenlace es casi siempre fatal y que desde que se aplica la determinada intervención, los pacientes tienen un curso clínico favorable. Tal situación hace que sea imposible pensar en un ensayo clínico formal para verificar la eficacia del cuidado aludido, por lo que si no se aceptara esta categoría como prueba suficiente, se estaría negando a los pacientes una ayuda de alto valor.

La palabra “*apropiada*” hace referencia a un estudio que cumple satisfactoriamente con las pautas metodológicas habitualmente requeridas a ese diseño.

La palabra “*homogeneidad*” hace referencia a la uniformidad relativa de los resultados entre los estudios

Tabla I - Resultados de las Variables Eritropoyéticas – Media (+- DS). Nivel de Significación Estadística < 0,05 – Intervalo de Confianza (IC) 95%. (página 6)

Variables Laboratorio (Autores)	BASAL - Intervención (Fe) vs placebo	FINAL - Intervención (Fe) vs placebo
Hb g/dL (Krafft)	11,7 (1,2) vs 11,6 (0,8) NS	13,2 (0,6) vs 12,7 (0,6) p= 0,02 S
Hb g/dL (Mara)	10,6 (1,3) vs 10,7 (1,5) NS	12,4 (0,4) vs 12,7 (0,8) p> 0,05 NS
Hb g/dL (Baykan)	12,9 (1,2) vs 13,6 (1,2) p= 0,001 S	13,5 (0,1) vs 13,3 (0,1) p= 0,062 NS
Ht % (Krafft)	35,4 (3, 5) vs 35,3 (2,8) NS	40,1 (2,2) vs 38,6 (1,8) p= 0,03 S
Ht % * (Mara)	32,5 vs 32,2 ?	37,9 vs 38,5 p> 0,05 NS
Ht % (Baykan)	38,9 (3,8) vs 41,3 (3,5) 0,001	39,3 (0,3) vs 38,6 (0,3) p= 0,159 NS
VCM fL (Krafft)	85,3 (3,1) vs 86,3 (4,6). NS	84,8 (2,5) vs 84,4 (4,2) p> 0,05 NS
VCM fL (Baykan)	88,3 (6,4) vs 89,6 (5,8) NS	85 (0,5) vs 82,8 (0,5) p= 0,02 S
Hipocromía % (Krafft)	2,4 (2,5) vs 3,1 (4,0) NS	1,5 (1,4) vs 3,8 (5,9) p= 0,04 S

DS = Desvío Standard VCM = Volumen Corpuscular Medio

NS = No Significativo (p> 0,05) S = Significativo (p< 0,05).

fL = dL = decilitro

? Mara: No informa de los desvíos estándares en la etapa basal sobre Ht (%). Las diferencias significativas al final de la intervención, son explicitadas en el texto

Al comienzo del estudio, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en la Hb y el Ht en el estudio de Baykan.

Al final del estudio, los grupos intervenidos tenían significativas diferencias en comparación con el placebo en cuanto a Hb, Ht, Hipocromía (Krafft) y al VCM (Baykan). Mara encontró que los reticulocitos estaban elevados en los grupos intervenidos y placebo al comienzo del estudio (> 1,5%), pero fueron normales al final (entre 0,5% y 1,5%). No encontró diferencias en el número de eritrocitos ($p > 0,05$).

En cuanto a la concentración de Hb, Mara señala que al final del estudio encontró resultados similares en el grupo que recibió sólo Fe en comparación con el que recibió Fe + ácido fólico.

Tabla II - Resultados de las Variables de Reservas de hierro – Media (+- DS). Nivel de Significación Estadística < 0,05. Intervalo de Confianza (IC) 95%. (página 7)

Variables Laboratorio (Autores)	BASAL – Intervención (Fe) vs placebo	FINAL Intervención (Fe) vs placebo
Ferritina (ug/L) * (Krafft)	16,1 (9,5) vs 19 (10,6) NS	47,6 (21,4) vs 24,0 (18,2) p0,004 S
Ferritina (ng/ml) *** (Mara)	33,3 vs 32,9 ?	49,5 vs 38,5 p0,05 NS
Ferritina (ug/L) * (Baykan)	41,6 vs 44,9 NS	45,3 vs 37,9 p=0,173 NS
Sat Transferrina (STF) % (Krafft)	13,5 (6,8) vs 12,6 (7,6) NS	29,1 (9,9) vs 21,7 (9,8) p=0,032 S
Sat Transferrina (STF)% (Mara)	3,51 (0,48) vs 3,47 (0,56) NS	2,80 (0,27) vs 2,83 (0,42) p>0,05 NS
Sat Transferrina STF % (Baykan)	14,9 (8,7) vs 18,5 (10,7) 0,042	23,6 (1,3) vs 21,0 (1,3). p< 0,01 S
RSTF ug/ml **	5,5 (1,4) vs 5,9 (1,9)	5,1 (1) vs 5,9 (1,5)

(Krafft)	NS	p= 0,02 S
RSTF nml/L (Mara) ****	20,2 (7,9) vs 17,7 (6,2)	15,7 (2,8) vs 15,17 (3,1)
	NS	p > 0,05 NS

NS = No Significativo ($p > 0,05$) S = Significativo ($p < 0,05$).

STF – Saturación porcentual de la Transferrina.

RSTF – Receptor Soluble de la Transferrina.

*Mara: No informa de los desvíos estándares de la ferritina basal. Las diferencias significativas al final de la intervención, son explicitadas en el texto

* (ug/L) = microgramo por Litro ** ug/ml = microgramo por mililitro *** (ng/ml) = nanogramo por mililitro

**** nml/l = nanomol/litro

En el comienzo del estudio, Baykan encontró diferencia significativa ($p=0,04$) en la STF, entre ambos grupos.

Al final del estudio los grupos intervenidos mostraron diferencias significativas con los controles en ferritina (Krafft, Mara), en STF% (Krafft, Baykan) y en RSTF (Krafft). Baykan destaca que encontró una mejoría significativa en la capacidad de unión del hierro sérico (SIBC – ug/dl) en el grupo intervenidos tanto en la madre ($p=0,003$) como en sus hijos ($p=0,01$).

Tabla III – Eventos adversos en grupos intervenidos y placebo – Metanálisis (Krafft y Baykan). Entre paréntesis (%)

Eventos Adversos	Grupos intervenidos N=97	Placebos N=87	TOTAL N=184
GASTRO-INTESTINALES	26 (26,8)	19 (21,8)	45
GENERALES	6 (6,2)	9 (10,3)	15
OTROS	4 (4,1)	1 (1,1)	5
Total	36/97 (37,1%)	29/87 (33,3%)	65/184 (35,3%)

GASTROINTESTINALES: Incluyen constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, dolor abdominal, vómitos.

GENERALES: gripe, cefaleas, mareos.

OTROS: Gingivitis, pigmentación de dientes y heces.

Fuente : Krafft – Grupo Intervenido (N=28) Grupo placebo (N=24). Baykan – Grupo Intervenido (N=69) Grupo placebo (N=63).

El meta-análisis mostró que no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la incidencia de efectos adversos (RR=1,08; IC95% 0,72 a 1,61), calculado por el método de Der Simonian & Laird¹⁰