

ORIGINALES

Combinación del sacarato férrico y eritropoyetina frente a sulfato ferroso. Sus efectos sobre el binomio madre-feto

G. Oropeza^a, G. Romero^b, R. Cruz^a, C. Castillo^b, M. Torres^b, A. Hernández^c, A. Rosas^a, G. Pol^b y D. Jaén^d

^aDepartamento de Fisiología Obstétrica, Perinatología, Consulta Externa y Hematología. Servicio de Ginecoobstetricia. Hospital General de México. Secretaría de Salud. México. ^bSección de Estudios de Posgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina-IPN. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. México. ^cDirección de Investigación. México. ^dUniversidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México.

SUMMARY

During pregnancy, iron concentrations in the serum decrease and produce iron deficiency anaemia.

For the treatment of this pathology, combined iron sucrose and erythropoietin or ferrous sulphate was used.

The sample was of 40 pregnant patients with a haemoglobin of 11 g/dl or less, with a diagnosis of microcytic hypochromic anaemia.

Uterine contractility and foetal heart rate were recorded, in order to determine the effect of these drugs on the maternal-foetal binomial. The second and third registers were carried out during two hours on the 3rd and 28th days following the administration of these medications.

At the beginning of these registers, all the patients had a sample of venous blood taken to determine haemoglobin, haematocrit and reticulocyte values. Oxygen saturation values were taken directly using a HP cardiocardiograph, model M1350, and 50 XM series.

Basal FHR, frequency and amplitude of accelerations were quantified for statistical analysis using the One Way Variance Test.

In the iron sucrose-erythropoietin group, FHR before, during, after administration of drugs, 3rd and 28th day were, 143.28, 141.828, 144.124, 140.943, and 140.943 (mean values).

There was a significant difference in the before and after columns, $p < 0.035$ before, and on the 3rd day $p < 0.0003$.

Ferrous sulphate group, FHR before, after, 3rd and 28th day were 141.328, 140.040, 139.769, 142.873, respectively. There were significant differences in the

before and after columns: $p < 0.020$ before; and $p < 0.027$ on the 3rd day.

There were significant differences between the two groups: before, after 3rd and 28th day: $p < 0.0047$; $p < 0.000012$; $P < 0.049$; $p < 0.0010$, comparatively.

The amplitude of the accelerations in both groups was found to have a range of 22.839 to 26.462 beats.

The mean of the frequency of accelerations was calculated: first group: 7.11, 5.455, 3.615, 10.625; 10.333;. Second group: 3.5, 3.00, 6.35; 3.40.

The differences between the two groups were significant before medication and on the 3rd day after: $p < 0.0185$; $p < 0.0402$.

Mean haemoglobin values before the combined drugs were 8.77 in the first control, 9.26 in the second control, and 9.28 in the third control.

In the ferrous sulphate group the mean values were: 9.48, 9.97; and 10.90 respectively. The difference between means was significant, $p < 0.023$; $p < 0.036$; $p < 0.0003$.

In the first group the mean haematocrit values were: 28.21%; 28.94%; 29.68%. In the second group the values were 29.77%; 30.46%; 33.45%.

The mean reticulocyte values in the combined drug group were: 2.70%; 3.33%; 2.38%. The Ferrous Sulphate group increased slowly and the mean values were: 2.33%; 2.41%; 2.45% respectively.

The physical state of the new-borns was measured with the Apgar Test, and in both groups the score was within the range of 7-9 at the first minute, and 9 minutes at 5 minutes

According to this study, the administration of ferrous sulphate has a beneficial effect in both the pregnant woman and the foetus, with no side effects.

Aceptado para su publicación el 12 de diciembre de 2003.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, la concentración de hierro en el suero disminuye paulatinamente, lo que conlleva a la anemia ferropriva, para cuyo tratamiento se utiliza el sacarato férrico por vía intravenosa. Después de formar el complejo con la apoferritina, el hidróxido férrico se almacena parcialmente en forma de ferritina. En el plasma el hierro se transporta ligado con la transferrina p-globulina, una molécula de esta proteína que se une a 2 átomos de hierro.

El sacarato férrico, después de la administración intravenosa, llega a la médula ósea eritroide, donde se encuentra hasta el 50% de la dosis 3 h después. A las 16 h todo el hierro está disponible en los sitios de síntesis de la hemoglobina. La biodisponibilidad del sacarato férrico para la síntesis de hemoglobina es 20 veces más rápida que el hierro-dextrán^{1,21}.

Charytan et al², en un estudio multicéntrico, determinaron la eficacia y la seguridad del sacarato férrico en pacientes que se sometieron a diálisis con anemia ferropénica. Al-Momen et al³ evaluaron la seguridad y la eficacia del sacarato férrico intravenoso y lo compararon con el sulfato ferroso por vía oral en el tratamiento de la anemia ferropriva del embarazo, y concluyeron que el primero fue seguro y eficaz.

Breymann et al⁴ utilizaron la combinación de eritropoyetina recombinante humana más hierro parenteral para el tratamiento de esta enfermedad. A las pacientes se les diagnosticó anemia ferropénica, considerando un valor de hemoglobina < 10 g/dl, de acuerdo con el criterio para la anemia del embarazo de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (10,5 g/dl, percentil 5, para el segundo trimestre; 11,0 g/dl, percentil 5, para el tercer trimestre) y un valor de ferritina < 15 mg/dl. La asociación fue eficaz y estimuló la eritropoyesis.

Hoigne et al⁵ determinaron si existían o no diferencias en la frecuencia de reacciones adversas. Compararon 4 grupos de pacientes a los que se administró por vía intravenosa hierro dextrán y sacarato férrico.

1. La muestra fue de 206 pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela de Berna; 4 presentaron reacción alérgica después de la administración de hierro dextrán por vía intramuscular.

2. La muestra fue de 400 voluntarias sanas del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Zurich, que fueron tratadas con sacarato férrico por vía intravenosa. Siete presentaron reacción cutánea generalizada.

3. En un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron a hemodiálisis, realizado por los jefes de 17 unidades en Suiza, respondieron a un cuestionario 8.100 pacientes/año, en los que se utilizaron 160.000

ampolletas de sacarato férrico. De ellos sólo 7 presentaron síntomas transitorios de intolerancia con rápida recuperación.

4. La tolerancia al sacarato férrico por vía intravenosa puede obedecer *a)* a una deficiencia del sistema inmunocompetente, y *b)* al uso de la preparación misma, o bien a ambos.

Breymann et al⁶ determinaron la eficacia y la seguridad del sacarato férrico por vía intravenosa sin y con eritropoyetina recombinante humana a través del recuento de reticulocitos e incrementos en la hemoglobina y el hematocrito. Ambos tratamientos fueron eficaces: con la eritropoyetina los reticulocitos se incrementaron al cuarto día ($p < 0,01$); el hematocrito aumentó al undécimo día ($p < 0,01$), y la media de la duración del tratamiento fue de 18 frente a 25 días. El valor de hemoglobina se alcanzó a las 4 semanas. En el tratamiento de esta afección otros investigadores^{4,7,8} utilizaron eritropoyetina y vitamina B₁₂. Dolzano et al⁷ estudiaron el efecto de la rHuEPO como un tratamiento alternativo de la transfusión sanguínea. Al disminuir la concentración del hierro en la sangre, por anemia ferropénica grave o por desnutrición, la sangre materna capta menor cantidad de oxígeno y el aporte de éste al feto es insuficiente, lo que origina hipoxia crónica del miocardio.

Al corregirse la anemia ferropénica, la sangre materna captará mayor cantidad de oxígeno, lo que mejorará la hipoxia del miocardio⁹. La frecuencia cardíaca fetal (FCF) alcanzará su valor promedio normal de 135,5 lat/min²⁷ siempre que no exista otra enfermedad que sirva como factor coadyuvante o determinante para agravar el sufrimiento fetal crónico¹⁰⁻¹⁶ que conlleva un embarazo de alto riesgo. La eritropoyetina estimula la proliferación, la maduración y la diferenciación de los precursores en la médula ósea, en forma idéntica a la eritropoyetina humana¹⁷⁻²⁰.

La vida media de la EPO es de 4 h en voluntarios sanos. Después de una dosis subcutánea de rHuEPO se alcanzaron valores séricos pico entre 5 y 24 h; después, la declinación fue lenta. Diferentes investigadores recomiendan el tratamiento concomitante del sacarato férrico con la eritropoyetina^{4,6,22}.

El sulfato ferroso se absorbe en el duodeno, de acuerdo con las necesidades de hierro, y su absorción varía del 10 al 95% según la dosis. La concentración máxima de hierro en el plasma se alcanza después de 2 h. La vida media es de 6 h. El efecto se manifiesta después de 3 a 7 días y se requieren 3 semanas para el beneficio máximo²³. De ahí el interés en estudiar a un grupo de pacientes con 20 a 34 semanas de gestación a quienes se les diagnosticó anemia

microcítica e hipocrómica con hemoglobina de 11 g/dl o menos. Se les practicaron registros de FCF y contractilidad uterina antes y después de la administración de la combinación sacarato férrico-eritropoyetina frente a sulfato ferroso, para determinar el efecto sobre la madre y la FCF, hasta el día 28 después de iniciar el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se diseñó abierto, prospectivo, comparativo y exploratorio. A través de una tabla de distribución al azar se asignó a las pacientes a los diferentes grupos en estudio; el tamaño de la muestra fue de 40 pacientes, divididos en 2 grupos:

1. Grupo eritropoyetina-sacarato férrico: la edad de las pacientes tuvo un rango de 17 a 33 años, con una media \pm desviación estándar (DE) de $23,45 \pm 5,155$ años; la edad de la gestación tuvo un rango de 25 a 36 semanas, con una media \pm DE de $31,215 \pm 3,558$ semanas.

2. Grupo sulfato ferroso: la edad de las pacientes tuvo un rango de 16 a 44 años, con una media \pm DE de $26,80 \pm 8,256$ años. La edad de la gestación tuvo un rango de 20,3 a 34,4 semanas, con una media \pm DE de $29,805 \pm 3,631$ semanas.

Al inicio de los registros primero, segundo y tercero, a la paciente se le tomó una muestra de sangre venosa para determinar los valores de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos. A cada paciente se le controló la presión arterial, el pulso, la temperatura y la frecuencia respiratoria, con intervalos de 15 a 30 min; además, se midió el perímetro abdominal y la altura uterina, y se auscultaron los latidos fetales.

Para los registros de contractilidad uterina y la FCF se utilizó un cardiotocógrafo HP, Modelo M1350, Serie 50 XM; el registro duró 2 h. Después de 60 min a las pacientes se les transfundieron por vía intravenosa con bomba de infusión 100 mg de sacarato férrico en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, y 50 U/kg de peso de eritropoyetina por vía subcutánea.

El sacarato férrico se administró en un lapso de 15 a 30 min. La eritropoyetina recombinante humana por vía subcutánea, durante 1 o 2 min. Los medicamentos se administraron en dosis única^{6,7}, y los registros continuaron una hora más. El segundo registro de estas variables se efectuó 3 días después del tratamiento, con una duración de 2 h. El tercer registro se llevó a cabo 25 días después del segundo, con igual duración. Las pacientes del segundo grupo ingirieron sulfato ferroso, en tabletas de 200 mg (Fe 60,27 mg), una diaria, después de la comida, durante 28 días.

Criterios de inclusión

1. Rango de edad: 16 a 44 años.
2. Embarazadas con diagnóstico de anemia microcítica e hipocrómica; con 11 g/dl de hemoglobina o menos^{4,24}.
3. Edad de la gestación: 30 a 34 semanas.
4. La única enfermedad es la anemia.

Criterios de inclusión para el producto

1. FCF baja, 120-130 lat/min.
2. FCF superior a 150-160 lat/min.
3. Sin amenaza de parto prematuro.
4. Sin diagnóstico de presunción de óbito fetal.
5. Sin otra enfermedad materna que tenga repercusión sobre el producto y la FCF.

Criterios de exclusión

Paciente embarazada con los siguientes antecedentes:

1. Hipersensibilidad al hierro.
2. Hemosiderosis.
3. Anemia no ferropriva.
4. Asma u otro tipo de reacciones alérgicas.
5. Que esté recibiendo tratamiento para la anemia ferropriva.
6. Hipertensión arterial.
7. Enfermedad de la glándula tiroides.
8. Enfermedad vascular isquémica.
9. Convulsiones.
10. Enfermedad sistémica grave.
11. Hemorragia vaginal.
12. Antecedentes de tabaquismo y/o alcoholismo.

Criterios de exclusión para el producto

1. Retardo en el crecimiento fetal¹⁰.

Durante los registros las pacientes permanecieron en decúbito dorsal o lateral. Las pacientes que integraron la muestra semanalmente asistieron a control prenatal. Uno de los investigadores (médico residente) estuvo pendiente cuando la paciente ingresó en el hospital en trabajo de parto. Para el cálculo estadístico se utilizó el análisis de varianza de una vía, con el programa estadístico EpiInfo 6.04, 1996, OMS.

El estado físico de los recién nacidos se valoró de acuerdo con la prueba de Apgar en los minutos 1 y 5. A los recién nacidos se les pesó y determinó la talla. Todos los estudios fueron longitudinales. Los esquemas de registro y control de los días 3 y 28 fueron semejantes a los que se utilizaron en el primer grupo.



Fig. 1. En la mitad izquierda, la FCF presenta ascensos transitorios y en la derecha, oscilaciones rítmicas.

Fig. 2. Antes del fármaco, la media de la frecuencia de los ascensos transitorios fue de 3,5.

RESULTADOS

Se analizaron la FCF basal, las oscilaciones rítmicas, los ascensos transitorios o aceleraciones y los *dips* tipos I y II.

Ascensos transitorios o aceleraciones

El ascenso transitorio se define como un incremento de la FCF basal, con una amplitud de 15 latidos,

una duración de por lo menos 15 s y el papel avanzando a una velocidad de 3 cm/min^{25,26}. A los ascensos transitorios también se les denomina aceleraciones (figs. 1 y 2).

Los siguientes valores se expresan como media.

Grupo sacarato férrico-eritropoyetina. Los valores de la FCF basal fueron: antes de la aplicación del fármaco (columna A), 143,28 lat/min; durante la admi-

TABLA I. Análisis comparativo del efecto de la eritropoyetina-sacarato férrico frente a sulfato ferroso sobre la frecuencia cardíaca fetal basal

| FÁRMACO | APLICACIÓN DEL FÁRMACO | | | TERCER DÍA D MEDIA ± DE | DÍA 2 E MEDIA ± D | PROBABILIDAD | | |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------|----------|----------|
| | ANTES A MEDIA ± DE | DURANTE B MEDIA ± DE | DESPUÉS C MEDIA ± DE | | | P A-B | P A-D | P A-E |
| Eritropoyetina + sacarato férrico | 143,289 ± 9,469 | 141,828 ± 8,952 | 144,124 ± 10,798 | 140,943 ± 11,347 | 140,911 ± 8,932 | 0,035 | 0,0003 | |
| Sulfato ferroso | 141,328 ± 9,525 | | 140,04 ± 10,389 | 139,769 ± 9,948 | 142,873 ± 8,55 | | 0,02 | 0,027 |

Prueba: análisis de varianza. DE: desviación estándar.

Fig. 3. En la FCF basal no hubo incremento con la asociación farmacológica.

nistración (columna B), 144,828 lat/min; después de los fármacos (columna C), 144,124 lat/min; al tercer día (columna D), 140,943 lat/min; al día 28 (columna E), 140,911 lat/min.

Para determinar si las diferencias intragrupo eran o no significativas, se calculó la p: las diferencias fueron significativas para las columnas A-B ($p < 0,035$) y A-D ($p < 0,0003$).

Grupo sulfato ferroso: los valores de la FCF basal fueron: antes de la ingestión del fármaco (columna A), 141,328 lat/min; después de la administración (columna C), 140,040 lat/min; al tercer día (columna D), 139,769 lat/min; al día 28 (columna E), 142,873 lat/min.

Para saber si las diferencias intragrupo eran o no significativas, se calculó la p: las diferencias fueron

significativas para las columnas A-D y A-E ($p < 0,020$ y $p < 0,027$, respectivamente) (tabla I).

Se efectuó un análisis comparativo de la FCF basal entre los grupos eritropoyetina-sacarato férrico y sulfato ferroso. Las diferencias fueron significativas para las columnas A-A, C-C, D-D y E-E ($p < 0,0047$; 0,000012; 0,049; 0,0010, respectivamente) (tabla II; figs. 3 y 4).

Se determinaron los valores de la amplitud de los ascensos transitorios en los 2 grupos en estudio.

Grupo sacarato férrico-eritropoyetina. Los valores fueron: antes de la aplicación del fármaco (columna A), 24,694 latidos; durante la aplicación de los medicamentos (columna B), 25,605 latidos; después de los fármacos (columna C), 24,939 latidos; tercer día (co-

TABLA II. Estudio comparativo del efecto de la eritropoyetina-sacarato férrico frente a sulfato ferroso sobre la frecuencia cardíaca fetal basal

| FÁRMACO | APLICACIÓN DEL FÁRMACO | | TERCER DÍA D MEDIA | DÍA 28 E MEDIA | PROBABILIDAD | | | |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|--------------|------------|----------|----------|
| | ANTES A MEDIA | DESPUÉS C MEDIA | | | P A-A | P C-C | P D-D | P E-E |
| Eritropoyetina + sacarato férrico | 143,289 | 144,124 | 140,943 | 140,911 | > 0,0047 | > 0,000012 | > 0,049 | > 0,001 |
| Sulfato ferroso | 141,328 | 140,04 | 139,769 | 142,873 | | | | |

Prueba: análisis de varianza de una vía.

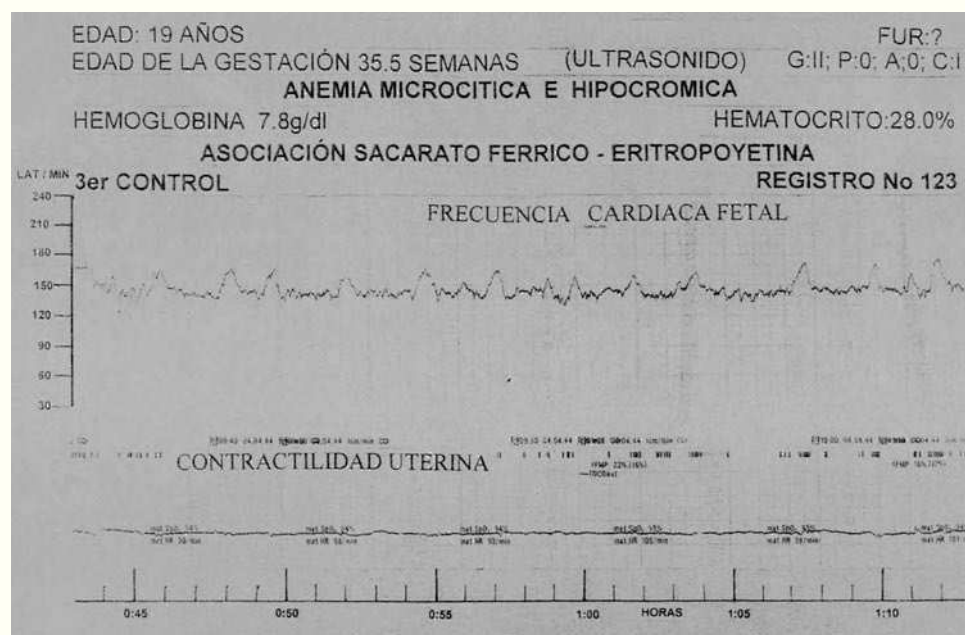


Fig. 4. La FCF se mantuvo estable durante largos periodos.

lumna D), 26,462 latidos; día 28 (columna E), 25,210 latidos.

Sulfato ferroso. Antes de la ingestión del fármaco (columna A), 22,83 latidos; después de la administración del fármaco (columna C), 25,106 latidos; tercer día (columna D), 25,0 latidos; día 28 (columna E), 25,758 latidos.

Se calculó la p, y el análisis indicó que las diferencias de la amplitud de las aceleraciones entre grupos no fueron significativas (figs. 5 y 6).

Se calculó la media de la frecuencia de los ascensos transitorios en los 2 grupos en estudio (la frecuencia es la cantidad de ascensos que se presentaron durante 60 min antes y después de la administración del fármaco).

Grupo sacarato férrico-eritropoyetina. Antes de los fármacos (columna A), 7,11 ascensos; durante la aplicación (columna B), 5,455 ascensos; después de los fármacos (columna C), 3,615 ascensos; tercer día (columna D), 10,625 ascensos; día 28 (columna E), 10,333 ascensos.

Sulfato ferroso: antes de la ingestión del fármaco (columna A), 3,5 ascensos; después del medicamento (columna C), 3 ascensos; tercer día (columna D), 6,235 ascensos; día 28 (columna E), 3,40 ascensos.

El cálculo de p mostró que las diferencias entre grupos fueron significativas para las columnas A-A y D-D ($p < 0,0185$; $p < 0,0402$) (tabla III).

Se calculó la media de la hemoglobina, el hematocrito y los reticulocitos.



Fig. 5. La amplitud de los ascensos transitorios se mantuvo en el rango normal (27).

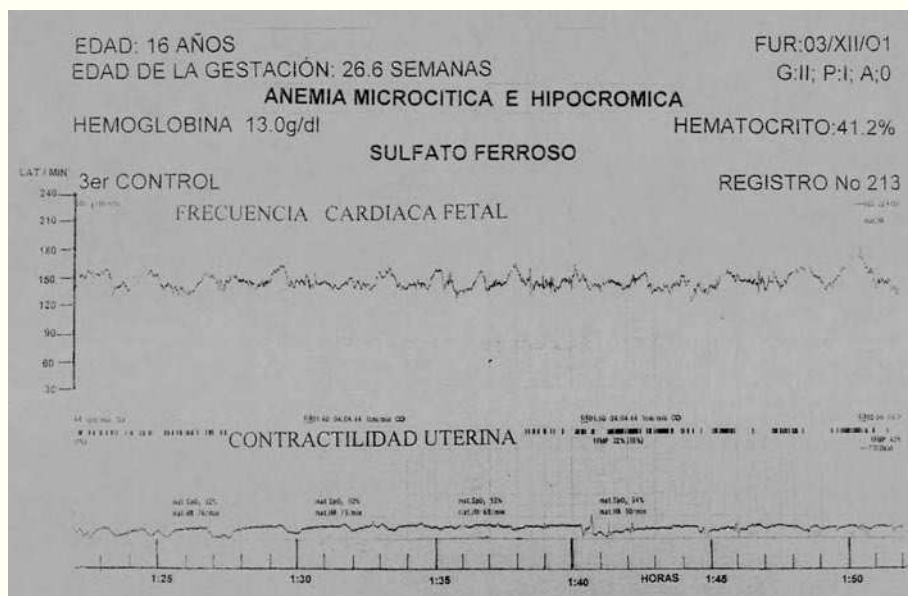


Fig. 6. La amplitud de los ascensos transitorios tuvo una media de 23 latidos.

Hemoglobina:

1. Grupo sacarato férrico-eritropoyetina: los valores de los días 1, 3 y 28 fueron: 8,775, 9,260 y 9,288 g/dl, respectivamente.

2. Grupo sulfato ferroso. Los valores fueron: 9,485, 9,975 y 10,909 g/dl, respectivamente. El incremento de hemoglobina fue mayor en este grupo. El cálculo de la p indicó que las diferencias fueron significativas

($p < 0,0233$, $0,0360$ y $0,0003$, respectivamente), lo que nos permite afirmar que este hecho es real y no obedece al azar (fig. 7).

Hematocrito. Para el primer grupo, los valores medios fueron del 28,21, el 28,94 y el 29,68%. Para el segundo grupo los valores fueron del 29,77, el 30,46 y el 33,45%.

TABLA III. Estudio comparativo de las medias de la frecuencia de los ascensos transitorios entre eritropoyetina-sacarato férrico frente a sulfato ferroso

| FÁRMACO | APLICACIÓN DEL FÁRMACO | | | TERCER DÍA D MEDIA ± DE | DÍA 28 E MEDIA ± DE | PROBABILIDAD | |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------|----------|
| | ANTES A MEDIA ± DE | DURANTE B MEDIA ± DE | DESPUÉS C MEDIA ± DE | | | P A-A | P D-D |
| Eritropoyetina + sacarato férrico | 7,11 ± 2,52 | 5,455 ± 4,39 | 3,615 ± 2,063 | 10,625 ± 6,682 | 10,333 ± 7,997 | < 0,0185 | < 0,0402 |
| Sulfato ferroso | 3,5 ± 3 | 3 ± 1,317 | 6,235 ± 5,093 | 3,4 ± 2,119 | | | |

Prueba: análisis de varianza de una vía. DE: desviación estándar.

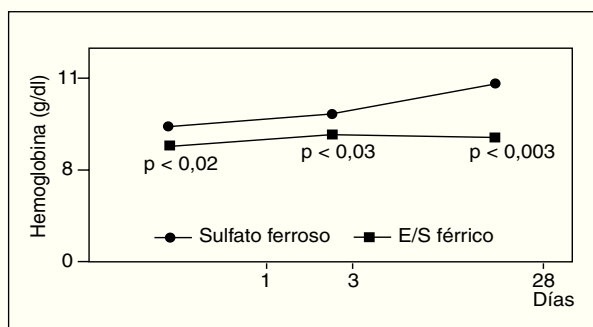


Fig. 7. El incremento en la hemoglobina fue mayor con sulfato ferroso en todas las determinaciones. Las diferencias entre medias fueron significativas.

Reticulocitos. En el grupo sacarato férrico-eritropoyetina se alcanzaron los siguientes valores: primer día, 2,70%; tercer día, 3,33%; día 28, 2,38%. En el grupo de sulfato ferroso los valores se incrementaron paulatinamente: primer día, 2,33%; tercer día, 2,41%; día 28, 2,45%.

En cuanto a la saturación de oxígeno, los valores no sufrieron cambios significativos. Se mantuvieron en el rango normal.

Recién nacidos:

1. Grupo sacarato férrico-eritropoyetina: de las 20 pacientes que integraron este grupo, 15 ingresaron en el hospital para la atención del parto, las otras abandonaron el nosocomio. En 9 pacientes el parto fue eutócico, y 6 se sometieron a operación de cesárea, que en 2 casos se indicó por sufrimiento fetal, en uno fue interactiva, en uno, por deflexión cefálica, en uno, por desproporción cefalopélvica y en otro, por cardiopatía congénita.

El peso de los recién nacidos tuvo un rango de 2,230 a 4,490 kg, con una media ± DE de 3,367 ± 0,629 kg. La talla tuvo un rango de 47 a 54 cm, con una media ± DE de 50,76 ± 2,24 cm.

El vigor de los recién nacidos se valoró de acuerdo con la prueba de Apgar. Los 15 recién nacidos fueron

vigorosos, y durante el primer minuto la puntuación tuvo un rango 7-9 y en el quinto, la puntuación general fue de 9.

2. Grupo sulfato ferroso. De las 20 pacientes que integraron este grupo, 17 ingresaron en el hospital para la atención del parto; el resto fueron atendidas en el hospital. En 7 pacientes el parto fue eutócico y 10 se sometieron a operación de cesárea, que en 4 ocasiones estuvo indicada por desproporción cefalopélvica, en 3 casos fue interactiva y en 3 por oligoamnios grave. El peso de los recién nacidos tuvo un rango de 2,580 a 4,070 kg, con una media ± DE de 3,191 ± 0,396 kg. La talla tuvo un rango de 45 a 53 cm, con una media ± DE de 49,61 ± 2,30 cm. El vigor de los recién nacidos se valoró de acuerdo con la prueba de Apgar. Los 17 recién nacidos fueron vigorosos durante el primer minuto. La puntuación en el primer minuto tuvo un rango de 7-9 y en el quinto la puntuación general fue de 9.

3. Efectos colaterales. Una paciente a la que se administró sacarato férrico por vía intravenosa presentó eritema localizado en el sitio de la punción y dolor leve en el trayecto venoso. La sintomatología fue transitoria y cedió espontáneamente.

DISCUSIÓN

En esta investigación clínica llamó la atención lo siguiente:

1. En la FCF basal no se observó un incremento significativo después del tratamiento, que en los 2 grupos se mantuvo estable.

2. En relación con la amplitud de los ascensos transitorios, el valor fue superior al señalado por otros autores^{25,26}; sin embargo, coincide con los valores normales de la FCF, cuya media ± DE es de 24,81 ± 7,41 latidos²⁷.

3. Hubo incremento paulatino en la hemoglobina, el hematocrito y los reticulocitos, bajo el efecto del sulfato ferroso²⁸⁻³⁰.

4. La respuesta con la asociación farmacológica fue lenta. En este sentido, Breyman et al⁴ consideran que esto obedece a un aporte insuficiente de hierro, cuando la administración se asocia con la eritropoyetina o con factores que inhiben su mecanismo de acción durante el embarazo, como suele ocurrir con las infecciones no diagnosticadas.

La aplicación de una dosis de sacarato férrico-eritropoyetina fue insuficiente para corregir la anemia. Creemos que la dosis debe repetirse previa valoración clínica y evolución de la paciente (fig. 7). La asociación sacarato férrico-eritropoyetina o el sulfato ferroso son eficaces para el tratamiento de la anemia ferropénica, dado que en el 95% de los casos obedece a falta de hierro.

La asociación farmacológica es una alternativa³¹ para aquellas pacientes que rechazan las transfusiones o quienes son resistentes al hierro⁴. Dado que el objetivo de los investigadores en fisiología obstétrica y perinatología es el bienestar del binomio madre-feto, es conveniente recordar que la eritropoyetina endógena³²⁻³⁷ es un valioso indicador del sufrimiento fetal crónico.

Nissenson³⁸ mencionó que debido al incremento en el conocimiento de la biología en la eritropoyetina endógena y sus efectos sobre la fisiología de los eritrocitos, al uso de la forma recombinante de esta hormona se deben agregar: la liberación y el consumo de oxígeno, ya que estos factores estimulan su producción. Vora³⁹ realizó una investigación para determinar el papel de la eritropoyetina en la eritropoyesis fetal y actualizar sus indicaciones en medicina perinatal. La eritropoyetina del cordón umbilical es fetal y refleja la oxigenación tisular. Los valores de eritropoyetina deben correlacionarse con el daño cerebral, lo que facilita el tratamiento de los productos de alto riesgo.

Huch et al⁴⁰ describieron la fisiología de la eritropoyetina materna y fetal durante el embarazo, y concluyeron que la estimulación de la hematopoyesis tiene 2 caminos:

1. La eritropoyetina es el principal regulador en la madre y en el feto.

2. La placenta humana es una barrera para la eritropoyetina endógena y recombinante.

Jasayeri et al⁴¹ determinaron que en el plasma del cordón umbilical los valores de eritropoyetina son elevados en el embarazo prolongado. Las determinaciones se efectuaron en pacientes con edad gestacional de 37 a 43 semanas. Buescher et al⁴² calcularon la concentración de eritropoyetina en líquido amniótico de embarazadas sanas y en embarazadas con sospe-

cha de hipoxia. Los valores elevados de eritropoyetina en el líquido amniótico indican hipoxia fetal crónica.

CONCLUSIONES

1. La FCF basal en los 2 grupos no se incrementó después del tratamiento.

2. La amplitud de los ascensos transitorios coincide con los valores normales de la frecuencia cardíaca fetal: $24,81 \pm 7,41$ latidos.

3. Bajo el efecto del sulfato ferroso hubo un incremento en la hemoglobina, el hematocrito y los reticulocitos.

4. La respuesta con la asociación farmacológica fue lenta, probablemente por un aporte insuficiente de hierro.

5. El efecto del sulfato ferroso fue benéfico para el binomio madre-feto.

RESUMEN

Durante el embarazo, la concentración de hierro en el suero disminuye progresivamente, lo que conlleva a la anemia ferropénica. Para el tratamiento de esta afección se utilizaron la asociación de sacarato férrico con eritropoyetina y el sulfato ferroso.

El tamaño de la muestra fue de 40 pacientes embarazadas con 11 g/dl de hemoglobina o menos, con diagnóstico de anemia microcítica e hipocrómica. A las pacientes se les practicaron registros de la frecuencia cardíaca fetal y contractilidad uterina, para determinar el efecto de los fármacos sobre el binomio madre-feto. El segundo y el tercer registros se efectuaron 3 y 28 días después de la administración de los medicamentos, con una duración de 2 h. Al iniciar los registros, a las pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa para determinar los valores de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos.

La saturación de oxígeno se obtuvo con el oxímetro de pulso del cardiotocógrafo. Se cuantificaron la frecuencia cardíaca fetal basal, la amplitud y la frecuencia de los ascensos transitorios o aceleraciones. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba del análisis de varianza de una vía. Los valores medios de la frecuencia cardíaca fetal antes, durante y después de la aplicación de la asociación, en los días 3 y 28 fueron 143,28, 141,82, 144,12, 140,94 y 140,91, respectivamente.

Para determinar si las diferencias eran o no significativas se calculó la p. La diferencia fue significativa entre las columnas antes y después ($p < 0,035$), y antes y al tercer día ($p < 0,0003$).

Para el grupo de sulfato ferroso, el análisis fue semejante. Las columnas fueron: antes, A, y después, C, en los días 3 y 28: 141,32, 140,04, 139,76, 142,84. Las diferencias fueron significativas entre las columnas antes y después: $p < 0,020$; antes y al tercer día: $p < 0,027$.

Para determinar si las diferencias eran o no significativas entre grupos se calculó el valor de p . Fueron significativas: antes y después, en los días 3 y 28: $p < 0,0047$; $p < 0,000012$; $p < 0,049$; $p < 0,0010$. La amplitud de los ascensos transitorios en ambos grupos tuvo un rango de 22,839 a 26,462 latidos.

Se calculó la media de la frecuencia de los ascensos transitorios: primer grupo: 7,11, 5,455, 3,615, 10,625; 10,333. Segundo grupo: 3,5, 3,00, 6,35, 3,40. Las diferencias entre grupos fueron significativas antes de los fármacos y al tercer día: $p < 0,0185$; $p < 0,0402$.

El valor de la hemoglobina antes de la aplicación de la asociación fue: 8,77 g/dl (primer control); en el segundo fue de 9,26 g/dl, y en el tercero, de 9,28 g/dl. En el grupo que recibió sulfato ferroso, los valores de la media fueron: 9,48, 9,97, y 10,90 g/dl. La diferencia entre medias fue significativa: $p < 0,023$; $p < 0,036$; $p < 0,0003$.

Con la asociación farmacológica el hematocrito alcanzó los valores medios siguientes: el 28,21, el 28,94 y el 29,68%. Con sulfato ferroso, los valores fueron del 29,77, el 30,46 y el 33,45%.

Los reticulocitos en el primer grupo alcanzaron los valores promedio siguientes: el 2,70, el 3,33 y el 2,38%. Con el grupo de sulfato ferroso se incrementaron paulatinamente: el 2,33, el 2,41 y el 2,45%.

El estado físico (vigor) de los recién nacidos se valoró con la prueba de Apgar. En el primer grupo, en el primer minuto la puntuación tuvo un rango de 7 a 9. En el quinto minuto el valor general de la puntuación fue de 9. Con sacarato férrico, en el primer minuto la puntuación tuvo un rango de 7 a 9, y en el quinto minuto el valor general de la puntuación fue de 9.

Una paciente a la que se administró sacarato férrico por vía intravenosa en el sitio de la punción presentó eritema localizado y dolor leve en el trayecto venoso. La sintomatología fue transitoria y cedió espontáneamente. El efecto del sulfato ferroso fue benéfico para el binomio madre-feto.

AGRADECIMIENTO

A la Compañía Hewlett-Packard, por el cardiotocógrafo, modelo 1350; serie 50 XM, ante e intraparto que nos facilitó. A CILAG de México, S.A., de CV, por el producto Eprex (eritropoyetina recombinante

humana). A Altana Pharma, por el medicamento Venoferrum (sacarato férrico). A Valdecasas, por el fármaco Valdefer (sulfato ferroso). A los Dres. Vicente García-Olivera, Héctor Fuentes Martínez, Gabriel Gallo Olivera, Enrique Fajardo Castellanos, Óscar Martínez López y Daniel Ramírez Moreno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenstein Ster E. Diccionario de especialidades farmacéuticas; Venoferrum. 41.ª ed. México, PLM, 1995; p. 1755-6.
2. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wick DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia. North American Clinical Trial. Am J Dis 2001;37:300-7.
3. Al-Momen AK, Al-Meshari A, Al-Nuaim L, Sadique A, Abotalib Z, Khashoggi T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69:121-4.
4. Breymann C, Major A, Richter C, Huch R, Huch A. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study. J Perinatal Med 1996;23:89-98.
5. Hoigne R, Breymann C, Kunzi Up F. Parenteral iron therapy: problems and possible solutions. Schweiz Med Wochenschr 1998;128:528-35.
6. Breymann C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety on intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001;184:662-7.
7. Dolzano C, Falcone M, Gaudiano L, Bortinetti G, Dermachi A, Paoletti R. Human recombinant erythropoietin in the treatment of anemia in obstetric-gynecology patients. Evaluation of such treatment as an alternative to blood transfusion. Minerva Ginecol 1996;48:116-8.
8. Carreti N, Bromita GA, Pizzichini M, Paternoster D, Crella P. Relation between erythropoietin vitamin B12 in normal and anemic pregnant womens. Ginecol Obstet Invest 1995; 39:83.
9. Caldeyro-Barcia R, Bieniarz J, Poseiro JJ, Mendez Bauer C. Pose CV, Beauquis A, et al. Significado de los cambios registrados en la frecuencia cardiaca fetal durante el parto. V Congreso Médico de Uruguay, 1962; Vol. IV; p. 1741-76.
10. Bieniarz J, De los Santos J, Romero Salinas G. Sufrimiento fetal crónico sin alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal. Actas Ginecotológicas Montevideo 1965;19:379-400.
11. Romero Salinas G. Fisiopatología del sufrimiento fetal crónico. Hospital de Ginecoobstetricia n.º 3. México: Centro Médico La Raza, IMSS, 1974; p. 424-8.
12. Aladjem S, Fera A. Fetal heart rate responses to maternal movements. Br J Obstet Gynecol 1997;84:487.
13. Schiffrin BS. Rutine fetal heart rate monitoring during the antepartum period. Actas World Symposium of Perinatal Medicine, 1988.
14. Richard E. Non stressed fetal heart rate monitoring in the antepartum period. Am J Obstet Gynecol 1976;126:699.
15. Kubli F. Die antepartale fetale herz frequenz ii behalten von grund frequenz, fluctuation unt dezelerationen be antepartalem. Fruchtod Z Geburtshilfe Perinatol 1972;1976:309.
16. Romero-Salinas G, Oropeza G, Castillo C, Torres M, Hernández-Garduño A, Axtle R. Prueba de tolerancia del feto a

- las contracciones uterinas en pacientes con diagnóstico de preeclampsia. *Clin Invest Gin Obst* 2002;29:48-55.
17. De Michel A, Villacis E, Gurzy de la Mora P, Rubio-Álvarez V. Observaciones sobre los valores hemodinámicos y respiratorios obtenidos en sujetos normales. *Arch Inst Cardiol Mex* 1960;30:507-20.
 18. Guyton AC, Hall. Fisiología y fisiopatología. 6.ª ed. México: McGraw-Hill, 1987; p. 276-77.
 19. Philipe. Fisiología humana (12). Funciones endocrinas del riñón. 3.ª ed. México: Salvat, 580-1.
 20. Goodman Gilman A, Goodman SL, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Cap. XIV. Drogas que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos. Drogas efectivas en la deficiencia de hierro y otras anemias hipocrómicas. 6.ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1981; p. 1284-300.
 21. Romero-Salinas G, Castillo Henkel C, Amezcua Neri E, Torres Cosme M. El hierro dextran y su efecto sobre el binomio madre-feto. *Arch Ginecol Obstet* 1999;37:75-85.
 22. Scaol T, Hediger M, Fisher R, Shearer J. Anemia and iron deficiency increased risk of preterm delivery in prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:985-8.
 23. Rosenstein Ster E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Valdefer. 41.ª ed. México: PLM, 1995; p. 1742.
 24. Martínez H, González Cossio T, Flores M, Rivera-Domarco J, Lezana MA, Sepúlveda Amor J. Anemia en mujeres en edad reproductiva. Resultado de una encuesta probabilística nacional. *Salud Pública México* 1995;37:108-19.
 25. Devoe L, Bohem F, Paul R, Frigoletto F, Penso Robert C, Golden Berg W. Clinical experience with the Hewlett-Packard m 1350 fetal monitor. Correlation of doppler detected fetal body movements with fetal heart rate parameters and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:650-5.
 26. Devoe L. Hewlett-Packard Antepartum FHR Assessment. Regla para el análisis de los ascensos transitorios. Augusta, 1995.
 27. Velazquillo Hernández A. Los valores normales de la frecuencia cardíaca fetal. Tesis para obtener el Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. México: UNAM, 2002.
 28. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana para la atención de la mujer durante el embarazo, parto, puerperio y del recién nacido. 5.2. Atención del embarazo. México D.F.: Diario Oficial de la Federación, 1995.
 29. US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy. Policy statement. *JAMA* 1993;270:2846-54.
 30. Murphy J, O'Riordan J, Newcombe R, Coles E, Pearson J. Relation hemoglobin levels in first and second trimestrial to outcome pregnancy. *Lancet* 1986;1:992-5.
 31. Harris SA, Payne G Jr, Putman JM. Erythropoietin deficient anemia without renal diseases during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;87:812-4.
 32. Zanjani ED, Poster J, Burlington H, Mann LI, Wasserman LR. Liver as primary site of erythropoietin formation in the fetus. *Lab Clin Med* 1997; 89:640-4.
 33. Bauer C. Physiologic determinants of erythropoietin production. *Semin Hematol* 1991;28:9.
 34. Naeim F. Pathology of bone marrow; hypochromic anemias-iron deficiency anemia. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; p. 405-7.
 35. Gallagher PG. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1993;20:169-91.
 36. Meyer MP, Meyer JH, Commefort A, Hann FM, Sive AA, Moller G, et al. Recombinant human epo in the treatment of the anemia prematurity. *Pediatrics* 1994;93:918-23.
 37. Wandstrat TL, Kaplan B. Use of erythropoietin in premature neonates: controversies and the future. *Ann Pharmacother* 1995;29:166-73.
 38. Nissenson AR. Erythropoietin overview. *Blood Purif* 1994;12:6-13.
 39. Vora M, Guslin A. Erythropoietin obstetrics. *Obstet Gynecol Surv* 1988;53:500-8.
 40. Huch R, Huch A. Erythropoietin in obstetrics. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:1021-40.
 41. Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Elevated umbilical cord plasm erythropoietin in prolonged pregnancies. *Ostet Gynecol* 1998;92:61-3.
 42. Buescher U, Hertwing K, Wolf C, Dudenhausen JW. Erythropoietin in amniotic fluid is marker of chronic fetal hypoxia. *J Gynecol Obstet* 1990;60:257-63.