



UNIVERSIDAD DE MALAGA
DEPARTAMENTOS DE ESPECIALIDADES
QUIRÚRGICAS, BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA MOLECULAR
E INMUNOLOGÍA
Y FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

MANEJO DE LA ANEMIA EN EL PUERPERIO
TRAS CESÁREA

Raquel Patricia Duarte Estrada

Málaga, Enero de 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Raquel Patricia Duarte Estrada

 <http://orcid.org/0000-0002-7009-4837>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



D. Manuel Muñoz Gómez, Profesor Titular del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología, y D. José Pavía Molina, Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

INFORMAN:

Que **Doña Raquel Patricia Duarte Estrada**, ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada:

"MANEJO DE LA ANEMIA EN EL PUERPERIO TRAS CESÁREA", la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que suscriben revisado su Tesis y estando conformes para que sea juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmamos el presente informe en Málaga a 12 de enero de 2017.

Fdo. M. Muñoz

Fdo. J. Pavía

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, Manolo y Pepe. A Pepe no solo por animarme y ayudarme en la andadura de realizar la tesis, sino por despertar en mí la curiosidad de la investigación y mostrarme que ir a clase no es ir a escuchar la lección o aprender de memoria una lista de fármacos; ir a clase contigo era descubrir con ilusión el reto del día, sin importar lo disparatado de nuestra opinión u ocurrencia, pues al final de clase entre nuestras divagaciones y tus orientaciones acabábamos comprendiendo, y por tanto aprendiendo, el contenido del día, muchas gracias por “obligarme” a iniciar el resto de mi formación tras la licenciatura. Manolo, un genio, con tantas ideas en la cabeza que cuesta seguirte, me encanta ver como conviertes una servilleta en un artículo de investigación, cómo haces “magia” y ves una hipótesis o conclusión donde yo sólo veía un fracaso; jamás te agradeceré lo suficiente lo que me has ayudado en la elaboración de la tesis.

En segundo lugar, a mis compañeros del hospital, especialmente a Aurelia y Mimi, que me ayudaron con el trabajo de campo, en la recogida de datos, como si fuera para ellas, os quiero mucho y lo sabéis.

A mi pareja y a mis padres, por aguantarme día a día, por ayudarme en todo lo que estaba en su mano y por animarme a seguir creciendo profesionalmente. Mamá y Papá, soy quien soy gracias a vosotros, sois mi ejemplo a seguir y el pilar en el que sé que siempre hallaré un apoyo.

ACRÓNIMOS

- AC: Control Activo
- ADE: Efecto Adverso del Medicamento
- APP: Anemia Post-Parto
- CGRT: Tabla de Aleatorización Generada por Ordenador
- DE: Desviación Estándar
- DMT 1: Enzima Transportadora de Metales Divalentes
- DTH: Dosis Total de Hierro
- EPO: Eritropoyetina
- ESA: Agente Estimulador de la Eritropoiesis
- FA: Ascorbato Ferroso
- FeIV: Hierro Intravenoso
- FF: Fumarato Ferroso
- FMC: Carboxymaltosa Férrica
- FS: Sulfato Ferroso
- Hb: Hemoglobina
- HMI: Hospital Materno Infantil.
- HPP: Hemorragia Post-Parto
- ID: Deficiencia de Hierro
- IDA: Anemia Ferropénica
- IM: Intramuscular
- INFEC: Infecciones
- IPM: Hierro Polimaltosa
- IS: Hierro Sacarosa
- ISo: Hierro Sorbitol
- IV: Intravenoso
- LMWID: Hierro Dextrano de Bajo Peso Molecular

- M: Media
- MC: Multicéntrico
- MCH: Hemoglobina Corpuscular Media
- MCV: Volumen Corpuscular Medio
- N: Incidencia
- ND: Sin Determinar
- OBS: Estudio Observacional
- OL: Estudio No Enmascarado
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PC: Contra el Placebo
- PCV: Volumen Plasmático
- PG: Grupos Paralelos
- RCT: Estudio Controlado Randomizado
- RETRO: Estudio Retrospectivo
- RHuEPO: Eritropoyetina Recombinada
- SAS: Servicio Andaluz de Salud
- SC: Centro Único
- SF: Ferritina Séricas
- SOC: Sobres Opacos Cerrados
- SOE: Sobre de Envoltura Sellada
- TID: Deficiencia de Hierro Total / Dosis total de hierro (sólo en tablas 1.1 y 1.2)
- TR: Servicio de Telefónica
- Δ Hb: Incremento de Hemoglobina
- Δ SF: Incremento de Ferritina

CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1.ANEMIA GESTACIONAL	3
1.2.ANEMIA POST-PARTO	5
1.3.PROFILAXIS ANEMIA POST-PARTO	8
1.4.TRATAMIENTO ANEMIA POST-PARTO: SITUACIÓN ACTUAL.	10
1.4.1.Tratamiento con suplementos de hierro oral	10
1.4.2.Tratamiento con hierro parenteral	12
1.4.3.Tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis	15
1.4.4.Transfusión.....	16
1.5. BIBLIOGRAFÍA	33
2. PREVALENCIA, CONSECUENCIAS Y FACTORES DE RIESGO DE ANEMIA POST-PARTO EN NUESTRO MEDIO	41
2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	42
2.2. MATERIAL Y MÉTODOS	44
2.2.1. Pacientes	44
2.2.2. Datos demográficos, clínicos y analíticos	44
2.2.3. Definición de anemia post-parto	46
2.2.4. Estimación del sangrado perioperatorio	46
2.3.5. Análisis Estadístico	46
2.3. RESULTADOS	48
2.3.1. Pacientes	48
2.3.3. Repercusiones clínicas de la anemia post parto	51
2.3.4. Factores asociados al desarrollo de anemia post-parto	51
A. Análisis bivariante	51
B. Análisis multivariante	52
2.3.5. Anemia pre-Cesárea: prevalencia, consecuencias y factores asociados..	56
2.3.6. Sangrado perioperatorio excesivo: incidencia, consecuencias y factores asociados	60
2.4. DISCUSIÓN	64
2.5. BIBLIOGRAFÍA	68

3. EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO Y EFICACIA DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POST-PARTO CON HIERRO ORAL TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	70
3.1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	71
3.2 MATERIAL Y MÉTODOS.....	72
3.2.1 Pacientes.	72
3.2.2 Datos demográficos y analíticos	73
3.2.3. Definición de anemia post-parto	75
3.2.4. Estimación del sangrado perioperatorio	75
3.2.5 Determinaciones analíticas.....	75
3.2.6 Análisis Estadístico	76
3.3 RESULTADOS.....	77
3.3.1. Pacientes	77
3.3.2. Prevalencia y factores asociados a la anemia post-Cesárea	78
3.3.3. Resultados de las pacientes incluidas en el protocolo de seguimiento del tratamiento con hierro oral.	82
3.4 DISCUSIÓN	85
3.5. BIBLIOGRAFÍA	90
4. EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO Y EFICACIA DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POST-PARTO CON HIERRO INTRAVENOSO DURANTE LAS ESTANCIA HOSPITALARIA.	91
4.1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	92
4.2 MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
4.2.1. Pacientes	93
4.2.3. Definición de anemia post-parto	94
4.2.4. Estimación del sangrado perioperatorio	94
4.2.5 Determinaciones analíticas.....	95
4.2.6 Tratamiento con hierro intravenoso	95
4.2.7 Análisis Estadístico	96
4.3 RESULTADOS.....	97
4.3.1. Pacientes	97
4.3.3. Resultados de las pacientes incluidas en el protocolo de seguimiento del tratamiento con hierro intravenoso	101
4.4 DISCUSIÓN	104
4.5. BIBLIOGRAFÍA	107

5 . CONCLUSIONES.....	109
6.ANEXOS.....	112
ANEXO 1. Hoja informativa para participantes del estudio: Anemia tras Cesárea en tratamiento con hierro.....	113
ANEXO 2. Consentimiento Informado para el Paciente	115
ANEXO 3. Ficha datos de cada paciente.....	117

1. INTRODUCCIÓN

La anemia se define como un trastorno en el que el número de eritrocitos (y por tanto su capacidad para transportar oxígeno a la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Para su diagnóstico, entre otros parámetros, se utilizan los valores de hemoglobina (Hb); según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la anemia se define como valores de Hb menores de 12 g/dl en mujeres y de 13 g/dl en hombres (1).

Ante una anemia de instauración crónica, se ponen en marcha mecanismos de adaptación para compensar la funcionalidad perdida. Pero si la instauración de la anemia es aguda, la adaptación no será posible y los síntomas aparecerán de forma más intensa.

Las causas de anemia son múltiples: pérdida hemática, déficit nutricional (hierro, vitamina B12, vitamina A), inflamación aguda o crónica, parasitosis, patología en la síntesis de hemoglobina, destrucción de hematíes (hemólisis) o alteración en la producción de eritrocitos (1).

La anemia en el post-parto (APP) es una situación especial, y como tal tiene unos valores de corte de Hb diferentes. De forma ideal, los valores de Hb definitorios de APP deberían basarse en estudios realizados en mujeres sanas con una gestación única de curso normal y un parto sin pérdida hemática excesiva (menor de 250 ml en partos vaginales); pero de forma general se define la APP como una concentración de Hb <10 g/dl a las 24-48h del parto, Hb <11 g/dl a la semana del parto y Hb <12 g/dl a las 8 semanas del parto (1-4). Esta cifra se corresponde con una disminución de Hb de dos desviaciones estándar de la media esperada.

El embarazo y el post-parto, a pesar de ser situaciones fisiológicas en principio, precisan de una adaptación que llevará a la gestante a una situación límite que en ocasiones puede derivar en una patología. Una de esas grandes adaptaciones es la que se refiere al volumen plasmático; durante el embarazo el volumen plasmático aumenta un 40-50% con respecto al de una mujer no gestante, con el objetivo de cubrir las necesidades del crecimiento fetal y uterino, así como la pérdida hemática durante el parto. También aumentan los niveles de eritropoyetina (EPO) para compensar ese incremento plasmático, acelerando la eritropoyesis, pero aun así, el resultado global es de hemodilución, por lo que los valores de corte de anemia descienden durante la gestación de forma fisiológica (5-6).

En los países occidentales, las causas más frecuentes de APP son el sangrado periparto y la anemia ferropénica gestacional (3).

1.1. ANEMIA GESTACIONAL

La anemia durante la gestación se relaciona con un aumento de la mortalidad y la morbilidad tanto materna como del Recién Nacido, incluso a largo plazo (6).

La corrección del punto de corte de hemoglobina para definir la anemia en gestantes es de 11 g/dl, teniendo en cuenta la hemodilución y factores proinflamatorios durante la gestación. Ante el diagnóstico de anemia gestacional, la causa más prevalente es la ferropenia; la anemia ferropénica mostrará una disminución en el número de glóbulos rojos, microcitosis e hipocromía. Existen otras posibles causas por las que una gestante puede presentar anemia, como es el caso de ciertas patologías infecciosas (malaria), anemia macrocítica por déficit de folatos o B₁₂ o síndromes heredados como la talasemia; si se sospecha alguna de estas causas, antes de iniciar tratamiento se debe

realizar un estudio hematológico de la paciente y adaptar el mismo a la causa o causas combinadas de la anemia.

El aporte diario recomendado de hierro mediante la dieta en la población adulta es de 8 mg, pero la pérdida total de hierro durante el embarazo y la lactancia es de aproximadamente 1000 mg (7), por lo que la recomendación es de 27 mg de hierro diarios durante la gestación, y de 10 mg diarios de hierro durante la lactancia (8).

Al inicio de la gestación, numerosas mujeres ya padecen una anemia ferropénica previa o tienen reservas de hierro disminuidas a consecuencia de pérdidas sanguíneas, dieta baja en hierro, bajo estatus socioeconómico o patología gástrica que disminuye la absorción de hierro.

A pesar de los esfuerzos por suplementar el exceso de requerimientos de hierro durante la gestación, y de los mecanismos de adaptación que se suceden: disminución de las pérdidas hemáticas habituales al no deprivar por ausencia de la menstruación, la movilización de depósitos de hierro y el aumento de la absorción intestinal (9); la mayoría de las gestantes llegan al momento del parto con niveles de Hb menores de los deseados.

La concentración de Hb por sí sola no es un marcador de insuficiencia de hierro, es útil sólo para evaluar una anemia ya establecida; conociendo qué mujeres están en deficiencia de hierro, podremos evitar la instauración de la anemia tomando las medidas pertinentes, además de evitar la sintomatología generada por la ferropenia *per sé*. Es posible calcular el estado del hierro a través de los niveles de ferritina. Valores de ferritina menores de 30µg/L indican bajos niveles de hierro, <15µg/L se relacionan con

un agotamiento en las reservas de hierro y niveles de ferritina y $<12\mu\text{g/L}$ se asocian con anemia ferropénica (5). En cuanto a los niveles de transferrina, una saturación $<15\%$ se considera insuficiente para abastecer de hierro a los eritrocitos y tejidos.

Los resultados del “WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health” apuntan a la anemia como causa indirecta más común de resultados obstétricos adversos, incluyendo la mortalidad materna (10).

Las consecuencias obstétricas y perinatales más importantes de la anemia son el bajo peso fetal, el parto prematuro y el aumento de la mortalidad perinatal (11). Por este motivo, la anemia gestacional debe ser tratada y controlada, en la mayor parte de los casos con suplementos orales de hierro; además al evitar que una mujer padezca anemia en el momento del parto, incluso en el caso de finalizar en un parto con sangrado leve, la situación materna respecto a valores de Hb va a empeorar.

Desgraciadamente, incluso en países desarrollados como el nuestro, el manejo, tratamiento y preocupación por la anemia gestacional son insuficientes (12).

1.2. ANEMIA POST-PARTO

La prevalencia de la anemia post-parto (APP) en mujeres europeas a las 48h tras el parto es del 50%, una semana tras un parto eutócico disminuye hasta el 24%, porcentaje que desciende al 14% en mujeres suplementadas con hierro (13).

Los factores de riesgo para APP son múltiples, según un estudio realizado sobre el 90% de los partos ocurridos en Alemania entre 1993 y 2008 (14). El sangrado durante el parto es el factor de riesgo más importante, acompañado de otros factores de riesgo como la existencia de placenta previa, anemia gestacional, partos múltiples, etnia africana, o

sangrado antenatal. En un estudio más reciente se han identificado 4 factores independientes asociados con APP (15): anemia en el tercer trimestre de la gestación, procedencia del sureste asiático, episiotomía y hemorragia post-parto severa; pudiendo clasificar el riesgo de APP en leve, medio y alto.

En obstetricia se considera sangrado normal durante el parto aquel que se encuentra entre 200-300ml, hemorragia post-parto se define a partir de 500ml de pérdida sanguínea y hemorragia post-parto severa ante pérdidas de 1L o más (16-17); aunque la realidad es que en la mayoría de los partos el sangrado está subestimado (18). En el caso del parto por cesárea, como factor añadido a la pérdida hemática en la instauración de APP, debemos considerar el ambiente proinflamatorio secundario a la cirugía (19).

La ferropenia en el post-parto, *per sé*, puede contribuir a la morbilidad materna a través de efectos en la función inmunitaria, pues el déficit de hierro no solo influye en una eritropoyesis inefectiva sino también en una merma de todos los compuestos involucrados con el hierro y su metabolismo, como citocromos, mioglobina, peroxidasas y catalasas (20), aumentando la susceptibilidad a infecciones y disminuyendo la capacidad de trabajo. Incluso la capacidad cognitiva del hijo se relaciona con la Hb materna, disminuyendo la misma a medida que disminuye la Hb de la madre (21). Otro de los problemas que se derivan de la anemia es el aumento de la actividad de la enzima transportadora de metales divalentes (DMT 1), que es una adaptación para aumentar la absorción de hierro, pero también aumenta la absorción de otros metales tóxicos como plomo y cadmio (9)

La anemia, así como en ocasiones la deficiencia de hierro sin anemia, se manifiesta clínicamente con cansancio, debilidad muscular generalizada, cefalea, acufenos,

alteraciones del sueño y la memoria, irritabilidad, taquicardia, palidez muco-cutánea, capacidad intelectual y de trabajo disminuidas, aumento del riesgo de infección (especialmente en el tracto genitourinario), dificultad en la lactancia, etc. (3). Todos estos síntomas hacen que la recuperación tras el parto sea más lenta, y que se vean mermadas las capacidades para adaptarse a la nueva situación en la que aparece un Recién Nacido al que atender.

La APP puede incrementar los costes sanitarios y el uso de sus recursos (22). Desde el punto de vista del tratamiento para su recuperación, habría un incremento en el gasto farmacéutico con el tratamiento con suplementos orales, administración de hierro endovenoso (que además del coste del fármaco precisa de hospitalización durante su administración) o transfusión sanguínea en casos más graves (con el gasto y las posibles complicaciones que pueden derivar de ella). Además de que el tiempo de hospitalización puede verse aumentado, aparece un incremento de complicaciones de la herida quirúrgica, infecciones urinarias, incapacidad de mantener lactancia materna exclusiva, etc. Todos estos gastos socio-económicos podrían reducirse reduciendo la prevalencia de APP.

Ante un déficit nutricional que puede provocar tantas alteraciones, tanto en el periodo gestacional como en el post-parto, y tanto en la madre como en el Recién Nacido, es preciso tener mecanismos de detección y manejo especiales en estos momentos de la vida de la mujer.

1.3. PROFILAXIS ANEMIA POST-PARTO

Asegurar un buen estado de los depósitos férricos durante la gestación sería el primer objetivo en la profilaxis de la APP.

El primer acercamiento, que se debe llevar a cabo con todas las pacientes en riesgo de anemia independientemente de los niveles de Hb es la recomendación de una dieta rica en hierro y proteínas que sea a la vez realista, digestiva, balanceada y asequible (6), así como evitar aquellos alimentos que inhiban la absorción del hierro, como el té o el café.

En todos los estudios que lo comparan, aquellas gestantes que toman suplementos de hierro oral tienen mejor estado férrico y menos frecuencia en la aparición de anemia tanto gestacional como post-parto, comparadas con aquellas mujeres que tomaban placebo (23-24).

Tanto las guías nacionales (25) como internacionales (26), concluyen que durante el embarazo debe realizarse un despistaje de anemia. La recomendación global es que todas las embarazadas deben realizar un hemograma en su primera visita y otro a las 28 semanas, con idea de detectar aquellas con anemia gestacional; no se recomienda la determinación de ferritina de rutina, pero sí en los casos de duda diagnóstica o de riesgo de deficiencia de hierro (ID) (partos múltiples, antecedentes de anemia, periodo intergenésico menor de un año, gestantes adolescentes, testigos de Jehová, vegetarianas, etc. Si la ferritina es menor de 30 ng/ml, se deberá recomendar la administración de suplementos de 65mg de hierro elemental diario, y comprobar los resultados analíticos en 8 semanas.

Una vez realizado el diagnóstico de anemia, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible. En casos de anemia severa ($Hb < 7$ g/dl) y/o asociada a clínica significativa o gestación avanzada (>34 semanas), la dosis inicial debe ser de 200 mg de hierro elemental diario. Para confirmar la respuesta al tratamiento con suplementos de hierro oral se debe realizar una analítica a las 2 semanas del tratamiento. El resto de controles dependerán del grado de anemia y el momento gestacional. Una vez la Hb esté en rango normal, se deberá continuar el tratamiento al menos hasta las 6 semanas post-parto y como máximo 3 meses tras el mismo, con el objetivo de completar los depósitos de hierro (2).

El hierro parenteral está indicado ante casos de no cumplimiento del tratamiento, intolerancia, o malabsorción de hierro oral (17). La dosis de hierro a administrar debe calcularse en base al peso materno pre-gestacional con un objetivo de Hb de 11 g/dl, que es valor límite por debajo del cual se considera anemia gestacional.

Además de la profilaxis y tratamiento de la anemia gestacional, la disminución de sangrado periparto es clave en la reducción de APP, ya que es el mayor factor de riesgo aparición de la misma.

Existen múltiples factores predisponentes al aumento del sangrado periparto: médicos (tratamiento durante la gestación con heparina, patología que favorece el sangrado, etc.), y gineco-obstétricos (placenta previa, atonía uterina, desgarro perineal, etc.) (3).

La atonía uterina es la etiología más frecuente de hemorragia post-parto (HPP). Los factores de riesgo para que aparezca atonía uterina son también múltiples: una segunda fase del parto prolongada, realización de un parto instrumental, sobredistensión uterina

(gestaciones múltiples, macrosomas, polihidramnios o miomas), medicación (utilización de nifedipino, sulfato de magnesio, ritodrina, etc.), alteraciones de la placentación o retención de membranas (16).

Es por tanto imprescindible realizar una buena evaluación obstétrica para detectar posibles factores de riesgo y realizar el tratamiento pertinente para reducir la frecuencia de complicaciones tanto esperables como inesperadas durante el parto.

Las recomendaciones para evitar la HPP variarán dependiendo del ámbito y los recursos económicos y profesionales de que se disponga (27). El manejo activo de la tercera fase del parto reduce la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusiones. Este manejo activo consiste en la administración de uterotónicos, preferiblemente oxitocina (como alternativa están la ergometrina, carbetocina o el misoprostol) un minuto tras el nacimiento del Recién Nacido; la utilización de la tracción controlada del cordón y el masaje uterino (28), entre otros.

Aun siguiendo todas las recomendaciones, habrá mujeres que sufran HPP y por tanto tendrán mayor riesgo de presentar APP. En estos casos en que la profilaxis falla, el tratamiento de la anemia debe ser instaurado.

1.4. TRATAMIENTO ANEMIA POST-PARTO: SITUACIÓN ACTUAL.

1.4.1. Tratamiento con suplementos de hierro oral

El hierro oral es la primera opción terapéutica, especialmente en casos leves de anemia. Las dosis empleadas dependen de la gravedad de la anemia, siendo la recomendación de 100-200mg de hierro elemental diario durante 3 meses al menos (2).

La paciente debe ser informada sobre la interacción de los alimentos y la absorción de

los suplementos de hierro oral para aumentar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios del mismo.

Existen múltiples preparados y combinados diferentes. Los más usados son el sulfato ferroso, el ferromanitol ovoalbúmina y el hierro III proteínsuccinilato de hierro.

Las reacciones adversas al hierro son, sobretodo, gastrointestinales; intolerancia gástrica, náuseas, vómitos, calambres abdominales, etc. Estos efectos son propios del sulfato ferroso, y son menores con otros compuestos, a expensas de menor biodisponibilidad y absorción del hierro. Con el uso de hierro oral también pueden aparecer diarrea y/o estreñimiento. Además, los comprimidos de hierro inducen a la aparición de una alta concentración de radicales libres en la superficie intestinal, provocando un daño oxidativo al DNA, lípidos y proteínas.

Aunque el tratamiento con hierro oral es ampliamente usado a nivel mundial, su efectividad está comprometida por varias causas: la no absorción, baja adherencia al tratamiento, efectos adversos (hasta en el 56% de los pacientes) y abandono del tratamiento (hasta un 20%) bien por los efectos adversos o por olvidos (8). Por otro lado, la poca relevancia que se le da a la reposición de hierro en el post-parto por una parte de los profesionales, que se analizó en un estudio multicéntrico (29), en el que se observó que, dependiendo del centro, las pacientes con APP que eran dadas de alta con terapia férrica variaban entre el 16 y el 86%.

Estos hallazgos hacen ver que es preciso reforzar en los profesionales y en los pacientes la importancia de un buen tratamiento con hierro para evitar las complicaciones de la anemia post-parto.

1.4.2. Tratamiento con hierro parenteral

Aunque existen formulaciones de hierro para administración intramuscular, no se aconseja el uso de esta vía. Por tanto, en este apartado nos referiremos únicamente al uso de hierro por vía intravenosa (FeIV). El punto clave de esta vía de administración es la rapidez en la respuesta hematológica y en la repleción de las reservas de hierro (5). Por otro lado, es una administración parenteral, algo más agresiva que la oral.

Existen determinadas situaciones clínicas en las que se prefiere el FeIV al oral: en casos de malabsorción gastrointestinal conocida; no respuesta al tratamiento con suplementos orales; necesidad de altas dosis de hierro (no asumibles por el hierro oral sin grandes efectos adversos); necesidad de rapidez en la suplementación; pacientes en los que se precisa una transfusión, pero ésta está contraindicada por otros factores o el paciente la rechaza; o en casos de pérdida sanguínea crónica. La concentración de Hb por sí sola no es suficiente para instaurar un tratamiento con FeIV.

La Dosis Total de Hierro (DTH) para cubrir la deficiencia total de hierro deberá ser calculada según la fórmula de Ganzoni, teniendo como Hb objetivo de al menos 12 g/dl:

$$\text{DTH (mg)} = (\text{Hb}_{\text{objetivo}} - \text{Hb}_{\text{actual}}) (\text{g/dl}) \times \text{Peso (kg)} \times 2,4 + 500 (\text{depósitos})$$

El FeIV tiene algunas complicaciones asociadas, aunque poco frecuentes (e.g., reacciones por hierro libre) o excepcionales (e.g., reacción anafiláctica con complicación cardiorrespiratoria grave). El informe realizado por la Agencia Europea del Medicamento, afirma que los beneficios del hierro intravenoso son mayores que los riesgos, siempre y cuando las medidas adecuadas sean tomadas para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas (30). Para establecer cuáles son estas medidas, se ha publicado

recientemente una guía de recomendaciones (31). La agencia española del medicamento publicó una nota informativa al respecto (32), en la que se detallan las recomendaciones especiales que deben tenerse en su administración:

- ✓ Los preparados de hierro de administración intravenosa, solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- ✓ No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.
- ✓ Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.
- ✓ Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.
- ✓ Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.

Los estudios publicados que comparan el hierro oral con el FeIV en mujeres con APP (33-47), muestran un incremento de la Hb más rápido y mayor en los grupos de hierro intravenoso, mayor tasa de recuperación de la anemia, mayor incremento en la ferritina final (utilizado como medida de los depósitos de hierro), y menores tasas de efectos adversos. En cuanto a adherencia y tasa de transfusiones no existieron diferencias entre el hierro oral y el FeIV. **(Ver tablas 1.1- 1.2)**

En cuanto a calidad de vida, medida en “total fatigue score” y mediante el test SF-36, los resultados son variables dependiendo del estudio y no fueron significativos.

Existen diversos compuestos de FeIV, y en cuanto a las diferencias entre ellos, hay dos estudios publicados que comparan el hierro sacarosa con la carboximaltosa férrica. En uno de ellos, estudio control aleatorizado (48), fue más rápido el aumento de Hb y mayor la tasa de corrección de la anemia. En el estudio observacional (49) no se observaron diferencias en la eficacia. En ninguno de los estudios se observaron eventos adversos serios ni mortales atribuibles al FeIV.

En algunos estudios realizados, se ha descrito una disminución en los niveles de fosfato transitoria, asintomática y sin relación con abandono del tratamiento, tanto en pacientes en tratamiento con carboximaltosa parenteral como con hierro oral (39-41); se han realizado otros estudios en lo que sí que se ha observado una hipofosfatemia severa (50). La recomendación de los expertos es tener un valor de fosfato del día de la infusión de carboximaltosa en aquellos pacientes en que se sospeche una hipofosfatemia de base, y tomar suplementos del mismo en la dieta si esta disminuido (51).

En cuanto a la lactancia materna, durante la administración de hierro-sacarosa intravenosa no se observó paso a leche materna (52), mientras si se observó un incremento en los valores de hierro en leche materna en el tratamiento con carboximaltosa (40), sin consecuencias en los lactantes.

La información actual disponible sugiere beneficios en la administración de FeIV, especialmente en pacientes con anemia severa-moderada. Están apareciendo nuevas formulaciones de hierro parenteral que precisan de menor número de dosis para obtener el mismo resultado, con lo cual se beneficiarían tanto el paciente como el sistema sanitario, resultando en menos punciones, menos días de ausencia en el trabajo y menos visitas a hospital de día, disminuyendo así el gasto socio-económico. Aun así, en caso de tratamiento con hierro parenteral la paciente debe ser informada de los posibles efectos adversos y firmar un consentimiento informado.

1.4.3. Tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis

Aquellas pacientes con una mayor respuesta inflamatoria post-parto (e.g., aquellas que tienen un parto por Cesárea) pueden mostrar una menor respuesta a la terapia férrica y beneficiarse del tratamiento adyuvante con agentes estimuladores de la eritropoyesis, como la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), pero la calidad de la evidencia es baja-moderada.

En dos estudios aleatorizados, con 114 mujeres que presentaban APP, se comparó el tratamiento con hierro oral aislado y combinado con rHuEPO, consiguiendo un incremento más rápido de la Hb sin aumentar los efectos adversos en este segundo grupo (53-54).

En el caso de combinar rHuEPO con FeIV (35, 55-58), también se relacionó con una tendencia a una recuperación de la Hb más rápida que en pacientes tratadas exclusivamente con FeIV, siendo más evidente el incremento en aquellas pacientes con niveles de proteína C reactiva elevados tras un parto por cesárea (54), lo que disminuye la capacidad de eritropoyesis propia de la paciente por la inflamación (35).

No se han observado efectos adversos serios ni mortales atribuibles a la administración de rHuEPO. Aun así, la evidencia de los beneficios de su uso está aún por determinar, por lo que, en caso de utilizarse, la paciente debe estar informada de los posibles efectos adversos y firmar un consentimiento informado.

1.4.4. Transfusión

En general, el umbral de Hb para indicar una transfusión sanguínea suele establecerse en 6 g/dl en la clínica general, y 7 g/dl en el embarazo o puerperio (6).

En una serie de 1954 pacientes finlandesas con anemia moderada, el 13.3% se transfundieron con 1-2 unidades de glóbulos rojos con Hb entre 7-10 g/dl; el tiempo medio de hospitalización fue de 5,2 días, siendo la media en los hospitales finlandeses de 3,5 días. Es decir, la transfusión resultó en un aumento de Hb al alta pero no en una disminución de los días de estancia, exponiendo a estas mujeres a los efectos adversos potenciales de la transfusión (como la aloinmunización y la infección) de forma innecesaria (59).

En otro estudio reciente (60), se analizaron dos grupos distintos, comparando el tratamiento con suplementos orales de hierro y ácido fólico frente al tratamiento con transfusión. No hubo diferencias en las complicaciones ni se pudo demostrar mejoría en

ninguno de los grupos sobre el otro, pero sí un aumento importante del gasto en el grupo de la transfusión (61). De las mujeres con tratamiento oral, finalmente hubo que trasfudir al 12.6%. En base a los factores predictores independientes, los autores generaron un modelo predictivo de transfusión (62). Este modelo podría ser una herramienta importante en la práctica clínica.

Por todo lo anteriormente comentado, la transfusión sanguínea se indicará como última opción, reservándola para casos en los que la anemia es muy sintomática, secundaria a una HPP grave. Además, se debe transfudir la mínima cantidad posible para elevar la Hb hasta un nivel de seguridad, completando el tratamiento con agentes farmacológicos.

Tabla 1.1. Estudios de hierro intravenoso y/o agentes estimuladores de la eritropoiesis para el tratamiento de la anemia ferropénica gestacional.

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan hierro intravenoso y hierro oral durante la gestación								
Breyman 2016 (63)	RCT AC OL MC	IDA (Hb 80-104 g/L de semana 16 a 26, Hb \leq 110 g/L de semana 27 a 33 SF <20 ng/ml de semana 16 a 33)	FCM: 126 (hierro IV) FS: 126 (hierro oral)	31 (18-44) 31 (19-52)	Max. 3 12 (o hasta el parto)	? 	20 mg/kg (max. 1000 mg/semana)	1000-1500
							200 mg/d durante 12 semanas	Max. 16800
Gupta 2014 (64)	RCT AC OL SC	Hb 70-90 g/L SF <15 ng/ml 24-34 semanas de gestación	IS: 50 (hierro IV) FS: 50 (hierro oral)	?	4	?? ??	\leq 200 mg/dosis (max 600/semana) 3x60 mg/d	TID 5040
Abhilashini 2014 (65)	RCT AC OL SC CGRT	Hb 60-80 g/L ID de sangre periférica 30-34 semanas de gestación	IS1: 50 (hierro IV) FS: 50 (hierro oral)	20-29 (91%)	3-7 (hasta semana 37)	1057 1059	\leq 200 mg/dosis (max 600/semana)	TID
							3x60 mg/d	3780-7560
Kochhar 2013 (66)	RCT AC OL MC CGRT	Hb 70-90 g/L SF <15 ng/ml 24-34 semanas de gestación	IS: 50 (hierro IV) FS: 50 (hierro oral)	24 \pm 6 23 \pm 4	4	1045 1028	\leq 200 mg/dosis (max 600/semana)	TID
							3x60 mg/d	5040
Froessler 2013 (45)	RCT AC OL SC TS	Hb <110 g/L SF <12 ng/ml 28-36 semanas de gestación	IS: 69 (hierro IV) FS: 51 (hierro oral)	25 (21-31) 27 (24-32)	Parto (seguimiento hasta las 6 semanas post-parto)	ND	200 mg/dosis, separadas 24 h 160 mg/día	400 6720
Shafi 2012 (67)	RCT AC OL SC SOE	Hb 60-100 g/L SF <27 ng/ml 28-37 semanas de gestación	IS: 100 (hierro IV) FS: 100 (hierro oral)	24 \pm 4 24 \pm 4	6	ND ND	IS: \leq 200 mg/dose (max 600/week)	TID
							FS: 100 mg/d?	4200?
Neeru 2012 (68)	RCT AC OL SC	Hb 65-109 g/L SF <27 ng/ml 14-36 semanas de gestación	IS: 50 (hierro IV) FF: 50 (hierro oral)	27 \pm 3 27 \pm 4	4 4	ND ND	\leq 200 mg/dose (max 600/week)	TID
							100mg/d	3000

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan hierro intravenoso y hierro oral durante la gestación (continuación)								
Khalafallah 2010 (69)	RCT AC OL SC	Hb 85-114 g/L SF <30 ng/ml 25 ± 5 semanas de gestación	IPM + FS: 98 (hierro IV)	28 ± 6	Parto	696	IPM TDI + FS 80 mg/día	ND
			FS: 98 (hierro oral)	28 ± 6	Parto	692	80 mg/día	ND
Ayub 2008 (70)	OBS AC OL MC	Hb <105 g/L SF <12 ng/ml >12 semanas de gestación Intolerancia a hierro oral	LMWID: 100 (hierro IV)	26 ± 5	3-4 semanas	ND	TID	TID
			Hierro Oral: 50 (controles emparejados)		3-4 weeks	ND	ND	ND
Al 2005 (71)	RCT AC OL MC	Hb 80-105 g/L SF <13 ng/ml 26-34 semanas de gestación	IS: 45 (hierro IV)	25 ± 5	Parto	782	200 mg/dosis, días alternos	TID
			IPM: 45 (hierro oral)	27 ± 6	Parto	806	3x100 mg/día	12600 - 29400
Bayoumeu 2002 (72)	RCT AC OL SC	Hb 80-100 g/L SF <50 ng/ml 26-27 semanas de gestación	IS: 25 (hierro IV)	25 ± 5	30 días	817	≤300 mg/dosis (max 600/semana)	TID
			FS: 25 (hierro oral)	25 ± 8	30 días	793	3x80 mg/día 2 semanas 3	6720
Singh 1998 (73)	RCT AC OL SC	Hb <90 g/L SF <20 ng/ml 20-28 semanas de gestación	IPM: 50 (hierro IV)		Semana 36		TID más de 4h	
			FF: 50 (hierro oral)		Semana 36		3x100 mg/día?	
al-Momen 1996 (74)	RCT AC OL SC	Hb <90 g/L SF <20 ng/ml <32 semanas de gestación	IS: 52 (hierro IV)	28 ± 7	7	ND	≤200 mg/dosis, (max 600/semana)	TID
			FS: 59 (hierro oral)	28 ± 7	15	ND	3x60 mg/día (continuando 60 mg/d en buenas respondedoras)	22600

Estudio (primer autor, año)	Abandonos N (%)	Δ Hb (g/L)	Δ SF (ng/ml)	ADEs N (%)	Bajo cumplimiento (%)	Corrección de la anemia N (%)	ABT N (%)	INFEC N (%)
Estudios que comparan hierro intravenoso y hierro oral durante la gestación								
Breyman 2016 (63)	11.9%	12.3 \pm 9.5 en la semana 3 17.5 \pm 11.8 en la semana 6*		60 (49)	?	106 (84)*	ND	ND
	12.6%	9.6 \pm 13.8 en la semana 3 13.2 \pm 15.4 en la semana 6		50 (40)		88 (70)		
Gupta 2014 (64)	0	19*	37 (final)*	0 (0)	0 (0)	38 (76)*	ND	ND
	0	13	14 (final)	18 (36)	10 (20)	27 (54)		
Abhilashini 2014 (65)	0	39.5 en semana 37*	ND	2 (4)	0 (0)	ND	ND	ND
	0	29.3 en semana 37	ND	21 (44)	0 (0)			
Kochhar 2013 (66)	1	57 a término*	111 a término*	3 (15)	0 (0)	ND	0 (0)	ND
	1	31 a término	78 a término	12 (24)	1 (10)	ND	1 (2)	
Froessler 2013 (45)		26	18	0	ND	ND	0.8	ND
		24	31	0	ND	ND	1.9	
Shafi 2012 (67)	0	29*	78*	13 (13)	0 (0)	ND	ND	ND
	0	20	27	27 (27)	0 (0)	ND		
Neeru 2012 (68)	5	20.6* (26 D)	131*	6 (12)	1 (2)	30 (66)	ND	ND
	6	13.1 (19 D)	13	10 (20)	4 (8)	27 (61)		
Khalafallah 2010 (69)	8	19.5*	222*	4 (4)	0 (0)	76 (84)*	ND	0 (0)
	12	12	18	34 (34)	12 (12.)	62 (71)		0 (0)
Ayub 2008 (70)	0	24.3*	ND	4	ND	67 (67)	ND	ND
	0	7		ND		22 (44)		
Al 2005 (71)	0	21*	20	38 (84)	0 (0)	43 (96)	ND	ND
	0	15	13	31 (69)	5 (11)	28 (62)		
Bayoumeu 2002 (72)	1	15.1	~115*	1 (4)	0 (0)	3 (12.5)	0 (0)	
	2	13	~10	1 (4)	1 (4)	4 (17.4)	1 (4)	

Estudio (primer autor, año)	Abandonos N (%)	Δ Hb (g/L)	Δ SF (ng/ml)	ADEs N (%)	Bajo cumplimiento (%)	Corrección de la anemia N (%)	ABT N (%)	INFEC N (%)
Estudios que comparan hierro intravenoso y hierro oral durante la gestación (continuación)								
Singh 1998 (73)	0	29*	418*	0 (0)	ND	ND	ND	0 (0)
	13*	13	12	25 (50)?	ND			0 (0)
al-Momen 1996 (74)	0	52.7*	84*	2 (4)	0 (0)	??	ND	ND
	4	37.8	40	18 (30)	19 (32)	7 (13)		

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan distintos tipos de hierro parenteral.								
Singh 2013 (73)	RCT AC OL SC	Hb \leq 80 g/L TIBC $>$ 400 14-32 semanas de gestación	IS: 50 (hierro IV) ISO: 50 (hierro IM)	26	4		150 mg/dosis (300 por semana)	TID
				27	4		75 mg/día?	TID
Christoph 2012 (75)	RETRO AC MC	IDA SF \leq 30 ng/ml 2 nd -3 rd trimestre	IS: 103 (hierro IV) FCM: 103 (hierro IV)	27	Parto	920	200 mg/dosis (max 500/semana)	TID
				24	Parto	900	15 mg/kg/semana (max 1300/semana)	1000 mg (en la mayoría de los casos)
Myers 2012 (76)	RETRO AC SC	IDA sintomática. No respuesta al hierro 2°-3° trimestre	LMWID: 48 (hierro IV) FCM: 44 (hierro IV)	\geq 18	2 4 6	ND	Max. 20 mg/kg, Dosis única	\sim 1000 mg
				\geq 18	2 4 6	ND	Max. 15 mg/kg, dosis única	\leq 1000 mg
Wali 2002 (77)	OBS AC SC	IDA Hb 50-100 g/L PCV $<$ 30% MCV $<$ 80 fi MCH $<$ 28 pg 12-34 semanas de gestación	IS (1): 15 (hierro IV) IS (2): 20 (hierro IV) ISO: 25 (hierro IM)		6.6		200-300 mg/día	TID
					6.6		200 mg/dosis	TID - 300 mg
					8.5		75 mg/dosis	TID
Series de casos de Hierro IV sin comparación								
Froessler 2014 (78), 2015 (79)	OBS MC	IDA Hb $<$ 115 g/L 2°-3° trimestre	FCM: 311 (hierro IV)	28 \pm 7	3 6 8 (PP)		15 mg/kg/semana? Hb objetivo 12 g/dl?	TID

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan hierro oral y/o IV con eritropoietina humana recombinante								
Krafft 2009 (80)	OBS SC	Hb <100 g/L SF <15 ng/ml >16 semanas de gestación	IS: 27 (Hb 90-100 g/L)		3-4 semanas	TID	200 mg/dosis (dos veces en semana)	1000
			IS + rHuEPO : 32 (Hb 90-100 g/L y no respondedoras a IS tras 2 semanas)				200 mg/dosis (dos veces en semana) + rHuEPO 10 000 IU (dos veces en semanas desde la 2ª semana)	1600 40 000 IU
			IS + rHuEPO : 25 (Hb <90 g/L)				200 mg/dosis (dos veces en semana) + rHuEPO 10 000 IU (dos veces en semana)	600 80 000 IU
Breyman 2001 (81)	RCT AC OL SC	Hb <100 g/L SF <15 ng/ml hierro Oral \geq 2 semanas >16 semanas de gestación	IS: 20		4 semanas	TID	200 mg/dosis (dos veces en semana)	1600
			IS + rHuEPO: 20				200 mg/dosis (dos veces en semana) + rHuEPO 300 IU/kg (dos veces en semana)	1200 1800 IU/kg
Breyman 1995 (82)	OBS SC	IDA confirmada Hb <100 g/L >20 semanas de gestación	IS + rHuEPO + FS: 11		4 semanas desde el parto		200 mg/dosis + rHuEPO 300 IU/kg IV semanal + FS 160 mg/día oral	Max. 800 Max 80 000 IU Max 6720

Estudio (primer autor, año)	Abandonos N (%)	Δ Hb (g/L)	Δ SF (ng/ml)	ADEs N (%)	Bajo cumplimiento (%)	Corrección de la anemia N (%)	ABT N (%)	INFEC N (%)
Estudios que comparan distintos tipos de hierro parenteral.								
Singh 2013 (73)	0	35.2*	ND	4 (8)	0 (0)	45 (90)	ND	ND
	0	23.3		12 (24)	0 (0)	17 (34)		
Christoph 2012 (75)	0	11.7	ND	11 (11)	ND	ND	ND	ND
	0	15.4		8 (8)				
Myers 2012 (76)	0	13.4 23.4 32.0	ND	1 (2)	ND	ND	ND	ND
	0	17.3 25.7 30.1	ND	1 (2)				
Wali 2002(77)	0	38*	ND	6 (17)	0 (0)	12 (80)	0 (0)	ND
	5	24*			0 (0)	14 (70)	0 (0)	
		14			5 (20)	7 (28)	0 (0)	
Series de casos de Hierro IV sin comparación								
Froessler 2014(78), 2015 (79)	0	12.4 18.7 11.1	~190 Para los primeros 65 pacientes	46 (18%) menor	0 (0)	ND	3 (4.6)	
Estudios que comparan hierro oral y/o IV con eritropoietina humana recombinante								
Krafft 2009 (80)	0	16	~190	Sabor metálico (el más común)	0 (0)	33 (56)	0 (0)	ND
	0	14	~180		0 (0)	33 (56)	0 (0)	
	1	29*	~150		1 (4)	20 (80)(C)	0 (0)	
Breyman 2001(81)	0	~20	~340	5, generalmente leves	0 (0)	15 (75)	ND	ND
	0	~27*	~270		0 (0)	19 (95)		
Breyman 1995(82)	0	7 g/L/semana (respondedores) 3 g/L/semana (no respondedores)	ND	ND	ND	8 (73%)	ND	ND

Abreviaturas: AC, control activo; ADE, efecto adverso del medicamento; CGRT, tabla de aleatorización generada por ordenador; FF: fumarato ferroso; FMC, carboxymaltosa férrica; FS, sulfato ferroso; Δ SF, incremento de Ferritina; HB, hemoglobina; Δ Hb, incremento de hemoglobina; ID, deficiencia de hierro; IDA, anemia ferropénica; IM, intramuscular; INFEC, infecciones; IPM, hierro polimaltosa; IS, hierro sacarosa; ISo, hierro sorbitol; IV, intravenoso; LMWID, hierro dextrano de bajo peso molecular; MC, multicéntrico; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio; ND, sin determinar; OBS, estudio observacional; OL, estudio no enmascarado; PC, contra el placebo; PCV, volumen plasmático; PG, grupos paralelos; RCT, estudio controlado randomizado; RETRO, estudio retrospectivo; SC, unicéntrico; SF, Ferritina séricas; SOE, sobre opaco cerrado ; TID, dosis total de hierro.

Tabla 1.2. Estudios clínicos de hierro IV y/o agentes estimuladores de eritropoiesis para el tratamiento de la anemia ferropénica en el post-parto.

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan hierro IV con hierro oral, placebo o según protocolo habitual								
Rathod 2015 (48)	RCT AC DB? SC	Anemia Post-parto Hb <100 g/L	IS: 122 (hierro IV)	26 ± 4	6	TID	300 mg/dosis hasta TID	900-1300
			FCM: 114 (hierro IV)	26 ± 4			Max 100 mg/dosis hasta TID	900-1300
			FA: 130 (hierro oral)	25 ± 3			100 mg/día durante 6 semanas	4200
Holm 2015 (83)	RCT AC OL SC	Mujeres con HPP ≥700 and ≤1000 ml o HPP >1000 ml y Hb >65 g/L en las primeras 48 horas tras el parto	II: 100 (hierro IV) SOC: 100 (hierro oral opcional)		12	ND	1200 (dosis única)	1200 ND
Perelló 2014 (46)	RCT PC DB SC CGRT SOE	Anemia post-parto en los dos primeros días tras el parto Hb 60-80 g/L FS 210 mg/día durante 30 días	IS: 31 (hierro IV) Placebo: 29	30 ± 6 30 ± 5	6	ND	200 mg/dosis dos días seguidos	400
Jain 2013(47)	RCT AC OL SC	Anemia post-parto en los dos primeros días tras el parto Hb <80 g/L	IS: 23 (hierro IV) FS: 23 (hierro oral)	24 ± 4 25 ± 3	2	TID	100-200 mg/dosis días alternos 100 mg/día durante 14 días	300-600 1400
Froessler 2013(45)	RCT AC OL SC TS	Anemia post-parto en los tres primeros días tras el parto Hb <110 g/L SF <12 ng/ml	IS: 31 (hierro IV) FS: 43 (hierro oral)	28 (26-32) 30 (26-34)	6	ND	200 mg/dosis separadas 24h 160 mg/día	400 6720
Verma 2011 (43)	RCT AC OL SC	IDA post-parto 1 días tras el parto Hb <80 g/L	IS: 75 (hierro IV) FS: 75 (hierro oral)	20-30 (90%)	4	ND	200 mg/dosis en los días 1, 3 and 5 130 mg/día durante 1 mes	600 3900
Daniilidis 2011 (44)	RCT AC OL SC	Anemia post-parto en los dos primeros días tras el parto Hb <80 g/L SF <10 ng/ml	LMWID: 109 (hierro IV) FPC: 26 (hierro oral)	ND ND	4	ND	500 mg/dosis 2 días consecutivos 40 mg/d durante 6 semanas	1000 1120
Giannoulis 2009 (42)	RCT AC OL SC	Anemia post-parto en los dos primeros días tras el parto Hb <80 g/L SF <10 ng/ml	IS: 78 (hierro IV) FPS: 26 (hierro oral)	ND ND	4	ND	100 mg/dosis 3 días consecutivos 40 mg/d durante 6 semanas	300 1120

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan hierro IV con hierro oral, placebo o según protocolo habitual (continuación)								
Westad 2008 (39)	RCT AC OL MC	Anemia postparto en las primeras 48h Hb 65-85 g/L	IS: 59 (hierro IV + hierro oral en las semanas 5-12) FS: 70 (hierro oral)	30 ± 4 30 ± 5	12	ND	3x200 mg/dosis diaria + 200 mg/d oral en las semanas 5-12 200 mg/d durante 12 semanas	11 800 16 800
Seid 2008 (41)	RCT AC OL MC CGRT	Anemia postparto dentro de los 10 días tras el parto Hb ≤100 g/L SF <100 ng/ml	FCM: 143 (hierro IV) FS: 148 (hierro oral)	26 ± 6 26 ± 6	6	1110 1099	≤1000/dosis semanal (max 2500 mg) 195 mg/d durante 6 semanas	1503 7906
Breymann 2008 (40)	RCT AC OL MC	Anemia postparto dentro de los 7 días tras el parto Hb ≤105 g/L	FCM: 227 (hierro IV) FS: 117 (hierro oral)	28 ± 6 28 ± 5	12	1365 1390	≤1000/dosis semanal (max 3000 mg) 200 mg/d durante 12 semanas	1347 15 120
Van Wyck 2007 (38)	RCT AC OL MC CGRT	Anemia postparto dentro de los 10 días tras el parto Hb ≤100 g/L	FCM: 182 (hierro IV) FS: 179 (hierro oral)	27 ± 6 26 ± 6	6	1100-1600 1166-1666	≤1000 mg/dosis semanal (max 2500 mg) 195 mg/d	1403 6764
Bhandal 2006 (37)	RCT AC OL SC CGRT SOE	Anemia postparto en las primeras 24-38h tras Hb ≤90 g/L SF <15 ng/ml	IS: 22 (hierro IV) FS: 21 (hierro oral)	29 ± 4 28 ± 4	6	ND ND	200 mg/dosis los días 2 y 4 200 mg/d durante 6 semanas	400 8400
Dede 2005 (36)	RCT? AC OL SC	Anemia postparto Hb ≤90 g/L	IS: 50 (hierro IV) FS: 25 (hierro oral)	>18 >18	4	TID? TID?	≤200 mg/dosis, (max 600/semana) 180 mg/d durante 4 semanas	TID? 5040
Breymann 2000 (37)	RCT PC OL SC SOE	Anemia postparto en las primeras 24-72h Hb <10 g/dl Todas con hierro oral 80 mg hierro/día desde de día 5	IS + placebo: 20 (IV iron) IS + rHuEPO: 20 (hierro IV+ ESA) FS: 20 (hierro oral iron)	28 ± 4	4 d, 7 d, 14 d	ND	200 mg, día 1 - día 4 200 mg/dosis + rHuEPO 10 000 IU iv, d1-d4 80 mg/día oral durante 14 días	800 IV 800 oral 800 IV 800 oral 1120 oral

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios observacionales comparando hierro intravenoso con hierro oral								
Becuzzi 2104 (34)	OBS AC SC	Anemia post-parto en las primeras 24-48 h	FCM + FS: 75 (hierro IV + oral) (Hb 85-95 g/L)	32 ± 5	24	ND	500 mg FCM + 80 mg/día durante 6 semanas	500 + 3360
			FS: 150 (hierro oral) (Hb 96-105 g/L)	32 ± 6			80 mg/día durante 6 semanas	3360
Broche 2004 (33)	RETRO AC OL SC	Anemia post-parto en las primeras 48h Hb <80 g/L	IS: 43 (hierro IV)	29	7d	ND	≤200 mg/dosis días alternos	360
			Hierro oral: 154	28			100-200 mg/d durante 7 d	700-1400
Estudios que comparan distintas formulaciones de hierro parenteral								
Rathod 2015 (48)	RCT AC SC	Anemia post-parto Hb <100 g/L	IS: 122 (hierro IV)	26 ± 4	6	TID	300 mg/dosis hasta TID	900-1300
			FCM: 114 (hierro IV)	26 ± 4			Max 100 mg/dosis hasta TID	900-1300
			FA: 130 (hierro oral)	25 ± 3			100 mg/día durante 6 semanas	4200
Pfenniger 2012(49)	RETRO AC OL SC Matched cohorts	Anemia post-parto Hb <95 g/L o Hb >9.5 g/L E intolerantes o no respondedores a hierro oral	IS: 105 (hierro IV)	32 ± 5	Hasta 8 días	ND	2x200 mg/dosis en intervalos de 48h	400
			FCM: 105 (hierro IV)	31 ± 6			1x15 mg/kg (max 1000)	La mayoría 1000 mg
Estudios que comparan hierro oral y/o intravenoso con eritropoietina humana recombinante								
Krafft 2011 (54)	RCT AC OL SC OSE	Anemia post-parto en las primeras 24-48h Hb <85 g/L	IS: 20 (hierro IV)	ND	4 d 7 d 14 d	ND	200 mg, d1-d4	800
			IS + rHuEPO: 20 (hierro IV + ESA)				200 mg+ rHuEPO 10 000 IU IV, d1-d4	800 40 000 IU
Wägström 2007 (55)	RCT AC OL SC CGRT OSE	Anemia post-parto en las primeras 72h Hb ≤80 g/L Todas con hierro oral 100mg/d tras una semana	IS: 16 (hierro IV)	30 ± 7	4d 7d 14d	ND	250 mg d0 + 200 mg d3	450
			IS + rHuEPO: 19 (hierro IV+ ESA)	31 ± 3			250 mg d0 + 200 mg d3 + rHuEPO 10 000 IU d0 + 10 000 IU d3	450 20 000 IU
			IS + rHuEPO: 15 (hierro IV + ESA)	31 ± 3			250 mg d0 + 200 mg d3 + rHuEPO 20 000 IU d0 + 20 000 IU d3	450 40 000 IU

Estudio (primer autor, año)	Tipo de estudio	Criterio de inclusión	Pacientes (N)	Edad (años) Media (rango)	Duración (semanas)	TID (mg)	Terapia con hierro	
							mg/dosis o mg/día	Dosis media total (mg)
Estudios que comparan hierro oral y/o intravenoso con eritropoietina humana recombinante (continuación)								
Breyman 2000 (37)	RCT PC OL SC SOE	Anemia post-parto en las primeras 24-72h Hb <10 g/dl Todas con hierro oral 80mg/d desde el día 5	IS + placebo: 20 (hierro IV) IS + rHuEPO: 20 (hierro IV + ESA) FS: 20 (hierro oral)	28 ± 4	4 d, 7 d, 14 d	ND	200 mg, día 1 - día 4 200 mg/dose + rHuEPO 10 000 IU iv, d1-d4 80 mg/día oral durante 14 días	800 IV 800 oral 800 IV 800 oral 1120 oral
Breyman 1996 (56)	RCT AC OL SC OSE	Anemia post-parto en las primeras 48-72h Hb <100 g/L Todas con 160 mg/d de hierro oral	IS: 30 (hierro IV) IS + IV rHuEPO: 30 (hierro IV + ESA) IS + HuEPO subcutánea: 30 (hierro IV+ ESA)	ND	5d 14d 42d	ND	100 mg/dosis 100 mg/dosis + 300 UI/kg 100 mg/dosis + 300 UI/kg	100 ~20 000 IU 100 ~20 000 IU
Lebrecht 1995 (57)	RCT AC PC DB SC	Anemia post-parto Hb <90 g/L Todas con 160 mg/d de hierro oral durante 4 semanas	IS + placebo: 12 (hierro IV) IS + rHuEPO: 20 (hierro IV + ESA)	ND	7d 14d	ND	400 mg/dosis en intervalos de 2 d + placebo 400 mg/dosis en intervalos de 2 d + rHuEPO 20 000 IU IV	400 400
Makrydimas 1998 (53)	RCT OL SC	Anemia post-parto en las primeras 24h Hb <100 g/L	Hierro Oral rHuEPO +: 20 Hierro Oral: 20	25 (19-44) 24 (19-37)	5d 15d 40d	ND	200 mg/d durante 40 d + rHuEPO subcutánea 200 IU/kg/d durante 15 d 200 mg/d durante 40 d	8000 180 000 IU 8000
Huch 1992 (58)	RCT AC PC DB SC	Anemia post-parto en las primeras 48-72h Hb <100 g/L	Hierro Oral rHuEPO +: 37 Hierro Oral: 37	29 ± 6 29 ± 6	7d 14d 42d	ND	80 mg/d durante 42 d + rHuEPO 4000 IU/d durante 5 d 80 mg/d durante 42 d	6720 20 000 IU 6720
Estudios que comparan el hierro intravenoso combinado con con eritropoietina humana recombinada								
Pfenniger 2012 (49) (análisis de subgrupo)	RETRO AC OL SC	Anemia post-parto Hb <95 g/L o Hb >95 g/L e intolerancia o no respuesta al hierro oral	IS + rHuEPO: 21 FCM + rHuEPO: 19	32 ± 5 31 ± 6	Hasta 8d	ND ND	2x200 mg/doseis en intervalos de 2 d+ rHuEPO 10 000 IU en el día 4 1x15 mg/kg (max 1000) + rHuEPO 10 000 IU en el día 4	400 La mayoría 1000 mg

Estudio (primer autor, año)	Abandonos N (%)	Δ Hb (g/L)	Δ SF (ng/ml)	ADEs N (%)	Bajo cumplimiento (%)	Corrección de la anemia N (%)	ABT N (%)	INFEC N (%)
Estudios que comparan hierro intravenoso con hierro oral, placebo o tratamiento habitual según protocolos								
Rathod 2015 (48)	22	34*	64*	9 (7)*	ND	27 (27)*	ND	ND
	14	44*	107*	1 (1)*		66 (66)*		
	30	21	14	51 (39)		12 (12)		
Holm 2015 (83)	3	39*	130	7 (7)	ND	ND	ND	ND
	1	34	-5	2 (2)				
Perelló 2014 (44)	5	50	7.3	2 (7)	0	ND	ND	ND
	7	49	-10.9	5 (17)	0			
Jain 2013(47)	2	24*	ND	5 (24)	0 (0)	ND	ND	ND
	3	12	ND	6 (30)	0 (0)			
Froessler 2013 (45)		28	28*	1	ND	ND	0	ND
		32	-2	0	ND	ND	1	
Verma 2011 (43)	ND	39*	ND	2 (3)	0 (0)	ND	ND	ND
	ND	27	ND		ND			
Daniilidis 2011 (44)	19	$\geq 46^*$	105*	6 (6)	2 (2)	ND	ND	ND
	0	≥ 23	58	10 (38)	0 (0)	ND		
Giannoulis 2009 (42)	26	46*	105*	2	ND	52 (100)	ND	ND
	6	23	68	11	ND	ND		
Westad 2008 (39)	11	40 (en la semana 4)	15.5 (semana 4) *	8 (14)	(~50) oral	ND	4 (7)	ND
	13	46 (en la semana 4)	4.2 (semana 4)	8 (11)	(~50) oral	ND	11(14)	
Seid 2008 (41)	4	40*	214*	15 (11)	2 (1.4)	119 (85)*	ND	ND
	3	34	-3	32 (22)	0 (0)	84 (58)		
Breyman 2008 (40)	29	33.7	121*	29 (11)	2 (1)	152 (85)	1 (0.4)	19 (8.4)
	15	32.9	11	13 (11)	1 (1)	73 (82)	0 (0)	4 (3.4)

Estudio (primer autor, año)	Abandonos N (%)	Δ Hb (g/L)	Δ SF (ng/ml)	ADEs N (%)	Bajo cumplimiento (%)	Corrección de la anemia N (%)	ABT N (%)	INFEC N (%)
Estudios que comparan hierro intravenoso con hierro oral, placebo o tratamiento habitual según protocolos								
Van Wyck 2007 (40)	9	~42*	~220	31 (18) 1 muerte	5 (3)	153 (91)	ND	24 (13.8)
	16	~32	~0	57 (32)	19 (11)	115 (69)		22 (12.4)
Bhandal 2006 (37)	0	42	29*	5 (23)	0 (0)	ND	0 (0)	ND
	1	37	4	7 (33)	0 (0)	ND	1 (5)	
Dede 2005 (36)	0	43	73*	ND	ND	ND	ND	ND
	0	36	7	ND	ND	ND		
Breyman 2000 (37)	ND	09 (d4) 15 (d7) 29 (d14)	167 (d7)* 82 (d14)*	8 (20) Hierro IV	ND	ND	0 (0)	ND
		10 (d4) 22 (d7)* 31 (d14)*	141 (d7)* 81 (d14)*				0 (0)	
		07 (d4) 14 (d7) 24 (d14)	26 (d7) 22 (d14)	5 (25) Hierro Oral			0 (0)	
Estudios observacionales comparando hierro intravenoso con hierro oral								
Becuzzi 2104 (34)	1	4.2	58 (6 meses)	Síntomas gastrointestinales frecuentes	39 (52) para hierro oral	71 (95)	0 (0)	ND
	0	3.2	33 (6 meses)		30 (20)	147 (98)	0 (0)	
Broche 2004 (33)	11	1.86*	ND	2 (5)	ND	ND	0 (0)	ND
	95	0.87	ND	ND	ND	ND	0 (0)	
Estudios que comparan distintas formulaciones de hierro parenteral								
Rathod 2015 (48)	22	34*	64*	9 (7)*	ND	27 (27)*	ND	ND
	14	44*	107*	1 (1)*		66 (66)*		
	30	21	14	51 (39)		12 (12)		
Pfneniger 2012 (49)	0	1.29	ND	6 (6)	0	ND	18 (17)	ND
	0	0.93		5 (5)	0	ND	19 (18)	

Estudio (primer autor, año)	Abandonos N (%)	Δ Hb (g/L)	Δ SF (ng/ml)	ADEs N (%)	Bajo cumplimiento (%)	Corrección de la anemia N (%)	ABT N (%)	INFEC N (%)
Estudios que comparan hierro oral y/o intravenoso con eritropoietina humana recombinante (continuación)								
Krafft 2011 (54)	0 0	5 (d4) 19 (d7) 30 (d14) 10 (d4) 24 (d7) 36 (d14)	189 (d14) 142 (d14)	En general leves 13 (33)	0 (0)	ND	0 (0) 0 (0)	ND
Wägström 2007 (55)	1 (1) 4 (21) 5 (33)	4 (d4) 17 (d7) 30 (d14) 6 (4d) 19 (d7) 27 (d14) 4 (4d) 16 (d7) 27 (d14)	100 (d14) 75 (d14) 70 (d14)	ND	ND	ND	0 (0) 1 (5) 0 (0)	ND
Breymann 2000 (37)	ND	09 (d4) 15 (d7) 29 (d14) 10 (d4) 22 (d7)* 31 (d14)* 07 (d4) 14 (d7) 24 (d14)	167 (d7)* 82 (d14)* 141 (d7)* 81 (d14)* 26 (d7) 22 (d14)	8 (20) Hierro IV 5 (25) Hierro Oral	ND	ND	0 (0) 0 (0) 0 (0)	ND
Breymann 1996(56)	ND	3 (d5) 22 (d14) 37 (d42) 8 (d5) 23 (d14) 39 (d42) 14 (d5) 31 (d14) 37 (d42)	ND	Ninguno	Ninguno	ND	0 (0) 0 (0) 0 (0)	ND
Lebrecht 1995 (57)	ND	11 (d7) 25 (d14) 17 (d7) 31 (d14)	ND	Ninguno	Ninguno	ND		
Makrydimas 1998 (53)	ND	11 (d5) 30 (d15) 48 (d40) 5 (d5) 16 (d15) 42 (d40)	No significativo No significativo	ND	ND	ND	0 (0) 2 (10)	ND
Huch 1992 (58)	ND	9 (d5)* 29 (d14)* 47 (d42)* 5 (d5) 21 (d14) 32 (d42)	ND	Ninguno	Ninguno	ND	0 (0) 0 (0)	
Estudios que comparan el hierro intravenoso combinado con con eritropoietina humana recombinada								
Pfenniger 2012 (49) (análisis de subgrupo)	0 0	7.6 18.1*	ND	0 (0) 2 (10)	0 (0) 0 (0)	ND	ND	ND

Abreviaturas: AC, control activo; ADE, efecto adverso, del medicamento; CGRT, tabla randomizada y generada por ordenador; MCV: volumen corpuscular medio; ESA, agente estimulador de la eritropoiesis, INFEC: infecciones, HMC: hb corpuscular media; Hierro sulfato; Hierro ducrosa; FA: ascorbato ferroso; FF: fumarato ferroso; FMC, carboxymaltosa férrica; FS, sulfato ferroso; Δ SF, incremento de Ferritina; HB, hemoglobina; Δ Hb, incremento de hemoglobina; ID, deficiencia de hierro; IDA, anemia ferropénica; IM, intramuscular; INFEC, infecciones; IPM, hierro polimaltosa; IS, hierro sacarosa; ISo, hierro sorbitol; IV, intravenoso; LMWID, hierro dextrano de bajo peso molecular; MC, multicéntrico; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio; ND, sin determinar; OBS, estudio observacional; OL, estudio no enmascarado; PC, contra el placebo; PCV, volumen plasmático; PG, grupos paralelos; RCT, estudio controlado randomizado; RETRO, estudio retrospectivo; SC, Centro único; SF, Ferritina séricas; TID, dosis total de hierro; HPP hemorragia post-parto; SOC: sobre opaco cerrado; TR: servicio de telefónica.

1.5. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud, 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed [1/1/2015]).
2. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 156:588-600.
3. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011; 90: 1247-53.
4. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012; 91; 143-54.
5. Milman, N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* (2008) 87:949–959.
6. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Anaemia in pregnancy*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*: 26 (2012) 3–24.
7. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jul;72(1 Suppl):257S-264S.
8. Khalafallah A.A., Dennis A.E. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy.2012. *J Pregnancy*. 2012;2012:630519. doi: 10.1155/2012/630519.
9. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and which dose? *Ann Hematol* (2006) 85: 821–828, 2006.
10. Lumbiganon P., Laopaiboon M., Intarut N., Vogel J.P., Souza J.P., Gülmezoglu A.M., et al. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and newborn Health. *BJOG*.2014 Suppl 1:32-9.
11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Anemia y embarazo. Guía práctica de asistencia.2008
12. Parker J.A., Barroso F., Stanworth S.J., Spiby H., Hopewell S., Doree C.J., et al. Gaps in the evidence for prevention and treatment of maternal anaemia: a review of systematic reviews. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Jun 24;12:56.

13. Organización Mundial de la Salud, 1999. Reduction of maternal mortality. A joint WHO/UNFPA/UNICEF/World Bank statement. Geneva: World Health Organization, 1999.
14. Bergmann R.L., Richter R., Bergmann K.E., Dudenhausen J.W. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 150 (2010) 126–131.
15. Allary J., Soubirou J-F, Michel J., Amiel I., Silins V., Brasher C., et al. An individual scoring system for the prediction of postpartum anaemia. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2013; 32: e1–e7.
16. Rajan P.V., Wing D.A. Postpartum hemorrhage: evidence based medical interventions for prevention and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:165–181.
17. RCOG Postpartum haemorrhage, prevention and management. Green-top Guideline No. 52 (2009). <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt52postpartumhaemorrhage0411.pdf> (Accessed on January 25, 2015).
18. Patel A., Goudar S.S., Geller S.E., et al. Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum haemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Jun;93(3):220-4.
19. Krafft A., Huch R., Breyman C. Impact of parturition on iron status in nonanaemic iron deficiency. *Eur J Clin Invest*. 2003 Oct;33(10):919-23.
20. Ahmad, Khalid S., Iqbal S. Correction of iron deficiency anemia in pregnancy and its effects on superoxide dismutase. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.25, No.2, April 2012, pp.423-427.
21. Ellman L.M., Vinogradov S., Kremen W.S. et al. Low maternal hemoglobin during pregnancy and diminished neuromotor and neurocognitive performance in offspring with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 138 (2012) 81–87.
22. Duarte R., Nuñez M.J., Marsac A., Molina A., Martín E., et al. Postoperative anaemia after obstetric and gynecologic surgery: An audit for implementation of a Patient Blood Management program. *Transfus Med* 2014; 24 (Suppl 1): 39.
23. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 21;346:f3443.
24. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004736.

25. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. SNS, Guia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10 : s.n.
26. NICE. Antenatal care for uncomplicated pregnancies .Guidance and guidelines. NICE, 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-guidance>
27. Bohlmann MK, Rath W. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a comparison of different guidelines. Arch Gynecol Obstet 2014;289:555-67.
28. Prendiville W, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2009(3):CD000007.
29. Barroso F., Allard S., Kahan B.C., Connolly C., Smethurst H., Choo L., Khan K., Stanworth S. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 159(1):99-105.
30. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/newsdetail_001833.jsp&mid=WC0b. EMA.
31. Rampton D., Folkersen J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica. 2014;99:1671-6.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Preparados De Hierro de Administración Intravenosa Y Reacciones de Hipersensibilidad: Nuevas Recomendaciones. Fecha de publicación: 2 de julio de 2013. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.pdf
33. Broche D.E., Gay C., Armand-Branger S., Grangeasse L., Terzibachian J.J. Acute postpartum anaemia. Clinical practice and interest of intravenous iron. Gynecol Obstet Fertil 2004;32:613-9.
34. Becuzzi N., Zimmermann R., Krafft A. Long-term efficacy of postpartum intravenous iron therapy. Biomed Res Int 2014;2014:815437.
35. Breyman C., Richter C., Huttner C., Huch R., Huch A. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. Eur J Clin Invest 2000;30:154-61.

36. Dede A., Uygur D., Yilmaz B., Mungan T., Ugur M. Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:238-9.
37. Bhandal N., Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 2006;113:1248-52.
38. Van Wyck D.B., Martens M.G., Seid M.H., Baker J.B., Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:267-78.
39. Westad S., Backe B., Salvesen K.A., et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:916-23.
40. Breyman C., Gliga F., Bejenariu C., Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:67-73.
41. Seid M.H., Derman R.J., Baker J.B., Banach W., Goldberg C., Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:435 e1-7.
42. Giannoulis C., Daniilidis A., Tantanasis T., Dinas K., Tzafettas J. Intravenous administration of iron sucrose for treating anemia in postpartum women. *Hippokratia* 2009;13:38-40.
43. Verma S., Inamdar S.A., Malhotra N. Intravenous iron therapy versus oral iron in postpartum patients in rural area. *JSAFOG* 2011; 3: 67-70.
44. Daniilidis A., Giannoulis C., Pantelis A., Tantanasis T., Dinas K. Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treat Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treating postpartum anemia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38:159-61.
45. Froessler B., Cocchiario C., Saadat-Gilani K., Hodyl N., Dekker G. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:654-9.
46. Perelló M.F., Coloma J.L., Masoller N., Esteve J., Palacio M. Intravenous ferrous sucrose versus placebo in addition to oral iron therapy for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2014;121:706-13.
47. Jain G., Palaria U., Jha S.K. Intravenous iron in postpartum anemia. *J Obstet Gynaecol India* 2013;63:45-8.

48. Rathod S., Samla S.K., Mahapatra P.C., Samia S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res* 2015; 5: 25-30.
49. Pfenniger A., Schuller C., Christoph P., Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med* 2012; 40:397–402.
50. Blazevic A., Hunze J., Boots J.M. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014;72:49-53.
51. Food and drug administration center for drug evaluation and research. Summary minutes of the drug safety and risk management advisory committee, February 1, 2008. Available from: [http:// www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/minutes/2008-4337m1-Final.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/minutes/2008-4337m1-Final.pdf). FDA.
52. Breyman C., von Seefried B., Stahel M., Geisser P., Canclini C. Milk iron content in breast-feeding mothers after administration of intravenous iron sucrose complex. *J Perinat Med*. 2007;35:115-8.
53. Makrydimas G., Lolis D., Lialios G., Tsiara S., Georgiou I., Bourantas K.L. Recombinant human erythropoietin treatment of postpartum anemia. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:27-31.
54. Krafft A., Breyman C. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: a prospective, randomized, open-label study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:119-24.
55. Wågström E, Akesson A, Van Rooijen M, Larson B, Bremme K. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:957-62..
56. Breyman C, Zimmermann R., Huch R., Huch A. Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia. *Eur J Clin Invest* 1996;26:123-30.
57. Lebrecht A, Häberlin F, Eberhard J. [Anemia in puerperium; parenteral iron substitution renders erythropoietin therapy dispensable]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1995;55:167-70.
58. Huch A, Eichhorn KH, Danko J, Lauener PA, Huch R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of postpartum anemia. *Obstet Gynecol*. 1992;80:127-31.

59. Palo R, Ahonen J, Salo H, Salmenperä M, Krusius T, Mäki T. Transfusion of red blood cells: no impact on length of hospital stay in moderately anaemic parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:565-9.
60. Prick BW, Jansen AJG, Steegers EAP, et al. Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *BJOG* 2014; DOI: 10.1111/1471-0528.12531.
61. Prick BW, Duvekot JJ, van der Moer PE, et al. Cost-effectiveness of red blood cell transfusion vs. non-intervention in women with acute anaemia after postpartum haemorrhage. *Vox Sang* 2014; 107: 381-8
62. Prick BW, Schuit E, Mignini L, et al, for the EBM Connect Collaboration in expectantly managed women with acute anaemia after postpartum haemorrhage. *BJOG* 2015; DOI: 10.1111/1471-0528.13224.
63. Breymann, C., N. Milman, et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2016.
64. Gupta A., U. Manaktala, et al. A randomised controlled trial to compare intravenous iron sucrose and oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 30, 120-125. (2014).
65. Abhilashini G.D., Sagili H. Intravenous iron sucrose and oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. (2014). *J Clin Diagn Res* 8, OC04-07.
66. Kochhar P.K., Kaundal A. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized clinical trial. (2013). *J Obstet Gynaecol Res* 39, 504-510.
67. Purandare S.D. Iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous versus oral route. (2012). *J Obstet Gynaecol India* 62, 317-321.
68. Neeru S., Nair N.S. Iron sucrose versus oral iron therapy in pregnancy anemia. (2012). *Indian J Community Med* 37, 214-218.
69. Khalafallah, A., A. Dennis, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy.(2010). *J Intern Med* 268, 286-295.
70. Ayub R., Tariq N. et al. Efficacy and safety of total dose infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. (2008). *J Coll Physicians Surg Pak* 18, 424-427.

71. Unlubilgin E., Al R.A et al. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. (2005). *Obstet Gynecol* 106, 1335-1340.
72. Bayoumeu F., Subiran-Buisset C., et al. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route.(2002). *Am J Obstet Gynecol* 186, 518-522.
73. Singh S., Singh P.K. A study to compare the efficacy and safety of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol therapy for anemia during pregnancy. (2013) *J Obstet Gynaecol India* 63, 18-21.
74. al-Momen A.K., al-Meshar A., et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. (1996). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 69, 121-124.
75. Christoph P., C. Schuller, et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med* 40, 469-474.(2012).
76. Myers B., Myers O. , et al.Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) and iron(III) hydroxide dextran (Cosmofer) in pregnancy. (2012). *Obstet Med* 5, 105-107.
77. Wali A., Mushtaq A., et al. Comparative study--efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy. *J Pak Med Assoc* 52, 392-395. (2002).
78. Froessler, B., J. Collingwood, et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. (2014). *BMC Pregnancy Childbirth* 14, 115.
79. Froessler B., Bunn C., et al. Intravenous ferric carboxymaltose for iron deficiency or iron deficiency anaemia in pregnancy: an updated cohort study. (2015). *Transfus Med* 25 Suppl 1, 37 (abstract).
80. Krafft A., Bencaiova G., et al. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. (2009). *Fetal Diagn Ther* 25, 239-245.
81. Breyman C., Visca E., et al. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. (2001). *Am J Obstet Gynecol* 18.
82. Breyman C.A., Major, et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study.(1995). *J Perinat Med* 23, 89-98.

83. Holm C., Thomsen L.L., et al. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) administered by high single-dose infusions or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. . (2015). *Int J Gynecol Obstet* 131 Suppl 5, E118 (abstract)
84. Scholl T.O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. 523-529. *Nutrition Reviews*, 2011, Vol. 69 (suppl 1).
85. Rasmussen K. *J Nutr* 2001;131 (Suppl):590S–603S. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? .
86. Parker J.A. Gaps in the evidence for prevention and treatment of maternal anaemia: a review of systematic reviews. *BMC Pregnancy and childbirth*, 2012.
87. Ribot B., Aranda N., Arija V. Suplementación temprana o tardía: evolucion durante el embarazo. s.l. : *Nutr Hosp.* 2012;27(1):219-226.
88. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy (Review). 2012 *The Cochrane Collaboration*.
89. Ria Malik R., Guleria K., Kaur I., Sikka M., Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – A pilot study. *Indian J Med Res.* 2011 August; 134(2): 224–231.

**2. PREVALENCIA, CONSECUENCIAS Y FACTORES DE RIESGO
DE ANEMIA POST-PARTO EN NUESTRO MEDIO**

2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La anemia post-parto (APP) se define por valores de hemoglobina (Hb) <10 g/dl a las 24-48h del parto, <11 g/dl a la semana del parto y/o <12 g/dl a las 8 semanas del parto (2-4). La prevalencia de APP en mujeres europeas a las 48h tras el parto es del 50% (13), disminuyendo hasta el 14%-24% a la semana de un parto eutócico. La prevalencia suele ser mayor tras los partos por Cesárea en los que generalmente la pérdida de sangre es mayor que los partos vaginales.

Las mujeres con APP van a ver mermada su capacidad intelectual y física, dificultando el cuidado del Recién Nacido y favoreciendo las complicaciones maternas (21). Clínicamente, la APP se manifiesta por cansancio, debilidad muscular generalizada, cefalea, acúfenos, alteraciones del sueño y la memoria, irritabilidad, taquicardia, palidez mucocutánea, disminución de las capacidades intelectuales y de trabajo, aumento del riesgo de infección (especialmente en el tracto genitourinario), dificultad en la lactancia, etc. (3). Es importante resaltar que en el post-parto la ferropenia *per sé*, aún sin anemia, puede contribuir a la morbilidad materna a través de efectos sobre la función inmunitaria (20), así como en el cuidado y mantenimiento de la salud del Recién Nacido (RN). Es por esto que la APP puede incrementar los costes sanitarios y el uso de sus recursos, lo que hace importante una buena profilaxis y tratamiento de la misma (22).

En conclusión, la APP es un problema real en los países desarrollados, con implicaciones socio-económicas además de sanitarias. Las guías de manejo no son claras respecto a las medidas a tomar y tratamientos en cada caso, dejando a elección del médico qué pautas seguir. La formación y concienciación de sanitarios y gestantes sobre la

importancia de la APP podría repercutir de forma significativa sobre su profilaxis y tratamiento, disminuyendo así sus consecuencias.

El Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI) atiende a una media de 5000 partos anuales, y es el centro de referencia de la provincia de Málaga. Se trata de un hospital de tercer nivel donde se asisten tanto los embarazos de bajo riesgo como patología obstétrica y perinatal de alta complejidad. En este último caso, las pacientes provienen de toda la provincia de Málaga, así como de otras provincias andaluzas, las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla e incluso Marruecos. Por tanto, la población atendida es diversa, incluyendo pacientes de diferentes etnias y clases sociales y culturales.

En este contexto, el objetivo de este estudio observacional retrospectivo fue el de conocer la prevalencia, factores de riesgo y consecuencias de la APP en una muestra amplia de mujeres sometidas a Cesárea electiva o urgente en nuestro Centro, al considerarse que la finalización del parto mediante Cesárea es un factor de riesgo de mayor pérdida hemática y APP.

2.2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.2.1. Pacientes

Se incluyó a todas las pacientes hospitalizadas en el HMI cuyo parto finalizó mediante Cesárea entre el 1 de mayo de 2013 y el 31 de agosto de 2013 y en las que se disponía de los valores de Hb, sin otros criterios de inclusión o exclusión.

2.2.2. Datos demográficos, clínicos y analíticos

Las historias clínicas están informatizadas y las analíticas de cualquier laboratorio del Servicio Andaluz de Salud (SAS) de la ciudad de Málaga pueden ser consultadas de forma centralizada. Para la obtención y el manejo de estos datos confidenciales, recogidos en todo el sistema informático del hospital, se solicitó el permiso pertinente por parte de la comisión de Bioética del Hospital, así como de la Jefatura del Servicio Obstetricia y Ginecología.

Accediendo a la historia clínica informatizada, se construyó una base de datos incluyendo:

- Etnia (caucásica, árabe, asiática o africana).
- Edad materna.
- Primiparidad o multiparidad.
- Cesárea previa.
- Cirugía abdominal previa distinta de Cesárea.
- Control analítico de los niveles de hierro y ferritina durante la gestacion
- Valores de Hb previos y en las siguientes 24-48h después la Cesárea (se obtienen del hemograma que se realiza a todas las mujeres con parto por Cesárea al

ingreso y a las 24-48h del mismo como parte del funcionamiento habitual de la planta de puerperio del HMI).

- Indicaciones de la Cesárea.
- Realización de la misma de forma urgente o programada.
- Semanas de gestación en el momento del parto.
- Peso del RN (gramos).
- Número de días de estancia hospitalaria (la estancia media habitual tras una cesárea no complicada en los hospitales andaluces es de 3-4 días).
- Complicaciones post-operatorias.
- Transfusiones.
- Control analítico en su centro de salud con la realización de un hemograma en algún momento tras el alta hospitalaria.

Las indicaciones de Cesárea fueron agrupadas en cuatro tipos:

- *Alteración del mecanismo del parto.* En este grupo se incluyeron todas aquellas pacientes cuya indicación de Cesárea fue el fallo de inducción, no progresión del parto o la sospecha de desproporción pelvi-fetal.
- *Causa materna.* Aquellas pacientes con cesárea anterior sin deseo de parto vaginal, cesáreas iterativas por dos o más cesáreas anteriores, o aquellas cuyo motivo de cesárea fue por alguna enfermedad o circunstancia materna concomitante (contraindicación de pujos, alteración en la movilidad que dificulta el parto vaginal, etc.).
- *Causa fetal.* Incluyendo malposición fetal (situación podálica o transversa), gestación triple o gemelar mono-amniótico, feto macrosómico o alguna

patología fetal diagnosticada que pueda empeorar en su paso por el canal vaginal (hidrocefalia, tumores abdominales fetales grandes, etc.).

- *Riesgo fetal.* Incluyendo riesgo de pérdida del bienestar fetal, prolapsos de cordón, placenta previa, desprendimiento placentario o vasa previa.

2.2.3. Definición de anemia post-parto

Los parámetros hematimétricos fueron determinados en el laboratorio del hospital utilizando un contador celular hematológico ADVIA (Siemens HealthCare). La APP fue definida por la presencia de un valor de hemoglobina (Hb) <10 g/dl a las 24-48h tras la Cesárea. Se consideró que la anemia era moderada si Hb <10 g/dl y ≥ 8 g/dl, o grave si Hb <8 g/dl (OMS).

2.2.4. Estimación del sangrado perioperatorio

Dadala extrema dificultad para determinar el volumen de sangrado en estas intervenciones, se realizó una estimación considerando que la disminución de la Hb en 1 g/dl equivalía a la pérdida de 500 ml de sangre, de acuerdo con la expresión:

$$\text{Sangrado estimado (ml): } (Hb_{\text{previa a cesárea}} - Hb_{\text{a las 24-48h de la cesárea}}) \times 500$$

Se consideró como sangrado excesivo aquel que se estimó por encima de 1000 ml de pérdida sanguínea.

2.3.5. Análisis Estadístico

Los datos se presentan como la media (m) \pm la desviación estándar (DE) del número de observaciones realizadas para las variables cuantitativas, o como la incidencia (n) y porcentaje (%) para las dicotómicas. Para el contraste de variables entre grupos (Anémicas vs. No anémicas), se utilizó el test *t* de Students o el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, tras comprobar su distribución, y el test Chi cuadrado

de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas.

Se analizó la asociación de la presencia de APP (análisis bivariante) con la etnia de las pacientes, su paridad, cesáreas previas, otras cirugías abdominales previas, la presencia de anemia durante la gestación, la indicación de la cesárea, su carácter urgente o programado y si existió un sangrado de más de 1000 ml.

Para determinar las variables independientemente asociadas con el desarrollo de APP, aquellas variables que mostraron una asociación significativa en el análisis bivariante fueron introducidas como co-variables en un análisis multivariante, realizado mediante un modelo de regresión logística multinomial en el que la APP fue la variable dependiente.

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando los programas Microsoft Excel y IBM-SPSS 22.0 (licencia de la Universidad de Málaga, España). En todos los contrastes de variables se consideró significativa una P bilateral <0.05 .

2.3. RESULTADOS

2.3.1. Pacientes

Entre el 1 de mayo y el 31 de agosto de 2013, en el HMI se asistieron un total 1589 partos. De ellos, 882 fueron eutócicos, 204 instrumentales y 494 Cesáreas. De las 494 cesáreas, las 482 (98%) en las que se disponía de los valores Hb fueron incluidas en el estudio.

La mayoría de las pacientes eran caucásicas (441; 91.5%), primíparas (280; 58.1%) con una media de edad de 32 ± 6 años y 38 ± 3 semanas de gestación. Entre las multíparas, 129 (63.9%) habían tenido una Cesárea previa. Globalmente, 60 (12.4%) tenían antecedentes de cirugía abdominal y la Cesárea se realizó de forma urgente en 357 (74.1%). La indicación de la Cesárea fue por alteración del mecanismo del parto en 185 casos (38.4%), causas maternas en 82 (17.1%), causa fetal en 104 (21.6%) y riesgo fetal en 108 (22.4%).

La Hb media preparto fue de 11.9 ± 1.1 g/dl, aunque solo se disponía de los niveles gestacionales de ferritina (16 ± 16 ng/ml) y hierro sérico (68 ± 37 µg/dl) de 145 pacientes.

El sangrado medio se estimó en 802 ± 496 ml, considerándose excesivo (> 1000 ml) en 143 casos (29,7%), aunque solo 14 mujeres (2,9%) necesitaron transfusión de concentrado de hematíes. Dos de ellas recibieron transfusión por sangrado masivo (una, 23 unidades de concentrado de hematíes y 2 de plaquetas; otra, 6 unidades de hematíes y 2 de plaquetas). Las 12 pacientes sin sangrado masivo recibieron un total de 31 unidades de concentrado de hematíes (2,6 unidades/paciente), pero no requirieron de la transfusión de plaquetas.

Otras complicaciones post-Cesárea destacadas en la historia clínica fueron la infección de la herida quirúrgica (3 casos), hematomas de la misma (3 casos), neumonía (1 caso), meningitis postpunción raquídea (1 caso), shock séptico (1 caso) o edema agudo de pulmón (1 caso).

La estancia hospitalaria media post-Cesárea fue de 5 ± 2 días.

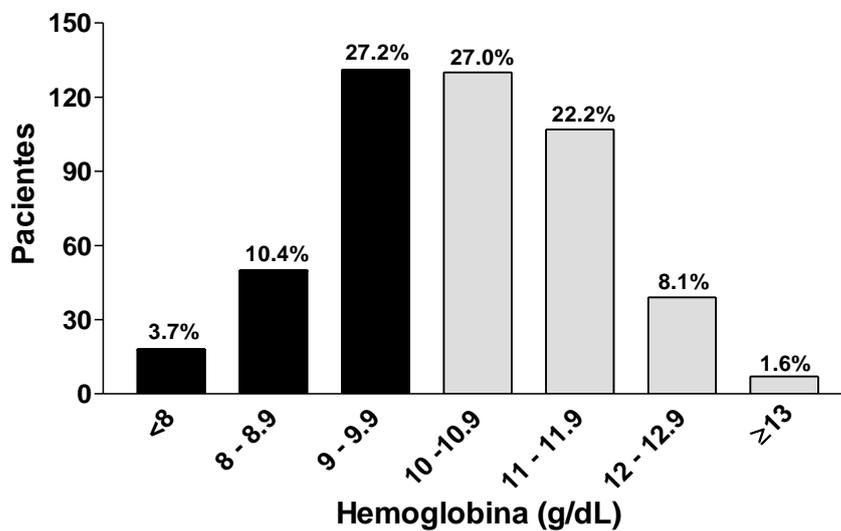
2.3.2. Prevalencia de anemia post-parto

La Hb media post-Cesárea fue de 10.3 ± 1.3 g/dl (min 6.9 – max 13.9). Como se observa en la distribución de los valores de Hb mostrada en la **figura 2.1**, 199 mujeres (41.3%) presentaban anemia, siendo ésta moderada ($Hb \geq 8$ g/dl y <10 g/dl) en 181 casos y grave ($Hb <8$ g/dl) en 18.

Obviamente, la Hb post-Cesárea fue menor en las mujeres que desarrollaron APP que en las que no lo hicieron (9.1 ± 0.7 g/dl vs. 11.1 ± 0.8 g/dl, respectivamente; $p < 0.001$) (**Tabla 2.1**).

Figura 2.1.

Distribución de los niveles de hemoglobina post-Cesárea



2.3.3. Repercusiones clínicas de la anemia post parto

El número de casos de otras complicaciones, como la infección de la herida o neumonía, fue insuficiente para poder realizar un estudio estadístico de los mismos y su relación con la APP.

No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria post-Cesárea atribuible a la anemia post-parto (**Tabla 2.1**).

2.3.4. Factores asociados al desarrollo de anemia post-parto

A. Análisis bivariante

Al comparar las pacientes que desarrollaron APP con las que no lo hicieron, no hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, etnia, paridad, Cesárea previa, semanas de gestación o peso del RN o estancias hospitalaria post-parto (**Tablas 2.1 y 2.2**).

Sin embargo, las mujeres que desarrollaron APP mostraban un menor nivel de Hb pre-Cesárea (con una mayor prevalencia de anemia), y una tendencia a menores niveles gestacionales de hierro y ferritina (**Tablas 2.1 y 2.2**).

En lo que respecta a la intervención quirúrgica, el desarrollo de APP fue más frecuente cuando ésta se realizó de modo urgente, por alteración del mecanismo del parto o por causas fetales. Así mismo, el sangrado estimado también fue mayor entre las mujeres con APP (con una mayor incidencia de sangrado excesivo) (**Tablas 2.1 y 2.2**).

B. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante, mediante regresión logística multinomial, incluyendo a la APP como variable dependiente. Las variables con diferencias significativas en el análisis univariante, incluyendo la cirugía abdominal previa, la anemia pre-Cesárea, la indicación de la Cesárea, el carácter urgente de la misma y el sangrado excesivo (>1000 ml), se introdujeron como co-variables. Como se muestra en la **Tabla 2.3**, este análisis reveló que solamente la anemia pre-Cesárea y el sangrado excesivo mostraban una asociación independiente con el desarrollo de APP.

Tabla 2.1.**Datos demográficos y clínicos de acuerdo a la presencia o ausencia de anemia post-Cesárea**

	Anemia		Media	Desviación estándar	p
	post- cesárea	N			
Edad (años)	No	283	33	6	0.065
	Si	199	32	6	
Semanas de gestación	No	284	38	3	0.606
	Si	199	38	3	
Peso recién nacido (g)	No	258	3162	685	0.682
	Si	184	3122	781	
Ferritina previa (ng/ml)	No	93	18	18	0.065
	Si	52	13	12	
Hierro previo (µg/dl)	No	93	72	37	0.076
	Si	52	60	34	
Hb previa (g/dl)	No	283	12,4	0,9	0.001
	Si	199	11,2	1,0	
Hb post-cesárea (g/dl)	No	283	11,1	0,8	0.001
	Si	199	9,1	0,7	
Sangrado estimado (ml)	No	283	625	392	0.001
	Si	199	1055	520	
Estancia post- parto (días)	No	276	5	2	0.708
	Si	195	5	2	

Tabla 2.2.**Variables asociadas con el desarrollo de anemia post-cesárea.**

Variable	Anemia post-cesárea			
		No	Si	p
		(n=283)	(n=199)	
Origen	Europeo	268	173	0.138
	Otro	20	21	
Multiparidad	No	165	115	0.707
	Si	123	79	
Cesárea previa	No	207	146	0.463
	Si	81	48	
Cirugía previa	No	245	177	0.049
	Si	43	17	
Anemia previa	No	270	125	0.001
	Si	18	69	
Indicación de Cesárea				
Alteración mecanismo parto	No	189	108	0.029
	Si	99	86	
Causa materna	No	233	167	0.174
	Si	56	27	
Causa fetal	No	215	162	0.024
	Si	73	32	
Riesgo fetal	No	227	145	0.320
	Si	61	49	
Cesárea urgente	No	90	35	0.001
	Si	198	159	
Sangrado >1000 ml	No	231	85	0.001
	Si	50	109	

Tabla 2.3.

Variables independientemente asociadas con el desarrollo de anemia post-cesárea (Regresión logística multinomial).

Variable	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza del 95% para Exp(B)	
			Límite inferior	Límite superior
Cirugía previa	0,432	0,744	0,356	1,555
Anemia previa	0,001	27,931	13,997	55,736
Alteración mecanismo				
del parto	0,457	1.228	0,715	2,107
Causa fetal	0,587	0,830	0,424	1,626
Cesárea urgente	0,055	1,936	0,985	3,807
Sangrado >1000 ml	0,001	10,475	6,355	17,264

2.3.5. Anemia pre-Cesárea: prevalencia, consecuencias y factores asociados

De acuerdo con la distribución de los niveles de Hb mostrados en la **figura 2.2** y la definición de anemia de la OMS en mujeres embarazadas (Hb <11 g/dl), 87 de las 482 pacientes (18.1%) en las que se practicó Cesárea presentaban anemia gestacional. La anemia fue moderada en todos los casos (Hb 10.3 ± 0.6 ; min 8.8 – max 10.9). Los datos analíticos disponibles muestran que las pacientes anémicas presentaban niveles de hierro y ferritina significativamente más bajos que las no anémicas (**Tabla 2.4**).

La prevalencia de anemia pre-Cesárea no se vio modificada por la edad, el origen étnico, la paridad o la cirugía abdominal previa, aunque hubo una tendencia a mayor prevalencia entre las que tuvieron una Cesárea previa ($p=0.082$) y entre las que la indicación de Cesárea fue por causa materna ($p=0.059$) (**Tablas 2.4 y 2.5**).

La presencia de anemia se asoció con una menor duración de la gestación, sin afectar al peso del RN (**Tabla 2.4**). Sin embargo, tanto la pérdida estimada de sangre como la incidencia de sangrado excesivo fueron menores entre las anémicas, pero éstas presentaron APP con mayor frecuencia (**Tabla 2.2**), recibieron transfusión con mayor frecuencia (9/87 [10,3%] vs. 5/395 [1,3%]; $p=0.001$) y tuvieron una estancia post-parto más larga (**Tablas 2.4 y 2.5**).

Los datos sobre complicaciones tras el parto (infecciones o hematomas de la herida quirúrgica, neumonía, shock séptico, etc.) son insuficientes para realizar un estudio estadístico que los relacione con la anemia gestacional previa al parto.

Figura 2.2.

Distribución las pacientes de acuerdo al nivel de hemoglobina pre-Cesárea.

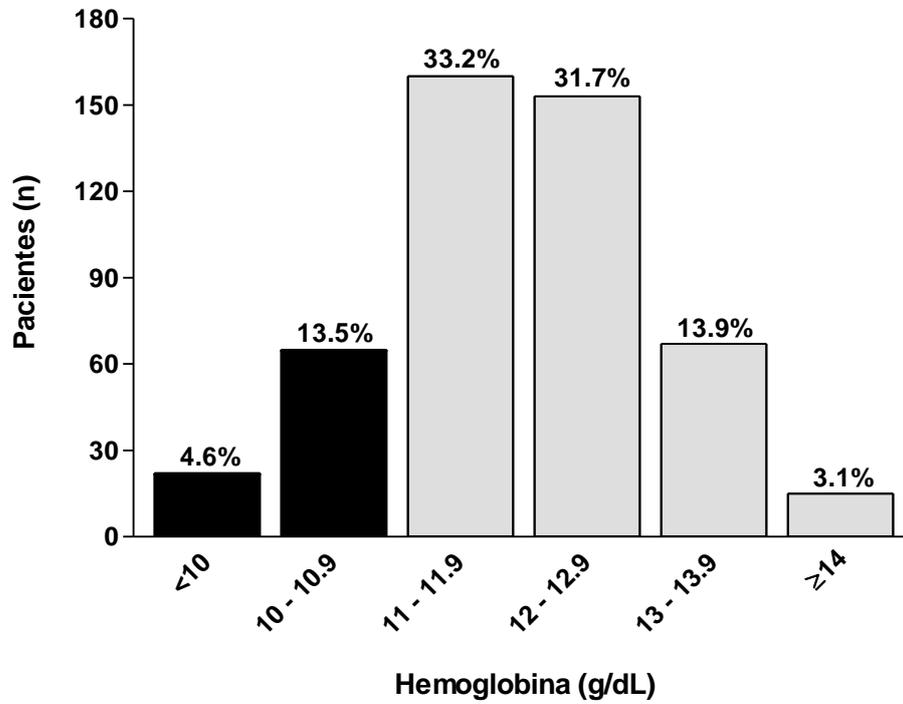


Tabla 2.4.
Datos demográficos y clínicos de acuerdo a la presencia o ausencia de anemia pre-Cesárea

	Anemia pre-Cesárea	N	Media	Desviación estándar	p
Edad (años)	No	395	32	6	0,101
	Si	87	31	6	
Semanas de gestación	No	395	38	3	0,024
	Si	87	37	3	
Peso recién Nacido (g)	No	365	3153	700	0,651
	Si	77	3112	840	
Ferritina (ng/ml)	No	118	17	17	0,023
	Si	27	11	12	
Hierro (µg/dl)	No	118	72	38	0,004
	Si	27	49	22	
Hb pre-Cesárea (g/dl)	No	395	12,3	0,9	0,001
	Si	87	10,3	0,6	
Hb post-Cesárea (g/dl)	No	395	10,6	1,2	0,001
	Si	87	9,1	0,9	
Sangrado estimado (ml)	No	395	681	404	0,001
	Si	87	463	307	
Estancia post-parto (días)	No	385	4,7	1,8	0,015
	Si	86	5,3	3,4	

Tabla 2.5.**Variables asociadas con presencia de anemia pre-Cesárea**

Variable	Anemia pre-Cesárea		p
	No (n=395)	Si (n=87)	
Origen Europeo	364	77	0.184
Parto anterior	160	42	0.114
Cesárea previa	99	30	0.082
Cirugía previa	52	8	0.372
Indicación cesárea			
Alteración mecanismo parto	154	31	0.627
Causa materna	61	21	0.059
Causa fetal	85	20	0.775
Riesgo fetal	95	15	0.204
Cesárea urgente	299	58	0.104
Sangrado >1000 ml	67	4	0.002

2.3.6. Sangrado perioperatorio excesivo: incidencia, consecuencias y factores asociados

La distribución de la pérdida perioperatoria de sangre, estimada a partir de la caída en los niveles de Hb, fue de 802 ± 496 ml (min 100 ml– max 2700 ml), muestra que 143 pacientes (29.7%) presentaron un sangrado >1000 ml (1404 ± 356 ml; min 1050 ml – max 2700 ml) (**Figura 2.3.**).

La incidencia de sangrado excesivo fue mayor en las Cesáreas urgentes ($p<0.001$), por riesgo fetal ($p<0.004$) y menor edad gestacional ($p<0.024$). También hubo una tendencia a una mayor incidencia de sangrado excesivo entre las mujeres con Cesárea previa ($p=0.072$). El sangrado excesivo aumento la frecuencia de transfusiones de hematíes [$8/143$ [6,6 %] vs. $3/339$ [0,9%]; $p=0,001$). Dos pacientes con Cesárea urgente por riesgo fetal presentaron hemorragia masiva y recibieron un total de 29 unidades de concentrado de hematíes y 4 de plaquetas de aféresis. Una de las pacientes recibió 23 unidades de concentrado de hematíes y 2 de plaquetas de aféresis, y tuvo una estancia hospitalaria post-Cesárea de 32 días. La otra recibió 6 unidades de concentrado de hematíes y 2 de plaquetas de aféresis, y tuvo una estancia hospitalaria post-Cesárea de 4 días. En promedio, el sangrado excesivo no modificó la duración de la estancia media hospitalaria post-parto (**Tablas 2.6 y 2.7.**).

Por el contrario, la incidencia fue menor entre las anémicas ($p<0.001$) y en las que la indicación de la Cesárea fue por causas maternas ($p<0.001$) (**Tabla 2.7.**).

Nuevamente, Los datos sobre complicaciones tras el parto (infecciones o hematomas de la herida quirúrgica, neumonía, shock séptico, etc.) son insuficientes para realizar un

estudio estadístico que los relacione con la estimación de pérdida sanguínea durante el parto.

Figura 2.3.

Distribución las pacientes de acuerdo al sangrado estimado.

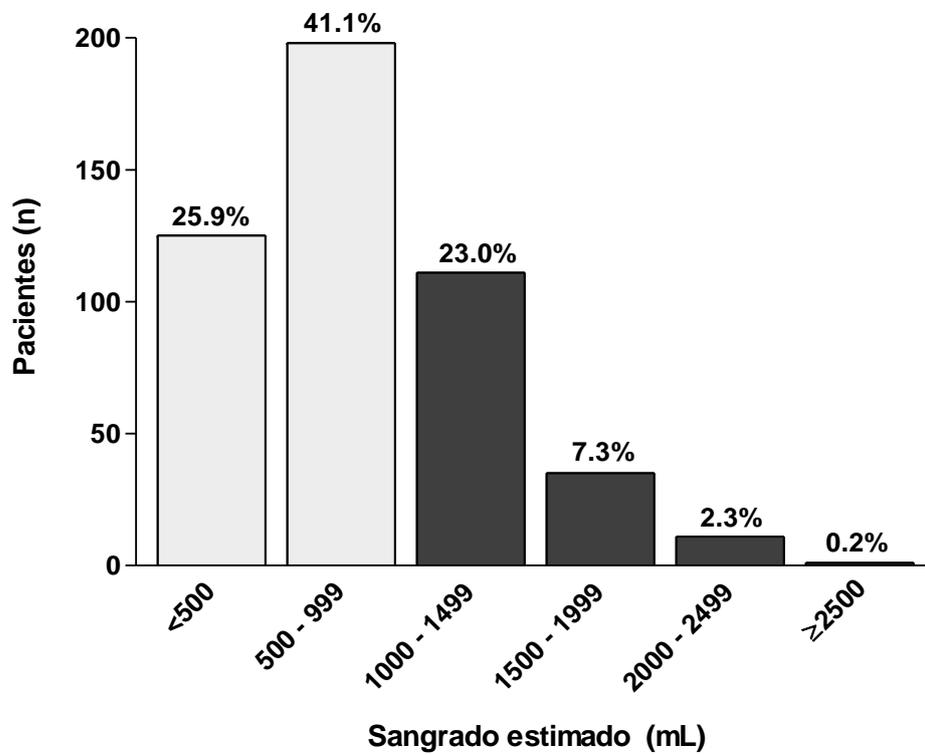


Tabla 2.6.

Datos demográficos y clínicos de acuerdo a la presencia o ausencia de sangrado perioperatorio excesivo (<1000 ml)

	Sangrado excesivo	N	Media	Desviación estándar	p
Edad (años)	No	339	32	6	0,297
	Si	143	32	6	
Semanas de gestación	No	339	38	3	0,024
	Si	143	37	3	
Peso recién Nacido (g)	No	339	3122	738	0,320
	Si	143	3197	694	
Hb pre-Cesárea (g/dl)	No	339	11,8	1,1	0,001
	Si	143	12,2	1,1	
Hb post-Cesárea (g/dl)	No	339	10,6	1,1	0,001
	Si	143	9,4	1,0	
Sangrado estimado (ml)	No	339	548	280	0,001
	Si	143	1404	356	
Estancia post-parto (días)	No	334	4,8	2,0	0,772
	Si	137	4,7	2,7	

Tabla 2.7.

Variables asociadas con presencia de sangrado perioperatorio excesivo (>1000 ml)

Variable	Sangrado excesivo		p
	No (n=339)	Si (n=143)	
Origen Europeo	331	130	0.858
Parto anterior	148	54	0.256
Cesárea previa	99	30	0.072
Cirugía previa	45	15	0,452
Indicación cesárea			
Alteración mecanismo parto	125	60	0.307
Causa materna	70	12	0.001
Causa fetal	79	26	0.229
Riesgo fetal	65	45	0,004
Cesárea urgente	237	120	0,001
Anemia previa	74	13	0.001

2.4. DISCUSION

Nuestro estudio ha detectado una alta incidencia de APP (41.3%) entre las pacientes cuyo parto finaliza en cesárea. La anemia post-parto no se relacionó con datos demográficos, sino con dos factores clínicos potencialmente modificables: la anemia preparto y el sangrado excesivo durante el parto.

La APP fue más prevalente en mujeres con menores cifras de Hb preparto y menores cifras de hierro y ferritina gestacionales. La anemia gestacional tuvo una prevalencia del 18.1% y a pesar de que se relacionó positivamente con un mayor porcentaje de APP, transfusión y estancia hospitalaria, sorprendentemente, lo hizo de forma negativa con sangrado periparto, que fue estimado menor en estas pacientes.

Por otra parte, se estimó que un 29.7% de las pacientes con cesárea presentaron sangrado excesivo (>1000 ml) durante la intervención, correlacionándose con una mayor incidencia APP y transfusiones, pero no modificó la duración de la estancia hospitalaria. La presencia de sangrado excesivo fue más frecuente en las cesáreas urgentes, bien por alteración del mecanismo del parto o por causa fetal, pues es en estos casos en los que por la rapidez necesaria en la cirugía o la dificultad de la misma conllevan un mayor sangrado.

Respecto a las posibles repercusiones tras el alta hospitalaria (e.g., fallos de lactancia, astenia intensa, infecciones puerperales en el domicilio, etc.) no es posible analizar su relación con la anemia post-parto pues no se dispone de datos de seguimiento de las pacientes. Es importante remarcar que solo 62 de las 482 mujeres (27 con APP, 24 sin APP; 12,9%) acudieron a revisión post-parto en Atención Primaria. De ellas, 15 (24,2%) aun presentaban anemia (14 anemia leve; 1 anemia moderada). Sin embargo, la

prevalencia de anemia al momento de la revisión fue mayor en las que habían desarrollado APP (10/27, 37%) que en las que no lo habían hecho (5/35, 14,3%; $p=0.071$)

La APP es un problema en la población que nos rodea, con costes socioeconómicos altos, y que no es percibida como una patología relevante, a pesar de que casi la mitad de las pacientes cuyo parto finalizó en cesárea desarrollaron APP. Al igual que en otras series publicadas (3) (15) (16), en el estudio llevado a cabo con población del HMI, las dos principales causas de APP fueron la anemia gestacional y el sangrado durante el parto.

Por ello, cabe concebir como primer abordaje para evitar la APP, la realización de una buena profilaxis y/o tratamiento de la anemia gestacional. Es importante la educación de la población sobre la dieta en la gestación y la importancia de consumir la cantidad de hierro recomendado, que para la gestación es de 30 mg diarios en lugar de los 8 mg que se recomiendan al resto de la población adulta (9).

Según las guías internacionales y protocolos nacionales (10) (1), las analíticas para el despistaje de anemia deberían ser una en la primera visita y otra en torno a semana 28, así como en cualquier momento en que la gestante presente síntomas de anemia. La determinación de ferritina en cualquier momento de la gestación, aunque no aparezca como imprescindible en el control analítico durante la gestación de curso normal, podría ser útil para detectar insuficiencia en los depósitos de hierro y poder tratar con anterioridad para evitar la aparición de la anemia gestacional (6).

La anemia gestacional en el tercer trimestre se define con cifras de Hb $<11\text{g/dl}$ (5). La anemia ferropénica es la causa más frecuente de anemia gestacional, pero no la única (7) (11), por lo que debe realizarse el diagnóstico de la anemia durante el embarazo para administrar el tratamiento correcto con el fin de evitar no solo la APP sin también todos

los efectos adversos que puede tener la anemia sobre la gestación. La anemia en gestantes se relaciona con bajo peso fetal, parto prematuro y el aumento de la mortalidad perinatal (12). Es precisa la implicación de los servicios de salud en reforzar en estos primeros momentos de prevención y detección de pacientes de riesgo para evitar costes en un segundo tiempo.

Aquellas pacientes con diagnóstico de anemia leve-moderada iniciarán tratamiento con suplementos de hierro oral. Si la respuesta es insuficiente, se detecta intolerancia al hierro oral o es precisa una reposición de la Hb rápida debido a una gestación muy avanzada o porque la clínica de la paciente sea importante, se puede utilizar tratamiento con hierro parenteral (1).

El control de la gestación de curso normal en el SAS está a cargo de los servicios de atención primaria casi en su totalidad. Realizar una actuación desde esta área y valorar los resultados no era posible desde el punto de vista técnico para el estudio de la población recepcionada en el HMI al momento del parto, pues implicaría a numerosos profesionales de todas las áreas de cobertura del HMI. Por tanto, no es posible poder influir en la profilaxis de la anemia durante el periodo gestacional.

El sangrado durante la Cesárea no se registra de forma objetiva en la historia clínica, entre otras razones porque es difícil de determinar. No todo el líquido perdido durante la cirugía es sangre materna, pues se mezcla la sangre con líquido amniótico y en ocasiones suero de lavado, siendo imposible separar cuanto líquido pertenece a cada fluido, recogido en las compresas, el líquido aspirado etc.

Existen múltiples factores predisponentes al aumento del sangrado periparto, tanto médicos (tratamiento durante la gestación con heparina, patologías que favorecen el

sangrado, etc.), como gineco-obstétricos (placenta previa, atonía uterina, desgarros perineales, etc.) (3). La atonía uterina es la etiología más frecuente de hemorragia post-parto (HPP). La profilaxis de la atonía uterina mediante el manejo activo de la tercera fase del parto, utilizando fármacos uterotónicos entre otras medidas, disminuye la APP, y es práctica habitual en todos los hospitales, siguiendo las guías de práctica clínica (13). Aun así, habrá ocasiones en las que a pesar de todos los esfuerzos aparezca una HPP y no podamos evitar la APP.

Como se mencionó anteriormente, no es posible acceder a los programas de educación maternal ni al seguimiento de todas las áreas de la ciudad para reforzar la profilaxis de la anemia gestacional; y en el HMI se toman todas las medidas de profilaxis para la HPP. Ante una prevalencia alta de APP, con escasa probabilidad de poder modificar los factores de riesgo más importantes, se plantea como posible intervención para mejorar la APP y evitar sus consecuencias, realizar un refuerzo educacional en la paciente con APP para fomentar la adherencia a las pautas de tratamiento tras el alta hospitalaria, así como concienciarlas de la importancia de acudir a las revisiones post-parto programadas por Atención Primaria. Como primer paso, iniciamos un estudio prospectivo en pacientes con APP tras cesárea en tratamiento con hierro oral al alta hospitalaria.

2.5. BIBLIOGRAFÍA

1. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 156:588-600.
2. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011; 90: 1247-53.
3. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012; 91; 143-54.
4. World Health Organization. Reduction of maternal mortality. A joint WHO/UNFPA/UNICEF/World Bank statement. Geneva: World Health Organization, 1999.
5. Ellman L.M., Vinogradov S., Kremen W.S. et al. Low maternal hemoglobin during pregnancy and diminished neuromotor and neurocognitive performance in offspring with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 138 (2012) 81–87.
6. Khalid A.S., Iqbal S. Correction of iron deficiency anemia in pregnancy and its effects on superoxide dismutase. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.25, No.2, April 2012, pp.423-427.
7. Bergmann R.L., Richter R., Bergmann K.E., Dudenhausen J.W. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 150 (2010) 126–131.
8. Allary J, Soubirou J-F, Michel J, Amiel I, Silins V, Brasher C, et al. An individual scoring system for the prediction of postpartum anaemia. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2013; 32: e1–e7.
9. Khalafallah A.A., Dennis A.E. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. 2012. *J Pregnancy*. 2012;2012:630519. doi: 10.1155/2012/630519.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Anemia y embarazo. Guía práctica de asistencia. 2008
11. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 87:949–959.
12. World Health Organization, 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011.
13. Protocolos SEGO. Hemorragia posparto precoz. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51:497-505 - DOI: 10.1016/S0304-5013(08)72321-5.

14. Duarte R, Nuñez MJ, Mrsac A, Molina A, Martín E, Pavía J, et al. Postoperative anaemia after obstetric and gynecologic surgery: An audit for implementation of a Patient Blood Management program. *Transfus Med* 2014; 24 (Suppl 1): 39.
15. Oyelese Y., Ananth C.V. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Volume 53, Number 1, 147–156.

**3. EVALUACION DEL CUMPLIMIENTO Y EFICACIA DE UN
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POST-PARTO
CON HIERRO ORAL TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.**

3.1 INTRODUCCION Y OBJETIVOS

El estudio retrospectivo de 482 mujeres en las que se practicó Cesárea en el Hospital materno infantil (HMI) entre el 1 de mayo y el 31 de agosto de 2013, arrojó una incidencia de anemia post-parto (APP) del 41%. La anemia post-parto no se relacionó con datos demográficos, sino con dos factores clínicos potencialmente modificables: la anemia preparto y el sangrado excesivo durante el parto (HPP).

Sin embargo, el Hospital Materno-Infantil de Málaga (HMI) tiene implementadas todas las medidas de profilaxis para la HPP y, por otra parte, no es posible acceder a los programas de educación maternal ni al seguimiento de todas las áreas de la ciudad para reforzar la profilaxis de la anemia gestacional.

Teniendo en cuenta todos estos factores, se planteó como posible intervención para mejorar el manejo de la APP y evitar sus consecuencias, realizar un refuerzo educacional en la paciente para fomentar la adherencia a las pautas de tratamiento tras el alta hospitalaria, así como concienciarlas de la importancia de acudir a las revisiones post-parto programadas por Atención Primaria.

El objetivo de este estudio prospectivo es constatar si mediante el aseguramiento de la prescripción de hierro oral al alta, así como el reforzamiento de los conocimientos de las pacientes sobre la APP podría aumentar la adherencia al tratamiento y la asistencia a las revisiones tras el alta hospitalaria.

3.2 MATERIAL Y METODOS

3.2.1 Pacientes.

Se incluyó a todas las pacientes hospitalizadas en el HMI cuyo parto finalizó mediante Cesárea entre el 30 de octubre de 2013 y el 4 de marzo de 2014 y tuvieron anemia post-parto.

A diario se revisaron las analíticas de todas las pacientes con Cesárea en las 24-48h anteriores. Las pacientes con APP (considerando anemia una hemoglobina [Hb] menor a 10 g/dl a las 24h del parto), se les invitó a entrar en el estudio, tras proporcionarles información detallada oral y escrita sobre la importancia de la APP y sus posibles complicaciones (**Anexo 1**).

El estudio pretendía evaluar la adherencia al tratamiento con hierro oral (100 mg de hierro elemental al día, generalmente en forma de sulfato ferroso, durante al menos 3 meses) y la recuperación de la APP, mediante análisis de sangre seriados a realizar en las semanas 2, 4 y 12 del post-parto.

Las participantes del estudio dieron su permiso mediante la firma de un consentimiento informado (**Anexo 2**) para la recogida de datos, los cuales fueron tratados de acuerdo con lo estipulado en la ley de protección de datos, asegurando su confidencialidad. No recibieron ninguna compensación por su participación, ni su negativa a participar en el mismo afectó en modo alguno a la calidad de su asistencia sanitaria.

Para la utilización y el manejo de estos datos confidenciales, se solicitó el permiso pertinente por parte de la Comisión de Bioética del HMI, así como de la Jefa del Servicio de Obstetricia y Ginecología del mismo, para poder consultar y analizar los datos de las pacientes, recogidos en todo el sistema informático del hospital.

Las pacientes con contraindicación para el tratamiento con hierro oral fueron excluidas del estudio. Así mismo, en las que no dieron su consentimiento para participar en el seguimiento programado en el estudio, solo se utilizó los datos existentes en la historia clínica de las mismas.

3.2.2 Datos demográficos y analíticos

Las historias clínicas están informatizadas y las analíticas de cualquier laboratorio del Servicio Andaluz de Salud (SAS) de la ciudad de Málaga pueden ser consultadas de forma telemática. De cada paciente se completó una hoja de datos con antecedentes, así como datos clínicos de la gestación, el parto y el post-parto (**Anexo 3**). Los parámetros incluidos en la base de datos fueron:

- Edad en años
- Talla materna en cm
- Peso materno en Kg
- Niveles de tensión arterial
- Primiparidad o multiparidad
- Cirugía previa abdominal
- Control analítico de los niveles de hierro y ferritina durante la gestación
- Tratamiento con hierro durante la gestación
- Indicación de Cesárea
- Realización de la misma de forma urgente o programada.
- Ligadura tubárica o no durante la Cesárea (por el aumento de tiempo quirúrgico y posible sangrado)
- Complicaciones post-operatorias

- Hb previa a la Cesárea. En el hemograma que se extrae como protocolo del centro a todas las mujeres susceptibles de parto en las siguientes 24-48h del ingreso
- Hb a las 24h de la Cesárea, que se obtienen del hemograma que se realiza a todas las mujeres con parto por Cesárea a las 24-48h del mismo como parte del funcionamiento habitual de la planta de puerperio del HMI
- Hb a las 2 semanas, 4 semanas y 12 semanas tras el parto, para lo cual se entregan los vales de petición analítica con fecha a las pacientes en mano, para que lo realicen en el hospital o en su centro de salud más cercano
- Lactancia materna y duración de la misma
- Puntuación del test de calidad de vida SF-36 a los 3 meses del parto.

Las indicaciones de Cesárea fueron agrupadas en cuatro tipos:

- *Alteración del mecanismo del parto.* En este grupo se incluyeron todas aquellas pacientes cuya indicación de Cesárea fue el fallo de inducción, no progresión del parto o la sospecha de desproporción pelvi-fetal.
- *Causa materna.* Aquellas pacientes con Cesárea anterior sin deseo de parto vaginal, Cesáreas iterativas por dos o más Cesáreas anteriores, o aquellas cuyo motivo de Cesárea fue por alguna enfermedad o circunstancia materna concomitante (contraindicación de pujos, alteración en la movilidad que dificulta el parto vaginal, etc.).
- *Causa fetal.* Incluyendo malposición fetal (situación podálica o transversa), gestación triple o gemelar mono-amniótico, feto macrosómico o alguna

patología fetal diagnosticada que pueda empeorar en su paso por el canal vaginal (hidrocefalia, tumores abdominales fetales grandes, etc.).

- *Riesgo fetal.* Incluyendo riesgo de pérdida del bienestar fetal, prolapsos de cordón, placenta previa, desprendimiento placentario o vasa previa.

3.2.3. Definición de anemia post-parto

Los parámetros hematimétricos fueron determinados en el laboratorio del hospital utilizando un contador celular hematológico Advia (Siemens Health Care Diagnostics). La APP fue definida por la presencia de un valor de Hb <10 g/dl a las 24-48h tras la Cesárea. Se consideró que la anemia era moderada si Hb <10 g/dl y ≥8 g/dl, o grave si Hb <8 g/dl (OMS).

3.2.4. Estimación del sangrado perioperatorio

La estimación del sangrado perioperatorio se realizó considerando que la disminución de la Hb en 1 g/dl equivalía a la pérdida de 500 ml de sangre, de acuerdo con la expresión:

Sangrado estimado (ml): $(\text{Hb}_{\text{previa a Cesárea}} - \text{Hb}_{\text{a las 24-48h de la Cesárea}}) \times 500$

Se consideró como sangrado excesivo aquel que se estimó por encima de 1000 ml de pérdida sanguínea.

3.2.5 Determinaciones analíticas

Se utilizaron muestras de sangre venosa anticoagulada con K2-EDTA (3 ml; VenoJet II, Terumo) para la determinación de los parámetros hematimétricos (Advia 2120i, Siemens Healthcare Diagnostics), y muestras recogidas en tubos con gel separador para las determinaciones bioquímicas (4 ml; Sepacell, Venojet II, Terumo, Bélgica) para la

determinación de hierro (Advia Chemistry System 2400®, Siemens Healthcare Diagnostics) y ferritina (Dimension Vista 1500, Siemens Healthcare Diagnostics).

La muestra de sangre previa a la Cesárea se tomó como parte de la rutina del ingreso a paritorio en el área de urgencias de ginecología y obstetricia del HMI. La analítica a las 24h de la Cesárea se realizó como parte de la rutina en el postoperatorio en planta de puerperio. Las analíticas correspondientes a las semanas 2, 4 y 12 del post-parto se realizaron en el laboratorio del HMI o en sus centros de salud.

3.2.6 Análisis Estadístico

Los datos se presentan como la media (m) \pm la desviación estándar (DE) del número de observaciones realizadas para las variables cuantitativas. En algunos casos se presenta también los valores extremos [mínimo - máximo]. Las variables dicotómicas se presentan como incidencia (n) y porcentaje (%). Para el contraste de variables entre grupos (Anémicas vs. No anémicas), se utilizó el test t de Student o el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, tras comprobar la normalidad de su distribución, y el test Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas.

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando los programas Microsoft Excel y IBM-SPSS 22.0 (licencia de la Universidad de Málaga, España). En todos los contrastes de variables se consideró significativo una P bilateral <0.05 .

3.3 RESULTADOS

3.3.1. Pacientes

Entre el 1 de noviembre de 2013 y el 28 de febrero de 2014, en el HMI se asistieron un total 1624 partos. De ellos, 912 fueron eutócicos, 226 instrumentales y 486 Cesáreas. A pesar del carácter prospectivo del estudio, solo en 453 de las 486 Cesáreas (93,2%) se registraron los valores de Hb pre- y post-Cesárea.

La mayoría de las pacientes eran de origen europeo (417; 92%), con una media de edad de 32 ± 6 años [17 – 48] y 38 ± 3 semanas de gestación [24 – 42]. El peso medio del Recién Nacido fue de 3134 ± 733 g [640 – 4550]. La Hb media preparto fue de 11.9 ± 1.2 g/dl [7,4 – 14,6], y 83 (18,3%) presentaban anemia gestacional. Solo se disponía de los niveles gestacionales de ferritina en 180 (21 ± 38 ng/ml [2 – 321]) y de hierro sérico en 193 (76 ± 44 µg/dl [5 – 358]).

El sangrado medio se estimó en 830 ± 530 ml [100 – 3250], considerándose excesivo (> 1000 ml) en 146 casos (32,2%), aunque sólo 18 mujeres (4%) necesitaron transfusión de un total de 33 concentrado de hematíes (7, 1 unidad; 7, 2 unidades; 3, 4 unidades; 1,8 unidades/paciente). Tres de ellas recibieron plaquetas (2 unidades/paciente).

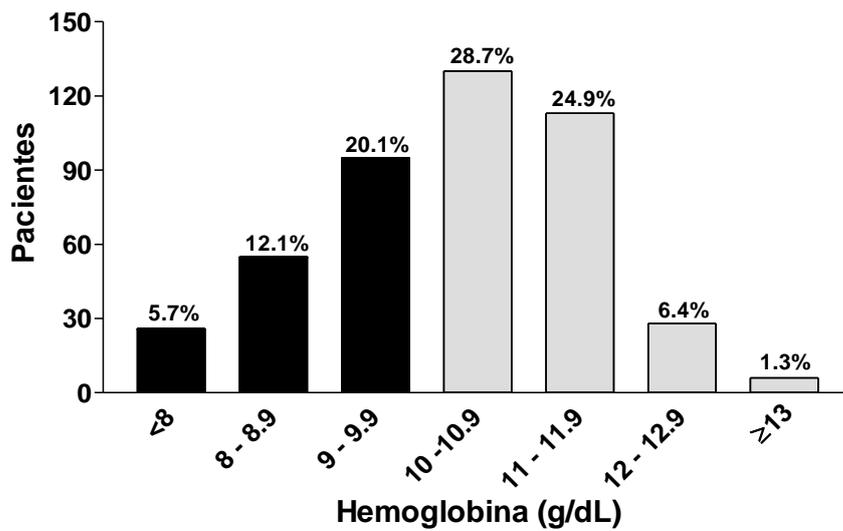
No se registraron complicaciones relevantes y la estancia hospitalaria media post-Cesárea fue de 5 ± 2 días.

3.3.2. Prevalencia y factores asociados a la anemia post-Cesárea

La Hb media post-Cesárea fue de $10,2 \pm 1,3$ g/dl [6,0 – 13,3]. Como se observa en la distribución de los valores de Hb mostrada en la **figura 4.1**, 176 mujeres (38,9%) presentaban anemia, siendo ésta moderada ($Hb \geq 8$ g/dl y <10 g/dl) en 150 casos y grave ($Hb <8$ g/dl) en 26.

Figura 3.1.

Distribución de los niveles de hemoglobina post-Cesárea



No hubo diferencias respecto a la edad materna, semanas de gestación, peso del Recién Nacido o duración de la estancia post-parto entre los grupos (**Tabla 3.1**). Con respecto a las mujeres que no desarrollaron APP, las que sí lo hicieron presentaban una mayor prevalencia de anemia gestacional, sin diferencias en los niveles de hierro y ferritina (**Tabla 3.2**), y un mayor volumen de sangrado perioperatorio, con una mayor incidencia de sangrado excesivo (103/176 [58,4%] vs. 46/277 [16,6%], respectivamente; $p < 0.001$) (**Tabla 3.1**). Obviamente, la Hb post-Cesárea fue menor en las mujeres que desarrollaron APP que en las que no lo hicieron, lo que condicionó la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes en 18 de ellas (**Tabla 3.2**).

A las 12 semanas del puerperio, solo 157 mujeres (35%) habían acudido a su Centro de Salud para control hematimétrico (60 que habían presentado APP y 97 que no lo habían hecho). En estas mujeres, la Hb media fue de $12,8 \pm 1,2$ g/dl [8-16], y 17 presentaban anemia leve-a-moderada. De ellas, 12 habían presentado APP y 5 no (12/60 [20%] vs. 5/97 [5%]; $p < 0,001$) (**Tabla 3.2**).

Tabla 3.1.

Datos demográficos y clínicos de acuerdo a la presencia o ausencia de anemia post-Cesárea

	Anemia		Media ó %	Desviación estándar	p
	post- Cesárea	N			
Edad (años)	No	277	32	6	0.493
	Si	176	32	6	
Semanas de gestación	No	277	38	3	0.371
	Si	176	38	3	
Peso Recién Nacido (g)	No	277	3126	744	0.762
	Si	176	3148	712	
Sangrado estimado (ml)	No	277	640	390	0.001
	Si	176	1136	583	
Sangrado excesivo (>100 ml)	No	277	16,6%	---	0.001
	Si	176	58,4%	---	
Estancia post-parto (días)	No	276	5	2	0.547
	Si	176	5	2	

Tabla 3.2.**Datos analíticos de acuerdo a la presencia o ausencia de anemia post-Cesárea**

	Anemia		Media ó %	Desviación estándar	p
	post- Cesárea	N			
Hb previa (g/dl)	No	277	12,3	0,9	0.001
	Si	176	11,1	1,0	
Anemia gestacional	No	277	4,6%	---	0.001
	Si	176	40,7%	---	
Ferritina previa (ng/ml)	No	111	25	44	0.097
	Si	57	14	16	
Hierro previo (mg/dl)	No	119	78	47	0.262
	Si	61	71	37	
Hb post-Cesárea (g/dl)	No	277	11,1	0,7	0.001
	Si	176	8,8	0,8	
Hb revisión (g/dl)	No	97	13,2	1,1	0.001
	Si	60	12,3	1,3	
Anemia revisión	No	97	5,1%	---	0.001
	Si	60	20,0%	---	

3.3.3. Resultados de las pacientes incluidas en el protocolo de seguimiento del tratamiento con hierro oral.

En total, 56 de las 176 pacientes con APP (31,8%) dieron su consentimiento para ser incluidas en el protocolo de seguimiento del tratamiento con hierro oral tras un parto por Cesárea. Entre ellas, 33 (58,9%) habían tenido partos anteriores, siendo por Cesárea en 21 (37,5%) y 12 tenían antecedentes de cirugía abdominal previa distinta de Cesárea (21,4%). La Cesárea fue urgente en 41 casos (73,2) y las indicaciones fueron por alteración del mecanismo del parto en 24 (42,8%), por causa materna en 10 (17,9%), por causa fetal en 9 (16,1%) y por riesgo fetal en 13 (23,2%).

En comparación con las que no aceptaron ser incluidas en el protocolo de seguimiento, no hubo diferencias en cuanto a la edad, origen, semanas de gestación, peso del Recién Nacido, sangrado estimado durante el parto, incidencia de sangrado excesivo o duración de la estancia hospitalaria post-parto (**Tabla 3.3**). Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a los niveles de hemoglobina pre-Cesárea, post-Cesárea o a la revisión, ni en la prevalencia de anemia pre-Cesárea o a la revisión (**Tabla 3.4**). Sin embargo, las mujeres que aceptaron ser incluidas en el seguimiento presentaron una tendencia a una menor tasa transfusional ($p=0.060$) y recibieron menos unidades de concentrado de hematíes ($p=0,048$) que las que no aceptaron (**Tabla 3.3**).

La adherencia al tratamiento con hierro oral fue irregular; 16 lo tomaron durante 3 meses o más, 17, menos de 3 meses y 23 no proporcionaron esa información (no contestaron a los requerimientos telefónico). Igual ocurrió con los controles analíticos; 12 no acudieron aduciendo falta de tiempo, olvido u otros motivos, mientras que 29 no proporcionaron ninguna información al respecto (no contestaron a los requerimientos

telefónicos). Además, solo 5 de las 15 que iniciaron el seguimiento se sometieron a todos los controles de Hb programados.

Tabla 3.3.

Datos demográficos y clínicos de acuerdo a la inclusión en el seguimiento post-Cesárea

	Seguimiento post-Cesárea	N	Media ó %	Desviación estándar	p
Edad (años)	No	120	31	6	0.321
	Si	56	32	5	
Origen Europeo	No	120	88,3%	---	0.687
	Si	56	92,8	---	
Semanas de gestación	No	120	38	3	0.560
	Si	56	38	3	
Peso Recién Nacido (g)	No	120	3126	678	0.359
	Si	56	3240	778	
Sangrado estimado (ml)	No	120	1091	552	0.259
	Si	56	1198	645	
Sangrado excesivo (>100 ml)	No	120	57,5%	---	1.000
	Si	56	57,1%	---	
Tranfusión (%)	No	120	13,3%	---	0.060
	Si	56	3,6%	---	
Unidades Transfundidas	No	120	0,25	0,70	0,048
	Si	56	0,05	0,30	
Estancia post-parto (días)	No	120	5	2	0.046
	Si	56	5	2	

Tabla 3.4.**Datos analíticos de acuerdo a la presencia o ausencia de anemia post-Cesárea**

	Seguimiento		Media	Desviación	p
	post-Cesárea	N	ó %	estándar	
Hb previa (g/dl)	No	120	11,0	1,2	0.100
	Si	56	11,4	1,1	
Anemia gestacional	No	120	42,5%	---	0.622
	Si	56	37,5%	---	
Ferritina previa (ng/ml)	No	39	13	16	0.147
	Si	18	21	22	
Hierro previo (mg/dl)	No	41	73	37	0.818
	Si	21	70	38	
Hb post-Cesárea (g/dl)	No	120	8,8	0,9	0.491
	Si	56	8,9	0,8	
Hb revisión (g/dl)	No	44	12,3	1,4	0.548
	Si	13	12,0	1,4	
Anemia revisión	No	44	20,5%	---	0.271
	Si	13	38,5%	---	

3.4 DISCUSIÓN

Aunque la percepción de los profesionales y de las pacientes es que la APP es una patología banal. Sin embargo, está implicada en numerosas alteraciones tanto en la madre como en el Recién Nacido: aumento de la susceptibilidad a infecciones y disminuyendo la capacidad de trabajo, dificultad en la lactancia (1) (2) y disminución de la capacidad cognitiva del hijo según disminuye la Hb materna (3), entre otras.

En este estudio, se detectó una prevalencia de anemia post-Cesárea del 38.9% (32,2% moderada, 5,7% grave), cifra similar a la obtenida en el estudio retrospectivo realizado con anterioridad (41,3%) (Sección 3), con una distribución de pacientes en cuanto a procedencia, edad, semanas de gestación, Hb parto, niveles de hierro y ferritina, sangrado medio estimado, tasa de sangrado excesivo y de transfusión también similares.

Las mujeres con APP tuvieron mayor tasa de anemia gestacional, mayor volumen de sangrado estimado durante el parto y mayor incidencia de sangrado excesivo que aquellas que no desarrollaron APP (**Tablas 3.1 y 3.2**). Las medidas para prevención de la APP son difícilmente modificables desde el hospital, por lo que se realizó una intervención desde el punto de vista del tratamiento y el control posterior, reforzando la educación de las pacientes, sobre todo en cuanto al cumplimiento terapéutico y a la asistencia al control post-parto.

Siguiendo las guías de cuidados puerperales, en el HMI se instaura tratamiento con hierro oral en el momento de la detección de la APP. La recomendación es de 100-200 mg de hierro elemental diario al menos durante 3 meses (1). Existen múltiples preparados de hierro oral, siendo los más usados: sulfato ferroso, pirofosfato férrico liposomado, hierro III proteínsuccinilato de hierro y el ferrimanitol ovoalbúmina. Suelen

administrarse en una o dos dosis diarias, según la gravedad de la anemia y la cantidad de hierro elemental que aporta cada uno. La elección del tipo de suplemento de hierro oral la realiza el médico encargado de las pacientes, dependiendo de los efectos adversos gastrointestinales o las preferencias de posología o formato de administración de la paciente.

Aunque mejoró significativamente con respecto al anterior estudio (13%), la asistencia a control a las 12 semanas del parto sigue siendo deficiente, pues solo el 34% de las pacientes acudieron a su Centro de Salud para la realización del mismo. Este porcentaje fue similar entre las pacientes que habían desarrollado APP (32%) y las que no (35%). De las 154 que acudieron a revisión, 19 (12%) presentaban anemia. La mayoría de ellas pertenecían al grupo con APP (14/57, 25%), mientras que solo 5 de las 97 sin APP no habían recuperado un nivel normal de Hb. Esto puede deberse, en parte, a las cifras de Hb que definen la anemia, que son distintas según el tiempo que haya transcurrido desde el parto. Se considera anemia una concentración de Hb <10 g/dl a las 24-48h del parto, Hb<11 g/dl a la semana del parto y Hb <12 g/dl a partir de las 8 semanas del parto (2-5). Estas pacientes, que no alcanzaban niveles de anemia a las 24h tras el parto, y por tanto no se les prescribió suplementos de hierro oral, probablemente no hayan tenido una reposición suficiente de hierro mediante la dieta durante este periodo, pasando a cumplir criterios de anemia en el segundo control. Probablemente, estas mujeres tenían menos reservas férricas para hacer frente a la recuperación de los niveles normales de Hb en el post-parto, quedando deficientes con el paso de las semanas. Por tanto, aunque no presentaran APP durante la hospitalización, estas pacientes podrían haberse

beneficiado de un control de hierro y/o ferritina post-parto y de la administración de suplementos orales, si fuesen necesarios.

Se ha descrito que la adherencia al tratamiento con hierro oral post-parto es baja, debido a los efectos adversos o a olvido de la toma correspondiente (2). Por otro lado, la reposición de hierro en el post-parto no parece ser un objetivo prioritario para buena parte de los profesionales, como lo confirma un estudio multicéntrico en el que se observó que el porcentaje de pacientes con APP que eran dadas de alta con terapia férrica variaba entre el 16% y el 86% (3).

Es importante remarcar que, en el estudio retrospectivo, solo el 13% de las mujeres (62/482) acudieron a la revisión post-parto en Atención Primaria, mientras que dicho porcentaje subió al 34% (154/453) en el presente estudio. Dado que las poblaciones de ambos estudios son similares en cuanto a datos demográficos y clínicos, se plantea la hipótesis de que la intervención educativa para reforzar la importancia de la APP pueda haber influido en la mayor asistencia al control post-parto, a pesar de que solo un tercio de las mujeres con APP aceptaron participar en el estudio. Por otra parte, el conocimiento de la realización del estudio por parte de los profesionales, así como el hecho de que las pacientes estuvieran en habitaciones dobles, pudo aumentar el alcance de la intervención educativa. Al ser conscientes de la relevancia de la APP y de los controles post-parto, las mujeres pueden haber estado más motivadas a comprobar la resolución de la misma, independientemente de presentar APP o haber sido incluidas en el estudio. Esto podría justificar la reducción de la prevalencia de anemia a la revisión con respecto al estudio retrospectivo, tanto en las mujeres que desarrollaron APP (20%

vs 37%, respectivamente; $p < 0,01$) como en las que no lo hicieron (5% vs. 14%, respectivamente; $p = 0,081$).

A pesar de este incremento de la asistencia al control post-parto, de las 56 pacientes que accedieron a iniciar el seguimiento del tratamiento de la APP, solo 15 lo hicieron (26,8%), aunque fuese de forma incompleta y pese a los recordatorios periódicos telefónicos. De modo que 15 realizaron el control a las 2 semanas, 10 a las 4 y solo 5 a las 12 semanas. Finalmente, solo 7 completaron el cuestionario de calidad de vida SF36 (12.2%).

Podrían esgrimirse diversas explicaciones para justificar este bajo grado de participación en el seguimiento. En primer lugar, las mujeres referían estar demasiado ocupadas con el cuidado del Recién Nacido para realizarse las analíticas o para acudir a la cita de revisión. Desde un punto de vista subjetivo, la percepción fue que tras el parto desaparecía la “mujer” y aparecía la “madre”, centrada en el desempeño de su papel de “cuidadora”, para la que no sería relevante nada que no estuviera directamente relacionado con el Recién Nacido.

En segundo lugar, algunas de estas mujeres decidieron realizar las analíticas en su Centro de Salud, y referían que su médico de atención primaria, al ver los resultados, les había retirado el suplemento con hierro oral y recomendado no extraerse la siguiente analítica al haberse corregido la anemia.

Por otra parte, pudo constatarse que las que sí acudían a los controles programados referían un mal resultado obstétrico (por fallecimiento del Recién Nacido en los

siguientes días tras el nacimiento) o clínica ginecológica asociada (dolor, sangrado post-parto prolongado, etc.).

El análisis global de estos datos, parece indicar que la intervención educativa dada sobre la APP previa al alta, se observó una mejora del número de mujeres que acudieron al control puerperal y además pudo influir en la disminución la anemia puerperal. Pero esta mejora no fue suficiente, ya que el porcentaje de anemia a los 3 meses del parto en aquellas mujeres que habían presentado APP continuaba siendo muy elevado (24%), y la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio no completó el seguimiento pese a las llamadas telefónicas de recuerdo.

En la mayor parte de los casos, la justificación por no realizar las analíticas fue la falta de tiempo para el mismo, por este motivo nos planteamos una tercera fase del estudio, también prospectiva y con educación en anemia post-parto previa al alta hospitalaria, pero utilizando hierro intravenoso en lugar del hierro oral durante el ingreso, para evaluar si había cambios en la reposición de la anemia o en la actitud de las pacientes al seguimiento tras la hospitalización.

Ante el relativo poco éxito cosechado por esta intervención, consideramos necesario plantear un tercer estudio, realizando tratamiento intrahospitalario con hierro intravenoso, con el objetivo de que la recuperación sea menos dependiente de la paciente una vez abandona el hospital.

3.5. BIBLIOGRAFÍA

1. Khalid S., Ahmad S.I. Correction of iron deficiency anemia in pregnancy and its effects on superoxide dismutase. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2012; Vol.25, No.2: 423-427.
2. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011; 90: 1247-53.
3. Ellman L.M., Vinogradov S., Kremen W.S. et al. Low maternal hemoglobin during pregnancy and diminished neuromotor and neurocognitive performance in offspring with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012; 138: 81–87.

**4. EVALUACION DEL CUMPLIMIENTO Y EFICACIA DE UN
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POST-PARTO
CON HIERRO INTRAVENOSO DURANTE LAS ESTANCIA
HOSPITALARIA.**

4.1 INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Los datos obtenidos al estudiar el tratamiento con hierro oral en mujeres con anemia post-parto (APP) en el Hospital Materno Infantil (HMI) entre el 30 de octubre de 2013 y el 4 de marzo de 2014, ponen de manifiesto que el refuerzo educacional no fue suficiente para mejorar la concienciación sobre el tratamiento con hierro tras el alta y la necesidad de acudir a la revisión post-parto.

Si las pacientes de nuestra población no siguen las recomendaciones de su médico tras el alta hospitalaria, una opción para mejorar la recuperación de la anemia post-parto (APP) sería aumentar la reserva de hierro durante la estancia hospitalaria, mediante la administración de hierro intravenoso (FeIV), continuando con hierro oral tras el alta.

En los estudios publicados que comparan el hierro oral con el FeIV en mujeres con APP (7-21), los resultados muestran un incremento de la Hb más rápido y mayor en los grupos de hierro intravenoso, mayor tasa de recuperación de la anemia, mayor incremento en la ferritina final (utilizado como medida de los depósitos de hierro), y menores tasas de efectos adversos. En cuanto a la adherencia y tasa de transfusiones no existieron diferencias entre el hierro oral y el intravenoso. Por tanto, la información disponible sugiere beneficios en la administración de FeIV, especialmente en pacientes con anemia moderada-grave.

Por ello, el **objetivo** de este estudio es el de analizar si la administración hospitalaria de FeIV mejora la velocidad de recuperación de la APP, la adherencia al tratamiento y la asistencia a la revisión post-parto en relación al tratamiento con hierro oral.

4.2 MATERIAL Y METODOS

4.2.1. Pacientes

Se incluyó a todas las pacientes hospitalizadas en el HMI cuyo parto finalizó mediante Cesárea entre el 8 de enero y el 29 de abril de 2015 y desarrollaron APP.

A diario se revisó las analíticas de todas las pacientes con Cesárea en las 24-48h anteriores. Las pacientes con APP (considerando anemia una hemoglobina [Hb] menor o igual a 10 g/dl a las 24h del parto), se les invitó a entrar en el estudio, tras proporcionarles información oral y escrita sobre la importancia de la anemia en el post-parto y sus posibles complicaciones (**Anexo 1**).

Las participantes del estudio accedieron a participar en el mismo mediante la firma de un consentimiento informado (**Anexo 2**) para la recogida de datos, los cuales fueron tratados de acuerdo con lo estipulado en la ley de protección de datos, asegurando su confidencialidad. No recibieron ninguna compensación por su participación, ni su negativa a participar en el mismo afectó en modo alguno a la calidad de su asistencia sanitaria.

Para la utilización y el manejo de estos datos confidenciales, se solicitó el permiso pertinente por parte de la Comisión de Bioética del HMI, así como de la Jefa del Servicio de Obstetricia y Ginecología del mismo, para poder consultar y analizar los datos de las pacientes, recogidos en todo el sistema informático del hospital.

El estudio consistió en la valoración de los efectos de la administración de FeIV durante la estancia hospitalaria, seguida de la administración de hierro oral tras el alta, sobre la

recuperación de la APP, mediante análisis de sangre seriados en semanas 2, 4 y 12 del post-parto.

Las pacientes con contraindicación para el tratamiento con FeIV fueron excluidas del estudio. Así mismo, en las que no dieron su consentimiento para participar en el seguimiento programado en el estudio, solo se utilizaron los datos existentes en las historias clínicas de las mismas.

4.2.2 Datos demográficos y analíticos

De cada paciente se recogió un conjunto de datos clínicos y analíticos de la gestación, el parto y el post-parto (**Anexo 3**) (**ver apartado 3.2.2 para una información más detallada**).

4.2.3. Definición de anemia post-parto

La APP fue definida por la presencia de un valor de Hb <10 g/dl a las 24-48h tras la Cesárea. Se consideró que la anemia era moderada si Hb <10 g/dl y ≥8 g/dl, o grave si Hb <8 g/dl (OMS).

4.2.4. Estimación del sangrado perioperatorio

La estimación del sangrado perioperatorio se realizó considerando que la disminución de la Hb en 1 g/dl equivalía a la pérdida de 500 ml de sangre, de acuerdo con la expresión:

$$\text{Sangrado estimado (ml): } (\text{Hb}_{\text{previa a Cesárea}} - \text{Hb}_{\text{a las 24-48h de la Cesárea}}) \times 500$$

Se consideró como sangrado excesivo aquel que se estimó por encima de 1000 ml de pérdida sanguínea.

4.2.5 Determinaciones analíticas

Se utilizaron muestras de sangre venosa anticoagulada con K2-EDTA (3 ml; VenoJet II, Terumo), para la determinación de los parámetros hematimétricos y muestras recogidas en tubos con gel separador (4 ml; Sepacell, Venojet II, Terumo, Bélgica), para la determinación de hierro y ferritina.

El hemograma se analizó utilizando el Advia 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics), y para la determinación del hierro se empleó el Advia Chemistry System 2400® (Siemens Healthcare Diagnostics). Para la determinación de ferritina se utilizó el Dimension Vista 1500 (Siemens Healthcare Diagnostics).

La muestra de sangre previa a la Cesárea se tomó como parte de la rutina del ingreso a paritorio en el Área de Urgencias de Ginecología y Obstetricia del HMI. La analítica a las 24h de la Cesárea se realizó como parte de la rutina en el postoperatorio en planta de puerperio. Las analíticas correspondientes a las semanas 2, 4 y 12 del post-parto se realizaron en el laboratorio del HMI o en sus Centros de Salud.

4.2.6 Tratamiento con hierro intravenoso

El tratamiento con FeIV no modificó la fecha del alta de la paciente, y se dosificó de la siguiente forma: diariamente, se administraron 100 mg de hierro elemental (una ampolla de 5 ml de hierro sacarosa [Venofer®] diluidas en 100 ml de suero salino,) mediante infusión intravenosa lenta (30 min). El tratamiento con FeIV se mantuvo hasta el alta de la paciente, sin superar las 3 dosis. El FeIV se administró en la misma habitación de la paciente. No se registraron complicaciones en ninguna de las pacientes. Al alta, las pacientes continuaron con hierro oral domiciliario (80 mg de hierro elemental/día, durante 3 meses).

4.2.7 Análisis Estadístico

Los datos se presentan como la media (m) \pm la desviación estándar (DE) del número de observaciones realizadas para las variables cuantitativas. Las variables dicotómicas se presentan como incidencia (n) y porcentaje (%). Para el contraste de variables entre grupos (Anémicas vs. No anémicas), se utilizó el test t de Student o el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, tras comprobar la normalidad de su distribución, y el test Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas.

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando los programas Microsoft Excel y IBM-SPSS 22.0 (licencia de la Universidad de Málaga, España). En todos los contrastes de variables se consideró significativo un valor de P bilateral <0.05 .

4.3 RESULTADOS

4.3.1. Pacientes

Entre el 8 de enero y el 29 de abril de 2015, en el HMI se asistieron un total 1120 partos. De ellos, 746 fueron eutócicos, 115 instrumentales y 259 Cesáreas. A pesar del carácter prospectivo del estudio, solo en 253 de las 259 Cesáreas (97,7%) se registraron los valores de Hb pre- y post-Cesárea.

La mayoría de las pacientes eran de origen europeo (225; 89%), con una media de edad de 30 ± 7 años [18 – 48 años] y 37 ± 4 semanas de gestación [25 – 41 semanas]. El peso medio del Recién Nacido fue de 2884 ± 985 g [600 – 4150 g]. La Hb media preparto fue de $11,8 \pm 1,2$ g/dl [7,9 – 15,9 g/dl], y 62 (24,5%) presentaban anemia gestacional. Solo se disponía de los niveles gestacionales de ferritina en 90 (18 ± 15 ng/ml [3 – 76 ng/ml]) y de hierro sérico en 102 (73 ± 35 µg/dl [24 – 201 µg/dl]).

El sangrado medio se estimó en 789 ± 539 ml [50 – 4050 ml], considerándose excesivo (> 1000 ml) en 75 casos (29,6%), aunque solo 7 mujeres (2,8%) necesitaron transfusión, recibiendo un total de 22 unidades de concentrado de hematíes (4, 2 unidades; 1, 3 unidades; 1, 5 unidades; 1, 6 unidades; media: 3,1 unidades/paciente). Una de ellas recibió plaquetas (2 unidades) además de los 6 concentrados de hematíes por hemorragia grave.

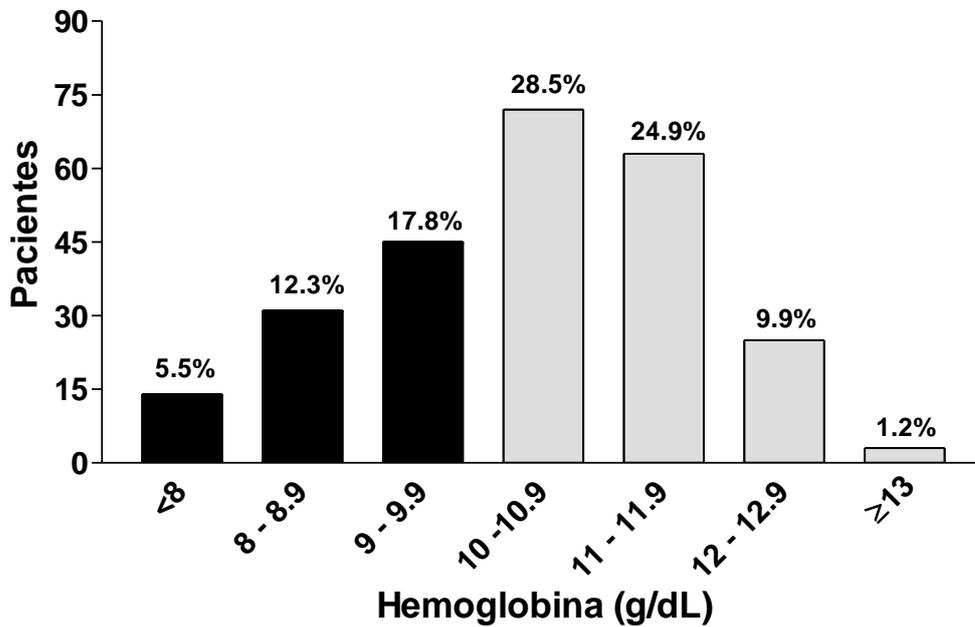
No se registraron otras complicaciones relevantes y la estancia hospitalaria media post-Cesárea fue de 5 ± 2 días.

4.3.2. Prevalencia y factores asociados a la anemia post-Cesárea

La Hb media post-Cesárea fue de $10,3 \pm 1,4$ g/dl [4,0 – 14,2 g/dl]. Como se observa en la distribución de los valores de Hb mostrada en la **figura 4.1**, 90 mujeres (35,6%) presentaban anemia, siendo ésta moderada ($Hb \geq 8$ g/dl y <10 g/dl) en 76 casos y grave ($Hb <8$ g/dl) en 14.

Figura 4.1.

Distribución de los niveles de hemoglobina post-Cesárea



Con respecto a las mujeres que no desarrollaron APP, las que sí lo hicieron presentaban una mayor prevalencia de anemia gestacional, sin diferencias en los niveles de hierro y ferritina, y un mayor volumen de sangrado perioperatorio, con una mayor incidencia de sangrado excesivo (**Tabla 4.1**). Obviamente, la Hb post-Cesárea fue menor en las mujeres que desarrollaron APP que en las que no lo hicieron, lo que condicionó la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes en 7 de ellas (**Tabla 4.1**). No hubo diferencias entre los grupos en relación a las indicaciones de la Cesárea ni en la carácter urgente o electivo de la misma.

En las 12 semanas siguientes al parto, solo 77 mujeres (30%) acudieron al HMI o a su Centro de Salud para control hematimétrico (32 que habían desarrollado APP y 45 que no). En estas mujeres, la Hb media fue de $13,1 \pm 0,8$ g/dl [11,4-14,3 g/dl], y 3 presentaban anemia leve. De ellas, 2 habían desarrollado APP y 1 no (2/32[6,3%] vs. 1/45 [2,2%]; $p < 0,001$) (**Tabla 4.1**).

Tabla 4.1.

Datos analíticos de acuerdo a la presencia o ausencia de anemia post-Cesárea

	Anemia		Media	Desviación	p
	post-Cesárea	N			
Hb previa (g/dl)	No	163	12,3	0,9	0.001
	Si	90	11,0	1,1	
Anemia gestacional	Si	163	10,4%	---	0.001
	No	90	50,0%	---	
Ferritina previa (ng/ml)	No	52	20	16	0.278
	Si	38	16	14	
Hierro previo (mg/dl)	No	59	74	36	0.659
	Si	43	71	33	
Sangrado estimado (ml)	No	163	625	437	0.001
	Si	90	1088	577	
Sangrado excesivo (>1000 ml)	No	163	19,0%	---	0.001
	Si	90	48,9%	---	
Transfusión (%)	No	163	0,0%	---	0.005
	Si	90	7,8%	---	
Concentrados (unidades/paciente)	No	0	0.0	0.0	0.001
	Si	7	3.1	1.7	
Hb post-Cesárea (g/dl)	No	163	11,2	0,8	0.001
	Si	90	8,8	0,9	
Hb revisión (g/dl)	No	45	13,1	0,9	0.263
	Si	32	12,8	1,0	
Anemia revisión	No	45	2,2%	---	0.554
	Si	32	6,3%	---	

4.3.3. Resultados de las pacientes incluidas en el protocolo de seguimiento del tratamiento con hierro intravenoso

En total, 32 de las 90 pacientes con APP (35,6%) dieron su consentimiento para ser incluidas en el protocolo de seguimiento del tratamiento con FeIV tras un parto por Cesárea. Entre ellas, 16 (50%) habían tenido partos anteriores, siendo por Cesárea en 7 (21,9%), y 2 pacientes tenían antecedentes de cirugía abdominal previa (6,2%) distinta de Cesárea. La Cesárea fue urgente en 26 casos (81,3%) y las indicaciones fueron por alteración del mecanismo del parto en 12 (37,5%), por causa materna en 3 (9,4%), por causa fetal en 5 (15,6%) y por riesgo fetal en 12 (37,5%).

En comparación con las pacientes con APP que no aceptaron ser incluidas en el protocolo de seguimiento y que solo recibieron hierro oral, no hubo diferencias con respecto a los niveles de hemoglobina pre-Cesárea, post-Cesárea o a la revisión, al sangrado estimado durante el parto, la tasa transfusional, el número de unidades de concentrado de hematíes recibidas, ni la prevalencia de anemia pre-Cesárea o a la revisión (**Tabla 4.2**). Sin embargo, hubo una tendencia a una mayor incidencia de sangrado excesivo entre las que recibieron FeIV (**Tabla 4.2**)

La adherencia al tratamiento con hierro oral domiciliario tras la administración de FeIV fue irregular: 14 lo tomaron durante 3 meses o más; 3, menos de 3 meses; y 15 no proporcionaron esa información (no contestaron a los requerimientos telefónico). Igual ocurrió con los controles analíticos; 6 no acudieron aduciendo falta de tiempo, olvido u otros motivos, mientras que 9 no proporcionaron ninguna información al respecto (no contestaron a los requerimientos telefónicos). La evolución de los niveles de hemoglobina en las que se realizó al menos un control durante el seguimiento (17/32

[53%]; 9 realizaron 3 controles; 1 dos controles; 7 un control) muestra la eficacia del tratamiento con hierro IV+oral, al producir un significativo aumento de los mismos a partir de las 2 semanas (**Figura 4.2**), y solo una de las mujeres presentaba aún anemia leve (Hb 11,4 g/dl).

Figura 4.2.

Evolución de los niveles de hemoglobina en las mujeres que acudieron a las visitas de seguimiento tras tratamiento con hierro intravenoso

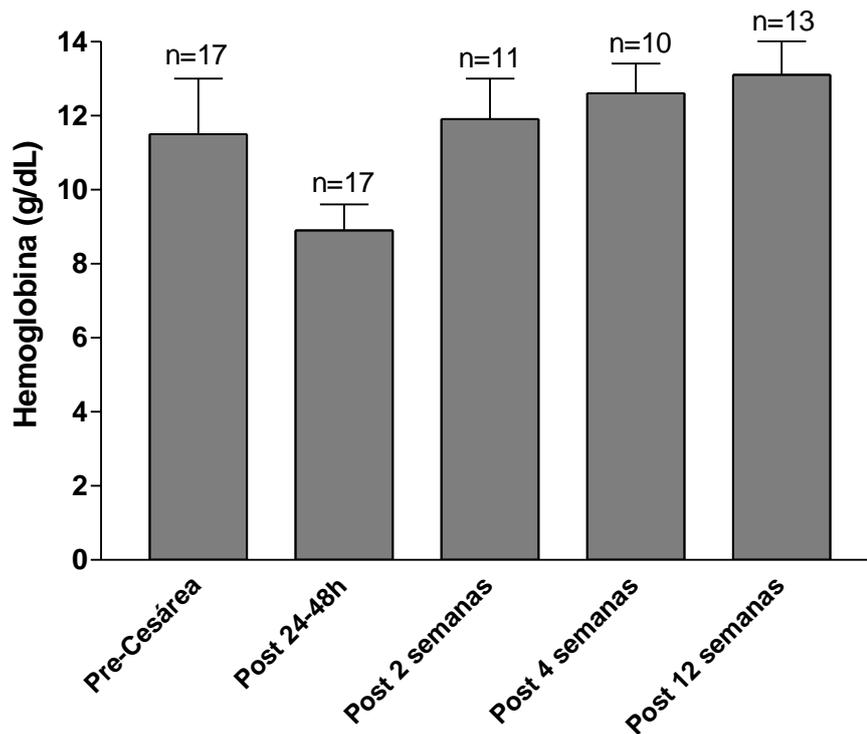


Tabla 4.2.

Datos analíticos de acuerdo a la administración o no de hierro intravenoso en las pacientes con anemia post-Cesárea

	Hierro IV		Media	Desviación	p
	post-Cesárea	N	ó %	estándar	
Hb previa (g/dl)	No	58	11,0	1,0	0,652
	Si	32	11,1	1,3	
Anemia gestacional	Si	163	50,0%	---	1,000
	No	90	50,0%	---	
Ferritina previa (ng/ml)	No	52	17	15	0,891
	Si	38	16	14	
Hierro previo (mg/dl)	No	58	72	29	0,841
	Si	32	70	37	
Sangrado estimado (ml)	No	58	1060	589	0,550
	Si	32	1137	560	
Sangrado excesivo (>1000 ml)	No	58	41,4%	---	0,078
	Si	32	62,5%	---	
Transfusión (%)	No	58	10,3%	---	0,414
	Si	32	3,1%	---	
Concentrados (unidades/paciente)	No	6	3,3	1,8	0,512
	Si	1	2,0	0,0	
Hb post-Cesárea (g/dl)	No	58	8,8	1,0	0,845
	Si	32	8,8	0,7	
Hb revisión (g/dl)	No	15	12,5	1,0	0,109
	Si	17	13,1	0,9	
Anemia revisión	No	15	6,7%	---	1,000
	Si	17	5,9%	---	

4.4 DISCUSIÓN

La prevalencia de APP en este estudio prospectivo fue del 35.6% del total de mujeres sometidas a Cesárea. Esta tasa es algo inferior a la detectada en los estudios previos realizados bajo las mismas condiciones, en los que el porcentaje de APP fue del 41.2% y 38.9 %, respectivamente (**Apartados 2 y 3**). No existieron diferencias en la población incluida en los tres periodos estudiados, excepto que el número de partos durante este tercer periodo fue inferior al de los dos anteriores (1120 partos entre el 8 de enero y el 29 de abril de 2015; 1624 partos entre el 1 de noviembre y el 28 de febrero de 2014; 1589 partos entre el 1 de mayo y el 31 de agosto de 2013).

En general, la APP se trata con suplementos de hierro oral, aunque en casos de anemia grave o falta de respuesta al hierro oral, se podría indicar el uso de FeIV. En los estudios publicados que comparan el hierro oral con el FeIV en mujeres con APP (2-16), los resultados muestran un incremento de la Hb más rápido y mayor en los grupos de hierro intravenoso, mayor tasa de recuperación de la anemia, mayor incremento en la ferritina final (utilizada como medida de los depósitos de hierro), y menores tasas de efectos adversos. En cuanto a adherencia y tasa de transfusiones no existieron diferencias entre el hierro oral y el intravenoso. Por tanto, la información disponible sugiere beneficios en la administración de FeIV, especialmente en pacientes con anemia moderada-grave. Estos hallazgos concuerdan con el informe de la Agencia Europea del Medicamento, que afirma que los beneficios del hierro intravenoso son mayores que los riesgos, siempre y cuando se tomen las medidas adecuadas para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas (4). En el presente estudio pudo observarse una tendencia a una mayor recuperación de los niveles de Hb en las mujeres que recibieron FeIV intrahospitalario y luego continuaron con hierro oral, que en las que solo recibieron hierro oral (**Tabla 4.2**),

aunque el limitado número de pacientes y la baja dosis de FeIV administrada impide extraer conclusiones definitivas.

Con respecto a la administración de FeIV, la dosis para cubrir la deficiencia de hierro total (DTH) deberá ser calculada según la fórmula de Ganzoni, teniendo como Hb objetivo un valor de al menos 13 g/dl, añadiendo 500 mg para el relleno de los depósitos:

$$\text{DTH (mg)} = (\text{Hb}_{\text{objetivo}} - \text{Hb}_{\text{actual}}) (\text{g/dl}) \times \text{Peso (kg)} \times 2,4 + 500 (\text{depósitos})$$

Por tanto, la dosis que se debería haber administrado, para al menos cubrir las necesidades de hierro para la Hb, sería de unos 600 mg (el doble de la administrada en el estudio), confiando el relleno de los depósitos al tratamiento durante al menos 3 meses con hierro oral. El hierro IV tiene algunas complicaciones asociadas, aunque poco frecuentes (e.g., reacciones por hierro libre) o excepcionales (e.g., reacción anafiláctica con complicación cardiorrespiratoria grave). Ninguna de las pacientes experimento efectos adversos relacionados con la administración de FeIV, lo que pudo ser debido al excelente perfil de seguridad del hierro sacarosa (4), a la baja dosis infundida en cada infusión (100 mg) y la duración de esta (30 min).

Del total de pacientes con APP, solo el 35% (32/90), inició aceptaron ser incluidas en el estudio y recibieron tratamiento con FeIV (300 mg), sin registrarse ningún efecto adverso al mismo. De nuevo, al igual que en el estudio prospectivo realizado previamente, el cumplimiento de todas las etapas del estudio fue muy baja (7/32; 28%), aunque 17 (53%) acudieron a alguno de los controles establecidos. Aun siendo un bajo porcentaje de éxito del control post-parto, fue mayor que el obtenido en el estudio realizado con anterioridad, en el que solo un 28% de las incluidas realizaron de forma incompleta el estudio y sólo el 8.7% lo finalizó. Este aumento de concienciación en

cuanto a la importancia de la revisión post-parto y la realización de las analíticas puede deberse a que, al recibir un fármaco intravenoso durante la estancia hospitalaria, la paciente percibe que se le ha administrado un tratamiento más agresivo de lo habitual y por tanto que su patología es más grave que cuando solo se le administra de forma oral. También cabría la posibilidad de que, al recuperarse más rápidamente, se sientan capaces de asumir mejor los cuidados del RN y no vean tan dificultosa la salida del hogar para cuestiones que no sean estrictamente relacionadas con la salud del RN, y que el hecho de haber sido incluidas en el estudio refuerza positivamente el cumplimiento de los análisis programados

4.5. BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/newsdetail_001833.jsp&mid=WC0b. EMA.
2. Broche DE, Gay C, Armand-Branger S, Grangeasse L, Terzibachian JJ . [Acute postpartum anaemia. Clinical practice and interest of intravenous iron]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:613-9..
3. Becuzzi N, Zimmermann R, Krafft A . Long-term efficacy of postpartum intravenous iron therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:815437.
4. Breyman C, Richter C, Huttner C, Huch R, Huch A. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. *Eur J Clin Invest* 2000;30:154-61.
5. Dede A, Uygur D, Yilmaz B, Mungan T, Ugur M. Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:238-9.
6. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 2006;113:1248-52.
7. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:267-78.
8. Westad S, Backe B, Salvesen KA, et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:916-23.
9. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:67-73.
10. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:435 e1-7.
11. Giannoulis C, Daniilidis A, Tantanasis T, Dinas K, Tzafettas J. Intravenous administration of iron sucrose for treating anemia in postpartum women. *Hippokratia* 2009;13:38-40.
12. Verma S, Inamdar SA, Malhotra N. Intravenous iron therapy versus oral iron in postpartum patients in rural area. *JSAFOG* 2011; 3: 67-70.

13. Daniilidis A, Giannoulis C, Pantelis A, Tantanasis T, Dinas K. Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treat Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treating postpartum anemia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38:159-61.
14. Froessler B, Cocchiaro C, Saadat-Gilani K, Hodyl N, Dekker G. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:654-9.
15. Perelló MF, Coloma JL, Masoller N, Esteve J, Palacio M. Intravenous ferrous sucrose versus placebo in addition to oral iron therapy for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2014;121:706-13.
16. Jain G, Palaria U, Jha SK. Intravenous iron in postpartum anemia. *J Obstet Gynaecol India* 2013;63:45-8.

5 . CONCLUSIONES

PRIMERA

La prevalencia de la anemia post-parto tras la realización de Cesárea es elevada y puede tener consecuencias negativas para la madre y el Recién Nacido. En nuestro estudio, dicha prevalencia osciló entre el 36% y el 41%, siendo sus principales causas la anemia gestacional y sangrado periparto.

SEGUNDA

En el estudio retrospectivo, solo el 13% de las mujeres acudieron a revisión a los tres meses del parto, de las cuales el 24% seguían con anemia o la habían desarrollado en el post-parto. Este hecho podría indicar que la anemia post-parto es percibida, tanto por las pacientes como por los profesionales sanitarios, como una patología banal.

TERCERA

Se realizó una intervención educativa sobre las pacientes, en la que se les informaba detalladamente sobre la importancia de la anemia post-parto, del tratamiento con hierro oral y de la necesidad de revisión posterior. Esto se tradujo no solo en un aumento del porcentaje de pacientes que acude a control a los tres meses del parto, sino además en una drástica disminución de la prevalencia de anemia.

CUARTA

A pesar de la intervención educativa realizada, el 11% de las pacientes tratadas solamente con hierro oral continuó o desarrolló anemia en los tres meses del parto. Sin embargo, con la introducción de la ferropatapia intravenosa intrahospitalaria en el protocolo de cuidados post-parto, dicho porcentaje se redujo al 4%. Estos datos sugieren un efecto beneficioso del hierro intravenoso en la recuperación de la anemia post-parto tras Cesárea.

QUINTA

Sería necesario desarrollar e implementar un programa educacional sobre prevención y manejo de la anemia post-parto, tanto para las pacientes como para el personal sanitario, incluyendo Atención Primaria. Los principales objetivos de este programa serían: disminuir la prevalencia de anemia gestacional, reducir las pérdidas de sangre peri-parto y mejorar el tratamiento de la anemia postparto, aumentando la adherencia a la ferropatapia oral y venciendo las reticencias al uso de hierro intravenoso, especialmente en casos de anemia grave.

ANEXO 1

HOJA INFORMATIVA PARA PARTICIPANTES DEL ESTUDIO: ANEMIA TRAS CESAREA EN TRATAMIENTO CON HIERRO.

El Hospital Carlos Haya está realizando un estudio sobre pacientes operadas de Cesárea, que además tengan anemia, sea ésta de inicio anterior o posterior a la intervención. Para ello se necesita la colaboración de aquellas pacientes que deseen formar parte del estudio.

El estudio se llevará a cabo en las pacientes ingresadas en el Hospital Materno Infantil de Málaga, y su objetivo será detectar aquellas pacientes más susceptibles de padecer anemia tras una Cesárea, para poder ofrecer el mejor seguimiento, control y tratamiento de la misma.

La anemia durante el embarazo es una patología muy frecuente, que puede llegar a provocar alteraciones no solo en la madre (cansancio, taquicardia, disminución de la capacidad física, etc) sino también en el feto (bajo peso, alteraciones del desarrollo psicomotriz, etc). El embarazo por si solo es un factor de riesgo para desarrollar una anemia ferropénica (por déficit de hierro), y al llegar al final del mismo, la embarazada puede llegar al momento del parto en una situación de anemia establecida. La pérdida de sangre durante el parto, ya sea vaginal o mediante Cesárea, disminuirá aún más reservas de hierro de la madre (con mayor repercusión en aquellas con anemia establecida), y será necesario administrar suplementos de hierro para recuperar esas reservas. Si no se administra este tratamiento, la recuperación materna puede verse dificultada y retrasada, lo que puede afectar también Recién Nacido pues, si la madre no está en condiciones óptimas para su cuidado y correcta alimentación (en caso de lactancia materna exclusiva), podría verse afectado el desarrollo del niño.

Es éste el motivo por el cual se plantea la realización del estudio: comprobar si en esas madres con anemia se produce una adecuada reposición de las reservas de hierro una vez abandonan el hospital. El estudio se centra en las mujeres con parto por Cesárea porque es la situación en la que existe un mayor riesgo de padecer anemia. El objetivo final será analizar cuanto se tarda en reponer las reservas de hierro con el tratamiento

(ya sea hierro oral o intravenoso), si el mismo es bien tolerado por las madres y si mejora su calidad de vida.

Las participantes del estudio darán su permiso mediante la firma de un consentimiento informado para la recogida de datos, los cuales serán tratados de acuerdo con lo estipulado en la ley de protección de datos, asegurando su confidencialidad. No recibirán ninguna compensación por su participación, ni su negativa a participar en el mismo afectara en modo alguno a la calidad de su asistencia sanitaria.

Las participantes se comprometen a:

- Facilitar los datos requeridos por los investigadores en el momento de la inclusión, y durante la misma, si la aclaración o corrección de los mismos fuese requerida.
- Se realizará un total de 5 analíticas:
 - 2 que entran dentro de la dinámica diaria de las pacientes con Cesárea en nuestro centro (una previa a la Cesárea y otra 24h tras la misma)
 - 3 analíticas adicionales, a las 2, 4 y 12 semanas de la Cesárea, para ver la evolución de las reservas de cada paciente.
- Cuestionario calidad vida. En este momento el equipo médico investigador se pondrá en contacto con usted para informarle sobre el resultado de sus analíticas y realizar un cuestionario final.
- Informar a los investigadores sobre cualquier duda o efecto adverso relacionado con el tratamiento con hierro, poniéndose en contacto con el siguiente mail: anemiatrascesarea@gmail.com

Todos los datos recogidos se analizarán estadísticamente con el fin de estudiar el ritmo de recuperación de las pacientes, y si unas formas de hierro u otras pueden acelerar o mejorar esta recuperación, para orientar a las futuras madres.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Consentimiento informado para participar en el Proyecto de Investigación “Anemia tras Cesárea, tratamiento con hierro oral vs intravenoso”, autorizado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Carlos Haya de Málaga.

El servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Carlos Haya de Málaga está llevando a cabo un estudio en pacientes intervenidas de Cesárea que además tengan anemia para evaluar la respuesta al tratamiento con hierro, sea este administrado de forma oral o intravenosa. El estudio se basará en la comparación de datos poblacionales, de calidad de vida y analíticos relacionados con la anemia.

El objetivo de este estudio es el de evaluar el resultado del tratamiento con hierro tras el parto por Cesárea en pacientes con anemia, para identificar aquellas pacientes de riesgo y analizar el tratamiento más efectivo. Su participación en el estudio consistirá en:

1. Aceptar realizarse analítica de sangre previa a la Cesárea y a las 24 horas (habituales en la práctica diaria), y adicionalmente otra a las 2 semanas, 4 semanas y 12 semanas.
2. Aceptar que el personal investigador se ponga en contacto con usted si es preciso para cualquier finalidad relacionada con la recogida de datos o verificación de los mismos.
3. Realización de revisión 12 semanas tras el parto, con cuestionario de calidad de vida e información de evolución de la anemia según los controles realizados.

Su participación es voluntaria. Su decisión de facilitar o no una muestra de sangre no afectará a la asistencia médica que usted reciba por parte del obstetra-ginecólogo. Si cambia de opinión puede solicitar la revocación de este consentimiento.

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de este estudio, ni compensación por su participación. Sin embargo, es posible que el estudio ayude en el futuro a personas en la misma situación, para recibir el tratamiento más adecuado.

La extracción de las muestras se realizara durante el ingreso y posteriormente en su centro de salud o en el área hospitalaria que desee. Los riesgos del estudio son aquellos derivados de la extracción sanguínea y del tratamiento con hierro, que siempre se utilizará de acuerdo a los criterios de la ficha técnica.

Todos los datos recogidos en este proyecto serán registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002

de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Además, la participación en el estudio es totalmente voluntaria, pudiendo retirar su consentimiento en cualquier momento del mismo.

Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:

- Todos los datos que puedan identificar al participante se mantendrán separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación que será el que figure en las bases de datos
- El análisis de la información se hará siempre de forma agregada y nunca individual
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes
- Los datos personales se desvincularán permanentemente de los datos clínicos y de los datos de las evaluaciones con el fin de proteger la identidad de los participantes (método de anonimización de los datos)
- Todas las bases de datos del proyecto estarán protegidas electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a los investigadores del proyecto

Dña....., con DNI..... declaro haber comprendido la información suministrada por el facultativo, y doy mi consentimiento para participar en el mencionado proyecto. Entiendo que puedo revocar este consentimiento en cualquier momento del proceso.

Málaga, a

Fdo. Dra Fdo. D/Dña.....

ANEXO 3
FICHA DATOS DE CADA PACIENTE

nº HISTORIA
TELEFONO
EDAD MATERNA
TALLA MATERNA
PESO MATERNO
SEMANAS GESTACION
PARIDAD
PESO RN
TENSION ARTERIAL
CIRUGIA PREVIA
SI
NO
ESTUDIO PREVIO METABOLISMO HIERRO
FERRITINA
HIERRO
INDICACION CESAREA
URGENTE O PROGRAMADA
TRATAMIENTO HIERRO PREVIO
SI
NO
ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)
LACTANCIA MATERNA
SI
NO ¿POR QUÉ CESO?
HB PREVIA CESAREA
HB POSTCESAREA
HB CONTROL 2 SEMANAS
HB CONTROL 4 SEMANAS
HB CONTROL 12 SEMANAS