

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D

COMBINACION DE SACARACTO FERRICO Y
ERITROPOYETINA VS SULFATO FERROSO SUS EFECTOS
SOBRE EL BINOMIO MADRE - FETO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA EL ALUMNO
GONZALO ESTEBAN POL KIPPES

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



MEXICO, D. F.

2005

m348185



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

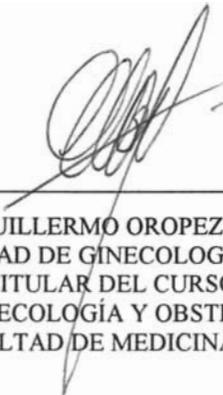
UNIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

SECRETARIA DE SALUD



TUTOR DE LA TESIS

DR GERARDO ROMERO - SALINAS
Departamento de Fisiología Uterina
Ginecología y Obstetricia
Pabellón 112



DR GUILLERMO OROPEZA RECHY.
JEFE DE UNIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
FACULTAD DE MEDICINA - UNAM

DR FAUSTO CORONEL CRUZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR ARTURO ORTIZ PAVON
JEFE DE ENSEÑANZA
SERVICIO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR GERARDO ROMERO - SALINAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA UTERINA
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
TUTOR DE TESIS



DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA -
U.N.A.M.



"INTERESAOS, OS LO ENCAREZCO,
POR ESTAS MORADAS SAGRADAS
QUE SE CONOCEN CON EL
EXPRESIVO NOMBRE DE
LABORATORIOS... SON LOS TEMPLOS
DEL FUTURO DE LA RIQUEZA Y DEL
BIENESTAR. ALLI SERA DONDE LA
HUMANIDAD SE ENGRANDEZCA SE
FORTIFIQUE Y SE PERFECCIONE"

LUIS PASTEUR

AGRADECIMIENTOS

AL DR GUILLERMO OROPEZA RECHY
CIENTISTA DE LA INVESTIGACIÓN EN LA UNIDAD DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA.

AL DR MARIO TORRES COSME
PROFESOR DE BIOESTADÍSTICA ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA- IPN.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES.

AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
PEDESTAL DE LA CLÍNICA E INVESTIGACIÓN.

A RADAMES, BARUCH Y LUIS .
POR SU AMISAD INCONDICIONAL

AL DR GERARDO ROMERO - SALINAS
POR SU INFINITA PACIENCIA Y APOYO.

A MIS PADRES:

MARIO POL CABALLERO
RUTH KIPPES DE POL

Por su apoyo incondicional y sus sabios consejos
Les debo todo en la vida.

A MIS HERMANOS :

SANDRA POL KIPPES
SERGIO POL KIPPES
DIEGO POL KIPPES

Por el amor que siempre me demuestran.

A JENNIFER G.

Por ser tan importante en mi vida

INDICE:

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	4
Resultados.....	7
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Resumen.....	20
Bibliografía.....	23

“El paradigma no es eterno,
cambia cuando se incrementa
el conocimiento”

INTRODUCCION

Durante el embarazo, la concentración de hierro en el suero disminuye paulatinamente lo que conlleva a la Anemia Ferropriva. Para el tratamiento se utiliza el Sacarato Férrico por vía endovenosa.

El hidróxido Férrico después de formar con la Apoferritina el complejo, se almacena parcialmente en forma de Ferritina.

En el plasma el hierro se transporta ligado con la Transferrina p-Globulina, una molécula de ésta proteína se une a dos átomos de hierro.

El Sacarato Férrico después de la administración endovenosa llega a la médula ósea eritroide, donde se encuentra hasta el 50% de la dosis 3:00 horas después. A las 16.00 horas todo el hierro está disponible en los sitios de síntesis de la hemoglobina.

La biodisponibilidad del Sacarato Férrico para la síntesis de hemoglobina es 20 veces más rápida que el Hierro – Dextrán (1,21)

Charytan y cols. (2), en un estudio multicéntrico determinaron la eficacia y seguridad del Sacarato Férrico, en pacientes que se sometieron a diálisis con Anemia Ferropénica.

Al Momen y cols. (3) , evaluaron la seguridad y eficacia del Sacarato Férrico I.V. y lo compararon con el Sulfato Ferroso por vía oral en el tratamiento de la anemia ferropriva del embarazo, el primero fue seguro y eficaz.

Breyman y cols. (4) utilizaron la combinación Eritropoyetina Recombinante Humana - Hierro parenteral para el tratamiento de esta patología.

A las pacientes se les diagnosticó Anemia Ferropénica, considerando un nivel de hemoglobina < 10 g/dl. de acuerdo con el criterio para la anemia del embarazo del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (10.5 g/dl, Percentil 5 para el segundo trimestre, 11.0 g/dl, Percentil 5 para el tercer

trimestre) y un nivel de Ferritina < 15 mg/dl. La asociación fue eficaz y estimuló la eritropoyesis.

Hoigne y cols. (5) determinaron si existían o no diferencias en la frecuencia de reacciones adversas. Compararon cuatro grupos de pacientes a los que se ministró por vía endovenosa Hierro Dextrán y Sacarato Férrico.

1.- La muestra fue de 206 pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela de Berna; 4 presentaron reacción alérgica después de la ministración de Hierro Dextrán por vía I.M.

2.- La muestra fue de 400 voluntarias sanas del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Zurich, fueron tratadas con Sacarato Férrico I.V. Siete presentaron reacción cutánea generalizada.

3.- En un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron a hemodiálisis, los jefes de 17 unidades en Suiza, respondieron a un cuestionario. 8100 pacientes / año en los que se utilizaron 160 000 ampollas de Sacarato Férrico, sólo siete presentaron síntomas transitorios de intolerancia con rápida recuperación.

4.- La tolerancia al Sacarato Férrico I.V. puede obedecer 1.- a una deficiencia del sistema inmunocompetente, 2.- al uso de la preparación misma, o bien a ambos.

Breyman y cols. (6) determinaron la eficacia y seguridad del Sacarato Férrico I.V. sin y con Eritropoyetina Recombinante Humana a través de la cuenta de reticulocitos e incrementos en la hemoglobina y el hematócrito.

Ambos tratamientos fueron eficaces; con la Eritropoyetina, los reticulocitos se incrementaron al 4º día $P < 0.01$, el hematócrito aumentó al 11º día $P < 0.01$ y la media de la duración del tratamiento fue de 18 vs 25 días; el nivel de hemoglobina se alcanzó a las 4 semanas.

Otros investigadores (4, 7, 8) utilizaron para el tratamiento de ésta patología, Eritropoyetina y Vitamina B₁₂.

Dolzanno y cols. (7), estudiaron el efecto de la rHuEPO como un tratamiento alternativo de la transfusión sanguínea.

Al disminuir la concentración del hierro en la sangre por Anemia Ferropénica severa o por desnutrición, la sangre materna capta menor cantidad de oxígeno y el aporte de éste al feto es insuficiente, lo que origina hipoxia crónica del miocardio.

Al corregirse la Anemia Ferropénica, la sangre materna captará mayor cantidad de oxígeno, lo que mejorará la hipoxia del miocardio, (9) la F.C.F. alcanzará su valor promedio normal de \bar{X} 135.5 lat/min (27) siempre que no exista otra patología que sirva como factor coadyuvante o determinante para agravar el sufrimiento fetal crónico (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) el que conlleva a l embarazo de alto riesgo.

La Eritropoyetina estimula la proliferación, maduración y diferenciación de los precursores en la médula ósea, en forma idéntica a la Eritropoyetina Humana. (17, 18, 19, 20).

La vida media de la EPO es de 4:00 horas en voluntarios sanos. Después de una dosis subcutánea de rHuEPO se alcanzaron niveles séricos pico entre 5 y 24 horas, después la declinación fue lenta.

Diferentes investigadores recomiendan el tratamiento concomitante del Sacarato Férrico con la Eritropoyetina. (4, 6, 22).

El Sulfato Ferroso se absorbe en el duodeno, de acuerdo con las necesidades de hierro, la absorción varía del 10 – 95 % según la dosis. La concentración máxima de hierro en el plasma se alcanza después de 2:00 horas. La vida media es de 6:00 horas. El efecto se manifiesta después de 3 a 7 días y se requieren tres semanas para el beneficio máximo, (23).

De ahí el interés en estudiar un grupo de pacientes con 20 a 34 semanas de gestación a quienes se les diagnosticó anemia microcítica e hipocrómica con hemoglobina de 11 g/dl o menos, se les practicaron registros de Frecuencia Cardíaca Fetal y Contractilidad Uterina, antes y después de la ministración de la combinación Sacarato Férrico - Eritropoyetina vs Sulfato Ferroso, para determinar el efecto sobre la madre y la Frecuencia Cardíaca Fetal, hasta el XXVIII día después de iniciar el tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se diseñó como abierto, prospectivo, comparativo y exploratorio.

A través de una tabla de distribución al azar a las pacientes se les asignó a los diferentes grupos en estudio; el tamaño de la muestra fue de 40 pacientes.

Esta se dividió en dos grupos:

1.- Grupo Eritropoyetina – Sacarato Férrico: La edad de las pacientes tuvo un rango de 17 a 33 años, con una media y desviación estándar de 23.45 ± 5.155 años; la edad de la gestación tuvo un rango de 25 a 36 semanas, con una media y desviación estándar de 31.215 ± 3.558 semanas.

2.- Grupo Sulfato Ferroso: La edad de las pacientes tuvo un rango de 16 a 44 años, con una media y desviación estándar de 26.80 ± 8.256 años. La edad de la gestación tuvo un rango de 20.300 a 34.400, semanas con una media y desviación estándar de 29.805 ± 3.631 semanas.

Al inicio de los registros 1°, 2° y 3°, a la paciente se le tomó una muestra de sangre venosa para determinar los valores de hemoglobina, hematócrito y reticulocitos.

A cada paciente se le controló la presión arterial, pulso, temperatura, frecuencia respiratoria, con intervalos de 15 a 30 minutos; además se midió el perímetro abdominal, la altura uterina y se auscultaron los latidos fetales.

Para los registros de Contractilidad Uterina y Frecuencia Cardiaca Fetal se utilizó un Cardiotocógrafo HP Modelo M1350 Serie 50 XM; el registro duró dos horas.

Después de 60 minutos a las pacientes se le transfundieron por vía endovenosa con bomba de infusión 100 mg de Sacarato Férrico en 100 ml. de Solución de Cloruro de Sodio al 0.9 % y la Eritropoyetina por vía subcutánea, 50 U/Kg de peso.

El Sacarato Férrico se ministró en un lapso de 15 a 30 minutos. La Eritropoyetina Recombinante Humana por vía subcutánea durante uno o dos

minutos. Los medicamentos se ministraron en dosis única 6,7 los registros continuaron una hora más.

El segundo registro de estas variables se efectuó tres días después del tratamiento con una duración de dos horas. El tercer registro 25 días después del segundo registro con igual duración.

Las pacientes del segundo grupo, ingirieron Sulfato Ferroso Desechado, tabletas de 200mg, Fe 60.27mg, una diaria, después de la comida, durante 28 días.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a. Rango de edad: 16 a 44
- b. Embarazadas con diagnóstico de anemia microcítica e hipocrómica; con 11 g/dl de hemoglobina o menos. 4, 24
- c. Edad de la gestación: 30 a 34 semanas.
- d. La única patología es la anemia.

CRITERIOS DE INCLUSION PARA EL PRODUCTO

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

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Paciente embarazada con los antecedentes siguientes;

- a. Hipersensibilidad al hierro
- b. Hemosiderosis
- c. Anemia no ferropriva
- d. Asma u otro tipo de reacciones alérgicas
- e. Que esté recibiendo tratamiento para la anemia ferropriva
- f. Hipertensión Arterial
- g. Patología de la glándula tiroides
- h. Enfermedad vascular isquémica
- i. Convulsiones
- j. Enfermedad sistémica severa
- k. Sangrado vaginal

CRITERIOS DE EXCLUSION PARA EL PRODUCTO

1.- Retardo en el crecimiento fetal (10)

Durante los registros las pacientes permanecieron en decúbito dorsal o lateral, las pacientes que integraron la muestra, semanalmente asistieron a control prenatal. Uno de los investigadores, (Médico Residente), estuvo pendiente cuando la paciente ingresó al hospital en trabajo de parto.

Para el cálculo estadístico se utilizó la prueba de: Análisis de Varianza de Una Vía; Programa Estadístico EPI/INFO 6.04 A 1996; WHO

El estado físico de los recién nacidos, se valoró de acuerdo con la Prueba de Apgar primero y quinto minutos. A los recién nacidos se les pesó y determinó la talla.

Todos los estudios fueron longitudinales.

Los esquemas de registro y control del 3° y 28° días fueron semejantes a los que se utilizaron en el primer grupo.

RESULTADOS

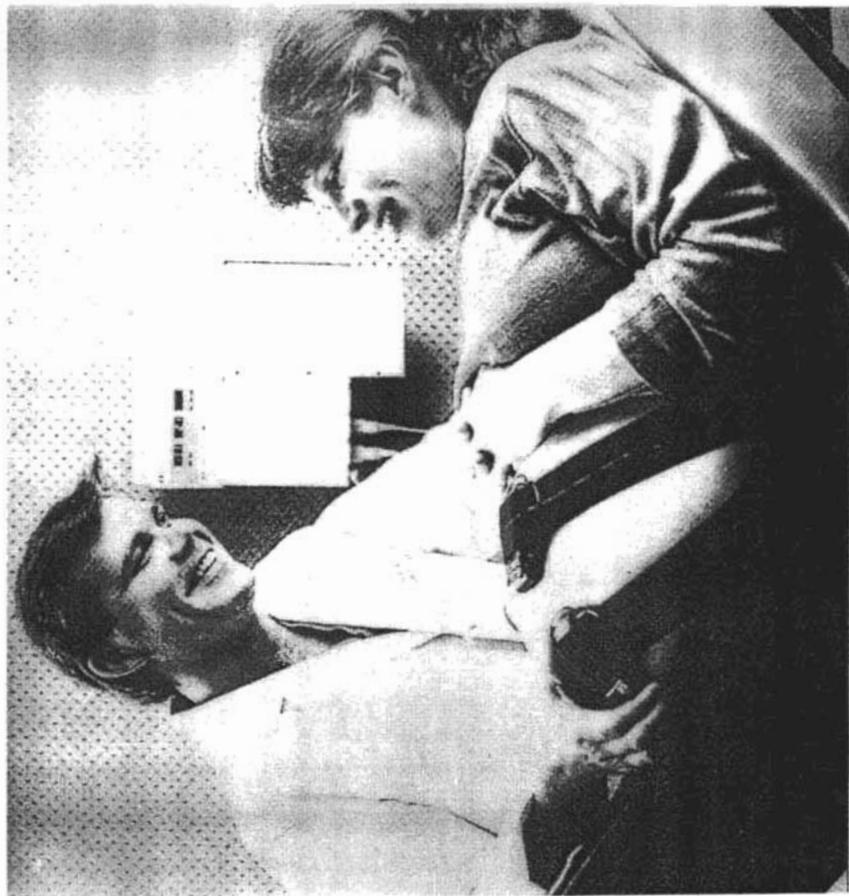
Se analizaron la F.C.F. Basal, las Oscilaciones Rítmicas, los Ascensos Transitorios o Aceleraciones y los Dips Tipos I y II.

Ascensos Transitorios o Aceleraciones

El Ascenso Transitorio se define como un incremento de la F.C.F. basal, con amplitud de 15 latidos, con una duración de por lo menos 15 segundos y el papel avanzando a una velocidad de 3 cm/min. (25, 26)

A los Ascensos Transitorios también se les denomina Aceleraciones, ver Figs. 1,4.

(Los valores que aparecen a continuación corresponden a la Media).



MÉTODOS EXTERNOS PARA REGISTRAR LA F.C.F. Y LA CONTRAC-
TILIDAD UTERINA, CARDIOTOCOGRAFO H.P.



Fig. 1. En la mitad izquierda, la FCF presenta Ascensos Transitorios y en la derecha Oscilaciones Rítmicas

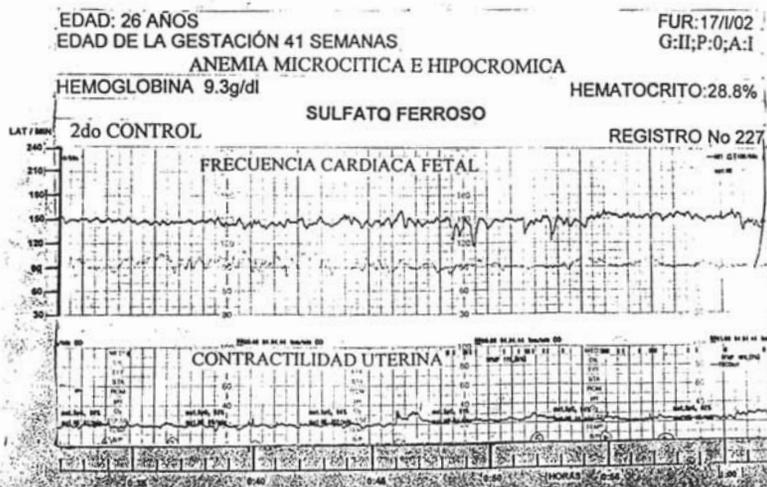


Fig. 4. Antes del fármaco, la Media de la Frecuencia de los Ascensos Transitorios fue de 3.5

GRUPO SACARATO FERRICO - ERITROPOYETINA: Los valores de la F.C.F. Basal fueron: Antes de la Aplicación del Fármaco, Columna A \bar{X} 143.28 lat/min.; Durante la ministración, Columna B, \bar{X} 144.828 lat/min.; Después de los fármacos, Columna C, \bar{X} 144.124; Al tercer día, Columna D \bar{X} 140.943 lat/min.; Al 28° día, Columna E, \bar{X} 140.911 lat/min.

Para determinar si las diferencias intragrupo eran o no significativas, se calculó P: Las diferencias fueron significativas para las columnas A-B, $P < 0.035$; A-D, $P < 0.0003$.

GRUPO SULFATO FERROSO: Los valores de la F.C.F. Basal fueron Antes de la ingestión del fármaco, Columna A, \bar{X} 141.328 lat/min; Después de la ministración, Columna C, \bar{X} 140.040 lat/min; Al Tercer día, Columna D, \bar{X} 139.769 lat/min; Al 28° día, Columna E, \bar{X} 142.873 lat/min.

Para saber si las diferencias intragrupo eran o no significativas, se calculó P: Las diferencias fueron significativas para las columnas A-D y A-E, $P < 0.020$ y $P < 0.027$ respectivamente, ver Tabla I.

Se efectuó un análisis comparativo de la Frecuencia Cardíaca Fetal Basal entre los grupos Eritropoyetina – Sacarato Férrico y Sulfato Ferroso; Las diferencias fueron significativas para las columnas: A-A, C-C, D-D y E-E; $P < 0.0047$, $P < 0.000012$, $P < 0.049$; $P < 0.0010$, ver Tabla II. y Figs 2 y 5

Se determinaron los valores de la Amplitud de los Ascensos Transitorios en los dos grupos en estudio.

GRUPO SACARATO FERRICO - ERITROPOYETINA: Los valores fueron: Antes de la aplicación del fármaco, Columna A, \bar{X} 24.694 latidos; Durante la aplicación de los medicamentos, Columna B, \bar{X} 25.605 latidos; Después de los fármacos, Columna C, \bar{X} 24.939 latidos; Tercer día, Columna D, \bar{X} 26.462 latidos; 28° día, Columna E, \bar{X} 25.210 latidos.

SULFATO FERROSO: Antes de la ingestión del fármaco, Columna A, \bar{X} 22.83 latidos; Después de la ministración del fármaco, Columna C, \bar{X} 25.106 latidos; Tercer día, columna D, \bar{X} 25.0 latidos; 28° día Columna E, \bar{X} 25.758 latidos.

Se calculó P, el análisis indicó que las diferencias de la Amplitud de las Aceleraciones entre grupos no fueron significativas. Ver Figs 3 y 6.

TABLA I

ANALISIS COMPARATIVO DEL EFECTO DE LA ERITROPOYETINA - SACARATO FERRICO FERRICO
VS SULFATO FERROSO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL BASAL

FARMACO	APLICACIÓN DEL FARMACO			3er DIA	28o DIA	PROBABILIDAD	
	ANTES	DURANTE	DESPUES			P <	P <
	A X + DS	B X + DS	C X + DS			D X + DS	E X + DS
ERITROPOYETINA + SACARATO FERRICO	143.289 9.489	141.8281 8.952	144.124 10.798	140.943 11.347	140.911 8.932	0.035	0.003
SULFATO FERROSO	141.328 9.525		140.04 10.389	139.769 9.948	142.873 8.55		

Prueba: Análisis de Varianza de Una Vía



Fig. 2. En la FCF Basal no hubo incremento con la asociación farmacológica



Fig. 5. La FCF se mantuvo estable durante los periodos

TABLA II

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE LA ERITROPOYETINA - SACARATO FERRICO FERRICO
VS SULFATO FERROSO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL BASAL

FARMACO	APLICACIÓN DEL FARMACO		28 DIA	PROBABILIDAD				
	ANTES	DESPUES		3er DIA	P <	P <	P <	P <
ERITROPOYETINA + SACARATO FERRICO	A X +	C X +	D X +	E X +	A-A	C-C	D-D	E-E
	143.289	144.124	140.943	140.911	0.0047	0.000012	0.049	0.001
SULFATO FERROSO	141.328	140.04	139.769	142.873				

Prueba: Análisis de Varianza de Una Vía

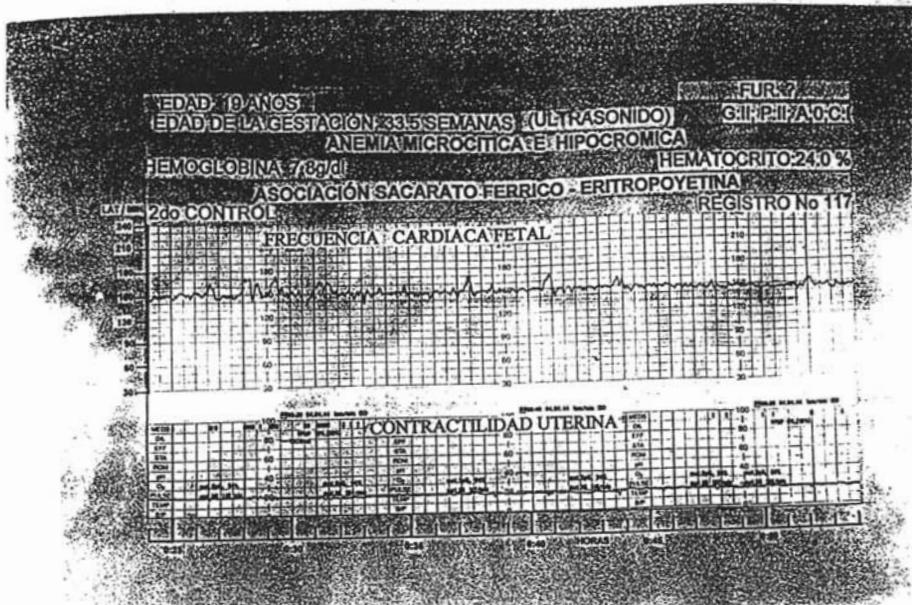


Fig. 3. La Amplitud de los Ascensos Transitorios se mantuvo en el rango normal. (27)



Fig. 6. La Amplitud de los ascensos Transitorios tuvo una media de 23 latidos

Se calculó la media de la Frecuencia de los Ascensos Transitorios en los dos grupos en estudio (Frecuencia es la cantidad de ascensos que se presentaron durante 60 minutos antes y después de la ministración del fármaco).

GRUPO SACARATO FERRICO - ERITROPOYETINA: Antes de los fármacos, Columna A, \bar{X} 7.11 ascensos; Durante la aplicación, Columna B, \bar{X} 5.455 ascensos; Después de los fármacos, Columna C, \bar{X} 3.615 ascensos; Tercer día, Columna D, \bar{X} 10.625 ascensos; 28° día, Columna E, \bar{X} 10.333 ascensos.

SULFATO FERROSO: Antes de la ingestión del fármaco, Columna A, \bar{X} 3.5 ascensos; Después del medicamento Columna C, \bar{X} 3.00 ascensos; Tercer día, Columna D, \bar{X} 6.235 ascensos; 28° día Columna E, \bar{X} 3.40 ascensos.

El cálculo de P mostró que las diferencias entre grupos fueron significativas para las columnas A-A y D-D: $P < 0.0185$; $P < 0.0402$. Ver Tabla III.

Se calculó la media de la hemoglobina, hematócrito y reticulocitos.

HEMOGLOBINA:

GRUPO SACARATO FERRICO - ERITROPOYETINA: Los valores del 1°, 3° y 28° días fueron: \bar{X} 8.775; \bar{X} 9.260; \bar{X} 9.288 g/dl respectivamente.

GRUPO SULFATO FERROSO: Los valores fueron : \bar{X} 9.485, \bar{X} 9.975, \bar{X} 10.909 g/dl, el incremento de hemoglobina fue mayor en este grupo.

El cálculo de P indicó que las diferencias fueron significativas: $P < 0.0233$; $P < 0.0360$; $P < 0.0003$; lo que nos permite afirmar que este hecho es real y no obedece al azar, ver Fig 7.

HEMATOCRITO:

Para el primer grupo los valores de la media fueron \bar{X} 28.21%; \bar{X} 28.94%; \bar{X} 29.68%; para el segundo grupo los valores fueron \bar{X} 29.77%; \bar{X} 30.46% y \bar{X} 33.45%

TABLA III

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS MEDIAS DE LA FRECUENCIA DE LOS ASCENSOS TRANSITORIOS ENTRE
ERITROPOYETINA - SACARATO FERRICO VS SULFATO FERROSO

FARMACO	APLICACIÓN DEL FARMACO			28o DIA	PROBABILIDAD
	3er DIA	28o DIA	PROBABILIDAD		
	ANTES DURANTE DESPUES			E	P <
	A X + DS	B X + DS	C X + DS		
ERITROPOYETINA +	7.11	5.455	3.615	10.333	
SACARATO FERRICO	2.52	4.39	2.063	7.997	
SULFATO FERROSO	3.5		3	3.4	0.0185
	3.864		1.317	5.093	0.0402

Prueba: Análisis de Varianza de Una Vía

Comparación de las medias de la Hemoglobina materna entre los grupos de Eritropoyetina/Sacarato ferrico vs Sulfato Ferroso

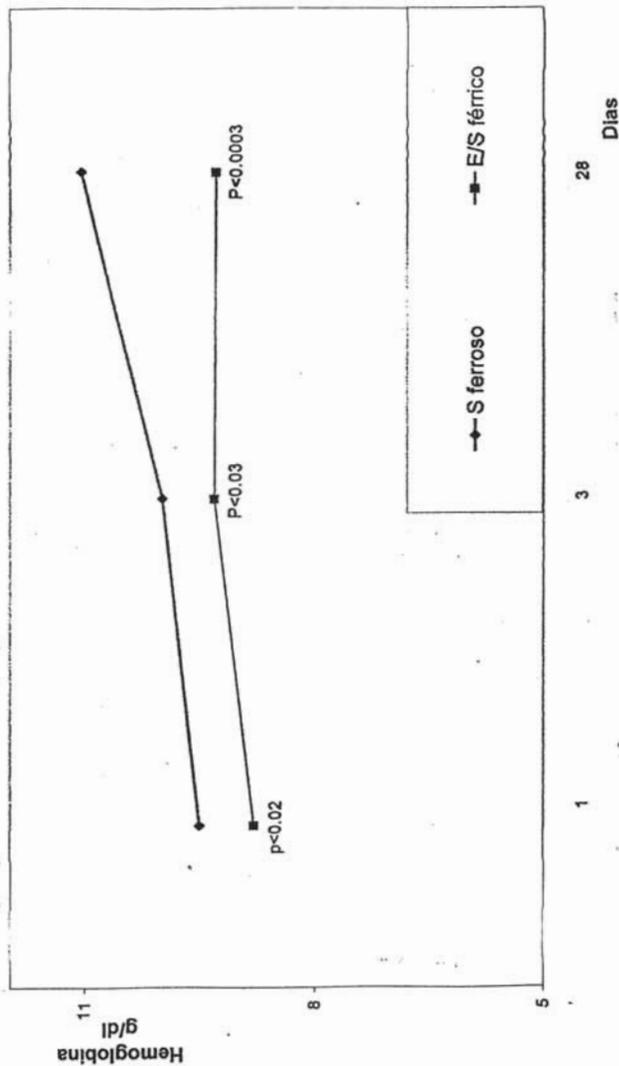


Fig.7. El incremento en la hemoglobina fue mayor con Sulfato Ferroso, en todas las determinaciones, las diferencias entre Medias fueron significativas.

RETICULOCITOS:

En el grupo Sacarato Férrico – Eritropoyetina, alcanzaron los valores siguientes: 1er día \bar{X} 2.70 %; 3er día \bar{X} 3.33 %; 28° día \bar{X} 2.38 %.

En el grupo Sulfato Ferroso se incrementaron paulatinamente: 1er día \bar{X} 2.33 %; 3er día \bar{X} 2.41 %; 28° día \bar{X} 2.45 %.

En la saturación de Oxígeno, los valores no sufrieron cambios significativos, se mantuvieron en el rango normal.

RECIEN NACIDOS.

GRUPO SACARATO FERRICO - ERITROPOYETINA: De las 20 pacientes que integraron este grupo 15 ingresaron al hospital para la atención del parto, las otras abandonaron el Nosocomio.

En 9 pacientes el parto fue eutócico, 6 se sometieron a operación cesárea, la que se indicó en 2 por sufrimiento fetal; 1 interativa; 1 por deflexión cefálica; 1 por desproporción cefalopélvica; 1 por cardiopatía congénita.

El peso de los recién nacidos tuvo un rango de: 2.230 a 4.490 kg; con una media y desviación estándar de \bar{X} 3.367 \pm 0.629 kg. La talla tuvo un rango de 47 a 54 cm; con una media y desviación estándar de \bar{X} 50.76 \pm 2.24 cm.

El vigor de los recién nacidos se valoró de acuerdo con la Prueba de Apgar; Los 15 recién nacidos fueron vigorosos, durante el primer minuto la puntuación tuvo un rango 7-9 y en el 5° la puntuación general fue de 9.

GRUPO SULFATO FERROSO: De las 20 pacientes que integraron este grupo 17 ingresaron al hospital para la atención del parto, las otras no se atendieron en el hospital.

En 7 pacientes el parto fue eutócico y 10 se sometieron a operación cesárea, la que estuvo indicada en 4 por desproporción cefalopélvica, en 3 fue interativa; y en las otras 3 por oligoamnios severo.

El peso de los recién nacidos tuvo un rango de 2.580 a 4.070 kg con una media y desviación estándar de \bar{X} 3.191 \pm 0.396 kg. La talla tuvo un rango de 45 a 53 cm; con una media y desviación estándar de \bar{X} 49.61 \pm 2.30 cm.

El vigor de los recién nacidos se valoró de acuerdo con la Prueba de Apgar; Los 17 recién nacidos fueron vigorosos durante el primer minuto; la puntuación tuvo un rango de 7-9 y en el 5° la puntuación general fue de 9.

EFFECTOS COLATERALES: Una paciente a la que se ministró Sacarato Férrico por vía endovenosa, presentó en el sitio de la punción eritema localizado y dolor leve en el trayecto venoso; La sintomatología fue transitoria y cedió espontáneamente.

DISCUSION

En esta investigación clínica, llamó la atención lo siguiente:

- A. En la F.C.F. Basal no hubo incremento significativo después del tratamiento, en los dos grupos se mantuvo estable.
- B. En relación con la amplitud de los ascensos transitorios, el valor fue superior al señalado por otros autores (25, 26), sin embargo están de acuerdo con los Valores Normales de la Frecuencia Cardíaca Fetal, cuya media y desviación estándar es de: $\bar{X} 24.81 \pm 7.41$ latidos, (27)
- C. Hubo incremento paulatino en la hemoglobina, hematócrito y reticulocitos, bajo el efecto del Sulfato Ferroso. (28, 29, 30).
- D. La respuesta con la asociación farmacológica fue lenta. Breyman y Cols (4) consideran que esto obedece a un aporte insuficiente de hierro, cuando la ministración se asocia a la Eritropoyetina o a factores que inhiben el mecanismo de acción de ésta durante el embarazo, como suele ocurrir con las infecciones no diagnosticadas.

La aplicación de una dosis de Sacarato Férrico – Eritropoyetina fue insuficiente para corregir la anemia, pensamos que la dosis debe repetirse previa valoración clínica y evolución de la paciente. ver Fig 7.

La asociación Sacarato Férrico - Eritropoyetina o el Sulfato Ferroso son eficaces para el tratamiento de la Anemia Ferropénica, dado que, en el 95 % de los casos obedece a falta de hierro.

La asociación farmacológica es una alternativa (31) para aquellas pacientes que rechazan las transfusiones o quienes son resistentes al hierro. (4)

Dado que el objetivo de los investigadores en Fisiología Obstétrica y Perinatología es el bienestar del binomio Madre - Feto, es conveniente recordar que la Eritropoyetina Endógena (32, 33, 34, 35, 36, 37), es un valioso indicador del Sufrimiento Fetal Crónico.

Nissenson (38), mencionó que el incremento en el conocimiento de la biología en la Eritropoyetina Endógena y sus efectos sobre la fisiología de los eritrocitos y al uso de la forma recombinante de esta hormona, se deben agregar: La liberación y el consumo de oxígeno, estos factores estimulan su producción.

Vora (39), realizó una investigación para determinar el papel de la Eritropoyetina en la eritropoyesis fetal y actualizar sus indicaciones en Medicina Perinatal.

La Eritropoyetina del cordón umbilical es fetal y refleja la oxigenación tisular. Los niveles de Eritropoyetina deben correlacionarse con el daño cerebral, esto facilita el tratamiento de los productos de alto riesgo.

Huch y cols (40), describieron la fisiología de la eritropoyetina materna y fetal durante el embarazo, la estimulación de la hematopoyesis tiene dos caminos.

- 1.- La eritropoyetina es el principal regulador en la madre y en el feto.
- 2.- La placenta humana es una barrera para la eritropoyetina endógena y recombinante.

Jasayeri y cols (41) determinaron que en el plasma del cordón umbilical los niveles de eritropoyetina son elevados en el embarazo prolongado. Las determinaciones se efectuaron en pacientes con edad gestacional de 37 a 43 semanas.

Buescher y cols (42), calcularon la concentración de eritropoyetina en líquido amniótico de embarazadas normales y embarazadas con sospecha de hipoxia.

Los niveles elevados de eritropoyetina en líquido amniótico indican hipoxia fetal crónica.

CONCLUSIONES

- 1.- La F.C.F. Basal en los dos grupos no se incrementó después del tratamiento.
- 2.- La Amplitud de los Ascensos Transitorios, está de acuerdo con los Valores Normales de la Frecuencia Cardiaca Fetal.: $X 24.81 \pm 7.41$ latidos.
- 3.- Bajo el efecto del Sulfato Ferroso.hubo incremento en la hemoglobina, hematócrito y reticulocitos.
- 4.- La respuesta con la asociación farmacológica fue lenta. Probablemente por un aporte insuficiente de hierro.
- 5.- El efecto del Sulfato Ferroso fue benéfico para el binomio Madre – Feto.

RESUMEN:

Durante el embarazo, la concentración de hierro en el suero disminuye progresivamente, lo que conlleva a la Anemia Ferropénica.

Para el tratamiento de esta patología se utilizaron la asociación Sacarato Férrico – Eritropoyetina y el Sulfato Ferroso.

El tamaño de la muestra fue de 40 pacientes embarazadas con 11g/dl de hemoglobina o menos, con diagnóstico de Anemia Microcítica e Hipocrómica.

A las pacientes se les practicaron registros de la Frecuencia Cardiaca Fetal y Contractilidad Uterina, para determinar el efecto de los fármacos sobre el binomio Madre – Feto. El segundo y tercer registros se efectuaron 3 y 28 días después de la ministración de los medicamentos con una duración de 2:00 horas.

Al iniciar los registros, a las pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa para determinar los valores de hemoglobina, hematócrito y reticulocitos.

La saturación de oxígeno se obtuvo con el Oxímetro de Pulso del Cardiotocógrafo.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Se cuantificaron la F.C.F. Basal, la Amplitud y la Frecuencia de los Ascensos Transitorios o Aceleraciones.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Análisis de Varianza de Una Vía.

Los valores de la F.C.F. antes, durante, después de la aplicación de la asociación, 3° y 28° días fueron: (el valor que aparece es el de la Media)
 \bar{X} 143.28; \bar{X} 141.82; \bar{X} 144.12; \bar{X} 140.94 y \bar{X} 140.91 respectivamente.

Para determinar si las diferencias eran o no significativas se calculó P. La diferencia fue significativa entre las columnas antes y después $P < 0.035$ antes y 3er día: $P < 0.0003$.

Para el grupo Sulfato Ferroso, el análisis fue semejante; Las columnas fueron antes A, después C; 3° y 28° día: \bar{X} 141.32; \bar{X} 140.04; \bar{X} 139.76; \bar{X} 142.84, las diferencias fueron significativas entre las columnas antes y después:
 $P < 0.020$; antes y 3er día $P < 0.027$.

Para determinar si las diferencias eran o no significativas entre grupos se calculó P; fueron significativas: antes y después, 3° y 28° días: $P < 0.0047$;
 $P < 0.000012$; $P < 0.049$; $P < 0.0010$.

La Amplitud de los Ascensos Transitorios en ambos grupos tuvieron un rango de \bar{X} 22.839 a \bar{X} 26.462 latidos.

Se calculó la Media de la Frecuencia de los Ascensos Transitorios: Primer Grupo:
 \bar{X} 7.11; \bar{X} 5.455; \bar{X} 3.615; \bar{X} 10.625; \bar{X} 10.333 Segundo Grupo:
 \bar{X} 3.5; \bar{X} 3.00; \bar{X} 6.35; \bar{X} 3.40.

Las diferencias entre grupos fueron significativas antes de los fármacos y al 3er día:
 $P < 0.0185$; $P < 0.0402$.

El valor de la hemoglobina antes de la aplicación de la asociación fue: \bar{X} 8.77 (primer control). El segundo fue de \bar{X} 9.26 y en el tercero de \bar{X} 9.28 g/dl. En el grupo que ingirió Sulfato ferroso, los valores de la Media fueron:
 \bar{X} 9.48; \bar{X} 9.97; \bar{X} 10.90 g/dl. La diferencia entre Medias fue significativa:
 $P < 0.023$; $P < 0.036$; $P < 0.0003$.

Con la asociación farmacológica el hematócrito alcanzó los valores medios siguientes: \bar{X} 28.21%; \bar{X} 28.94%; \bar{X} 29.68 % y con Sulfato Ferroso los valores fueron: \bar{X} 29.77%; \bar{X} 30.46 % y \bar{X} 33.45 %.

Los reticulocitos en el primer grupo alcanzaron los valores promedio siguientes: \bar{X} 2.70 %; \bar{X} 3.33 % y \bar{X} 2.38 %; Con el grupo Sulfato Ferroso se incrementaron paulatinamente: \bar{X} 2.33 %; \bar{X} 2.41% y \bar{X} 2.45 %.

El estado físico (vigor) de los recién nacidos se valoró con la Prueba de Apgar; En el primer grupo, primer minuto la puntuación tuvo un rango de 7- 9; En el 5° minuto el valor general de la puntuación fue de 9.

Con Sacarato Férrico en el primer minuto la puntuación tuvo un rango de 7- 9, en el 5° minuto el valor general de la puntuación fue de 9.

Una paciente a la que se ministró Sacarato Férrico por vía endovenosa, en el sitio de la punción presentó: eritema localizado y dolor leve en el trayecto venoso, la sintomatología fue transitoria y cedió espontáneamente.

El efecto del Sulfato Ferroso fue benéfico para el binomio Madre – Feto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Emilio Rosenstein Ster; Diccionario de Especialidades Farmacéuticas; Venoferrum; PLM Edición 41, México; 1995: 1755 – 56.
- 2.- Chaim Charytan; Nathan Levin; Mourhege Al-Saloum; T. Hafeez; Susann Gagnon; David B. Van Wick; EFICACY AND SAFETY OF IRON SUCROSE FOR IRON DEFFICIENCY IN PATIENS WITH DIALYSIS – ASSOCIATED ANEMIA; North American Clinical Trial; American Journal of Diseases; 2001:37:2:300-7
- 3.- Al – Momen; Al – Meshari, A; Al – Nuaim, L;Sadique, A; Abotalib, Z; Khashogji, T; Abbas, M; INTRAVENOUS IRON SUCROSE COMPLEX IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69 (2): 121- 4
- 4.- Breymann, C., Major, A. Richter, C; Huch R; Huch A; RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN AND PARENTERAL IRON IN THE TREATMENT OF PREGNANCY ANEMIA: A Pilot Study; J. Perinatal Med; 1996: 23 (1-2): 89 - 98
- 5.- Hoigne, R; Breymann, C; Kunzi Up; F; PARENTERAL IRON THERAPY: PROBLEMS AND POSSIBLE SOLUTIONS; Schweiz Med Wochenschr; 1998: 128 (14): 528 - 35
- 6.- Breymann, C; Visca, E; Huch, R; Huch, A; EFFICACY AND SAFETY ON INTRAVENOUSLY ADMINISTERED IRON SUCROSE WITH AND WITHOUT ADJUVANT RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN FOR THE TREATMENT OF RESISTANT IRON – DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY; Am J Obstet Gynecol 2001: 184 (4) 662 - 7
- 7.-Dolzano C; Falcone, M, Gaudio, L; Bortinetti, G; Dermachi A; Paoletti, R: HUMAN RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN OBSTRETRIC-GINECOLOGY PATIENTS. EVALUATION OF SUCH TREATMENT AS AN ALTERNATIVE TO BLOOD TRANSFUSION; Minerva Ginecol: 1996: 48 (3): 116 - 8

8.- Carreti, N, Bromita G.A; Pizzichini, M; Paternoster, D; Crella P; RELATION BETWEEN ERYTHROPOIETIN VITAMIN B₁₂ IN NORMAL AND ANEMIC PREGNANT WOMENS: Ginecol Obstet, Invest. 1995: 39 (2) 83

9.- R. Caldeyro – Barcia, J, Bieniarz, J. J Poseiro; C. Mendez Bauer; S.V. Pose; A Beauquis; et al: SIGNIFICADO DE LOS CAMBIOS REGISTRADOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL DURANTE EL PARTO. V Congreso Médico del Uruguay, 1962: IV; 1741 – 76

10.- J. Bieniarz; J. De los Santos; G. Romero Salinas; SUFRIMIENTO FETAL CRONICO SIN ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL; Actas Ginecotológicas; Montevideo 1965: 19 (3): 379 – 400

11.- Romero Salinas G. FISIOPATOLOGIA DEL SUFRIMIENTO FETAL CRONICO: Hospital de Ginecoobstetricia Num. Tres, Centro Médico La Raza, IMSS México, 1974: 424 – 428

12.- Aladjem, S; Feria, A; FETAL HEART RATE RESPONSES TO MATERNAL MOVEMENTS Br. J. Obstet. Ginecol; 1997; 84; 487

13.- Schifrin, B. S; RUTINE FETAL HEART RATE MONITORING DURING THE ANTEPARTUM PERIOD; Actas World Symposium of Perinatal Medicine, 1988

14.- Richard, E; NON STRESSED. FETAL HEART RATE MONITORING IN THE ANTEPARTUM PERIOD; Am. J. Obstet, Gynecol; 1976: 126: 699

15.- Kubli, F; DIE ANTEPARTALE FETALE HERZ FREQUENZ II BERHALTEN VON GRUND FREQUENZ, FLUCTUATION UNT DEZELERATIONEN BE ANTEPARTALEM; FRUCHTOD, Z. GEBURTSHILTE Perinatol; 1972: 1976: 309

16.- G. Romero- Salinas; G. Oropeza; C. Castillo ; M. Torres ; A. Hernández – Garduño; R. Axtle; PRUEBA DE TOLERANCIA DEL FETO A LAS CONTRACCIONES UTERINAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA; Clin Invest Gin Obst; Barcelona , España; 2002: 29 (2): 48-55

17.- De Micheli, A; Villacís, E; Gurzzy de la Mora – Rubio; Alvarez, V; OBSERVACIONES SOBRE LOS VALORES HEMODINAMICOS Y RESPIRATORIOS OBTENIDOS EN SUJETOS NORMALES. Arch. Inst. Cardiol. Mex., 1960: 30: 507-20

18.- Guyton Hall; FISILOGIA Y FISIOPATOLOGIA; 6ª Edición, Mc Graw Hill; México 276 – 77

19.- Philipe; FISILOGIA HUMANA; 12 FUNCIONES ENDOCRINAS DEL RIÑON 3ª; Edición, Salvat; México 580- 581

20.- Goodman and Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; CAPITULOS XIV, 56 , DROGAS QUE ACTUAN SOBRE LA SANGRE Y LOS ORGANOS HEMATOPOYETICOS – DROGAS EFECTIVAS EN LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y OTRAS ANEMIAS HIPOCROMICAS; 6ª Edición; Editorial Médica Panamericana; México 1981: 1284-1300.

21.- Gerardo Romero – Salinas; Carlos Castillo Henkel; Eduardo Amezcu Neri; Mario Torres Cosme; EL HIERRO DEXTRAN Y SU EFECTO SOBRE EL BINOMIO MADRE FETO; Archivos de Ginecología y Obstetricia. Montevideo Uruguay; 1999: 37: 2: 75- 85

22.- Scaol, T. Hediger, M; Fisher, R; Shearer, J; ANEMIA AND IRON DEFICIENCY INCREASED RISK OF PRETERM DELIVERY IN PROSPECTIVE STUDY. Am J. Clin. Nutr: 1992: 55: 985 – 88

23.- Emilio Rosenstein Ster; Diccionario de Especialidades Farmacéuticas; Valdefer; PLM Edición 41; México: 1995: 1742

24.- Homero Martínez, Teresa González Cossio; Mario Flores; Juan Rivera – Domarco; Miguel Angel Lezana, Jaime Sepúlveda Amor; ANEMIA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA. Resultado de una Encuesta Probabilística Nacional; Salud Pública de México; 1995: 37: 2: 108-19

25.- Lawrence Devoe; Frank Bohem; Richard Paul; Fredric Frigoletto; Christine Penso Robert; Golden Berg William; CLINICAL EXPERINCE WITH THE HEWLETT – PACKARD M 1350 FETAL MONITOR. CORRELATION OF DOPPLER DETECTED FETAL BODY MOVEMENTS WITH FETAL HEART RATE PARAMETERS AND PERINATAL OUTCOME. Am. J. Obstet. Ginecol., 1994: 170: 650 – 5

26.- Lawrence Devoe; Hewlett Packard Antepartum FHR Assessment, REGLA PARA EL ANALISIS DE LOS ASCENSOS TRANSITORIOS, Augusta Georgia, U.S.A. Alemania 05/95

27.- Adriana Velazquillo Hernández; LOS VALORES NORMALES DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL; Tesis para obtener el Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia, UNAM, México, D.F., 2002

28.- Secretaría de Salud; NORMA OFICIAL MEXICANA PARA LA ATENCION DE LA MUJER DURANTE EL EMBARAZO, PARTO, PUERPERIO Y DEL RECIEN NACIDO; 5.2 ATENCION DEL EMBARAZO.

29.- U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. ROUTINE IRON SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY POLICY STATEMENT; 1993: 270: 2846 – 54

30.- Murphy, J; O Riordan J; Newcombe, R; Coles, E; Pearson, J; RELATION HEMOGLOBIN LEVELS IN FIRST AND SECOND TRIMESTRIAL TO OUTCOME PREGNANCY; Lancet 1986: 1: 992 - 5

31.- Harris, S.A; Payne, G. Jr; Putman; J.M.: ERYTHROPOIETIN DEFICIENT ANEMIA WITHOUT RENAL DISEASES DURING PREGNANCY; Obstet Gynecol 1996: 87 (5 – 2): 812 - 14

32.- Zanjani Ed; Poster, J; Burlington, H; et. at; LIVER AS PRIMARY SITE OF ERYTHROPOIETIN AND INTERLEUKIN 3 IN THE INDUCTION OF HEMATOPOIETIC STEAM CELL PROLIFERATION AND ERYTHROID BURST COLONY FORMATION; Blood 1988

33.- Bauer, C; PHYSIOLOGYC DETERMINANTS OF ERYTHROPOIETIN PRODUCTION; Semin Hematol; 1991: 28: 9

34.- Faramarz Naeim; PATHOLOGY OF BONE MORROW; HIPOCHROMIC ANEMIAS- IRON DEFICIENCY ANEMIA, Williams And Wilkins; USA; 1998: 405 - 7

35.- Gallagher, P.G; ERYTHROPOIETIN THERAPY FOR ANEMIA OF PREMATUREITY; Clinics in Perinatology, 1993: 20: 169- 91

- 36.- Meyer; RECOMBINANT HUMAN EPO IN THE TREATMENT OF THE ANEMIA PREMATURITY; Pediatrics; 1994: 93:6: 918 -25
- 37.- Wandstrat; USE OF EPO IN PREMATURE NEONATES; Annals of Pharmacotherapy; 1995: 29: 166-73
- 38.- Nissenson, A.R.: ERYTHROPOIETIN OVERVIEW; Blood Purif: 1994: 12 (1) 6-13
- 39.- Vora M. Guslin A; ERYTHROPOIETIN OBSTETRICS. Obstet Gynecol Surv 1988: 53: 500- 8
- 40.- Huch, R; Huch A: ERYTHROPOIETIN IN OBSTETRICS HEMATOL, ONCOL, Clin North Am: 1994: 8 (5): 1021- 40
- 41.- Jazayeri, A; Tsibris J.C; Spellacy, W. N; ELEVATED UMBILICAL CORD PLASM ERYTHROPOIETIN IN PROLONGED PREGNANCIES, Ostet Gynecol 1998: 92 (1); 61- 63
- 42.- Buescher, U; H Hertwing, K; Wolf, C; Dudenhausen, J.W; ERYTHROPOIETIN IN AMNIOTIC FLUID IS MARKER OF CRHONIC FETAL HYPOXIA; J. Gynecol Obstet: 1990: 60 (3): 257- 63