



SIMPOSIO: ANEMIA SYMPOSIUM: ANEMIA

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL EMBARAZO Y EN EL POSPARTO

Resumen

Está claro que los estados de deficiencia de hierro y la anemia deben ser tratados. Incluso en las formas más leves de anemia, a menudo es imposible predecir el curso de la enfermedad, o si es probable que la situación empeore, y los riesgos maternos y fetales aumentan a medida que la anemia se vuelve más severa. Los factores a tener en cuenta a la hora de decidir sobre el tratamiento a utilizar incluyen el tiempo que queda hasta el parto, la severidad de la anemia, los riesgos adicionales (por ejemplo, parto prematuro), comorbilidad materna y los deseos de la propia paciente (por ejemplo, rechazo para recibir sangre de donantes para tratar la anemia severa). Así, por ejemplo, un testigo de Jehová con anemia severa dos semanas antes del término necesita un tratamiento diferente que una mujer con anemia moderada y sin factores de riesgo adicionales durante el segundo trimestre. En la actualidad, las principales opciones de tratamiento para la anemia incluyen hierro por vía oral, hierro parenteral, la estimulación de la hematopoyesis con factores de crecimiento (por ejemplo, eritropoyetina recombinante humana) y la administración de sangre heteróloga.

Palabras clave: Hierro, deficiencia; anemia, factores.

CHRISTIAN BREYMANN ^{1,2}

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Zurich

² Obstetric Research, Feto Maternal Haematology Research Group

Correspondencia:

Schmelzbergstr 12 / PF 125

Correo electrónico:

Christian.breymann@usz.ch

Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 313-328

Treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum

ABSTRACT

It is clear that iron-deficiency states and anaemia should be treated. Even in milder forms of anaemia, it is often impossible to predict the course of the condition, or whether the situation is likely to worsen, and maternal and foetal risks increase as anaemia becomes more severe. Factors to be taken into account when deciding on the treatment approach to use include the time remaining until delivery, the severity of the anaemia, additional risks (e.g. premature labour), maternal co morbidity and the patient's own wishes (e.g. refusal to receive donor blood to treat severe anaemia). Thus, for example, a Jehovah's Witness with severe anaemia two weeks before term needs different treatment than a woman with moderate anaemia and no additional risk factors during the second trimester. At present, the main treatment options for anaemia include oral iron, parenteral iron, the stimulation of haemopoiesis with growth factors (e.g. recombinant human erythropoietin) and the administration of heterologous blood.

Key words: Iron, deficiency states; anemia; pregnancy.

HIERRO ORAL

Hierro por vía oral es el tratamiento estándar para el tratamiento de la anemia leve a moderada. No está claro si la administración semanal o intermitente de hierro por vía oral es equivalente, o incluso mejor que la administración oral diaria de hierro. Los estudios que investigan esta cuestión están actualmente en curso. La dosis ideal para la administración intermitente o semanal tampoco está definida.

Como se muestra en la tabla 1, la tasa de absorción es inversamente proporcional a la dosis administrada. La dosis diaria de hierro de 100-200 mg, es una relación entre el aumento óptimo de la hemoglobina y la tolerabilidad del hierro.

La dosis recomendada es de 80-160 mg de hierro elemental por día.



ORAL IRON

Oral iron is the gold standard for the treatment of mild to moderate iron-deficiency anaemia.

It is not clear whether weekly or intermittent administration of oral iron is equivalent to, or even better than, daily oral administration of iron. Studies investigating this question are currently underway. The ideal dosage for intermittent or weekly administration is also unclear.

As shown in table 1, the absorption rate is inversely proportional to the administered dose. Doses of 100-200 mg iron per day are a compromise between the optimum haemoglobin increase and the tolerability of the iron.

The recommended dose is 80-160 mg elemental iron per day.

If the response to oral iron therapy is good, reticulocytosis develops within 3-5 days, and continues to increase until day 8-10 after the treatment. The haemoglobin rise is delayed somewhat; under ideal conditions, it is approximately 0.2 g/dL/day or approximately 2.0 g/dL within 3 weeks. Once the haemoglobin levels have normalised, the oral iron should be continued for at least another 4-6 months, until a target ferritin level of approximately 50 µg/L and a transferrin saturation of at least 30% have been achieved.

Dose-limiting gastrointestinal side effects such as constipation, heartburn and nausea, occurring in up to 30% of patients, are a significant disadvantage of oral iron preparations. If these adverse effects occur, the dose must either be reduced or a different product tried.

Even then, lack of compliance is a common problem. It has been shown that only 36% of pregnant women regularly took oral iron, even if they had been specifically informed about the problems of iron deficiency. Studies from countries such as Tanzania and Indonesia also

Table 1. Expected haemoglobin increase in relation to the iron dose.

Dose (mg)/day	Estimated absorption (%/mg)	Hb increase (g/dL)/day
35	40 / 14	0.07
105	24 / 25	0.14
195	18 / 35	0.19
390	12 / 45	0.22

Tabla 1. Incremento de la hemoglobina en relación con la dosis de hierro.

Dosis (mg)/día	Absorción estimada (%/mg)	Incremento Hb (g/dL)/día
35	40 / 14	0,07
105	24 / 25	0,14
195	18 / 35	0,19
390	12 / 45	0,22

Si la respuesta al tratamiento con hierro oral es buena, la reticulocitosis se desarrolla dentro de 3 a 5 días, y sigue aumentando hasta 8 a 10 días después del tratamiento. En condiciones ideales, el aumento de la hemoglobina es de aproximadamente 0,2 g/dL/día o aproximadamente 2,0 g/dL dentro de 3 semanas. Una vez que los niveles de hemoglobina se han normalizado, se debe continuar con el hierro por vía oral durante al menos 4 a 6 meses, hasta un nivel de ferritina objetivo de aproximadamente 50 µg/L y una saturación de transferrina de al menos 30%.

Los efectos secundarios gastrointestinales, como el estreñimiento, ardor de estómago y náuseas, que se produce hasta en 30% de los pacientes, limitan la dosis. Esto representa una desventaja importante de los preparados orales de hierro. Si estos efectos adversos ocurren, la dosis debe ser reducida o se debe usar un producto diferente.

Asimismo, la falta de cumplimiento del tratamiento, es un problema común. Se ha demostrado que solo 36% de las mujeres embarazadas toman regularmente hierro por vía oral; incluso, si se les ha informado específicamente sobre los problemas de deficiencia de hierro. Algunos estudios realizados en países, como Tanzania e Indonesia, muestran una tasa de cumplimiento de solo 36% a 42%. Esta puede ser una de las razones de los desalentadores resultados de estudios de la OMS destinados a reducir la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro con hierro por vía oral. Otras posibles razones para la falla de la terapia con hierro por vía oral son resumidas en la tabla 2.

PREPARACIONES DE HIERRO ORAL

Hierro (II) sales

Las sales de hierro (II) son las preparaciones más utilizadas de hierro por vía oral para el tratamiento de la anemia. Se las administra ya sea en forma de comprimidos o como soluciones. El más comúnmente utilizado es el sulfato de



show a compliance rate of only 36% to 42%. This may be one reason for the disappointing results of WHO studies aimed at reducing the prevalence of iron-deficiency anaemia with oral iron. Other possible reasons for the failure of oral iron therapy are summarised in table 2.

Table 2. Reasons for the failure of oral iron therapy.

- Gastrointestinal diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis)
- The presence of an infection which suppresses erythropoiesis
- Malabsorption of iron (e.g. celiac disease)
- Additional complicating disorders (kidney failure)
- Additional haemorrhage (e.g. gastrointestinal, of parasitic origin)
- Drugs that inhibit erythropoiesis (e.g. cytotoxic agents, immunosuppressant's)
- Incorrect diagnosis of iron deficiency

ORAL IRON PREPARATIONS

Iron (II) salts

Iron (II) salts are the most frequently used oral iron preparations for the treatment of anaemia.

They are administered either in tablet form or as solutions. The most commonly used iron (II) compound is iron (II) sulphate; others include iron (II) fumarates, succinates and gluconates. They are comparable with regard to pharmacodynamics and pharmacokinetics, and also with regard to side-effect rate.

Iron (III) compounds in the form of salts have very low bioavailability and are therefore not indicated for oral administration. The reason for this is that they form insoluble and virtually non-absorbable iron (III) hydroxide complexes in the acid environment of the intestine.

Liquid preparations are used particularly in intestinal achlorhydria (e.g. following gastrointestinal surgery), since tablets show poor solubility in such cases and absorption of the liquid form is improved. However, these preparations are neither more effective nor do they have a more favourable side-effect profile.

Iron (III) polymaltose complex

The iron (III) polymaltose complex dextriferron (*Maltofer*®, *Ferrum Hausmann*®) is one of

Tabla 2. Las razones para el fracaso de la terapia con hierro por vía oral.

- Las enfermedades gastrointestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
- La presencia de una infección que suprime la eritropoyesis
- Mala absorción del hierro (por ejemplo, la enfermedad celíaca)
- Trastornos adicionales que complican el estado de salud (insuficiencia renal)
- Hemorragia adicional (por ejemplo, gastrointestinal, de origen parasitario)
- Los medicamentos que inhiben la eritropoyesis (por ejemplo, agentes citotóxicos, los inmunosupresores)
- Diagnóstico incorrecto de la deficiencia de hierro

hierro (II). Otros tipos de hierro (II) son el fumarato, succinatos y gluconatos. Todos ellos son comparables con respecto a la farmacodinamia y farmacocinética, y también con respecto a la tasa de efectos secundarios.

Los compuestos de hierro (III), en forma de sales, tienen una biodisponibilidad muy baja y por tanto no son indicados para la administración oral. La razón de esto es que se forman complejos de hidróxidos de hierro (III) insolubles y prácticamente no absorbibles en el entorno ácido del intestino.

Las preparaciones líquidas se las utiliza sobre todo en la aclorhidria intestinal (por ejemplo, luego de cirugía gastrointestinal), ya que las tabletas muestran baja solubilidad en estos casos y la absorción de la forma líquida es mejor. Sin embargo, estas preparaciones no son ni más eficaces ni tienen un mejor perfil de efectos secundarios.

Complejo de hierro (III) polimaltosado

El complejo de hierro (III) polimaltosado (*Maltofer*®, *Ferrum Hausmann*®) es uno de los pocos disponibles por vía oral (III) y pertenece a la clase de los llamados preparados de hierro de liberación lenta. La polimaltosa actúa como una envoltura alrededor del hierro trivalente, asegurando una liberación más lenta del complejo de hierro.

Las ventajas de esta preparación de hierro son, en primer lugar, su perfil favorable de efectos



the few available oral iron (III) compounds and belongs to the class of so-called slow-release iron preparations. Polymaltose acts like a casing around the trivalent iron, ensuring slower release of the iron from the complex.

The advantages of this iron preparation are, firstly, its favourable side-effect profile compared with iron (II) salts as a result of the slow release, and, secondly, that it can be taken with meals.

Various authors have postulated that iron polymaltose complexes have lower toxicity compared with iron sulphate salts, due to reduced formation of oxygen radicals and thus decreased plasma lipid peroxidation.

In studies carried out to date, their bioavailability is comparable to that of iron (II) sulphates and fumarates.

Dosage of the iron (III) polymaltose complex (*Maltofer*®) (Fe III = 50 mg) are:

- Drops: 40-120 drops/day
- Tablets: 200-400 mg/day

This is true either during or after meals - in contrast to iron (II) compounds

Iron compounds in combined preparations

Additives such as succinic acid, fumaric acid, gluconic acid, glutamic acid, aspartic acid and lactic acid, certain vitamins and trace elements (Cu, Co, Mn) form chelates with iron and thus keep divalent iron available for absorption. Ascorbic acid is a useful adjunct for the stabilisation of Fe (II) ions against oxidation. Combining iron (II) salts with ascorbic acid increases the absorption of iron. According to the literature, this can lead to an increased side-effect rate due to the more rapid release of iron. In addition, the combination with ascorbic acid can lead to increased formation of toxic hydroxyl radicals.

Oral iron salts are available in a huge variety of combined preparations; their inclusion in multi-vitamin and trace element preparations, in particular, offers no advantage over the administration of iron alone. The presence of magnesium, calcium and zinc in combined products can inhibit the absorption of iron. Combining different iron (II) salts in one preparation also offers no advantages. Tetracyclines, antacids such

secundarios en comparación con sales de hierro (II), como consecuencia de la liberación lenta; y, en segundo lugar, que pueden ser tomados con las comidas.

Diversos autores han postulado que los complejos de hierro polimaltosado tienen una menor toxicidad en comparación con las sales de sulfato de hierro, debido a la reducción de la formación de radicales de oxígeno y por lo tanto disminuye la peroxidación de lípidos en el plasma.

En estudios llevados a cabo hasta la fecha, su biodisponibilidad es comparable a la de hierro (II), sulfatos y fumaratos.

Las dosis de hierro (III) complejo de polimaltosa (*Maltofer*®) (Fe III = 50 mg) son las siguientes:

- Gotas: 40 a 120 gotas/día
- Tabletas: 200 a 400 mg/día

Esto es cierto, ya sea durante o después de las comidas, en contraste con los compuestos de hierro (II)

Compuestos de hierro en forma de preparados combinados

Additivos tales como el ácido succínico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido aspártico y ácido láctico, ciertas vitaminas y elementos traza (Cu, Co, Mn) forman quelatos con el hierro y así mantienen el hierro divalente disponible para la absorción. El ácido ascórbico es un complemento útil para la estabilización de iones de Fe (II) contra la oxidación. La combinación de sales de hierro (II) con ácido ascórbico aumenta la absorción de hierro. De acuerdo con la literatura, esto puede conducir a un aumento de la tasa de efectos secundarios, debido a la liberación más rápida de hierro. Además, la combinación con el ácido ascórbico puede conducir a una mayor formación de radicales hidroxilos tóxicos.

Sales de hierro por vía oral están disponibles en una gran variedad de preparados combinados; su inclusión en los preparados multivitamínicos y de oligoelementos, en particular, no ofrece ninguna ventaja sobre la administración de hierro por sí solo. La presencia de magnesio, calcio y zinc en productos combinados pueden inhibir la absorción de hierro. La combinación de diferentes sales de hierro (II) en una preparación,



as omeprazole and bile acid sequestrants such as cholestyramine can impair iron absorption. Conversely, the bioavailability of some agents, such as gyrase inhibitors, L-thyroxine and penicillamine, can be reduced by the concomitant oral administration of iron.

PARENTERAL IRON PREPARATIONS

Parenteral iron is the most important alternative to oral iron preparations.

The indications for the parenteral administration of iron are in table 3.

Table 3. Indications for parenteral iron therapy.

- Insufficient or no response to oral iron
- Severe anaemia
- Insufficient absorption of oral iron due to intestinal disease
- The need for rapid efficacy
- Intolerance of oral iron
- Poor compliance
- Combination with recombinant human erythropoietin (rhEPO) (for the prevention of functional iron deficiency).

The parenteral administration of iron bypasses the natural mechanism of intestinal iron uptake and the associated protein binding. This allows free, non-protein-bound iron to circulate. Free iron is toxic, as it favours the formation of hydroxide radicals and oxygen radicals which, in turn, lead to cell and tissue damage as a result of peroxidation. Therefore, parenteral iron should only be administered if the patient's iron status is known, to prevent potential iron overload.

In principle, we can distinguish between three groups of preparations. They differ with regard to pharmacokinetics, complex stability, molecular mass, toxicity and side effects.

Type I complexes (iron dextrin, iron dextran)

These iron complexes are distinguished by their high molecular weight (>100 000 Dalton) and high stability (e.g. *Imferon*®). The iron is thus delivered to the transport proteins slowly and in competition with endogenous iron. The released iron is either bound to transferrin and then used for the synthesis of haem, or transported to the reticulo-endothelial system (RES). The plasma half-life of the type I complexes is 3 to 4 days. While this stability and the slow release of iron may be considered favourable, it

tampoco ofrece ventajas. Las tetraciclinas, antiácidos como el omeprazol y de ácidos biliares como colestiramina pueden alterar la absorción de hierro. A la inversa, la biodisponibilidad de algunos agentes, tales como inhibidores de la girasa, L-tiroxina y penicilamina, puede reducirse por la administración concomitante oral de hierro.

Preparaciones parenterales de hierro

El hierro parenteral es la alternativa más importante para los preparados de hierro por vía oral. Las indicaciones para la administración parenteral de hierro son presentadas en la tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones para la terapia de hierro parenteral.

- Respuesta insuficiente o falta de respuesta al hierro por vía oral
- Anemia severa
- La absorción insuficiente de hierro por vía oral debido a enfermedad intestinal
- La necesidad de eficacia rápida
- La intolerancia de hierro por vía oral
- El pobre cumplimiento del tratamiento
- Combinación con eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) (para la prevención de la deficiencia funcional de hierro)

La administración parenteral de hierro no pasa por el mecanismo natural de absorción intestinal de hierro y por la proteína de unión asociada. Esto permite la liberación, no unida a proteínas de hierro para circular por la sangre. El hierro libre es tóxico, ya que favorece la formación de radicales hidroxilo y radicales de oxígeno que, a su vez, conducen a daños en las células y los tejidos, como resultado de la peroxidación. Por lo tanto, el hierro parenteral debe ser administrado solo si el estado de hierro del paciente es conocido, para evitar la sobrecarga potencial de hierro.

En principio, podemos distinguir tres grupos diferentes de preparaciones. Ellas difieren entre sí con respecto a la farmacocinética, la estabilidad del complejo, masa molecular, la toxicidad y efectos secundarios.

Complejos de tipo I (hierro dextrina, hierro dextrano)

Estos complejos de hierro se distinguen por su peso molecular alto (> 100 000 Dalton) y su alta estabilidad (por ejemplo, *Imferon*®). El hierro es así entregado lentamente, para el transporte de



is also thought that the dextran component, in particular, can lead to severe allergic reactions. This reaction appears to be less pronounced with the dextrans. Patients who generally have allergic reactions to drugs are also at high risk of developing an allergy to iron dextran. The cause of the severe allergic reactions has not been fully elucidated; however, they are consistent with an anaphylactic reaction involving the release of mediators from mast cells.

Another hypothesis is concerned with the formation of dextran antibody complexes, which can lead to severe reactions even on first contact. Dextran chains form biological polymers of varying size, which could be responsible for this observation. A finding that further supports this hypothesis is that dextran-1, for example, a polymer of only 1 000 Dalton, causes practically no reaction at all.

Type II complexes (iron hydroxide-sucrose complex)

These are complexes of so-called medium stability, with a molecular weight of 30-100 000 Dalton (*Venofer*®). Maximum plasma concentrations are reached as early as 10 minutes following bolus administration (30 mg/L). The plasma levels return to pre-treatment values 24 hours after administration. The half-life is 5.5 hours, and positron emission tomography (PET) studies show immediate accumulation in the bone marrow, occurring in parallel with the fall in plasma levels. In patients, 70% to 97% of the iron is used for erythropoiesis, depending on the severity of their iron-deficiency anaemia.

In studies in humans, neither morphological organ changes nor lipid peroxidation by free radicals were observed at standard doses (1-4 mg/kg body weight).

The substance may be rated as very safe for routine clinical use; furthermore, no biological polymers (see previous section on dextrans) are formed, so that anaphylactic reactions are extremely rare. General side effects include: metallic taste, feeling hot, nausea, local irritation and dizziness.

Ferric carboxymaltose (*Ferinject*® Vifor Int. St. Gallen, Switzerland)

Ferric carboxymaltose is a non-dextran-containing i.v. iron agent designed to be administered in large doses by rapid (15 minutes) i.v. infusions. The ability to safely infuse a single

proteínas y en competencia con hierro endógeno. El hierro se libera, ya sea unido a la transferrina y luego se usa para la síntesis de hemo, o transportado al sistema retículo-endotelial (RES). La vida media en plasma de los complejos de tipo I es de 3 a 4 días. Mientras que esta estabilidad y la liberación lenta de hierro pueden ser consideradas como algo favorable, también se cree que el componente de dextrano, en particular, puede conducir a reacciones alérgicas severas. Esta reacción parece ser menos pronunciada con las dextrans. Los pacientes que generalmente tienen reacciones alérgicas a los fármacos también están en riesgo alto de desarrollar una alergia al hierro dextrano. La causa de las reacciones alérgicas severas no ha sido completamente aclarada; sin embargo, son consistentes con una reacción anafiláctica que implica la liberación de mediadores de los mastocitos.

Otra hipótesis se refiere a la formación de complejos anticuerpo-dextrano, que pueden conducir a reacciones graves, incluso en el primer contacto. Las cadenas de dextrano forman polímeros biológicos de diferentes tamaños, que podrían ser responsables de esta observación. Un hallazgo que apoya esta hipótesis es que el dextrano-1, por ejemplo, un polímero de solo 1 000 Dalton, no causa reacción en absoluto.

Complejos de tipo II (complejo de hidróxido de sacarosa)

Estos son los llamados complejos de estabilidad media, con un peso molecular de 30 a 100 000 Dalton (*Venofer*®). Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas a los 10 minutos después de la administración en bolo (30 mg/L). Los niveles en plasma volverán a los valores pre-tratamiento 24 horas después de la administración. La vida media es de 5,5 horas, y los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) muestran la acumulación inmediata en la médula ósea, que se producen en paralelo con la caída en los niveles plasmáticos. En los pacientes, 70% a 97% del hierro se utiliza para la eritropoyesis, dependiendo de la gravedad de su deficiencia de hierro.

En estudios en humanos, no se observó los cambios morfológicos de órganos ni la peroxidación lipídica por los radicales libres con la dosis estándar (1 a 4 mg/kg de peso corporal). La sustancia puede ser calificada como muy segura para el uso clínico de rutina y, además, no se forman polímeros biológicos (véase la sección anterior sobre dextrans), de manera que



dose as large as 1 000 mg reduces the need for repeated i.v. infusions and renders this agent a potentially ideal candidate for various indications in anaemia therapy. At present, no controlled studies on the use of ferric carboxymaltose in pregnancy exist. Case reports with ferric carboxymaltose and its use in pregnancy anaemia report a good safety and efficacy profile so far but prospective studies are needed. It was shown recently that iron carboxymaltose does not cross the placental fetal barrier in a perfusion model.

Type III complexes (iron gluconate, iron ammonium citrate, iron hydroxide sorbitol complex)

The best known substances in this group are the iron gluconates (e.g. *Ferrlicit*®).

They are unstable, labile complexes with molecular weights of less than 50 000 Dalton.

Because of their low stability compared with iron dextrans and iron sucrose complexes, type III complexes show less binding to transport proteins, with greater quantities of free iron being released in the short term. Maximum transferrin saturation following the administration of iron gluconate has been described in various studies.

It is thought that more free iron is deposited in the parenchyma of various organs. Free radicals lead to lipid peroxidation and, compared with type I/II complexes, to greater tissue toxicity.

The iron gluconates, in particular, are comparable to the iron sucroses with regard to allergic or anaphylactic reactions, and, thus, like the iron sucroses, have a better side effect profile than the iron dextrans.

EXPERIENCE WITH THE IRON SUCROSE COMPLEX (VENOFER®) IN OBSTETRICS (ZURICH UNIVERSITY HOSPITAL)

Since the early 1990s iron sucrose (*Venofer*®) has been the only parenteral iron product used during pregnancy and the puerperium at the Zurich University Hospital Obstetrics Clinic. Data on the safety of the iron sucrose complex were first collected in a multicentre study in 1998. The side effect rate following the administration of 2 000 ampoules, with a maximum single dose of 200 mg i.v., was found to be less than 0.5 %. In accordance with Obstetrics Clinic guidelines, an incremental treatment plan is used in anaemia. Prerequisites for the use of

las reacciones anafiláticas son extremadamente raras. Los efectos secundarios generales incluyen: sabor metálico, sensación de calor, náusea, irritación local y mareos.

Carboximaltosa férrico (*Ferinject*® Vifor Int. St. Gallen, Switzerland)

Carboximaltosa férrico es un agente de hierro intravenoso que no contiene dextrano, diseñado para ser administrado en dosis grandes mediante infusiones i.v. rápidas (15 minutos). La capacidad de suministrar con seguridad una sola dosis tan grande como 1 000 mg reduce la necesidad de repetir infusiones i.v. y hace que este agente sea un candidato ideal para varias indicaciones en la terapia de la anemia. En la actualidad, no existen estudios controlados sobre el uso de carboximaltosa de hierro durante el embarazo. Los informes de casos con carboximaltosa férrico y su uso en casos de anemia durante el embarazo muestran un buen perfil de seguridad y eficacia hasta ahora; pero, se necesita estudios prospectivos. Se ha demostrado recientemente que el hierro carboximaltosa no cruza la barrera placentaria fetal en un modelo de perfusión.

Complejos tipo III (hierro gluconato, citrato de amonio de hierro, complejo hídrido sorbitol)

Los sustancias más conocidas en este grupo son los gluconatos de hierro (por ejemplo *Ferrlicit*®). Son complejos inestables, lábiles, con pesos moleculares de menos de 50 000 Dalton.

Debido a su estabilidad baja en comparación con los hierros dextrans y los complejos de hierro sacarosa, los complejos del tipo III muestran una menor unión a proteínas de transporte, con mayores cantidades de hierro libre siendo liberadas en el corto plazo. La máxima saturación de la transferrina tras la administración de gluconato de hierro ha sido descrita en varios estudios.

Se cree que más hierro libre se deposita en el parénquima de varios órganos. Los radicales libres conducen a la peroxidación lipídica y, en comparación con los complejos de tipo I/II, a una mayor toxicidad del tejido.

Los gluconatos de hierro, en particular, son comparables a las sacarosas de hierro con respecto a las reacciones alérgicas o anafiláticas, y, por tanto, al igual que las sacarosas de hierro, tienen un perfil de efectos secundarios mejor que los dextrans de hierro.



parenteral iron include extensive diagnostic investigations and fulfilment of the following inclusion criteria

Table 4. Prerequisites for the use of iron sucrose (Venofer®) during pregnancy according to the guidelines of the Zurich Obstetrics Clinic.

- Anaemia, Hb < 10.0 g/dL
- Iron deficiency confirmed (ferritin < 15 µg/L)
- Completion of the first trimester
- Failure of a 14-day course of oral iron therapy
- No haemoglobinopathy
- No liver disease
- No acute or chronic bacterial infection
- No known iron overload (e.g. haemochromatosis)

The first haemoglobin test is normally carried out during the first trimester, with oral iron prescribed in the first instance only if the value is less than 10.0 g/dL. If the haemoglobin level on oral iron falls below 10.0 g/dL within 2-4 weeks, or if the Hb level on the first test is already less than 10.0 g/dL, we use the iron sucrose complex as the treatment of first choice.

PRACTICAL USE OF THE IRON SUCROSE

The substance is administered through a venous butterfly cannula, once correct positioning in the vein has been tested with NaCl. Iron sucrose can be administered undiluted as a bolus or diluted (e.g. to 100-200 ml with NaCl) as a short infusion. Administration of a test dose (1 mL) is required in different countries. The subsequent bolus injection is given over 5-10 minutes, the short infusion over approximately 20 minutes. The maximum single dose is 200 mg. We generally give two doses a week to achieve a target Hb value of 11.0 g/dL. The treatment can be given on an outpatient basis without any problems; in our experience, a long period of monitoring is not usually necessary following administration.

EFFECTIVENESS OF THE IRON SUCROSE COMPLEX DURING PREGNANCY

There are several studies on, and clinical experience with, the use of iron sucrose during pregnancy and post partum. Overall, a high level of efficacy and safety was demonstrated in all studies. Similarly, parenteral iron therapy with the iron sucrose complex was superior to oral

La experiencia en obstetricia con el complejo de hierro sacarosa (Venofer®) (Hospital Universitario de Zürich)

Desde principios de la década de 1990, el hierro sacarosa (Venofer®) ha sido el único producto de hierro por vía parenteral usado durante el embarazo y el puerperio, en la Clínica de Obstetricia del Hospital Universitario de Zürich. Los datos sobre la seguridad del complejo de hierro sacarosa fueron recogidos por primera vez en un estudio multicéntrico, en 1998. La tasa de efectos secundarios después de la administración de 2 000 ampollas, con una dosis i.v. única máxima de 200 mg, se encontró que era menos de 0,5%. De acuerdo con las Guías de Obstetricia (*Obstetrics Clinic Guidelines*), para la anemia se usa un plan de tratamiento incremento progresivo. Los requisitos previos para el uso del hierro parenteral incluyen extensas investigaciones de diagnóstico y el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión (tabla 4).

Tabla 4. Pre-requisitos para el uso de hierro sacarosa (Venofer®) durante el embarazo de acuerdo a los lineamientos de la Clínica de Obstetricia Zurich.

- La anemia, Hb <10,0 g/dL
- Confirmación de la deficiencia de hierro (ferritina <15 µg/L)
- Finalización del primer trimestre
- El fracaso del tratamiento con hierro por vía oral en 14 días
- No hemoglobinopatía
- No enfermedad hepática
- No infección bacteriana aguda o crónica
- No sobrecarga de hierro conocida (por ejemplo, hemocromatosis)

La primera prueba de hemoglobina se lleva a cabo normalmente durante el primer trimestre, con hierro oral prescrito en primera instancia, solo si el valor es no inferior a 10,0 g/dL. Si el nivel de hemoglobina de hierro por vía oral cae por debajo de 10,0 g/dL dentro de 2 a 4 semanas, o si el nivel de Hb en la primera prueba ya está a menos de 10,0 g/dl, se utiliza el complejo de hierro sacarosa como primera opción de tratamiento.

USO PRÁCTICO DEL HIERRO SACAROSA

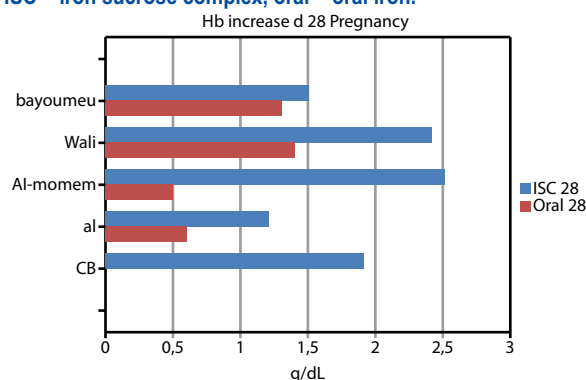
La sustancia es administrada a través de una cánula venosa mariposa, con posicionamiento correcto una vez en la vena, que ha sido probado con NaCl. Hierro sacarosa puede ser administrado sin diluir como un bolo, o diluida



iron in all studies. Furthermore, the side effect profile of oral iron treatment was even found to be less favourable. Several studies have described the use of iron sucrose in pregnancy, Hb increase 28 days after starting therapy lies between 1.3-2.5 g/dL after iron sucrose compared to a range of increase from 0.6-1.3 g/dL after oral iron. Figure 1.

Figura 1. Incremento de la Hb 28 días luego de administración de complejo de sucrosa (Venofer) en la gestación; varios autores (CB = Cbreymann); ISC = complejo hierro sucrosa; oral = hierro oral

Figure 1. Hb increase after iron sucrose complex (Venofer) in pregnancy after 28 days; various authors (CB = Cbreymann) ISC = iron sucrose complex, oral = oral iron.



STIMULATION OF ERYTHROPOIESIS WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN (RHEPO)

The growth factor recombinant human erythropoietin (rhEPO), a glycoprotein (molecular weight 30 400 Dalton), is identical to endogenous erythropoietin and acts as a selective growth and survival factor for erythroid cells. It has been used clinically since 1986, primarily in patients with renal anaemia who have endogenous erythropoietin deficiency. Other indications have been added during recent years, including anaemia in premature neonates, following autologous blood donation, in oncological patients, in HIV patients and for the perioperative treatment of anaemia, e.g. in Jehovah's witnesses.

Since then, increasing experience has also been gained in the field of obstetrics, in the form of randomised studies of the treatment of postpartum anaemia, primarily in the form of case reports in patients with renal failure and in Jehovah's witnesses, and also in the treatment of severe iron-deficiency anaemia during pregnancy. The results of the studies and observations are highly promising. The administration of recombinant erythropoietin reduces the time

(por ejemplo, 100 a 200 mL con NaCl), como una infusión corta. Se requiere la administración de una dosis de prueba (1 mL) en los distintos países. La inyección en bolo posterior se da durante 5 a 10 minutos; la infusión corta es durante aproximadamente 20 minutos. La dosis única máxima es de 200 mg. Por lo general, se administra dos dosis a la semana hasta alcanzar un valor de Hb de 11,0 g/dL. En nuestra experiencia, el tratamiento puede ser administrado de forma ambulatoria, sin ningún problema; por lo general, no es necesario un largo período de seguimiento después de la administración.

EFICACIA DEL HIERRO SACAROSA DURANTE EL EMBARAZO

Hay varios estudios y experiencia clínica con el uso de la sacarosa de hierro durante el embarazo y después del parto. En general, un alto nivel de eficacia y seguridad se demostró en todos los estudios. Del mismo modo, la terapia de hierro por vía parenteral con el complejo de hierro sacarosa es superior al hierro por vía oral en todos los estudios. Además, el perfil de efectos secundarios del tratamiento con hierro por vía oral se encontró incluso ser menos favorable. Varios estudios han descrito el uso del hierro sacarosa en el embarazo; el aumento de la Hb 28 días después de comenzar la terapia se encuentra entre 1,3 a 2,5 g/dL después de hierro sacarosa en comparación con un rango de aumento de 0,6 a 1,3 g/dL después de hierro por vía oral (figura 1).

LA ESTIMULACIÓN DE LA ERITROPOYESIS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE (RHEPO)

El factor de crecimiento de la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO), una glicoproteína (peso molecular 30 400 Dalton), es idéntica a la eritropoyetina endógena y actúa como un crecimiento selectivo y el factor de supervivencia para las células eritroides.

Se ha utilizado clínicamente desde 1986, principalmente en pacientes con anemia renal, que tienen deficiencia de eritropoyetina endógena. Otras indicaciones se han añadido en los últimos años, incluyendo la anemia en los recién nacidos, después de la donación de sangre autóloga en pacientes oncológicos, en pacientes con VIH y para el tratamiento de la anemia perioperatoria, por ejemplo, en los testigos de Jehová.

Desde entonces, se ha adquirido mayor experiencia en el campo de la obstetricia, en la forma de estudios aleatorios sobre el tratamiento de



taken for the haemoglobin concentration to normalise, provided that enough iron is administered. The most effective way of achieving this is with parenteral iron. If the concomitant availability of iron is insufficient, the patient develops so-called functional iron deficiency, which prevents the synthesis of adequate amounts of haemoglobin.

According to available results, the combination of rhEPO and parenteral iron is superior to iron treatment alone with regard to bringing about an increase in the haemoglobin concentration, and can be considered as an option when treating severe anaemia or if the patient refuses donor blood. The effect of rhEPO is dose-dependent; according to our own experience, single intravenous doses of 150-300 U/kg are sufficient, though a repeat dose may be needed in some cases. At our clinic, we try to ensure an optimum cost-benefit ratio by aiming to treat anaemia during pregnancy and the puerperium according to an incremental plan, according to which we treat anaemia either with iron alone or in combination with rhEPO, depending on severity. This plan can be individually tailored to the patient, taking into account any additional risks.

Thus, for example, if treating a Jehovah's Witness patient with placenta praevia, we would use recombinant erythropoietin even in moderate anaemia.

In addition to modern anaesthetic and surgical techniques, our incremental anaemia treatment plan has an important role in the prevention of anaemia requiring transfusion following high peri-partum blood losses. Thus, fewer than 1% of our obstetric patients now require donor blood transfusions.

At this point, it should be stressed that, to date, rhEPO has only been used in pregnancy within the context of study protocols.

TREATMENT OF PUERPERAL ANAEMIA

The treatment of post-partum anaemia depends on the severity of the anaemia and/or additional maternal risk factors or co morbidity.

A young, healthy woman can compensate for heavy blood losses far better than a puerpera with a heart defect, who can decompensate even following less severe losses. In addition, blood losses need to be viewed in relation to the body mass and the estimated total blood vol-

the anaemia después del parto, principalmente en forma de informes de casos en pacientes con insuficiencia renal y en los testigos de Jehová, y también en el tratamiento de la anemia ferropénica severa durante el embarazo. Los resultados de los estudios y las observaciones son muy prometedores. La administración de eritropoyetina recombinante reduce el tiempo necesario para que la concentración de hemoglobina se normalice, siempre que se administre suficiente hierro. La forma más eficaz de lograr esto es con hierro parenteral. Si la disponibilidad concomitante de hierro es insuficiente, el paciente desarrolla lo que se conoce como deficiencia funcional de hierro, que previene la síntesis de cantidades adecuadas de hemoglobina.

Según los resultados disponibles, la combinación de rhEPO y hierro parenteral es superior al tratamiento de hierro solo con respecto a lograr un aumento en la concentración de hemoglobina, y se puede considerar como una opción en el tratamiento de la anemia grave o si el paciente se niega a una donación de sangre.

El efecto de la rhEPO es dosis-dependiente. De acuerdo a nuestra propia experiencia, una sola dosis por vía intravenosa de 150 a 300 U/kg es suficiente, a pesar de que se necesite repetir una dosis en algunos casos. En nuestra clínica, tratamos de asegurar una óptima relación costo-beneficio con el objetivo de tratar la anemia durante el embarazo y el puerperio, de acuerdo a un plan gradual, según el cual tratamos la anemia, ya sea con hierro solo o en combinación con rhEPO, dependiendo de la gravedad. Este plan puede ser adaptado individualmente al paciente, teniendo en cuenta los riesgos adicionales.

Así, por ejemplo, si el tratamiento de un paciente Testigo de Jehová con placenta previa, usaríamos la eritropoyetina recombinante, incluso en anemia moderada.

Además de las modernas técnicas anestésicas y quirúrgicas, nuestro plan de incremento progresivo de tratamiento de la anemia tiene un papel importante en la prevención de la anemia que requiere transfusión después de grandes pérdidas de sangre en el periparto. Por lo tanto, menos de 1% de nuestras pacientes obstétricas ahora requieren transfusiones de sangre de donantes.

En este punto, hay que subrayar que, hasta la fecha, rhEPO solo se ha utilizado en el embarazo dentro del contexto de protocolos de estudio.



ume. Another consideration is that significant errors can be made particularly when estimating blood loss, since the blood loss is often underestimated, something that can readily be verified by comparing pre-partum and post-partum haemoglobin levels.

In addition to volume replacement, treatment options include the administration of oral iron, parenteral iron and heterologous (donor) blood. Another option to be considered, as mentioned earlier, is the administration of recombinant erythropoietin

The Cochrane Collaboration reports of several trials comparing different iron compounds (with or without rhEPO) for the treatment of post-partum anaemia. The authors conclude that a favourable outcome was seen in patients who were additionally treated with rhEPO and that further trials, focusing on iron administration, the role of dietary iron and blood transfusion, are needed.

It should be pointed out that those studies with the use of iron sucrose complex and iron-carboxymaltose (*Ferinject*) that were published after 2004 and show clear advantage of parenteral over oral iron were not included yet.

ORAL IRON

Oral iron should be prescribed at haemoglobin levels of over 9.5 g/dL; 80-100 mg/day is sufficient in such cases. The iron supplementation should be continued for a period of several months, to provide iron not just for haemoglobin normalisation, but also to normalise the iron stores. In one study, we were able to show that puerperae with iron deficiency but no anaemia can replenish their iron stores through iron supplementation alone. Thus, puerperae who have iron deficiency and anaemia are particularly likely to have a high iron requirement. We therefore continue giving iron for at least 6 months. In most cases, giving oral iron is not enough when treating severe anaemia, since the endogenous iron stores are usually depleted and not enough iron is provided to ensure sufficient erythropoiesis.

As mentioned earlier, reasons for this include limited absorption, poor compliance at high doses due to adverse effects, and low plasma levels, which lead to functional iron deficiency. In addition, an inflammatory reaction can occur particularly following surgically assisted deliv-

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PUERPERAL

El tratamiento de la anemia después del parto depende de la severidad de la anemia y/o de otros factores de riesgo maternos o comorbilidad.

Una mujer joven y sana puede compensar las pérdidas de sangre mucho mejor que una puerpera con un defecto cardíaco, que puede descompensarse incluso con pérdidas menos severas. Además, las pérdidas de sangre deben ser consideradas en relación con la masa corporal y el volumen estimado total de sangre. Otra consideración es que se puede cometer errores significativos sobre todo cuando se estima la pérdida de sangre, ya que la pérdida de sangre es a menudo subestimada, algo que fácilmente se puede comprobar mediante la comparación de los niveles de hemoglobina preparto y posparto.

Además de la reposición de volumen, las opciones de tratamiento incluyen la administración de hierro por vía oral, hierro parenteral y la sangre heteróloga (de donantes). Otra opción a considerar, como se mencionó anteriormente, es la administración de eritropoyetina recombinante.

En los informes de ensayos de la Colaboración Cochrane que compararon diferentes compuestos de hierro (con o sin rhEPO) para el tratamiento de la anemia después del parto, los autores concluyen que un resultado favorable se observó en pacientes que fueron tratados además con rhEPO y que los ensayos adicionales se centraron en la administración de hierro; es necesario conocer el papel del hierro en la dieta y la transfusión de sangre.

Cabe señalar que los estudios con el uso de complejo de hierro sacarosa y hierro carboximaltosa (*Ferinject*) que fueron publicados después de 2004 muestran una clara ventaja de la vía parenteral en hierro que por la vía oral, que no han sido incluidos todavía.

HIERRO ORAL

El hierro por vía oral debe ser prescrito para niveles de hemoglobina de más de 9,5 g/dL; 80 a 100 mg/día es suficiente en estos casos. El suplemento de hierro debe continuarse durante un período de varios meses, para proporcionar hierro no solo para la normalización de hemoglobina, sino también para normalizar los depósitos de hierro. En un estudio, hemos sido capaces de demostrar que las puerperas con deficiencia de hierro, pero no con anemia, pueden



eries and caesarean section, leading to iron sequestration, so that the administered iron is not available for haemopoiesis.

PARENTERAL IRON

One alternative is the administration of iron sucrose (*Venofer*[®]). The high plasma iron concentrations that occur shortly after i.v. administration bypasses the limited release of iron from the reticuloendothelial system and inhibited absorption through the intestinal mucosa, thus delivering sufficient quantities of iron for erythropoiesis. As in pregnancy, we follow an incremental treatment plan, using parenteral iron sucrose at haemoglobin levels of less than 9.5 g/dL. Figure 2 shows postpartum Hb increase in various studies using iron sucrose complex.

Ferric carboxymaltose (*Ferinject*[®] Vifor Int. St. Gallen, Switzerland)

Ferric carboxymaltose is a non-dextran-containing i.v. iron agent designed to be administered in large

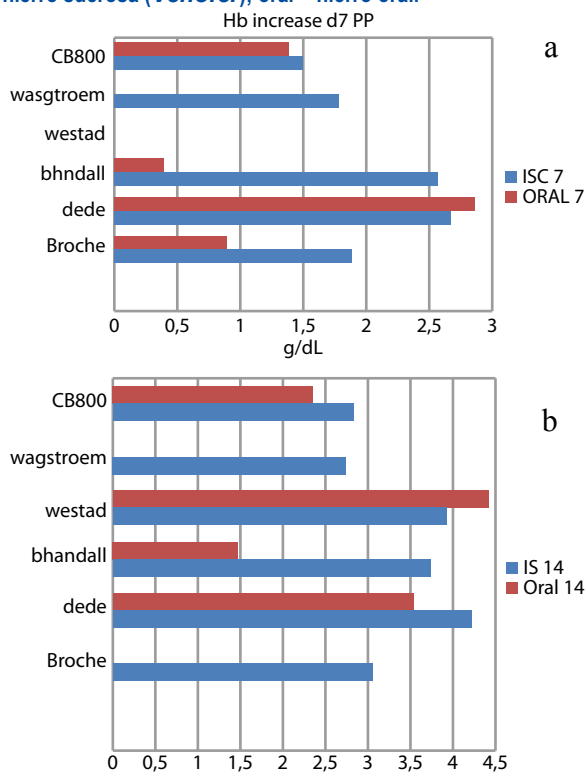
reponer sus reservas de hierro a través de la suplementación con hierro solo. Por lo tanto, las púerperas que tienen deficiencia de hierro y anemia son particularmente propensas a tener un requerimiento de hierro mayor. Por ello, debemos seguir administrando hierro durante al menos seis meses. En la mayoría de los casos, la administración de hierro por vía oral no es suficiente en el tratamiento de la anemia grave, ya que generalmente las reservas de hierro endógenos se agotan y no se proporciona suficiente hierro para asegurar la eritropoyesis suficiente.

Como se mencionó anteriormente, las razones para esto incluyen la absorción limitada, falta de cumplimiento en dosis altas debido a efectos adversos, y los niveles bajos de plasma, lo que conlleva a la deficiencia funcional de hierro. Además, una reacción inflamatoria puede ocurrir en particular después de partos asistidos quirúrgicamente y cesáreas, dando lugar a la retención de hierro, de modo que el hierro administrado no está disponible para la hematopoyesis.

HIERRO PARENTERAL

Una alternativa es la administración de hierro sacarosa (*Venofer*[®]). Las concentraciones plasmáticas altas de hierro que se producen poco después de la administración intravenosa no pasan por la liberación limitada del hierro del sistema retículo endotelial e inhibición de la absorción del hierro por la mucosa intestinal; por lo tanto, la entrega es de cantidades suficientes de hierro para la eritropoyesis. Al igual que en el embarazo, seguimos un plan de tratamiento gradual, utilizando hierro sacarosa por vía parenteral, en los niveles de hemoglobina menor a 9,5 g/dL. La figura 2 muestra el aumento de la Hb después del parto en diversos estudios, utilizando complejos de hierro sacarosa.

Figure 2. Hb increase after use of iron sucrose (IS) compared to oral iron after 7 days (A) and 14 days (B) according to various authors. CB = C Breymann. ISC = iron sucrose complex (*Venofer*), oral = oral iron.
Figura 2. Aumento de la Hb luego de uso de hierro sucrosa (IS) comparado a hierro oral luego de 7 días (A) y 14 días (B), de acuerdo a varios autores. CB = C Breymann. ISC = complejo hierro sucrosa (*Venofer*); oral = hierro oral.



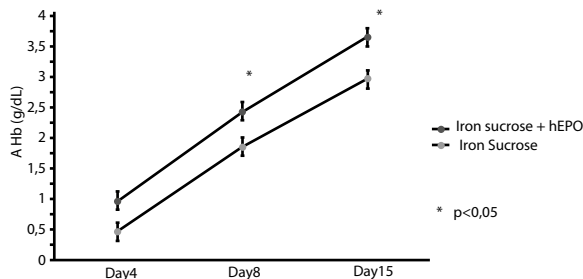
Carboximaltosa férrica (*Ferinject*[®] Vifor Int. St. Gallen, Switzerland)

Carboximaltosa férrica es hierro intravenoso que no contiene dextrano, diseñado para ser administrado en dosis grandes en rápidas infusiones intravenosas (15 minutos). La capacidad de infundir con seguridad una sola dosis tan grande como 1 000 mg reduce la necesidad de repetir infusiones i.v. y hace que este agente sea un candidato ideal para varias indicaciones en la terapia de la anemia.

Cuatro estudios clínicos aleatorios han sido publicados recientemente (Seid, Derman et al. 2008)). En estos, un total de 1 001 pacientes con



Figura 3. Aumento de Hb en púérperas con anemia severa (Hb <7,5 g/dL), luego de hierro sucrosa sola y hierro sucrosa + rhEPO. Krafft A, Breymann C. J Obstet Gynaecol Res. 2011.
Figure 3. Hb increase in postpartum women and severe anaemia (Hb < 7.5 g/dL) after iron sucrose alone and iron sucrose + rhEPO. Krafft A, Breymann C. J Obstet Gynaecol Res. 2011.



doses by rapid (15 minutes) i.v. infusions. The ability to safely infuse a single dose as large as 1 000 mg reduces the need for repeated i.v. infusions and renders this agent a potentially ideal candidate for various indications in anaemia therapy.

Four randomized trials have recently been published (Seid, Derman et al. 2008)). In these, a total of 1 001 patients with post-partum anaemia have been randomized to receive either oral iron sulphate (200 mg/day) or up to 1 000 mg iron-carboxymaltose in 1-2 infusions (total 545 patients). The mean total dose of iron carboxymaltose was 1 346 mg, 1 403 mg and 1503 mg respectively. All studies show high affectivity concerning Hb-increase and ferritin increase and an excellent safety profile of *Ferinject*® compared to oral iron which makes this agent very suitable for the treatment of post-partum anaemia as an alternative to oral iron.

Recombinant erythropoietin

The stimulation of erythropoiesis with rhEPO (e.g. *Eprex*/*Epogen*®) is a highly promising alternative to donor blood transfusion for severe anaemia in cases where the use of donor blood is not essential or where a patient refuses donor blood. It is known that erythropoiesis is inhibited particularly in association with the post-partum inflammatory reaction; in addition, endogenous EPO levels are reduced. This post-partum vicious cycle (inhibited erythropoiesis, reduced availability of iron and reduced EPO levels) can be broken by the combined administration of rhEPO and parenteral iron. The combination also has a very good tolerability profile.

DONOR BLOOD TRANSFUSIONS

Severe anaemia during pregnancy and in the post-partum period can necessitate the use of

anaemia después del parto han sido asignados al azar para recibir ya sea sulfato de hierro por vía oral (200 mg/día) o hasta 1 000 mg de hierro carboximaltosa en 1 o 2 infusiones (un total de 545 pacientes). La dosis media total de hierro carboximaltosa fue de 1 346, 1 403 mg y 1 503, respectivamente. Todos los estudios mostraron alta afectividad concerniente al incremento de Hb y aumento de ferritina y un excelente perfil de seguridad de *Ferinject*®, en comparación con hierro por vía oral, lo cual hace que este agente sea muy adecuado para el tratamiento de la anemia posparto, como una alternativa al hierro oral.

Eritropoyetina recombinante

La estimulación de la eritropoyesis con rhEPO (por ejemplo, *Eprex* / *Epogen*®) es una alternativa muy prometedora para la transfusión de sangre para la anemia grave en los casos en que el uso de la sangre del donante no es esencial, o cuando un paciente se niega a recibir la sangre del donante. Se sabe que la eritropoyesis se inhibe, particularmente en asociación con la reacción inflamatoria después del parto y, además, los niveles endógenos de EPO se reducen. Este ciclo vicioso posparto (inhibición la eritropoyesis, la reducción de la disponibilidad de hierro y la reducción de los niveles de EPO) puede ser roto por la administración combinada de rhEPO y hierro parenteral. Asimismo, la combinación tiene un perfil de tolerabilidad muy bueno.

TRANSFUSIÓN DE DONANTES DE SANGRE

La anemia severa durante el embarazo y en el período posparto puede requerir el uso de transfusiones de sangre, productos de plasma y expansores de volumen.

Es importante contar con criterios estrictos a favor o en contra de la administración de productos de reemplazo de la sangre, y ser conscientes de los riesgos potenciales de estas sustancias.

La administración sangre donada y/o productos derivados de plasma son indicados si se demuestra que los productos en cuestión han sido fabricados y adecuadamente testeados en forma segura, y si su uso puede evitar una situación potencialmente mortal para el paciente. Por otra parte, es necesario que haya una probabilidad suficientemente alta de que la muerte y morbilidad materna no puede ser evitada mediante el solo uso de alternativas equivalentes (mediante la reposición de volumen solamente, por ejemplo).



blood transfusions, plasma products and volume expanders.

It is important to have strict criteria for or against the administration of blood replacement products, and to be aware of the potentials and risks of these substances.

The administration of donor blood and/or plasma products is indicated if it is proven that the products in questions have been safely manufactured and tested, and if their use can avert a life-threatening situation for the patient. Furthermore, there needs to be a sufficiently high likelihood that maternal death and morbidity cannot be averted through the use of equivalent alternatives (e.g. through volume replacement alone).

The non-selective and indiscriminate administration of blood products must be avoided at all times. According to the literature, the rate of donor blood transfusions at specialist treatment centres is 1-2 % (relative to the number of births). At the Zurich University Hospital's Obstetrics Clinic, the rate is currently 0.5-1 % (table).

Table 5. Situations that can lead to a donor blood transfusion.

- Post-partum anaemia with signs of shock
- Severe acute blood loss following spontaneous delivery or caesarean section
- Severe anaemia during pregnancy associated with maternal decompensation

Obstetric clinics and specialists should be prepared for emergency blood transfusions. The availability of refrigerated blood (especially blood group 0 Rhesus negative) and plasma products (e.g. fresh frozen plasma) is essential.

OTHER OBSTETRIC MEASURES

The most important principle in deciding for or against a blood transfusion or the use of blood products is that they represent only one of many options in the management of the patient.

The primary principle in managing an acute, severe haemorrhage is the replacement of fluids (volume replacement) to maintain organ perfusion. Other measures include keeping to a minimum the number of blood samples taken for testing, and use of the best surgical and anaesthesiological techniques to minimise blood loss.

La administración no selectiva e indiscriminada de los productos sanguíneos debe ser evitada en todo momento. De acuerdo con la literatura, la tasa de transfusiones de sangre de donantes en los centros de tratamiento especializados es 1 a 2% (en relación con el número de nacimientos). En la actualidad, en el Zurich University Hospital's Obstetrics Clinic la tasa es de 0,5 a 1%.

Los centros de Atención Médica que brindan servicios de Obstetricia y sus especialistas deben estar preparados para las transfusiones de sangre de emergencia. La disponibilidad de san-

Tabla 5. Situaciones que pueden conducir a una transfusión de sangre.

- Anemia posparto con signos de *shock*
- Pérdida severa de sangre después del parto espontáneo o cesárea
- Anemia severa durante el embarazo asociada a una descompensación de la madre

gre refrigerada (en especial el grupo sanguíneo 0 Rh negativo) y los derivados del plasma (por ejemplo, plasma fresco congelado) es esencial.

OTRAS MEDIDAS OBSTÉTRICAS

El principio más importante para decidir a favor o en contra de una transfusión de sangre o el uso de productos sanguíneos es que representen solo una de las muchas opciones en el tratamiento del paciente.

El principio fundamental en el manejo de una hemorragia aguda y grave es la sustitución de los fluidos (reposición de volumen) para mantener la perfusión de los órganos. Otras medidas incluyen mantener al mínimo el número de muestras de sangre tomadas para los análisis y el uso de las mejores técnicas quirúrgicas y anestesiológicas para reducir al mínimo la pérdida de sangre.

RESUMEN DE LOS PRINCIPIOS FUNDAMENTALES PARA EL USO DE TRANSFUSIONES DE SANGRE EN OBSTETRICIA:

- Cualquier tipo de anemia (incluyendo las formas leves) deben ser tratadas rápidamente para evitar la necesidad de posteriores transfusiones de sangre
- En general, las pérdidas de sangre deben ser reducidas al mínimo



Summary of the key principles for the use of blood transfusions in obstetrics:

- Any anaemia (including mild forms) should be treated promptly to avoid the need for later donor blood transfusions
- In general, blood losses should be minimised
- The haemoglobin level (haematocrit) alone can never be the sole criterion for a donor blood transfusion. Key factors include clinical findings, the haemorrhage situation and the probability of averting significant morbidity or even death. In our experience, the critical haemoglobin level, provided that the circulation is stable, is approximately 6.0 g/dL (haematocrit approximately 18-20 %)
- In case of acute blood loss, start giving oxygen and volume expanders immediately
- Blood transfusions represent only one of many options
- The decision to give a blood transfusion should be made according to the relevant guidelines
- Transfusion risks should be weighed up when making the decision
- The patient's wishes must be taken into account if at all possible
- Trained staff should carry out and monitor the transfusion
- The indications for, and circumstances of, a blood transfusion must be recorded, as must any complication
- In modern obstetrics, blood transfusions should be the exception rather than the rule.
- El nivel de hemoglobina (hematocrito) por sí solo no puede ser el único criterio para una transfusión de sangre de donantes. Los factores clave son los hallazgos clínicos, la situación de la hemorragia y la probabilidad de prevenir la morbilidad significativa o incluso la muerte. En nuestra experiencia, el nivel crítico de hemoglobina, siempre que la circulación es estable, es de aproximadamente 6,0 g/dL (hematocrito aproximadamente 18 a 20%)
- En caso de pérdida aguda de sangre, comenzar a dar oxígeno y expansores de volumen de inmediato
- Las transfusiones de sangre representan solo una de las muchas opciones disponibles
- La decisión de administrar una transfusión de sangre debe hacerse de acuerdo con Guías de Manejo relevantes.
- Los riesgos de la transfusión debe ser ponderado al momento de tomar la decisión de hacerlo
- Los deseos del paciente deben ser tenidos en cuenta, si es posible
- El personal capacitado debe llevar a cabo y supervisar la transfusión
- Las indicaciones y las circunstancias de una transfusión de sangre debe ser registrada, al igual que cualquier complicación
- En la obstetricia moderna, las transfusiones de sangre deben ser la excepción y no la regla.



SELECCIÓN DE REFERENCIAS

1. Al A, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1335-40.
2. Bayoumeu F, Vial F, Zaccabri A, Agullès O, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:518-22.
3. Beguin Y, Lipcsei G, Thoumsin H, Fillet G. Blunted erythropoietin production and decreased erythropoiesis in early pregnancy. *Blood.* 1991;78:89-91.
4. Braga J, Marques R, Branco A, Jorge C. Maternal and perinatal implications of the use of human recombinant erythropoietin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:449-53.
5. Breymann C, Huch R. Anemia in pregnancy and the puerperium. UNI-MED Science, 3rd edition. 2008. ISBN 978-3-8374-1022-8.
6. Breymann 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.
7. Breymann C, Visca E, Huch R, Huch A. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:662-7.
8. Breymann C, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Use of recombinant erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:123-30.
9. Bridges K. Iron imbalance during pregnancy. En: Bern M, Frigoletto F (eds) *Hematologic disorders in maternal-fetal medicine.* Wiley & Liss, New York, 1990;113-28.
10. CDC. CDC Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.* 1989;38:400-4.
11. Charache S. Hemoglobinopathies. In: Bern M, Frigoletto F (eds) *Hematologic disorders in maternal-fetal medicine.* Wiley & Liss, New York, 1990;171-81.
12. Ekeroma A, Ansari A, Stirrat G. Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:278-84.
13. Hallberg L. Prevention of iron deficiency. *Baillieres Clin Haematol.* 1994;7:805-14.
14. Hemminki E, Meriläinen J. Long-term follow-up of mothers and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:205-9.
15. Hollan S, Johansen K. Adequate iron stores and the «nil nocere» principle. *Haematologia.* 1993.
16. Huch R, Huch A. Erythropoietin in obstetrics. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:1021-40.
17. Krafft A, Bencaiova B, Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25:239-45.
18. Malek A. In vitro studies of ferric carboxymaltose on placental permeability using the dual perfusion model of human placenta. *Drug Res.* 2009; in press.
19. Seid M, Derman R, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:435. e 1-7.
20. Van Wyck D, Martens M, Baker J, 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.
21. Wali A., Mushtaq A. Efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia in pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2002;52:392-5.