

# EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE HIERRO SACAROSA EN LA MADRE Y EL RECIÉN NACIDO

Dr. Andrés Calle M. \*  
Dr. Fausto Viteri \*\*  
Dra. Gladys Sañaicela \*\*  
Dra. Iván Yumiceba \*\*

## RESUMEN:

La anemia durante el embarazo constituye un grave problema de salud pública en nuestro país. En vista que la suplementación oral tiene efectos secundarios, especialmente digestivos, que no permiten cumplir los esquemas asignados, nos planteamos la posibilidad de administrar hierro sacarosa intravenoso. Para el efecto en la Consulta Externa Prenatal, del Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Quito, realizamos el presente estudio prospectivo, observacional, en 105 mujeres gestantes, divididas en tres grupos: Grupo A (n = 42) recibían 100 mg de hierro sacarosa a las 28 semanas de gestación. Grupo B (n = 30), recibían 100 mg de hierro sacarosa a las 28 y 32 semanas de gestación. Grupo C (n = 33) recibían 60 mg de sulfato ferroso y 400 mg de ácido fólico cada día a partir de las 28 semanas de edad gestacional. Todas las pacientes fueron tomadas una muestra de sangre previa la suplementación y a las 32 y 36 semanas de embarazo, con el efecto de dosificar sus niveles de hemoglobina y ferritina. A todas las pacientes se les realizó las medidas establecidas para un control prenatal de acuerdo a las normas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Los resultados demuestran que los grupos son homogéneos al inicio de la intervención (28 semanas). Existe diferencias significativas favorables, tanto para la hemoglobina, como para la ferritina, en los dos grupos que recibieron hierro sacarosa, pero en especial en el grupo B ( $p < 0.05$ ). Igualmente se observa que los parámetros antropométricos de los recién nacidos son mejores en el grupo de madres que recibieron hierro sacarosa, frente al grupo C. No se observa diferencia estadística entre los niveles de hemoglobina de los recién nacidos, pero si existe diferencia significativa con respecto a sus niveles de ferritina, los cuales, si bien son bajos, son mayores en el grupo B ( $p < 0.05$ ). Se concluye, que la administración intravenosa de hierro sacarosa puede constituir una alternativa válida para la administración de hierro, en especial en pacientes que requieren una urgente y efectiva suplementación, como es el caso de las gestantes, además porque los efectos secundarios e indeseables reportados y encontrados son mínimos. Finalmente se recomienda que las dosis a ser administradas, deberían ser mayores a las administradas por nosotros.

**Palabras Claves:** Hierro Sacarosa, Anemia nutricional, Peso Recién nacido, embarazo, sulfato ferroso.

## SUMMARY:

Pregnancy anemia represents a serious problem in public health in our country. The possibility to administrate iron intravenous sucrose was consider due to oral administration has secondary effects, mainly digestive, which does not allow to comply with assigned schemes. The current study performed in the External Prenatal Consultancy at Isidro Ayora Hospital is based on observation of 105 pregnant women divided three groups that were administrated with different doses: Group A: (n= 42) 100 mg of iron sucrose at the 28th gestational week; Group B: (n = 30) 100 mg of iron sucrose at the 28th and 32nd gestational weeks; Group C: (n= 33) 60 mg iron sulfate and 400 mg of folic acid from 28th gestational week and forth. Previous to the iron administration, a blood sample of all patients were taken, and later at the 32nd and 36th gestational weeks in order to analyze the hemoglobin and ferritin levels. All patients were treated under the established measures for prenatal control according to the Public Health Ministry Standards. The results demonstrate the groups are homogeneous at the beginning of the (28th weeks). There is a significant positive difference for hemoglobin as well as ferritin, for the groups that were administrated with iron sucrose, specially the group ( $p < 0.05$ ). In the same manner the anthropometric parameters of the just being born babies are better for the mothers groups that were administrated with iron sucrose against the group C. There is not a statistic difference among the hemoglobin levels of the just being born babies but there is a statistic difference in regard with the ferritin levels, being the higher levels in the group B ( $p < 0.05$ ). In conclusion the iron sucrose provided via intravenous represents a valid approach for iron administration, mainly with patients that require an urgent and effective supply, as the case of gestational women, besides due to the minimal undesirable and secondary effects reported. Finally, it is recommended that the doses to be administrated could be higher than those used in this case.

## INTRODUCCIÓN

Las anemias nutricionales constituyen un grave problema de salud pública a nivel mundial, regional y nacional. En el Ecuador, las tasas de anemia prevalentes en las mujeres gestantes, en niños, en lactantes y en crecimiento, superiores al 60% en diver-

sos estudios, han permitido incluso al estado ecuatoriano declararle oficialmente, como una patología nutricional.

El grave problema de esta alta prevalencia constituye básicamente un campo social y económico que permite profundizar las diferencias. El tipo de alimentación constituye la fuente básica de

\* Ginecólogo Obstetra, Master en Nutrición Materna, Master en Bioestadística e Investigación Médica.

\*\* Médicos Residentes Postgrado, Hospital Gineco - Obstétrico "Isidro Ayora".

Correspondencia:  
E-mail: acalle@pi.pro.ec

la deficiencia de hierro, principal oligoelemento involucrado en su fisiopatología. La alimentación, fundamentalmente de origen animal, es una fuente importante de hierro, sin embargo este tipo de alimentos no está al alcance de la mayoría de la población.

Debido a las características del hierro, sus ingresos son muy pobres y las pérdidas son obligadas. Es así, que diversos trabajos sugieren la importancia de una suplementación de hierro, en pacientes que tienen un alto riesgo para desarrollar anemia: lactantes, niños en crecimiento y embarazadas. Múltiples trabajos se encuentran presentados, sobre la efectividad de las dosis orales y sus diversas sales, así como en el tiempo de esta administración, en diversos grupos poblacionales. Las ventajas de una adecuada suplementación, así como sus beneficios directos en la salud de los humanos, son muy numerosos. Pero, igualmente se encuentran descritas las reacciones secundarias, principalmente digestivas, que presentan las personas, que han sido sujetas a una terapia de suplementación.

Por todos nosotros es conocido, que la terapia de suplementación, involucra un tiempo prudencial no menor a dos o tres meses de tratamiento. Las condiciones de los mecanismos de absorción de hierro, requiere condiciones que generalmente producen sintomatología digestiva alta, que son el motivo principal para abandonar el tratamiento. De ahí que el problema se vuelve crónico y de difícil resolución. Una de las condiciones en las cuales es urgente una temprana, útil y adecuada suplementación, constituye justamente la mujer gestante. En las pacientes embarazadas, la presencia de anemia produce efectos negativos directos en el feto en crecimiento, muchos de los cuales son irreversibles, incluso posterior al nacimiento. Por ello, la temprana suplementación, por un período considerable, lleva un beneficio directo a la madre, así como también a su recién nacido, quien al nacimiento con seguridad mejorará sus reservas del oligoelemento.

Con la finalidad de evitar todas las situaciones que producen una terapia de suplementación oral, agravadas aún más en las mujeres gestantes debido a sus cambios digestivos propios, nosotros nos propusimos evaluar el efecto de la administración de hierro sacarosa intravenosa, en mujeres gestantes, por cuanto sus efectos secundarios mínimos y sin peligro para la vida misma de la gestante y el feto, permite ser administrado en el momento del control prenatal. De esta forma, podríamos facilitar la disminución de prevalencias en la deficiencia y carencia de hierro y beneficiar directamente a las mujeres gestantes y a su recién nacido, naturalmente disminuyendo los costos de atención que significaba hospitalizar a la paciente para recibir una terapia endovenosa de hierro.

## ANTECEDENTES

Entre las deficiencias de micronutrientes, la deficiencia de hierro es sin duda alguna la de mayor prevalencia y distribución en el ámbito mundial. Datos disponibles muestran que esta deficiencia está presente en aproximadamente 1,5 billones de personas y ocasiona anemia en 1,3 billones. En la Región Latinoamericana alrededor de 94 millones de personas están afectadas por estos problemas nutricionales. Aproximadamente el 90% de las anemias en la población mundial son causadas por la deficiencia de hierro. Estos desórdenes son mucho más severos en los países en desarrollo, en los cuales el deterioro de las condiciones de vida de la población son más serios que en los países industrializados.<sup>1</sup>

Los grupos poblacionales que presentan con mayor rigor estos desórdenes nutricionales, son las mujeres embarazadas, los niños menores de 3 años y los adolescentes. Los requerimientos de hierro son muy elevados en estos 3 grupos; en los niños, debido a los altos requerimientos impuestos por su rápido creci-

miento, como la síntesis de tejido muscular y la formación de glóbulos rojos; en las mujeres embarazadas por la síntesis de tejido materno fetal, placentario y posterior hemorragia de parto y en las adolescentes, por su crecimiento físico, pérdidas menstruales y tipología alimentaria particular.<sup>2,3</sup>

El embarazo es quizá la condición más perniciosa para llevar a un cuadro de anemia debido a sus efectos directos sobre el feto y el futuro del recién nacido.<sup>4</sup> Durante la gestación aumenta la demanda de hierro para cubrir las necesidades referentes al desarrollo fetal y placentario, hipervolemia materna, aumento de la masa eritrocitaria y pérdidas sanguíneas durante el parto.<sup>5-8</sup> Estos requerimientos se superponen a las necesidades básicas de la mujer embarazada.<sup>6,7</sup>

Un aumento promedio del volumen total de eritrocitos circulantes de unos 450 ml durante el embarazo necesita cerca de 500 mg de hierro, porque 1 ml de hemates normales contienen 1.1 mg de hierro. El contenido de hierro en el feto al nacer se aproxima a los 300 mg y la placenta 25 mg.<sup>6,7,10</sup> Se necesitan unos 800 mg de hierro durante el período anterior al parto para satisfacer las demandas de hierro fijas del feto y de la placenta, así como para permitir una expansión óptima de la masa de hemoglobina materna. Prácticamente todo el hierro necesario para estos fines se utiliza durante la segunda mitad del embarazo.

De los 800 mg aproximadamente transferidos al feto y la placenta o incorporados a la masa de hemoglobina materna en expansión, casi todos se utilizan en la segunda mitad del embarazo. Por lo tanto los requerimientos promedios de hierro son de 6 mg al día solo por el embarazo en sí, además de casi 1 mg para compensar la excreción fisiológica materna que da un total de 7 mg de hierro al día.<sup>11-13</sup>

## La carencia de hierro y el desarrollo de anemia en el embarazo

La carencia del hierro es la principal causa de anemia nutricional o ferropénica que padecen el 37% de mujeres en todo el mundo y el 45% de las mujeres en los países en desarrollo. En el Ecuador, varios trabajos de Calle y colaboradores, demostraron que existe una alta prevalencia de deficiencia de hierro y anemia gestacional, datos que han sido relacionados directamente con el crecimiento fetal y el peso final al nacimiento.<sup>14-20</sup>

La anemia del embarazo ocupa un lugar muy importante entre los factores de mortalidad y morbilidad infantiles. Por lo que toca a las primeras se calcula entre un 10 a un 20% el número de defunciones, que cabe atribuir a la anemia.<sup>21</sup> La embarazada anémica tiene menor resistencia contra las hemorragias graves. Se ha comprobado que en la embarazada con anemia ferropriva hay peligro de muerte por hemorragia. Además, las pacientes gestantes portadoras de anemia, presentan mayor incidencia de parto prematuro, nacimiento de feto muerto y mortalidad perinatal.<sup>21-23</sup>

## Métodos de diagnóstico de la deficiencia y/o carencia de hierro

Ya en 1985, Hillman y Frinch<sup>24</sup> propusieron una definición práctica por la cual señalaron que hay carencia cuando el aporte de hierro no permite la síntesis normal de los compuestos de hierro. La hemoglobina es el compuesto con hierro más importante y de fácil determinación en el laboratorio. Pero, la "concentración normal de hemoglobina" no es muy fácil de definir debido a la variabilidad interindividual. Por otra parte, las curvas de distribución de las tasas de hemoglobina de una población se superponen en un amplio margen que confunde los valores normales y anormales (anémicos). Por estas consideraciones, la ta-

sa de hemoglobina, es una fuente de error importante en la definición de sujetos con carencia de hierro. Se debe tener en cuenta además, que la "anemia" es la manifestación última en la evaluación de esta carencia nutricional. Felizmente luego de los estudios de Dallman<sup>25</sup> en 1972 y de Garby y Killander en 1968,<sup>26</sup> otras pruebas pueden asociarse al análisis e interpretación de la hemoglobina para distinguir mejor entre las sujetas carentes y no carentes, como se verá más adelante con las pruebas de despistaje confirmatorias.

El estado del hierro puede modificarse a través de tres estadíos:

1. El primer estadío Iron Deficiency Stores (IDS), se caracteriza por disminución de los depósitos de hierro, pero sin presentar alteraciones en el aporte a los tejidos hematopoyéticos. El indicador apropiado para medir las reservas corporales es la ferritina sérica (FS).
2. El segundo estadío o Iron Deficiency Erythropoiesis (IDE), cursa con un deficiente aporte de hierro a los tejidos eritropoyéticos que no ocasiona todavía modificaciones en la hemoglobinosíntesis. Los principales indicadores que evalúan el aporte del hierro a la médula ósea son: el hierro sérico (HS), la capacidad de fijación de la transferrina (CFTH), el coeficiente de saturación de la transferrina (% ST) y la protoporfirina eritrocitaria ligada al zinc (ZPP), y
3. El tercer estadío o Iron Deficient Anaemia (IDA), corresponde a la anemia ferropénica que ocasiona trastornos importantes en la hemoglobinosíntesis y en la cantidad de hemoglobina circulante. El indicador adecuado para evaluar este estadío es la concentración de hemoglobina (Hb).<sup>27</sup>

Dado que la aspiración de la médula ósea es poco práctica como medio diagnóstico de rutina, el mejor método disponible para evaluar el estado de los depósitos de hierro durante la gestación es determinar la ferritina sérica.<sup>28</sup> La ferritina sérica se mide mediante radioinmunoensayo y los valores de referencia varían de unos laboratorios a otros, debido a las diferentes técnicas que se emplean para preparar los anticuerpos que se utilizan para los análisis. Los valores normales de la ferritina sérica se consideran mayores a 50 ng/ml y cualquier valor por debajo de los 20 ng/ml indica depósitos de hierro insuficientes.<sup>28</sup>

Los valores de referencia para la hemoglobina deben ser establecidos con rigurosidad metodológica considerando los múltiples factores de variabilidad analítica (métodos) y biológica (sujetos) que inciden sobre este parámetro. La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(29)</sup> propone un valor inferior a la normalidad para hemoglobina a nivel del mar, en mujeres embarazadas, de 11.0 g/dl y en mujeres adultas 12.0 g/dl. Actualmente se utilizan de una manera arbitraria los valores establecidos por la OMS como límites de referencia, pero, estos valores subestiman los casos de "anemia" en las poblaciones asentadas en las altitudes. La altitud determina un incremento de 1 gr de hemoglobina por cada 3 a 4% de disminución en la saturación de oxígeno arterial. Por ello, en un trabajo clásico Hurtado y cols.<sup>30</sup> establecieron una corrección de la curva de hemoglobina, aumentando su valor en 4% por cada 1000 metros de altura sobre el nivel del mar.

Walters y cols.<sup>31</sup> consideran que la reserva de hierro está relacionada con la ferritina del plasma. A este respecto observan que 8 mg de hierro de reserva, son equivalentes a 1 ug/l de ferritina plasmática, mientras que Hercberg y cols.,<sup>6</sup> afirman, que 1 ug/l de ferritina circulante corresponde a 10 mg de hierro de reserva. El análisis de la ferritina sérica es utilizada en los estudios de población. Por estos antecedentes, la OMS<sup>32</sup> en 1975 en la ciudad de Ginebra afirma: "Probablemente la determinación de

ferritina del suero es el procedimiento más eficaz para valorar el estado del hierro en diferentes grupos de población, especialmente en la que no prevalece la anemia".

Varios estudios han confirmado que la concentración de ferritina sérica es directamente proporcional a las reservas del hierro del organismo y que sus concentraciones varían paralelamente con las reservas corporales del mismo,<sup>33,34</sup> pero nuevos estudios afirman que la ferritina elevada no descarta la carencia de hierro. Cuando un paciente se encuentra carente de hierro y al mismo tiempo es portador de un síndrome inflamatorio, el nivel de ferritina sérica puede ser elevada. Así el síndrome inflamatorio produce una deficiencia del hierro sérico, disminuye el coeficiente de saturación, aumenta la protoporfirina eritrocitaria, así como también un aumento de ferritina.<sup>32,35</sup>

### Tratamiento con hierro parenteral

El tratamiento con hierro parenteral debe emplearse en las pacientes que: 1) tienen anemia ferropénica grave y requieren una rápida normalización de los índices hematológicos que no es posible alcanzar con el tratamiento oral; 2) no pueden absorber el hierro (síndromes malabsortivos); o 3) desarrollan efectos colaterales incapacitantes con la administración de hierro oral.

El tratamiento con hierro parenteral es más complicado y costoso que con hierro oral. Hasta un 2% de las pacientes que reciben hierro parenteral pueden desarrollar reacciones sistémicas agudas graves, como hemólisis, hipotensión, colapso circulatorio, vómitos, dolores musculares y shock anafiláctico.<sup>36</sup> Otras pacientes sufren reacciones más tardías que se caracterizan por pirexia, mialgias y artralgias.<sup>28</sup> El hierro parenteral también puede producir hiperpigmentación de la piel e inflamación en los puntos de inyección. La frecuencia de los efectos colaterales con el empleo del hierro parenteral es tal que los fabricantes han recomendado recientemente que la dosis nunca exceda de los 2 ml en 24 horas.<sup>28</sup>

Los preparados de hierro con dextrano para administración IV o IM son soluciones que contienen 50 mg de hierro elemental por ml. Dado que la dosis máxima recomendada para la administración IM de hierro es de 2 ml por día, serán necesarias varias inyecciones para corregir el déficit calculado.<sup>28</sup> No obstante, el riesgo de las reacciones adversas locales y sistémicas hasta el momento ha limitado el uso del hierro intravenoso. Entre un 0.6 y 2.3% de los pacientes tratados con hierro dextrano presentan reacciones anafilácticas con riesgo de vida caracterizadas por síntomas como colapsos cardiovasculares repentinos y dificultad respiratoria.<sup>36-38</sup>

Desde la presencia de un compuesto de hidróxido de hierro sacarosa, que consiste de un complejo polinuclear de hierro similar a la ferritina (complejo proteico de fosfato de hidróxido de hierro), la proteína fisiológica de depósito de hierro, en donde la proteína de unión apoferritina es reemplazada por un componente de tipo carbohidrato. Esta sustitución es necesaria porque la ferritina tiene propiedades antigénicas cuando se aplica parenteralmente.

El hierro sacarosa contiene hierro en forma no iónica como un complejo de hidróxido de hierro sacarosa soluble en agua. El hierro en los centros polinucleares está ligado a una estructura que se asemeja a la ferritina de producción natural. Estos centros polinucleares de hidróxido de hierro están rodeados superficialmente por un gran número de moléculas de sacarosa ligadas de manera no covalente. Por lo tanto se forma un complejo férrico con una gran masa molecular Mw de aproximadamente 43 kDa que no se elimina por vía renal.<sup>39</sup> El hierro sacarosa no

ha causado toxicidad en estudios crónicos intravenosos, tanto en humanos, como en animales.<sup>40,41</sup>

### Justificación

Desde hace aproximadamente 30 años los países de la Subregión Andina, a través de sus sistemas de salud, se encuentran empeñados en disminuir la prevalencia de anemia en los grupos de riesgo mediante la suplementación con hierro, sin embargo sus objetivos no se han logrado y por el contrario, los resultados son desalentadores. De acuerdo a varios estudios efectuados en el ámbito mundial, se ha determinado que el factor preponderante en el limitado éxito de estas intervenciones, se liga a las molestias y problemas gástricos producidos por los compuestos de hierro suministrados a la población. Por otro lado, existen dificultades logísticas, falta de sistemas de monitoreo y vigilancia epidemiológica adecuados, insuficiencia en la organización de los servicios prestatarios de salud, falta de toma de conciencia y entrenamiento del personal de salud responsable de estas medidas, bajas coberturas de atención a los grupos vulnerables y factores intrínsecos de los pacientes: psicológicos, culturales y fisiológicos.

En la actualidad se cuenta con un nuevo compuesto denominado hierro sacarosa, el cual luego de haberse probado en una serie de estudios clínicos y utilizado en proyectos de suplementación y fortificación, se presenta como una gran alternativa que permita a los países en el corto plazo, reducir y prevenir la deficiencia de hierro y la anemia ferropriva en su población más vulnerable. De acuerdo a los resultados obtenidos en algunos estudios, el hierro sacarosa presenta las siguientes ventajas comparativas en relación al sulfato ferroso u otros compuestos de hierro:

- mayor efectividad ya que se evita el paso de absorción a nivel intestinal y recuperación de la reserva corporal,
- mayor biodisponibilidad,
- poca toxicidad,
- mayor tolerancia que otros compuestos y por consiguiente, menor probabilidad de abandono del tratamiento.<sup>109</sup>

Siendo las anemias gestacionales por carencia de hierro, una de las manifestaciones clínicas más prevalentes en nuestra población, e igualmente conociendo que las terapias de hierro oral, si bien son muy buenas, tienen la desventaja de requerir un tiempo prudencial para medir sus efectos positivos (siempre y cuando la terapia no haya sido abandonada especialmente por sus efectos digestivos), nos proponemos evaluar los efectos positivos y secundarios de la administración intravenosa de hierro (en forma de hierro sacarosa), por cuanto la administración puede ser ambulatoria, los efectos de su reservas se incrementarían más rápido y como es de suponer, en vista que la gestación tiene un tiempo limitado (40 semanas), se tendría un mayor tiempo para la gestación, con niveles mejores del status de hierro en la gestante. Igualmente, todos los recién nacidos requieren niveles mínimos de reservas de hierro para su etapa neonatal y de lactante (los 4 primeros meses de vida en especial), debido a su alimentación exclusiva de leche materna, la misma que tiene mínimas concentraciones de hierro. Por ello, evaluaremos también, si un mejor nivel de reservas maternas, mejora los niveles de sus neonatos.

### Hipótesis

Las anemias nutricionales constituyen un problema de Salud Pública en nuestro país, siendo más prevalentes en las pacientes gestantes. La suplementación de hierro es una alternativa ampliamente difundida, sin embargo los esquemas orales son cumplidos parcialmente. Frente a esta realidad, la administración intravenosa de hierro sacarosa, es una alternativa valedera en la prevención de la anemia gestacional, así como para mejorar las

reservas del oligoelemento en la madre y por lo tanto la calidad del recién nacido.

### Objetivo General

- Determinar si la administración intravenosa de hierro sacarosa, en mujeres gestantes de la Consulta Externa del Hospital "Isidro Ayora" permite prevenir la anemia gestacional y mejorar las reservas de hierro tanto en la madre como en el recién nacido.

### Objetivos Específicos

- Establecer la variación de los niveles de hemoglobina, de acuerdo a la dosis de hierro administrada, en mujeres gestantes del tercer trimestre de embarazo.
- Evaluar el impacto de la administración intravenosa de hierro sacarosa, en las reservas maternas y del recién nacido.
- Medir la influencia de la administración intravenosa de hierro sacarosa, en forma relacionada con los niveles de hemoglobina y el peso al nacimiento.
- Comparar los niveles del estado de hierro (hemoglobina y ferritina), con pacientes que no reciben administración intravenosa de hierro sacarosa, pero que reciben la suplementación oral clásica.

### Diseño Metodológico

- Diseño:** El presente es un estudio prospectivo, randomizado y observacional, que se llevó a efecto en la Consulta Externa y en el Centro Obstétrico del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito.
- Universo:** Estuvo constituido por todas las pacientes embarazadas que acudieron a la Consulta Externa del Hospital Isidro Ayora, durante el período de estudio.
- Muestra:** De carácter aleatoria incidental, fue constituida por 105 pacientes, las cuales fueron divididas en tres grupos, utilizando la tabla de números aleatorios.

**Grupo A:** Recibe la administración intravenosa de una ampolla de Hierro Sacarosa 100 mg, a las 28 semanas de edad gestacional (n = 42)

**Grupo B:** Recibe la administración intravenosa de dos ampollas de Hierro Sacarosa 100 mg: Una ampolla a las 28 semanas y la segunda ampolla a las 32 semanas de edad gestacional (n = 30).

**Grupo C:** Recibe tabletas de sulfato ferroso 100 mg, con 400 ug de ácido fólico. Una tableta cada día desde la semana 28 de edad gestacional, hasta el final del embarazo (n = 33).

### Criterios de Inclusión:

- Edad materna no superior a 35 años de edad
  - Embarazadas cuya edad gestacional sea igual o menor a 28 semanas.
  - Número de gestaciones menor a 3
  - Residir en Quito y /o alrededores, por lo menos en los últimos 12 meses.
  - No ser portadora de enfermedades crónicas
  - No pertenecer a la raza negra.
- d. Método:** Las pacientes captadas en la Consulta Externa fueron sometidas al Protocolo de Atención Prenatal establecido por las Normas del Ministerio de Salud Pública. Adicionalmente, a las

28 semanas de gestación, a las pacientes del Grupo A y B, se procedía a extraer una muestra de sangre de las venas del pliegue del codo, con la finalidad de cuantificar los niveles de hemoglobina (tubo 1) y ferritina sérica (tubo 2). Inmediatamente, en las venas del pliegue del codo, se procedía a administrar la ampolla de hierro sacarosa 100 mg, en administración directa, pero en forma lenta (5 minutos para el total de la ampolla).

A las pacientes del grupo B, este procedimiento era repetido a las 32 semanas de gestación. A las pacientes del Grupo C, no se realizaba la administración de hierro sacarosa, pero sí se obtenía la muestra de sangre respectiva, con la misma finalidad.

A todas las pacientes, durante la Consulta Prenatal planificada a las 36 semanas de gestación, además de realizar el Control Prenatal de rigor, se procedía igualmente a obtener una nueva muestra de sangre, con la misma finalidad.

Las pacientes fueron invitadas a terminar su gestación en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora y durante el mismo se procedía a obtener una muestra de sangre de recién nacido. El pinzamiento y corte del cordón umbilical fue realizado a los 30 segundos del nacimiento e inmediatamente al corte, se obtenía la muestra de sangre (cordón umbilical, lado placentario).

Todas las muestras fueron rotuladas y trasladadas al Centro de Biomedicina, Unidad de Salud Reproductiva, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador. La dosificación de hemoglobina (tubo 1) se realizó inmediatamente y la muestra del (tubo 2), fue centrifugada a 3000 rpm durante 10 minutos. El suero obtenido fue trasladado a un microtubo, el mismo fue congelado, hasta el día del ensayo de la ferritina.

En el Control Prenatal, además de los criterios establecidos para el efecto, se realizó la medida de la altura uterina y el perímetro umbilical. La altura uterina se midió con una cinta métrica, la misma que iniciaba en la sínfisis del pubis y terminaba en el fondo uterino. El perímetro umbilical, fue medido con la cinta métrica alrededor del abdomen de la pacientes, pero siempre a la altura del ombligo, independientemente de la edad gestacional.

**g. Análisis estadístico:** Los datos obtenidos fueron ingresados en una hoja electrónica (Excel for Windows 2000). Posteriormente fueron exportados al paquete estadístico Epi Info v6.0B, para su análisis. Para el análisis estadístico, se mantuvo los tres grupos descritos, y posterior a su descripción estadística, se procedió a utilizar estadística inferencial para cada uno de los parámetros medidos. Se utilizó ANOVA o test de Student, en el caso de datos cuantitativos expresados en medias y desvíos estándar (3 grupos o dos grupos respectivamente). En el caso de datos cualitativos (porcentajes o número de casos), se utilizó la prueba inferencial de Chi cuadrado. En todos los casos, el nivel alfa igual o menor a 0.05, fue considerado como significativo.

**h. Ética Médica.** En todos los casos se respetarán las normas establecidas para investigaciones realizadas en sujetos humanos (GCP – Good Clinical Practice), así como las establecidas en la Declaración de Helsinki, recientemente modificada en octubre del 2000. A cada una de las mujeres que potencialmente puedan ser incluidas en el estudio, y luego de una detallada información respecto a los objetivos, propósitos, riesgos y beneficios del mismo, se procederá a solicitar su participación voluntaria y a la firma del correspondiente consentimiento de informado.

## RESULTADOS

Se presentan en las siguientes tablas:

**Tabla 1: Edad y antecedentes obstétricos.**

	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)	p
Edad (años)	21.2 ± 5	22.3 ± 5.5	24.5 ± 4.6	0.01
Gestas (#)	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.8	NS
Partos (#)	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.7	NS
Abortos (#)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.5	NS
Cesáreas (#)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.0	NS

**Tabla 2: Evolución de niveles de Tensión arterial durante el control prenatal del tercer trimestre de gestación.**

	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)	p
TAS 28 (mm Hg)	106 ± 9.8	105 ± 9.2	102 ± 10.9	NS
TAS 32 (mm Hg)	107 ± 11.6	104 ± 9.3	105 ± 11.7	NS
TAS 36 (mm Hg)	106 ± 11.9	106 ± 9.3	105 ± 12.8	NS
TAD 28 (mm Hg)	68 ± 8.9	67 ± 8.5	67 ± 8.6	NS
TAD 32 (mm Hg)	68 ± 9.9	68 ± 10.3	66 ± 10.3	NS
TAD 36 (mm Hg)	68 ± 9.4	68 ± 8.0	68 ± 10.2	NS

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

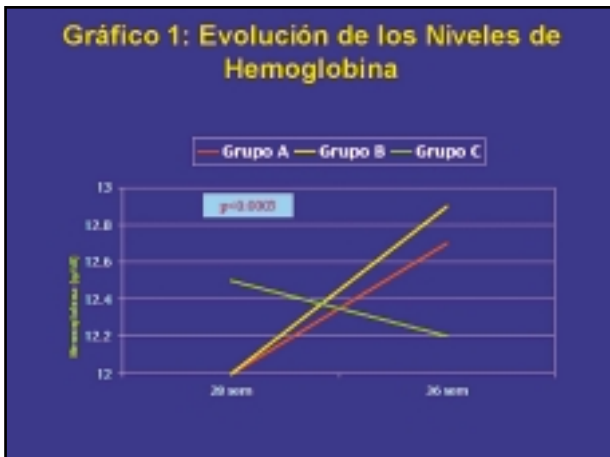
**Tabla 3: Evolución de los parámetros antropométricos durante el control prenatal del tercer trimestre de gestación.**

	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)	p
Peso 28 (kg)	64 ± 6.8	62 ± 7.4	61 ± 7.8	NS
Peso 32 (kg)	65 ± 6.9	64 ± 7.8	63 ± 8.0	NS
Peso 36 (kg)	67 ± 6.8	67 ± 7.9	65 ± 8.0	NS
Aumento Peso 28-36	3.5 ± 1.6	4.2 ± 2.3	3.5 ± 1.9	NS
AU (cm) 28	26 ± 1.8	26 ± 1.9	27 ± 1.4	NS
AU (cm) 32	31 ± 1.8	31 ± 1.6	31 ± 1.8	NS
AU (cm) 36	34 ± 2.1	35 ± 1.2	33 ± 1.8	0.001
Aumento AU 28 - 36	7.7 ± 2.3	8.8 ± 2.8	7.0 ± 1.8	0.01
PU (cm) 28	92 ± 6.9	92 ± 6.8	91 ± 7.4	NS
PU (cm) 32	97 ± 6.9	97 ± 7.3	95 ± 7.8	NS
PU (cm) 36	99 ± 6.5	101 ± 6.7	99 ± 7.6	NS

AU: altura uterina; PU: perímetro umbilical

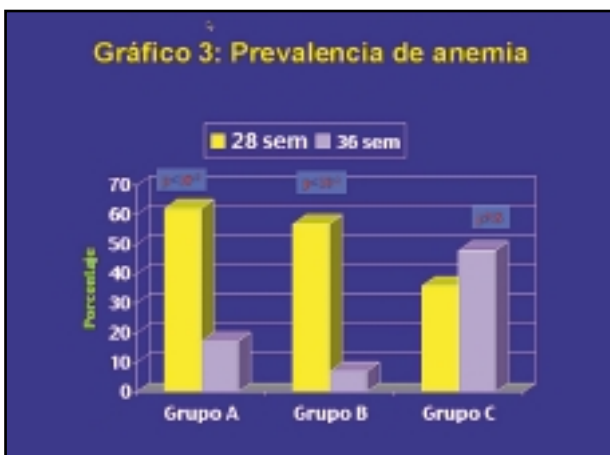
**Tabla 4: Niveles de hemoglobina y ferritina de la madre (a diferente edad gestacional) y del recién nacido**

	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)	p
Hb 28 (g/dl)	12.0 ± 0.7	12.0 ± 0.9	12.5 ± 0.8	0.01
Hb 32 (g/dl)		12.6 ± 0.7		
Hb 36 (g/dl)	12.7 ± 0.6	12.9 ± 0.5	12.2 ± 0.7	0.0003
Hb RN (g/dl)	16.5 ± 2.2	16.2 ± 2.2	15.7 ± 2.3	10 <sup>-6</sup>
Ferritina 28 (ug/l)	12.0 ± 1.9	10.9 ± 2.1	17.3 ± 1.7	10 <sup>-6</sup>
Ferritina 32 (ug/l)		18.2 ± 1.7		
Ferritina 36 (ug/l)	20.8 ± 1.6	25.7 ± 1.6	19.9 ± 1.3	10 <sup>-6</sup>
Ferritina RN (ug/l)	169.8 ± 1.7	158.4 ± 2.0	169.8 ± 1.6	10 <sup>-6</sup>



**Tabla 5: Clasificación de las gestantes por presencia de anemia (punto de corte 12.3 g/dl), por grupos y edad gestacional.**

Punto de corte	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)
<b>Previa a la suplementación</b>			
< 12.3 (28 Sem)	26 (62%)*	17 (57%)*	12 (36%)
> 12.3 (28 Sem)	16 (38%)	13 (43%)	21 (64%)
<b>Posterior a la suplementación</b>			
< 12.3 (36 Sem)	7 (17%)*	2 (7%)*	16 (48%)
> 12.3 (36 Sem)	35 (83%)	28 (93%)	17 (52%)
Valor de p	*10 <sup>-5</sup>	*10 <sup>-4</sup>	NS



**Tabla 6: Edad gestacional y datos antropométricos de los recién nacidos, por grupos de madres**

	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)	p
EG captación	194 ± 6	193 ± 4	196 ± 6	NS
EG nacimiento	273 ± 9	275 ± 4	274 ± 10	NS
Peso Recién nacido	3001 ± 450	3184 ± 238	2892 ± 272	0.004
Talla Recién nacido	48.0 ± 2.2	48.2 ± 1.9	48.0 ± 3.2	NS
PC Recién nacido	34.0 ± 1.6	34.1 ± 1.3	33.8 ± 1.7	NS
PB Recién nacido	9.8 ± 0.4	10.0 ± 0.8	9.4 ± 0.7	0.0007

EG: edad gestacional; PC: perímetro cefálico; PB: perímetro braquial

**Tabla 7: Término del Nacimiento y sexo del recién nacido**

	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=30)	Grupo C (n=33)
Nacimiento	Cesárea	16	10
	Parto	26	20
			23
			pNS
Sexo	Femenino	22	15
	Masculino	20	15
			16
			pNS

### Discusión de los Resultados

Si tomamos en cuenta el punto de corte para ser considerada anemia, establecido para madres gestantes en la ciudad de Quito (2840 msnm) es de 12,3 g/dl, podemos observar que encontramos una alta prevalencia de anemia en las pacientes de nuestro estudio, tanto así que en dos grupos los porcentajes superan ampliamente la mitad de los casos. Justamente, por ello la anemia gestacional es considerada un grave problema de Salud Pública e incluso nuestro país, a través de los organismos respectivos, ha implementado políticas oficiales tendientes a buscar una disminución de esta importante prevalencia.

Como se puede observar en la tabla 1, las pacientes tienen una edad homogénea para los grupos A y B, mientras que el grupo C, la edad es mayor, situación que permite encontrar una diferencia significativa en este parámetro, pero que para efectos de nuestros objetivos no influyen en los resultados. Los datos de antecedentes obstétricos no encuentran diferencia significativa en los tres grupos.

La evolución de la ganancia de peso materno en el período comprendido entre la semana 28 y 36, analizado para cada grupo, por edad gestacional no encuentra diferencias estadísticas significativas. Pero si analizamos el incremento de peso para el mismo período, pero por cada grupo en forma individual es evidente que las pacientes del grupo B han incrementado un peso mayor, frente a la cantidad menor de los otros dos grupos, para igual período gestacional. Pero este indicador no es estadísticamente significativo (pNS), dato que confirma que la ganancia de peso no es un buen indicador del crecimiento fetal (especialmente en el tercer trimestre), época en la cual generalmente existe retención líquida que influye directamente en el peso ma-

terno. Sin embargo, pese a no existir diferencia significativa, el peso de los recién nacidos fue mayor en aquellos nacimientos de las madres del grupo B.

El análisis de la altura uterina, que es un indicador directo del crecimiento fetal, permite observar que a la semana 36 existe un incremento que resulta significativo estadísticamente para las pacientes del Grupo B ( $p < 0.001$ ). Analizando el incremento de la altura uterina en el tercer trimestre (entre las semanas 28 y 36 de gestación), se observa que el grupo B tuvo un incremento mayor, el cual incluso resulta significativo estadísticamente ( $p < 0.01$ ). Al contrario de la ganancia de peso, la altura uterina si es un indicador directo del crecimiento fetal, y que posteriormente se confirma con el mayor peso al nacimiento de los recién nacidos de este grupo. Es importante destacar igualmente, que el menor incremento en la altura uterina presenta el grupo C, que justamente tiene los recién nacidos de menor peso al nacimiento.

El análisis central de nuestro trabajo está referido a la evolución de los parámetros hematológicos, referidos a los niveles de hemoglobina y de ferritina. La tabla 4 y en los Gráficos 1 y 2, evalúa estos parámetros. Previa la intervención, los niveles de hemoglobina son diferentes significativamente (semana 28), pero es evidente que esta diferencia significativa es debido a que las pacientes del grupo C, tienen un nivel mayor de hemoglobina ( $p < 0.01$ ), situación que se confirma con los niveles de ferritina, que también son significativamente mayores para este grupo ( $p < 10^{-6}$ ). En forma interesante, estas pacientes del grupo C, a la semana 36 de edad gestacional tienen los valores menores de los mismos parámetros, encontrándose a esta edad gestacional una diferencia significativa estadísticamente, pero en este caso los niveles de hemoglobina ( $p < 0.0003$ ) y de ferritina son mayores en el Grupo B ( $p < 10^{-6}$ ).

Los valores de hemoglobina en los recién nacidos también son diferentes y estadísticamente significativos, siendo mayores en los dos grupos que recibieron hierro sacarosa (A y B) y menor en el grupo C, que no recibió esta administración. La ferritina en los recién nacidos también encuentra diferencia entre los grupos, pero en forma interesante es menor en los recién nacidos de las madres del grupo B ( $p < 10^{-6}$ ).

Los resultados de la tabla 3 en general permiten observar con facilidad que el incremento de los niveles de hemoglobina, en especial en las pacientes del Grupo B, seguramente es debido a que las pacientes recibieron dos dosis de 100 mg de hierro sacarosa, situación que se revela en sus niveles de ferritina. Varias investigaciones han reportado niveles mayores de hemoglobina, si las reservas son mayores,<sup>25,26,28</sup> tal como sucede en estas pacientes.

Estas conclusiones previas se confirman con los datos presentados en la tabla 4, en el cual se analiza los porcentajes de pacientes portadoras de un estado de anemia. Es evidente que en forma significativa la prevalencia de anemia disminuye significativamente en los grupos que recibieron hierro sacarosa ( $p < 10^{-5}$  grupo A y  $p < 10^{-4}$  grupo B), mientras que en el grupo C la prevalencia aumenta, aunque no es significativa (pNS). Guden et al. han reportado también estos resultados.<sup>42</sup>

Finalmente en el análisis de los datos presentados en la tabla 5, se observa los parámetros antropométricos de los recién nacidos, siendo evidentes que son mayores significativamente en los grupos suplementados con hierro sacarosa, referentes al peso ( $p < 0.004$ ) y el perímetro braquial ( $p < 0.007$ ).

Debido al análisis de los datos precedentes, quizá era de esperarse estos resultados, por cuanto, las pacientes de los grupos

suplementados con hierro sacarosa, mejoran los niveles de hemoglobina y de sus reservas, tienen una mayor ganancia de peso materno, la altura uterina es igualmente superior, situación que se observa en los resultados del peso del recién nacido.

La tabla 6 constituye un complemento a la información precedente, aunque es destacable que la tasa de cesáreas se encuentra en porcentajes importantes. Quizá en los grupos A y B, uno de los factores que podrían haber determinado esta tasa de cesáreas, sería un mayor peso al nacimiento, aunque aquello no es justificación, por cuanto no se trataron de pesos elevados.

Como se ha manifestado anteriormente el hierro sacarosa tiene baja toxicidad, debiendo manifestar que durante la administración intravenosa directa en el control prenatal en consulta externa, no se presentaron efectos indeseables de importancia, salvo tres casos, de pacientes que manifestaron flebitis y dolor al administrar el hierro sacarosa, la misma que cede disminuyendo la velocidad de la administración. Igualmente dos pacientes presentaron calor facial pasajero.

### Conclusiones

- La administración de hierro sacarosa intravenosa, en pacientes gestantes, incrementó en forma significativa los niveles de hemoglobina ( $p < 0.0003$ ) y de ferritina en la madre, frente al grupo que no recibió ( $p < 10^{-6}$ )
- La prevalencia de anemia en las mujeres gestantes que recibieron hierro sacarosa disminuye significativamente con su administración ( $p < 10^{-5}$ ).
- Las pacientes suplementadas con hierro sacarosa, incrementan desde la semana 28 de edad gestacional, un mayor peso y se evidencia una mejor altura uterina, frente al grupo de pacientes que no reciben esta administración.
- El peso y el perímetro braquial de los recién nacidos son significativamente mayores en aquellos provenientes de madres suplementadas con hierro sacarosa ( $p < 0.0004$ ).
- No se reportaron efectos indeseables importantes en todas las pacientes que recibieron en la consulta prenatal la administración intravenosa de hierro sacarosa. Solo tres casos (0.28%) reportaron flebitis y dolor durante la administración intravenosa directa del hierro sacarosa. Dos casos de calor facial (0.19%).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thothman KJ, Michels KB. The iron of pregnancy. *New Engl J Med*, 1994; 331:394 – 98
2. Crawley FP, Hoet JJ.: Iron stores of pregnancy. *Applied Clin Trials* 1998; 7:36 – 40
3. INACG; WHO; UNICEF.: Guidelines for the use of iron supplements to prevent an treat iron deficiency anemia, 1998.
4. Calle A.: Nutrición durante la gestación. Ed. Propumed, ed. I, 2000.
5. Finch CA.: Iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr*, 1969; 22:512
6. Hercberg S, Gaffitot H, Devanlay M, Rouaud C, Dupin H.: Carence en fer en fin de grossesse. Étudié dans une maternité de la région parisienne. *Rev Fr Gynecol Obstét*, 1983; 3:195
7. Hercberg S, Bard D, Galan P, Soustre Y, Devanlay M, Dupin H.: Relation entre le statut en fer de la mère et du nouveau-né. *J Gynecol Obstét Biol Reprod*, 1985; 13:855
8. Pritchard JA, Wiggins KM, Dickey JC.: Blood volume changes in pregnancy and the puerperium: Does sequestration of red blood cells accompany parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 1960; 80:956
9. Schwarcz RL, Duverges AA, Díaz AG, Fescina RH.: *Obstetricia*. Ed Ateneo, ed III, p 136, 1987.

10. Pritchard JA, MacDonald PC.: Cambios hematológicos asociados con el embarazo normal. En: *Obstetricia Williams*. ED Salvat, ed VIII, 1984. p184.
11. Monsen ER, Kuhn IN, Finch CA.: Iron status of menstruating woman. *Am J Clin Nutr*, 1967; 20:842
12. Apte SV, Iyengar L.: Absorption of dietary iron in pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 1974; 27:455
13. Pritchard JA, Scott DE.: Iron demands during pregnancy. In: Pritchard JA et al.: *Iron Deficiency: Pathogenesis, clinical aspects and therapy*. London Academic, 1970. p173
14. Calle A, Hercberg S, Estevez E, y cols.: Indicadores Bioquímicos y Hematológicos del estado de Hierro de la Madre y el Recién Nacido. *Rev Fac Cien Med*, 11:69-76, 1986.
15. Calle A, Hercberg S, Estevez E, y cols.: Efectos de los Multivitámicos con hierro, administrados durante el embarazo sobre los niveles de hemoglobina y ferritina de los recién nacidos. *Rev Fac Cien Med*, 14:5-8, 1989.
16. Calle A (Director), Carrillo S, Dávila A, Abad K.: Evaluación del crecimiento fetal en pacientes suplementadas con hierro y ácido fólico. Tesis de Especialidad en Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, 1989.
17. Calle A: El Hierro en la Mujer: Su Rol Fundamental. *Rev Ecuat Ginecol Obstet (FESGO)*: 3:85, 1994.
18. Weigel M, Calle A, Armijos R, Vega I, Bayas B, Montenegro C.: The effect of chronic intestinal parasitic infection on maternal and perinatal outcome. *Inter J Gynecol Obstet*, 52:9-17, 1996.
19. Yépez R, Calle A, Galan P, et. al.: Iron Status in Ecuadorian Pregnant Women Living at 2800 m Altitude: Relationship with infant Iron Status. *Internat J Vit Nutr Res*, 57:327-332, 1987.
20. Calle A.: Efecto de la anemia en mujeres gestantes sobre los parámetros antropométricos de los recién nacidos. Ponencia presentada en el XIII Congreso Ecuatoriano de Ginecología y Obstetricia y XII Jornadas Bolivarianas de Ginecología y Obstetricia. Cuenca, Octubre 1997.
21. Golapan G.: Las terribles secuelas de la desnutrición. La salud en el Ecuador y en el mundo. *Panorama Médico*, 1986; 30:4
22. McFee JG.: Anemia: A high-risk complication of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 1973; 16:153
23. Johnson JWC.: Amniotic fluid oxygen tensions in the servers maternal anemia. *Am J Obstet Gynecol*, 1967; 97:499
24. Hillman R, Finch CA.: *Red Cell Manual*. Ed. A Davis, ed V, Philadelphia, 1985. p246
25. Dallman PR.: Manifestations of iron deficiency. *Sem Haematol*, 1982; 19:29
26. Garby I, Killander A.: Definition of anemia. In: Blix G.: Occurrence, causes and prevention of nutritional anemia. *Symposio of the Swedish Nutrition Foundation VI*. Almqvist and Wiksells, Uppsala, 1968. p9
27. Dallman PR.: Hierro. En: *Conocimientos Actuales sobre Nutrición*. Ed. Organización Panamericana de la Salud e Instituto Internacional de Ciencias de la Vida, ed. VI, Washington D.C., Publicación Científica No. 532, 1991. p277-288
28. Forrellat M, Gautier du Daix H, Fernández N.: Metabolismo del Hierro. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter*, 2000;16(3):149-60
29. World Health Organization: *The Prevalence of Anaemia in Women: a tabulation of available information*. 2s ed. Ed. World Health Organization, Maternal Health and Safe Motherhood Programme and Nutrition Programme, Geneva, Switzerland, 1992. 100p
30. Hurtado A.: Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Int Med*, 1960; 53:247
31. Walters GO, Jacobs A, Worwood M, Trevett D.: Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: Relationship with serum ferritin concentration. *Gut*, 1975; 16:188
32. OMS.: *Lutte contre les anémies nutritionales, en particulier contre la carence en fer. Rapport de une Reunion commune. AIEA USAID-OMS. Serie de rapports techniques*. Geneve, 6, 1975.
33. Addison GM, et al.: An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Clin Phatol*, 1972; 25:326
34. Miles LE, et al.: Measurement of serum ferritin by a site immunoradiometric assay. *Ann Biochem*, 1974; 61:209
35. Hercberg S, Galan P.: Prevención de las anemias nutricionales. En: Yépez R, Estévez E (eds): *El hierro en la alimentación del hombre*. Ed. Facultad de Ciencias Médicas, Quito, 1987. p183
36. Burns DL, Mascioli EA, Bistran BR.: Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition*, 1995; 11:163-168
37. Huntington Life Sciences.: *Bacterial mutation assay*. Report Ref. No. 96/VFR 012/1211, 1997.
38. Huntington Life Sciences. *Mouse micronucleus test*. Report Ref. No. VFR 014/971264, 1997.
39. Danielsson BG, Salmonson T, Derendorf H, Geisser P.: Pharmacokinetics of iron(III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Drug Res*, 1996; 46:615-621
40. Geisser P, Baer M, Schaub E.: Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Drug Research*, 1992; 42:1439-1452
41. Geisser P, Baer M, Schnaub E.: Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Drug Research*, 1992; 42:1439-1452
42. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B.: *List of Analytes; Preanalytical Variables*. Folleto incluido en: *Samples: Form the Patient to the Laboratory*. Editorial GIT-Verlag, Darm-Stadt, 1996
43. Danielsson BG, Salmonson T, Derendorf H, Geisser P.: Pharmacokinetics of iron(III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Drug Res*, 1996; 46:615-621