

**Data d'entrada del protocol al PQA:**



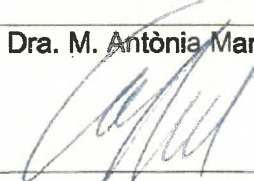
**ID:** GO26

**Títol:** Maneig de l'anèmia durant la gestació

**Paraules clau:** Anèmia, gestació

**Versió núm.:** 1  Elaboració  Adaptació  Actualització **Data:** 22/09/2020

**COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escou):**

<b>Autors</b> (marcar el coordinador)	<b>Serveis / Àrea</b>	<b>Signatures del Director del Servei / Unitat</b>
Dra. Carmen Medina (coordinador) Dr. Juan María Adelantado Dra. Carmen Vega Dra. Laura Balcells	Ginecologia i Obstetrícia	Dra. Elisa Llurba 
Dr. Salvador Payan Dr. Àngel Remacha	Hematologia (Secció Eritropatologia)	Dr. Jordi Sierra 
Dra. Anna Feliu	Farmàcia	Dra. Dra. M. Antònia Mangués 

**Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:**

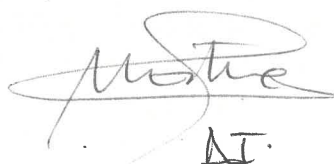
Ambulatori  Hospitalització  Laboratori  Rehabilitació  
 Urgències  Quirúrgic  Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària?  Sí  No

Si la resposta és afirmativa, data de revisió pel Servei de Farmàcia: 02/10/2020

Institucionalitzat amb data: 05 / 11 / 2020

  
DM

  
DJ



# Maneig de l'anèmia durant la gestació

Servei de Ginecologia i Obstetrícia

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Novembre 2020**

**Actualització: Setembre 2021**



# Maneig de l'anèmia durant la gestació

Dra. Laura Balcells, Dr. Juan M. Adelantado, Dra. Carmen Vega, Dra. M<sup>a</sup> Carmen Medina. Servei de Ginecologia i Obstetria

Dr. Ángel Remacha Sevilla, Dr. Salvador Payán Pernía. Secció d'Eritropatologia, Servei de Hematologia

Dra. Anna Feliu. Servei de Farmàcia

## Índex

1. Introducció.....	3
2. Definicions i epidemiologia .....	3
3. Fisiologia de la gestació.....	3
4. Classificació .....	4
5. Clínica .....	5
6. Diagnòstic.....	6
7. Prevenció.....	8
8. Tractament .....	9
8.1. Recomanacions dietètiques.....	9
8.2. Ferro via oral .....	10
8.3. Ferro endovenós.....	11
8.4. Transfusió .....	14
8.5. Maneig intra-part de la gestant anèmica.....	14
8.6. Diagnòstic i tractament d'altres causes de ferropènia .....	14
9. Postpart .....	14
10. Anèmia megaloblàstica .....	15
10.1. Anèmia per dèficit de folat.....	15
10.2. Anèmia per dèficit de vitamina B <sub>12</sub> .....	16
11. Hemoglobinopaties i embaràs .....	16
11.1. Justificació .....	16
11.2. Bases moleculars .....	16
11.3. Diagnòstic .....	19
11.4. Estudi antenatal d'hemoglobinopaties .....	20
Bibliografia .....	24



## 1. Introducció

L'anèmia en l'embaràs és un problema de salut global<sup>1</sup>. Si bé cert grau d'anèmia dilucional (AD) forma part de la fisiologia normal de l'embaràs, més enllà d'això, l'anèmia pot tenir greus conseqüències adverses per a la salut de la mare i el recent nascut. Per tant, és fonamental distingir-les, així com identificar la ferropènia i altres causes menys comunes d'anèmia que poden requerir tractament.

## 2. Definicions i epidemiologia

**Anèmia:** En la població adulta  $\geq 15$  anys, amb l'excepció de les dones embarassades, l'anèmia es defineix segons l'OMS com un nivell d'hemoglobina (Hb) inferior a 120 g/l. A causa dels canvis que es produeixen en l'embaràs, el diagnòstic d'anèmia durant aquest període s'estableix en una Hb inferior a 110 g/l en el primer i tercer trimestre o inferior a 105 g/l en el segon trimestre<sup>2</sup>.

Segons la seva gravetat, l'anèmia en l'embaràs es classifica en<sup>2</sup>:

**Taula 1.** Classificació de l'anèmia segons gravetat

	Hb (g/l)	Hematòcrit (%)
<b>Lleu</b>	100-110	30-33
<b>Moderada</b>	90-100	25-30
<b>Greu</b>	< 90	< 25

**Deficiència de ferro o ferropènia:** disminució dels dipòsits de ferro. Encara que l'avaluació del ferro en un aspirat de moll d'os es considera el "gold standard", la ferritina sèrica és el millor marcador, tot i que és també un reactant de fase aguda. La Organització Mundial de la Salut estableix com a punt de tall indicatiu de ferropènia una ferritina sèrica de 15 ng/ml (< 12 ng/ml en nens < 5 anys)<sup>3</sup>. Es explicarà més endavant que altres punts de tall semblen oferir major sensibilitat i especificitat. L'estat ferrodeficitari es defineixi com la presència de ferropènia en absència d'anèmia.

**Anèmia ferropènica (AF):** Anèmia per falta de ferro.

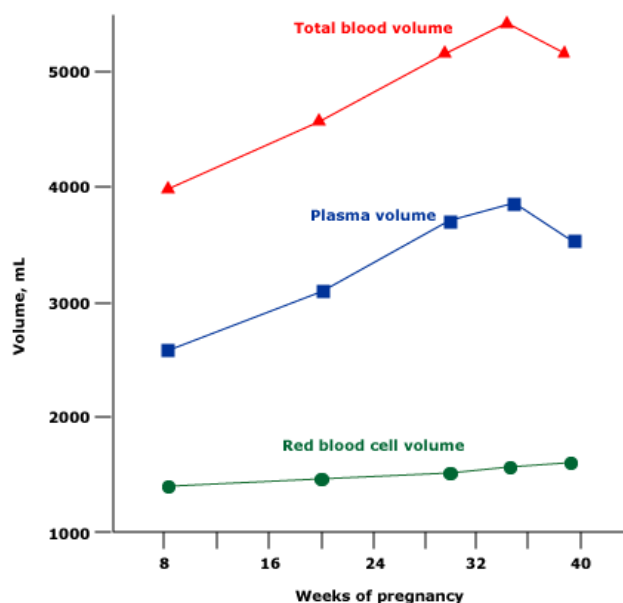
S'estima que a nivell mundial el 30% de les dones en edat reproductiva i el 40% de les embarassades tenen anèmia, majoritàriament ferropènica<sup>1</sup>. A Espanya, aquesta prevalença és del 25%<sup>1</sup>. A més, una gran quantitat de dones tenen deficiència de ferro sense anèmia, que pot provocar AF durant l'embaràs. Així, es considera que el dèficit de ferro i l'AF representen l'evolució d'un procés continu.

## 3. Fisiologia de la gestació

Concentracions baixes de Hb són part de la resposta normal fisiològica de la gestació degut a un efecte de dilució: al llarg de l'embaràs, la expansió del volum plasmàtic (fins a un 50%) és més gran que l'augment de la massa eritrocitària (del voltant del 25%). Aquesta desproporció aconsegueix el seu punt màxim a la fi del segon trimestre o principi del tercer (figura 1)<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Canvis en el volum sanguini, en el volum plasmàtic i en la massa eritrocitària durant l'embaràs. Font: Uptodate.



En general, aquests canvis produeixen una anèmia lleu, però no hi ha un valor específic d'hemoglobina o hematòcrit que es pugui fer servir per a distingir l'anèmia dilucional d'altres causes d'anèmia.

A més, durant l'embaràs s'ha observat un augment fisiològic del volum corpuscular mitjà (VCM) d'entorn a 6 fl<sup>5</sup>.

Els requeriments de ferro durant l'embaràs i el part són de mitjana al voltant de 1200 mg<sup>6</sup>. Mentre que la quantitat de ferro absorbida de la dieta occidental oscil·la entre 1 i 5 mg/dia, les necessitats de ferro augmenten progressivament de 0,8 mg/dia durant el primer trimestre fins a 7,5 mg/dia al tercer trimestre<sup>6,7</sup>. Aquests augments es deuen a l'augment de la massa eritrocitària materna, a l'hematopoesi fetal i al creixement de la placenta, així com, d'altra banda, a les pèrdues de sang durant el part<sup>6</sup>.

Tant la Hb com l'hematòcrit tornen a valors normals al voltant del tercer mes postpart.

## 4. Classificació

L'AF és la causa més comuna d'anèmia en dones embarassades. No obstant això, no s'han de passar per alt altres possibles causes d'anèmia. Amb excepcions, segons el volum corpuscular mitjà (VCM) les anèmies poden classificar-se en<sup>8</sup>:

**Taula 2.** Causes d'anèmia segons el VCM.

Microcítiques (VCM < 80 fl)	Normocítiques (VCM 80-100 fl)	Macrocítiques (> 100 fl)
Ferropènica	Anèmies hemolítiques*	Anèmies megaloblàstiques (per dèficit de folat o de vitamina B <sub>12</sub> )
Talassèmies	Hemorragia aguda*	Lligada a alcoholisme, hepatopatia, hipotiroïdisme o tabaquisme (causen macrocitosi)
Anèmia de trastorns crònics o inflamatòria avançada	Anèmia de trastorns crònics o inflamatòria	Síndrome mielodisplàsica



	Síndrome mielodisplàsica	
	Causa de microcitosi més causa de macrocitosi	

*\*Poden ser macrocítiques a causa de la reticulocitosi.*

A continuació discutirem el maneig diagnòstic, preventiu i terapèutic de l'AF, doncs és la majoritària al nostre medi. Posteriorment es fa referència al maneig de l'anèmia megaloblàstica i altres tipus menys freqüents.

## 5. Clínica

Les manifestacions clíniques de l'anèmia es divideixen en<sup>8</sup>:

- Les pròpies de la síndrome anèmica: astènia, pal·lidesa, dispnea, taquicàrdia i palpitations, buf sistòlic funcional, acúfens, cefalea, somnolència... A les anèmies d'etiologia hemorràgica hi haurà hipotensió arterial postural i en els casos d'hemorràgia aguda intensa, xoc hipovolèmic.
- Les pròpies de la ferropènia:
  - Pica: desig o compulsió per menjar productes no alimentaris, sobretot gel -pagofàgia, també són habituals la terra -geofàgia- o el paper;
  - Síndrome de cames inquietes: caracteritzat per sensacions desagradables (disestèsies) a les cames i un impuls incontrolable de moure-les quan s'està descansant, en un esforç per alleujar aquestes sensacions;
  - Trastorns tròfics-epitelials: coiloníquia o aspecte de cullera o còncav de les ungles, caiguda de cabells, estomatitis angular (ràgade o boqueres), glositis atròfica amb pèrdua de les papil·les gustatives. Encara que rar, pot acompanyar-se de disfàgia per desenvolupament de membranes esofàgiques (síndrome de Plummer-Vinson o Patterson-Kelly).
  - Síntomes neuropsicològics com dificultat de concentració o disminució de la capacitat cognitiva. En els nens la ferropènia pot produir alteracions irreversibles.
- Les relacionades amb la causa del dèficit de ferro: com diarrea en la malaltia celíaca.

En relació amb l'embaràs, l'anèmia té efectes sobre els resultats perinatals. Concretament, s'ha demostrat que augmenta el risc de part prematur, de despreniment de placenta prèviament normoinsera (DPPNI), de baix pes al néixer i de mort perinatal<sup>9</sup>, així com un augment de la taxa de cesàries<sup>10</sup>. La mortalitat materna també és més elevada en el grup de gestants amb anèmia greu<sup>11</sup>.

Pel que fa al postpart la clínica és similar, però molts dels símptomes poden relacionar-se també amb el fet de tenir un recent nascut a casa, de manera que es passi per alt el possible diagnòstic d'anèmia, portant així a una falta de tractament. El postpart és el moment de la recuperació de l'anèmia gestacional, i si aquesta no s'identifica pot portar a persistència de la mateixa amb conseqüències sobre la salut de la mare i en futures gestacions. Així mateix, es creu que la fatiga i els canvis emocionals poden afectar a l'establiment del vincle filio-matern, amb conseqüències sobre el desenvolupament cognitiu-conductual del nadó<sup>12</sup>.



La major transferència de ferro materno-fetal ocorre durant el tercer trimestre d'embaràs, de manera que tant la ferropènia en la mare com la prematuritat augmenten el risc de ferropènia en el fill. Estudis en animals han mostrat que la ferropènia a la fi de l'embaràs s'associa amb alteració del desenvolupament neurològic, i estudis observacionals han mostrat que s'associa a una puntuació d'Apgar baixa (< 5 en el primer minut), i a alteració del desenvolupament motor, cognitiu i del llenguatge<sup>13</sup>.

## 6. Diagnòstic

Donada l'alta prevalença de l'anèmia en la gestació i les seves implicacions clíniques, es realitza un cribatge universal. **A cada trimestre de la gestació es realitzarà un hemograma complet<sup>2</sup>.**

A més, **es recomana realitzar un estudi bàsic d'anèmia** (al peticionari, "Estudi bàsic d'anèmia") davant de<sup>2</sup>:

- **Hb < 11 g/l en 1r i 3r trimestre o Hb < 10,5 g/dl en 2n trimestre**
- **Antecedent d'anèmia, prèviament a l'embaràs**
- **Clínica suggestiva d'anèmia**
- En relació a les hemoglobinopaties, veure el apartat 11.

Pel que fa a el cribatge sistemàtic de ferropènia en l'embaràs, és controvertit i l'evidència és insuficient. Un estudi observacional en 102 dones embarassades sense anèmia va mostrar que, en el primer trimestre, el 42% presentava ferropènia (estat ferrodeficitari)<sup>14</sup>. En el seu lloc, els autors d'aquest protocol recomanen **identificar les dones en risc de presentar ferropènia i, en elles, afegir a l'hemograma del primer trimestre ferritina i metabolisme fèrric**. Aquesta recomanació es situa en la línia del que recull les guies britàniques d'anèmia ferropènica en l'embaràs<sup>13</sup>. En el nostre centre, el resultat del metabolisme fèrric està disponible generalment a l'endemà.

Es consideren **dones en risc de presentar ferropènia<sup>13</sup>** i per tant, subsidiàries de cribatge de ferropènia, fins i tot en absència d'anèmia:

- Estat ferrodeficitari previ a l'embaràs (en cas d'AF prèvia a l'embaràs es sol·licitarà estudi bàsic d'anèmia).
- Antecedent d'hipermenorrea
- Dietes no adequades, incloent vegetarianes o veganes
- Altres causes de ferropènia: síndromes de malabsorció, hemodonació freqüent, cirurgia bariàtrica, esportistes professionals...
- Gestacions múltiples
- Multiparitat ( $\geq 3$ )
- Període entre gestacions < 1any

**En dones en els qui la ferritina a l'inici de l'embaràs és < 70 ng/ml** (el que equival aproximadament a unes reserves de 500 mg, que són insuficients per cobrir les necessitats de ferro de l'embaràs i el pospart<sup>6</sup>), i sobretot si hi ha altres factors de risc de ferropènia, es recomana també sol·licitar metabolisme fèrric (i ferritina) en el segon trimestre. Aquestes dones es beneficiaran de recomanacions dietètiques (veure *Tractament*)



En relació a l'estudi bàsic d'anèmia en el nostre centre:

- Inclou sempre el metabolisme fèrric (ferritina, índex de saturació de la transferrina -IST-, capacitat total de transport del ferro -que equival a la transferrina-, i siderèmia), els reticulòcits, la velocitat de sedimentació globular (VSG), i una valoració morfològica de la sèrie vermella en el frotis.
- És valorat pel facultatiu especialista en Hematologia responsable de la Secció de Eritropatologia, que afegeix altres determinacions (vitamina B<sub>12</sub>, folat, haptoglobina...) segons estimi pertinent per al diagnòstic etiològic de l'anèmia (per ex., si l'anèmia és macrocítica, afegirà vitamina B<sub>12</sub> i folat).
- Per això, és important indicar la malaltia de base o el motiu de la sol·licitud al realitzar la petició (fer constar, per ex., que la pacient està embarassada i el trimestre de gestació), així com indicar si la pacient rep algun tractament relacionat amb l'anèmia, com ferro o suplementes de folat.
- Quan l'objectiu no sigui realitzar un cribratge i estudiar l'anèmia si existeix, sinó valorar el resultat d'una intervenció terapèutica (per ex., la resposta a el tractament amb ferro), és recomanable no sol·licitar un estudi d'anèmia, ja que si l'anèmia s'ha corregit, l'estudi es anul·larà automàticament. En aquest cas, es recomana sol·licitar específicament els paràmetres que resultin d'interès (per ex., "metabolisme del ferro" i "ferritina" si es vol avaluar la resposta al ferro).

En relació a l'AF, l'Organització Mundial de la Salut estableix com a punt de tall indicatiu de ferropènia una ferritina de 15 ng/ml<sup>3</sup>. No obstant això, una xifra de 30 ng/ml sembla oferir sensibilitat i especificitat superiors i és recomanada per la majoria d'autors<sup>6,13</sup>.

Al tractar-se d'un reactant de fase aguda, en casos de malalties cròniques o inflamatòries, el diagnòstic de ferropènia adquireix complexitat, sobretot si la ferritina se situa entre 30 i 100 ng/ml. Com en la inflamació el ferro queda retingut en els macròfags, l'índex de saturació de la transferrina (proteïna transportadora del ferro en la sang) i la siderèmia, poden estar igualment baixos en l'anèmia ferropènica i en l'anèmia de tipus crònic. En aquests casos, resulta d'utilitat determinar el **receptor soluble de la transferrina (sTfR)** i calcular l'índex sTfR/logFt, on Ft és la ferritina. Quan hi ha ferropènia, per augmentar la captació de ferro, augmenta el receptor de la transferrina en la membrana dels eritroblastos (i la seva fracció soluble, el sTfR). Per això, en presència d'inflamació, l'índex sTfR/logFt té una capacitat de discriminació de la ferropènia superior a la de la Ft o el sTfR per separat; indica ferropènia quan és > 2<sup>14</sup>. El receptor soluble de la transferrina no presenta aquesta utilitat quan coexisteix una talassèmia o qualsevol altra malaltia (ex. esferocitosi hereditària o anèmia hemolítica d'un altre origen) que augmenti la massa eritroblàstica.

A més, pel que fa a la microcitosi, cal tenir en compte que els hematies tenen una vida mitjana d'uns quatre mesos, i pot no aparèixer fins temps després d'instaurada la ferropènia. També pot associar-se a anèmia de tipus crònic avançada. D'altra banda, en el context de la dona embarassada, cal tenir en compte l'augment fisiològic del volum corpuscular mitjà que es produeix amb l'embaràs (de al voltant de 6 fl)<sup>5</sup>, així com el emmascarament de la microcitosi que pot ser degut a altres possibles causes





de macrocitosi concomitants (dèficit de folat o cobalamina, tabaquisme, alcoholisme, reticulocitosi...).

En la valoració de l'estudi d'anèmia, el facultatiu de Eritropatologia té en compte els aspectes comentats, i s'afegeix el sTfR quan es considera indicat.

**Taula 3.** Diagnòstic diferencial de l'anèmia microcítica

	ESTAT FERRODEFICITARI (dèficit de ferro sense anèmia)	ANEMIA FERROPÈNICA (AF)	ANEMIA INFLAMATORIA O DE TRASTORNS CRÒNICS (ATC)	AF + ATC	TALASSÈMIA MINOR (heterozigosi)
Hb	<b>Normal</b>	Anèmia	Anèmia	Anèmia	<b>Normal/anèmia</b>
VCM	Microcitosi/normocitosi	Microcitosi/normocitosi	Normocitosi/microcitosi	Microcitosi	Microcitosi <b>persistent<sup>a</sup></b>
Nombre d'hematies	Normal	↓ o normal	Normal o ↓	↓ o normal	↑ o normal
RDW*	Normal	↑ (anisocitosi, >15%)	Normal	Normal o ↑	Normal
Siderèmia IST Capacitat	Normals o como en la AF	↓ ↓ ↑	↓ Normal o ↓ ↓ <sup>b</sup>	↓ ↓ Normal o ↓	Normales
Ft sèrica	< 30 ng/mL	< 30 ng/mL	> 100 ng/mL	30-100 ng/mL	Normal
sTfR	Normal o ↑	↑	Normal	↑, però menys que en la AF simple	Pot estar elevat
sTfR/logFt	-	> 2	< 1	> 2	-
VSG, PCR	Normals	Normals	↑	↑	Normals
Estudio de hemoglobines	-	-	-	-	<b>Alterat o normal</b>
Nº de hematies	Normal	Normal/↓	Normal/↓	Normal/↓	<b>Habitualment ↑</b>

<sup>a</sup>És important revisar l'històric analític; al tractar-se d'alteracions manifestes des del naixement, la microcitosi habitualment serà persistent en casos d'hemoglobinopatia. Veure el punt 11.

<sup>b</sup>A causa de que la transferrina és un reactant de fase aguda negatiu, és a dir, disminueix amb la inflamació.

\*RDW: *Red Cell Distribution Width*, amplitud de distribució eritrocitària (representa la variabilitat en la mida dels hematies)

Davant el diagnòstic d'una anèmia ferropènica es donarà tractament amb ferro (veure apartat 8). El tractament amb ferro com a prova diagnòstica, avaluant l'augment de la xifra d'Hb a les dues setmanes, pot ser considerat en alguns casos.

## 7. Prevenció

Existeix controvèrsia sobre la necessitat d'administrar suplementes de ferro de manera universal a les dones embarassades. Les recomanacions de les principals societats científiques al respecte són contradictòries, i la evidència de qualitat insuficient<sup>16,17</sup>.

Aquesta estratègia ha demostrat augmentar la xifra d'hemoglobina i de ferritina en les gestants, però no s'ha demostrat cap milloria en paràmetres clínics rellevants, com són la disminució del part prematur o de la taxa de nadons amb baix pes al néixer<sup>18,19</sup>.



En el nostre medi la suplementació amb ferro rutinària no s'ha d'oferir a dones amb reserves normals de ferro<sup>2</sup>. De forma preventiva, per tal d'augmentar la ingesta i biodisponibilitat de ferro, podem fer les recomanacions dietètiques que s'especifiquen en el punt següent<sup>2,14</sup>. En el context d'un cribratge sistemàtic d'anèmia en cada trimestre, i de ferropènia en dones que no presenten anèmia però sí factors de risc de ferropènia (veure apartat anterior), es redueix el benefici potencial de la suplementació sistemàtica amb ferro.

## 8. Tractament

A l'Annex 1 es presenta l'algoritme diagnòstic i terapèutic.

- Cal indicar-ho tant si hi ha anèmia com si no (estat ferrodeficitari).
- Encara que s'han de proveir recomanacions dietètiques al respecte, la dieta és insuficient per corregir la ferropènia en l'embaràs, i el tractament farmacològic és necessari.
- La quantitat de ferro present en els complexos multivitamínics habitualment és insuficient per corregir la ferropènia, i a més solen contenir altres minerals que interfereixen amb la seva absorció<sup>14</sup>.

**Taula 4:** Principals aliments amb ferro

Aliment	Contingut de Fe (mg/100 g)
Cloïsses, escopinyes	24
Faves seques	8,5
Fetge	8
Pistatxos	7,3
Lenties	7,1
Cigrans, mongetes	6,7
Ostres	6,5
Botifarró	6,4
Foie-gras/patés	5,5
Musclos	4,5
Ametlles, avellanes	4,2
Espinacs	4
Sardines	3,2
Cervell	2,8
Pa integral	2,5
Nous	2,3
Ou, xocolata, embotits	2,2
Carn de boví, cacauets, dàtils	2
Pernil cuit	1,8
Carn de porc	1,5

### 8.1. Recomanacions dietètiques

El ferro es troba en els aliments (veure taula 4) de dues formes: ferro heme, contingut en els d'origen animal i de major biodisponibilitat (30%), i ferro no heme, contingut en els d'origen vegetal i de menor biodisponibilitat (10%). A més, l'absorció del ferro no heme està condicionada per:



- Factors afavoridors: carn i vitamina C
- Factors inhibidors:

\*Tanins [presentes sobretot en el te, en menor mesura en el cafè], fitats [salvat dels cereals] o proteïna de soja, que actuen com quelants,

\*Factors que disminueixen l'acidesa gàstrica, com els antiàcids.

\*El calci, i per tant els derivats lactis, inhibeixen l'absorció d'ambdós tipus de ferro<sup>9,15</sup>.

## 8.2. Ferro via oral

El tractament d'elecció de l'estat ferrodèficitari i de l'anèmia ferropènica lleu i moderada són les **sals ferroses** ( $\text{Fe}^{2+}$ ) per via oral, ja que es tracta d'una opció segura en qualsevol trimestre, barata, de fàcil accés i efectiva. Les formulacions comercialitzades es recullen a la taula 5. Es desaconsellen les sals fèrriques ( $\text{Fe}^{3+}$ ) perquè la seva absorció i biodisponibilitat és menor que la de les sals ferroses<sup>13</sup>.

Pel que fa a la dosi, la presa de ferro oral induïx un augment d'hepcidina, la principal hormona reguladora del metabolisme fèrric; aquest augment és més gran amb una dosi de 200 mg que de 100 mg, i és patent a les 24 h però no a les 48 h. Al seu torn, la hepcidina inhibeix l'absorció de ferro<sup>20</sup>. Per aquest motiu, **es desaconsella indicar dos comprimits de ferro al dia**. Estudis farmacològics recents suggereixen que dosis de 40-80 mg a dies alterns constituïrien un esquema òptim, però es requereixen estudis prospectius adequats<sup>13,21</sup>. Per això, l'esquema recomanat pels autors d'aquest protocol és d'**un comprimit al dia**.

La prescripció ha d'anar acompanyada de consells sobre l'administració del tractament:

- Prendre el ferro en dejú i separat de la ingesta de cafè, te i làctics. Els fàrmacs antiàcids i el calci també inhibeixen l'absorció de ferro.
- Acompanyar-ho d'algun aliment ric en vitamina C, com suc de taronja (afavoreix l'absorció).
- Avisar la pacient sobre la coloració fosca de la femta, per evitar que aquest efecte sigui motiu de la seva suspensió.
- El ferro disminueix l'absorció de certs medicaments i és recomanable que es prenguin el més separatament possible. Els més comuns són: levotiroxina, fluoroquinolones, metildopa, levodopa, carbidopa, penicil·lamina i bifosfonats.

**Taula 5:** Presentacions disponibles de ferro oral

Principi actiu	Nom comercial	Forma de presentació	Equivalència Fe element (mg)
<b>Compostos ferrosos (Fe II)</b>			
Sulfat ferrós	Ferogradumet©	Comprimits d'alliberació prolongada	105
	Tardyferon©	Comprimits recoberts	80
	Fer-in-sol©	Gotes	25 (per ml)
Gluconat ferrós	Ferrum Sandoz©	Comprimits efervescents	25



	Losferron®	Comprimits efervescents	80
Lactat ferrós	Cromatonbic Ferro®	Vial bevable	37,5
Ferroglicina sulfat	Ferbisol	Càpsules gastroresistents 567 mg	100
	Ferrosanol	Càpsules gastroresistents 567 mg	100
	Glutaferro gotes	Gotes 170 mg	30

#### **Compostos fèrrics (Fe III): no recomanats**

Kylor (ferrimanitol ovolactoalbúmina), Ferplex (proteinsuccinilat fèrric) i altres.

#### Efectes secundaris

Els efectes secundaris gastrointestinals es presenten fins al 50%, i condicionen a baixa tolerabilitat al tractament: sabor metàl·lic, nàusees, flatulència, restrenyiment, diarrea, epigastràlgia, vòmits.

#### **Estratègies per millorar la tolerància**

Augmentar l'interval: dies alterns.

Canviar a una formulació amb menor contingut de ferro elemental.

Prendre-ho amb menjar o amb lactis, a costa de reduir l'absorció.

Prendre-ho a la nit, de manera que certs efectes secundaris coincideixin amb el somni: una hora abans del sopar o dues hores després del sopar

Canviar a formulacions d'alliberament intestinal.

#### Resposta al ferro oral

La resposta s'ha de valorar a **les 2-3 setmanes**, sol·licitant hemograma, reticulòcits, metabolisme del ferro i ferritina (millor que sol·licitar estudi d'anèmia, que es anul·larà automàticament si l'anèmia s'ha corregit). En aquest temps, es pot esperar un augment de l'Hb de 10 g/l (1g/dl), tot i que dependrà de factors com el grau de ferropènia previ, l'absorció o les pèrdues actuals. La reticulocitosi és el primer signe de recuperació, ja present en la primera setmana. Els controls posteriors dependran del grau d'anèmia i el període de gestació<sup>13</sup>.

#### Durada del tractament

**Fins 3 mesos després de que l'Hb hagi assolit el rang normal i fins al menys 6 setmanes postpart** (es pot valorar mantenir 3 mesos postpart).

### **8.3. Ferro endovenós**

El ferro endovenós (FEV) òbvia la absorció intestinal i els efectes adversos de les formulacions orals, al temps que produeix una recuperació més ràpida. No obstant això, requereix administració hospitalària.

#### Indicacions<sup>6,7,13</sup>:

- Intolerància o mala adherència al tractament amb ferro oral.
- Anèmia ferropènica refractària al tractament oral.



- Comorbiditats que disminueixen *per se* l'absorció oral de Fe: malaltia inflamatòria intestinal (colitis ulcerosa, malaltia de Crohn, celiaquia), cirurgia bariàtrica.
- Quan l'anèmia és mixta i la ferropènia coexisteix amb anèmia de tipus crònic, per ex., en malalties inflamatòries cròniques (artritis reumatoide, lupus eritematós sistèmic...). A la inflamació, l'absorció intestinal de ferro està reduïda i el ferro oral és poc o gens efectiu.
- Com a tractament inicial en anèmies greus (Hb < 90 g/l).
- Necessitat de recuperació ràpida (per exemple: gestació avançada [> 34 setmanes] en què es necessita un tractament ràpid i eficaç perquè la dona arribi al moment del part en les millors condicions).
- Optimització de pacients que rebutgen la transfusió d'hemoderivats (testimonis de Jehovà).

#### Contraindicacions<sup>6,7,13</sup>:

- **Primer trimestre de la gestació**
- Antecedent d'anafilaxi o reaccions adverses greus associades al ferro ev.
- Infecció aguda o crònica activa.
- Malaltia hepàtica descompensada.

#### Dosi

La dosi total necessària es calcula segons la fórmula d'Ganzoni<sup>15</sup>:

$$\text{Dosi de Fe} = \text{Pes de la pacient}^a \text{ (kg)} \times (11^b - \text{Hb de la pacient [g/dl]}) \times 2,4 + 500^c$$

<sup>a</sup> Utilitzar el pes de l'inici de l'embaràs.

<sup>b</sup> És la Hb objectiu, que en l'embaràs correspon a 11 g/dl; en cas del postpart, la Hb objectiu serà de 12 g/l, com en tota dona no embarassada.

<sup>c</sup> Correspon al dipòsit corporal de ferro, que per a una persona amb un pes superior a 35 kg és de 500 mg o més.

Una aproximació pràctica més senzilla la representa el següent abordatge:

Pes corporal	35 kg a < 70 kg*		≥ 70kg*	
Hb (g/dL)	≥ 10	< 10	≥ 10	< 10
Dosi total de ferro	1000mg	1500mg	1500 mg	2000mg

\*s'ha de tenir en compte el pes de l'inici de l'embaràs

L'administració és hospitalària:

- A sala d'hospitalització si estan ingressades.
- A Hospital de Dia polivalent en pacients ambulatories (Bloc A pis 0 mòdul 4). De moment en les unitats d'Hospital de Dia no s'ha implantat la derivació electrònica ni el SAP medicació, per la qual cosa el circuit de moment serà:
  - Derivació a través de full blau de derivació.
  - Ordres mèdiques escrites al full blau d'ordres mèdiques. Si no es disposa a la sala/consultes externes, demanar-lo a l'Hospital de Dia.  
La pacient anirà a l'Hospital de Dia polivalent amb els dos documents (full de derivació i full d'ordres mèdiques) on se li programarà l'administració del FEV el més aviat possible.



Les derivacions que es facin des de l'ASSIR Guinardó seguiran el mateix circuit La pacient anirà a l'Hospital de Dia polivalent amb els dos documents (full de derivació blau i full d'ordres mèdiques).

Si considereu que, per les característiques de la pacient, l'administració del FEV no pot demorar-se, afegiu un apartat d'observacions: PROGRAMAR ABANS D'UNA SETMANA.

**Taula 6:** Formes de presentació de ferro ev disponibles (només Feriv® y Ferinject® estan disponibles al nostre centre):

Tipus de ferro IV	Ferro sacarosa (Venofer® i Feriv®)	Ferro carboximaltosa (Ferinject®)	Complex hidròxid de ferro (III) dextrà (CosmoFer®) <sup>1</sup>	Ferro (III) isomaltósido 1000 (Monoferro®) <sup>1</sup>
Dosi màxima en una única infusió	200 mg	1000 mg o 20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg
Dosis màxima a la setmana	Fins 3 dosis	1000 mg	Fins 3 dosis de 200 mg.	20 mg/kg
Temps mínim d'infusió	50 mg: 8 min 100 mg: 15 min 200 mg: 30 min	De 100 a 200 mg: - De 200 a 500 mg: 6 min De 500 a 1000 mg: 15 min	Primers 25 mg, en 15 min. Després, mínim, 30 min per 100 mL.	Dosi <1000 mg: 15 min; > 1000 mg: 30 min.

El ferro carboximaltosa serà generalment el de primera elecció perquè permet administrar una major dosi amb cada administració i en un temps molt reduït (15 min.).

#### Efectes adversos

L'elevada freqüència de reaccions greus relacionades amb el ferro dextrà d'alt pes molecular és responsable de l'estigma que avui dia recau sobre les formulacions modernes. Però el ferro dextrà ja no s'utilitza i la incidència de reaccions d'hipersensibilitat greus amb els nous compostos endovenosos és anecdòtica (<1: 200.000 dosis). Tanmateix, aquest risc justifica la seva administració hospitalària, i es recomana que el pacient romangui almenys 30 min. en el medi hospitalari després de l'administració. En menys d'un 1% dels pacients poden aparèixer reaccions més lleus relacionades amb la infusió: urticària, palpitations, pruija, "flushing", mareig, artràlgies o miàlgies<sup>15</sup>.

El ferro endovenós pot produir rarament hipofosfatèmia, particularment el ferro carboximaltosa<sup>13</sup>.

#### Resposta al ferro ev

La resposta s'ha de **valorar a les 4-6 setmanes**, sol·licitant hemograma, reticulòcits, metabolisme del ferro i ferritina (millor que sol·licitar estudi d'anèmia, que es anul·larà automàticament si l'anèmia s'ha corregit).



Quan amb el tractament amb ferro oral o endovenós no es produeixi la millora esperada, s'ha de consultar amb Hematologia per tal de valorar altres causes menys freqüents.

#### **8.4. Transfusió**

Les transfusions de sang es reserven per als casos que tenen símptomes significatius associats amb anèmia ferropènica greu (Hb < 70 g/l).

Adreçar-se al protocol d'hemorràgia massiva per al maneig específic d'aquesta situació.

#### **8.5. Maneig intra-part de la gestant anèmica**

Pacients amb Hb inferiors a 95 g/l toleren en general malament la pèrdua durant el part, per la qual cosa requereixen una especial atenció. Es recomana<sup>22</sup>:

- Canalització de via venosa perifèrica
- Deslliurament dirigit de placenta amb oxitocina
- Previsió per al tractament d'una possible hemorràgia postpart
- Realitzar hemograma postpart

#### **8.6. Diagnòstic i tractament d'altres causes de ferropènia**

Si bé durant la gestació augmenten els requeriments de ferro, al voltant del 40% de les dones presenta ferropènia a l'inici de l'embaràs (ferritina < 30 ng/ml)<sup>6</sup>. En aquestes dones, no n'hi ha prou amb diagnosticar i tractar la ferropènia durant l'embaràs, sinó que s'han de valorar les causes que van portar a ella. La hipermenorrea és la causa més freqüent d'anèmia ferropènica en dones premenopàusiques. Un cop valorada i estudiada la causa, l'abordatge terapèutic s'ha d'adequar a ella, i si la causa persisteix, el tractament s'ha de mantenir després de l'embaràs. Un cop corregida la ferropènia, mantenir tractament amb ferro oral únicament els dies de flux menstrual pot ser un abordatge suficient. Si la causa de la ferropènia prèvia no es valorada i el tractament no s'ajusta a ella, hi ha el risc de desenvolupar ferropènia en futures gestacions.

### **9. Postpart**

La definició d'anèmia en el postpart és controvertida. D'acord amb alguns autors, es proposa un punt de tall similar a el tercer trimestre, 110 g/l, durant la primera setmana postpart, i de 120 g/l en endavant<sup>23</sup>. El maneig postpart es basa en gran mesura en l'opinió d'experts i l'experiència clínica; l'evidència per guiar la detecció d'anèmia o deficiència de ferro després del part i el seu tractament és escassa.

La seva prevalença varia entre el 20-60% en diferents poblacions<sup>23,24</sup>. En el nostre medi, els factors que més s'associen a la presència d'anèmia ferropènica en el postpart són l'anèmia durant l'embaràs, el part instrumentat (fòrceps en primer lloc, seguit de vacuum) i la cessària<sup>24</sup>.

Les indicacions per a realitzar un estudi analític poden considerar-se:

- anèmia prepart
- pacients simptomàtiques
- parts "complicats": cesàries, estrips d'alt grau, pèrdua important subjectiva durant part o postpart immediat
- loquis sanguinolents persistents



En aquests casos, es recomana sol·licitar estudi bàsic d'anèmia. Si a l'alta no està el resultat, es recomana concertar una visita telefònica amb la pacient a posteriori.

Pel que fa al tractament, les indicacions de ferro oral i endovenós són similars a les utilitzades durant la gestació. Tant el ferro endovenós com l'oral són opcions segures durant la lactància materna<sup>25</sup> (Ver annex 1). Les transfusions de CH, similarmet, es reserven per a pacients amb Hb < 70 g/l o amb simptomatologia greu.

Finalment, l'anomenada "placentofàgia humana", que consisteix en la ingestió de la pròpia placenta després del part, no ha demostrat augmentar els nivells d'hemoglobina ni de ferritina postpart.<sup>26</sup>

## 10. Anèmia megaloblàstica

En embarassades, la incidència oscil·la entre 0.2-5% a les poblacions europees, més freqüentment per dèficit de folats que de vitamina B<sub>12</sub>. Aquesta prevalença depèn del estat nutricional de la embarassada així com del nivell socioeconòmic<sup>5</sup>.

És de destacar que la macrocitosi pot estar emmascarada per la deficiència de ferro concomitant. Per tant, l'absència de macrocitosi no s'ha de considerar suficient per eliminar la possibilitat d'aquestes deficiències si hi ha altres raons per sospitar-les. Si hi ha factors de risc, s'ha d'especificar a l'hora de sol·licitar l'estudi d'anèmia, o bé s'han de sol·licitar apart ("factors de maduració" al peticionari).

### 10.1. Anèmia per dèficit de folat

Donada l'associació del dèficit de folat amb defectes del tub neural, es recomana la suplementació universal de les dones embarassades amb folats des d'un mes abans de la concepció fins al final del primer trimestre de gestació. La dosi recomanada es de 0.4 mg/dia (5 mg en poblacions especials)<sup>3</sup>.

Els factors que s'associen amb majors requeriments de folats i per tant son un factor de risc per dèficit són<sup>27</sup>:

- Dietes molt restrictives (es troba gairebé en tots els aliments, i molts estan fortificats) o consum d'alcohol, que inhibeix la seva absorció.
- Malabsorció: malaltia de Crohn, colitis ulcerosa, celiaquia, bypass gàstric, etc.
- Tractament amb fàrmacs que disminueixen l'absorció o interfereixen en el seu metabolisme: antiàcids, sulfasalizina, azatioprina, colestiramina, anticonvulsius (carbamazepina, àcid valproic)
- Embarassos múltiples
- Anèmies hemolítiques hereditàries (com la esferocitosi hereditària), malalties descamatives de la pell (psoriasi), hemodiàlisi.
- Antecedents de defectes del tub neural, fill anterior amb defectes del tub neural
- 
- Hiperemesi

Pel que fa a el diagnòstic del dèficit de folat, el folat sèric valora el balanç fòlic en un moment determinat i s'utilitza com a prova de cribratge; quan està baix es determina (s'afegeix des del laboratori d'Eritropatologia) el folat eritrocitari, que és un bon indicador dels dipòsits (es necessiten uns 3 mesos de dieta inadequada per què disminueixi). El diagnòstic de dèficit de folat requereix d'un folat eritrocitari baix<sup>27</sup>.





En cas d'anèmia per dèficit de folats, la dosi terapèutica és de 1-5mg/24h via oral.

## 10.2. Anèmia per dèficit de vitamina B<sub>12</sub>

La deficiència de vitamina B<sup>12</sup> o cobalamina és una causa d'anèmia macrocítica en l'embaràs a tenir en compte en les dones amb els següents factors de risc<sup>27</sup>:

- Dieta vegetariana/vegana: la cobalamina és l'únic suplement alimentari que es recomana en tots els tipus de dieta vegetariana.
- Anèmia perniciosa: és una malaltia autoimmunitària en la qual es produeix dèficit de cobalamina a causa de la falta de factor intrínsec, que és necessari per la seva absorció. Es produeix una gastritis crònica atrofica en associació amb anticossos dirigits contra les cèl·lules parietals o el factor intrínsec. S'associa a un risc augmentat de càncer, per la qual cosa es recomana seguiment endoscòpic, i requereix de tractament parenteral de per vida.
- Cirurgia bariàtrica (gastrectomies parcials o totals), gastritis per *Helicobacter pylori*, Malaltia de Crohn, insuficiència pancreàtica... i altres formes de malabsorció.
- Fàrmacs: la metformina redueix l'absorció de cobalamina. També els antiàcids.

Pel que fa al diagnòstic del dèficit de cobalamina, la disminució dels nivells sèrics (< 150 pmol/l) no és sinònim de dèficit, i de fet s'ha associat amb l'embaràs, entre altres situacions. El diagnòstic requereix la demostració d'un increment dels seus metabòlits, l'àcid metilmalònic o la homocisteïna. La homocisteïna augmenta també quan hi ha un dèficit de folat i, de la mateixa manera, la suplementació amb folat durant l'embaràs pot ser responsable d'uns nivells normals d'homocisteïna en presència d'un dèficit de cobalamina. En aquests casos, es recorrerà a la determinació d'àcid metilmalònic, que augmenta per efecte de la vitamina B<sub>12</sub> però no del folat<sup>27</sup>. Aquestes consideracions es tenen en compte en l'estudi d'anèmia.

Pel que fa al tractament, si no hi ha un problema d'absorció, el tractament pot ser oral (ex. vegetarians). Quan la causa no quedi clara, es recomana consultar amb Hematologia Clínica, o si es deu a anèmia perniciosa. Quan la causa sigui persistent (ex. cirurgia bariàtrica o anèmia perniciosa) és important que el tractament sigui de per vida. La formulació més utilitzada és Optovite®, que és segura tan a l'embaràs com a la lactància.

## 11. Hemoglobinopaties i embaràs

### 11.1. Justificació

Les hemoglobinopaties estan incloses en el cribratge neonatal en totes les comunitats d'Espanya. No obstant això, un consell genètic adequat als individus portadors, o bé la detecció de l'estat de portador en els progenitors un cop produït l'embaràs, pot evitar el naixement d'individus malalts. A més, les hemoglobinopaties poden relacionar-se amb anèmia en l'embaràs, encara que no sempre produeixen anèmia. És per aquests dos motius que s'han inclòs en aquest protocol.

### 11.2. Bases moleculars

Conèixer-les és fonamental per realitzar un correcte consell genètic i prenatal.

- L'hemoglobina (Hb) de l'adult (Hb A) és un tetràmer constituït per dues cadenes de globina alfa ( $\alpha$ ) i dues cadenes de globina beta ( $\beta$ ):  $\alpha_2\beta_2$ . En l'adult hi ha també Hb



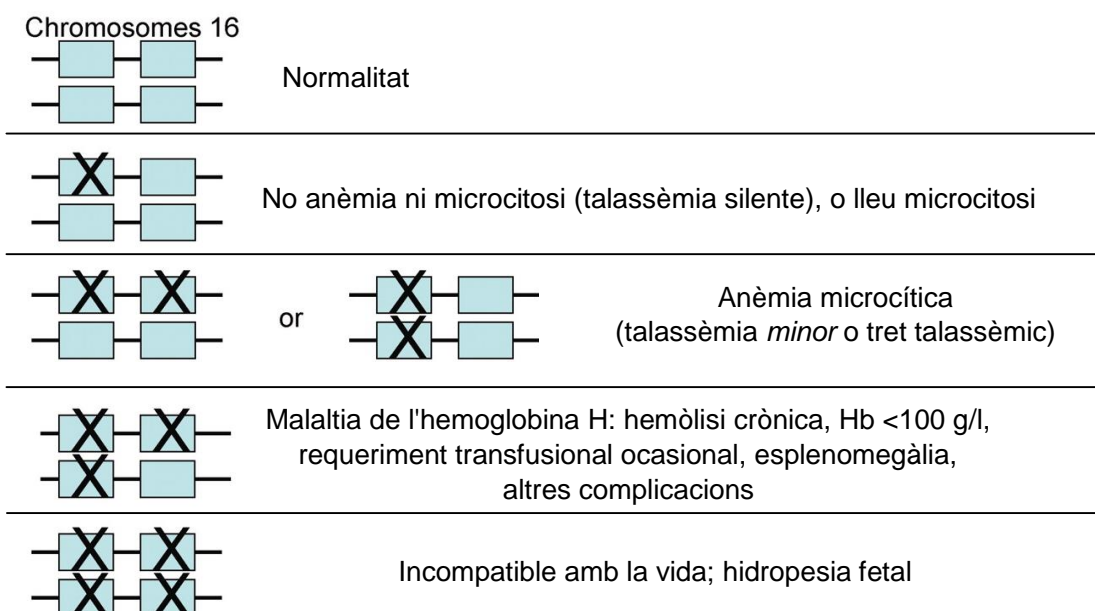
A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), que representa menys del 3,5% de la Hb total, i l'Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) pot representar menys de l'1%.

- Les hemoglobinopaties es divideixen en 28:
  - Talassèmies: hi ha una disminució o absència en la síntesi d'algunes de les cadenes de globina (alteració quantitativa). Ex.: a les  $\beta$ -talassèmies s'afecta la síntesi de cadenes  $\beta$ ; en les  $\alpha$ -talassèmies, la de cadenes  $\alpha$ . Afecten sobretot a la població originària de la conca de la Mediterrània, Orient Pròxim, el sud d'Àsia incloent Índia i Indonèsia, i Àfrica tropical i subtropical.
  - Hemoglobinopaties estructurals: es deuen a un canvi d'aminoàcid (alteració qualitativa). Ex.: hemoglobinopaties S i hemoglobinopatia C, que es deuen a mutacions en la cadena  $\beta$  i que afecten sobretot a persones de l'Àfrica tropical i subtropical, el Carib i l'Orient Mitjà. Algunes hemoglobinopaties estructurals produeixen també un defecte qualitatiu.

### $\alpha$ -talassèmies

Existeixen 2 gens  $\alpha$  en cada al·lel; per tant, 4 en total (figura 2). Les  $\alpha$ -talassèmies habitualment es deuen a delecions. La pèrdua de 1 dels gens pot no produir ni anèmia ni microcitosi (talassèmia silente), la pèrdua de 2 produeix anèmia microcítica (talassèmia minor o tret talassèmic), la pèrdua de 3 produeix una malaltia clínicament significativa (malaltia de l'hemoglobina H), i la pèrdua de 4 produeix hidropesia fetal i és incompatible amb la vida. L'alteració molecular més freqüent en el nostre medi és una delecio de 3,7 kb que elimina 1 gen funcional.

**Figura 2:** bases moleculars de la  $\alpha$ -talassèmia i presentació.



### $\beta$ -talassèmies

Existeix 1 gen  $\beta$  en cada al·lel, per tant, la meitat que de gens  $\alpha$ . Les  $\beta$ -talassèmies es deuen més freqüentment a mutacions puntuals. A les  $\beta$ -talassèmies, aquestes



mutacions redueixen ( $\beta^+$ -talassèmies) o aboleixen ( $\beta^0$ -talassèmies) la síntesi de globina  $\beta$  a partir del gen afecte. A causa de que hi ha només 2 còpies de gen, l'afectació d'1 dóna lloc a anèmia microcítica (talassèmia minor o tret talassèmic) i l'afectació de les 2 produeix malaltia clínicament significativa: talassèmia intermèdia o bé talassèmia *major* (taula 7). Els pacients amb talassèmia intermèdia presenten anèmia crònica que requereix transfusió ocasionalment (situació semblant a la malaltia de la Hb H), mentre que els pacients amb talassèmia *major* depenen de la transfusió i està indicat el trasplantament de progenitors hematopoètics.

**Taula 7:** bases moleculars de la  $\beta$ -talassèmia i presentació

Genotip	Presentació
$\beta/\beta$	Normal
$\beta^0/\beta$ $\beta^+/\beta$	Talassèmia <i>minor</i> o tret talassèmic
$\beta^+/\beta^+$ $\beta^0/\beta^+$	Talassèmia intermèdia o no transfusió-dependent: hemòlisi crònica, Hb <100 g/l, requeriment transfusional ocasional, esplenomegàlia, altres complicacions
$\beta^0/\beta^+$ $\beta^0/\beta^0$	Talassèmia <i>major</i> o transfusió-dependent

Nota: el genotip  $\beta^0/\beta^+$  pot produir una talassèmia intermèdia o una talassèmia *major* segons la quantitat de globina beta que produeixi l'al·lel  $\beta^+$ , que dependrà del tipus de mutació.

### Hemoglobinopatia S

Es deu a un canvi d'aminoàcid en la globina  $\beta$ . És, per tant, una hemoglobinopatia estructural, la més freqüent. Quan en un al·lel existeix la mutació S i l'altre al·lel també està mutat, es presenta la malaltia falciforme o drepanocitosi. La mutació de l'altre al·lel pot ser (taula 8) la mateixa (homozigots), una altra hemoglobinopatia estructural (ex. Hb C) o bé una mutació que disminueix o aboleix la síntesi de globina  $\beta$  ( $\beta$ -talassèmia).

No s'ha de confondre el tret falciforme, on un únic al·lel està alterat, amb la malaltia falciforme.

**Taula 8:** Principals genotips relacionats amb la hemoglobinopatia S i presentació.

Genotip	Presentació
$\beta^S/\beta$	Tret falciforme: no produeix anèmia ni microcitosi. No necessita seguiment.
$\beta^S/\beta^S$ (homocigosi) $\beta^S/\beta^0$	Constitueixen les formes més greus, indicat el trasplantament de progenitors hematopoètics.
$\beta^S/\beta^+$	Gravetat variable segons la mutació que produeix la $\beta^+$ -talassèmia. Pot no existir anèmia.
$\beta^S/\beta^C$ (hemoglobinopatia SC)	Existeix microcitosi, ja que la Hb C la produeix; generalment anèmia lleu, però associa mal orgànic, amb algunes complicacions característiques.

Nota: les àrees ombrejades corresponen a malaltia falciforme

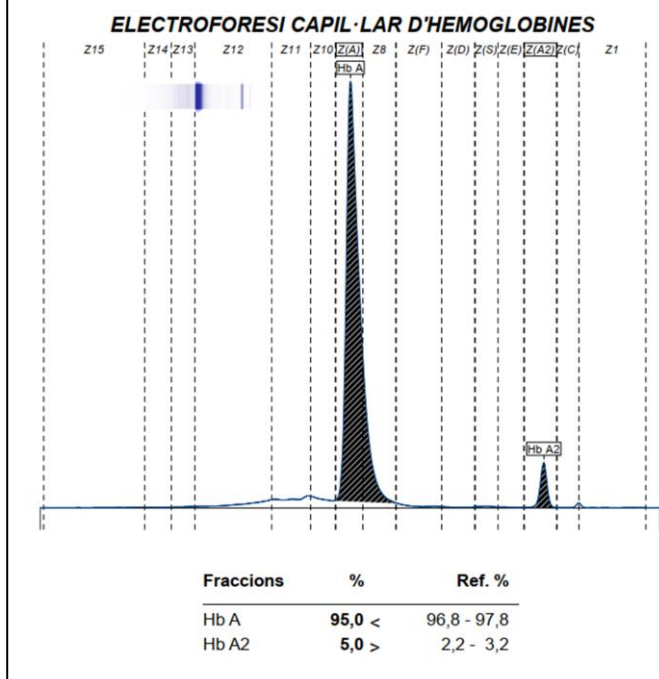


### 11.3. Diagnòstic

- Una hemoglobinopatia pot ser present en absència de microcitosi o anèmia (ex.: el tret falciforme o la talassèmia silent).
- En les talassèmies minor, a diferència de la ferropènia, el nombre d'hematies sol estar elevat.
- El diagnòstic d'hemoglobinopaties s'inicia amb un hemograma, un estudi del metabolisme fèrric, i un hemoglobinograma. En el nostre mitjà, aquestes proves poden ser sol·licitades en Atenció Primària. El hemoglobinograma mostra els diferents tipus de Hb que en situació normal es troben en l'adult (Hb A, Hb A<sub>2</sub>, i Hb F) i la seva proporció, així com la presència d'hemoglobines anòmales (Hb S, Hb C...).
- $\alpha$ -talassèmia minor: Un hemoglobinograma normal en presència de microcitosi no ferropènica ("microcitosi atípica") suggereix una  $\alpha$ -talassèmia i s'ha de sol·licitar estudi molecular per a confirmar-ho. Aquest estudi en el nostre peticionari consta com a "Alfa-talassèmia". L'estudi molecular permet conèixer el nombre de gens delecionats, i realitzar consell genètic en funció d'això. S'ha de valorar realitzar estudi en familiars en risc.

- $\beta$ -talassèmia minor: Un augment de l'Hb A<sub>2</sub> (+/- augment de l'Hb F fins al 5%) en el hemoglobinograma en presència de microcitosi no ferropènica és compatible amb una  $\beta$ -talassèmia minor (figura 3). En aquest cas, el hemoglobinograma s'informa com a "Compatible amb beta-talassèmia heterozigota". S'ha de realitzar consell genètic i valorar estudi en familiars en risc. No es requereix estudi molecular, amb l'excepció que la parella també estigui afectada per una hemoglobinopatia  $\beta$  i existeixin desitjos reproductius o bé s'hagi produït ja l'embaràs i es plantegi la seva interrupció. En aquestes dues situacions s'ha de consultar amb Hematologia.

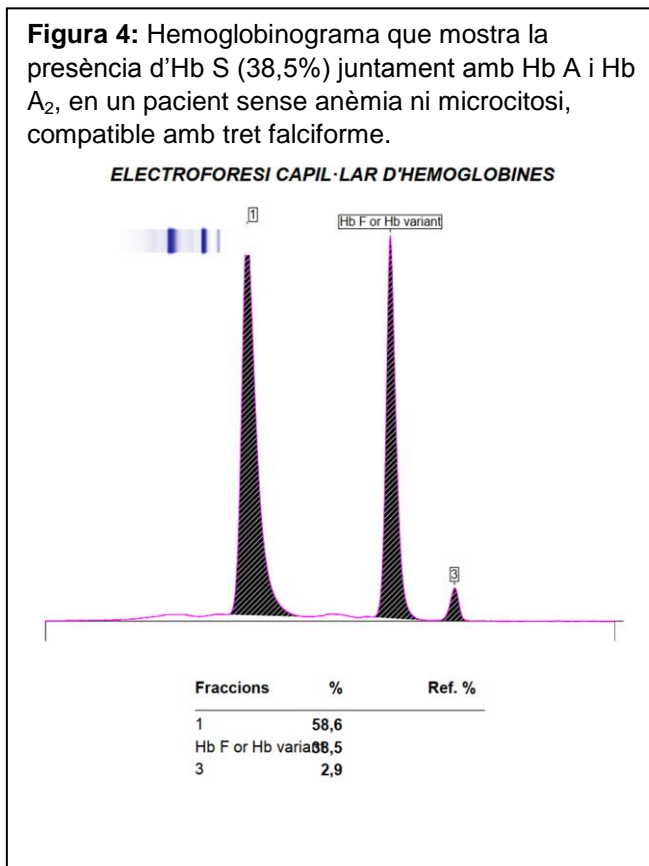
**Figura 3:** hemoglobinograma que mostra una Hb A<sub>2</sub> del 5% (<3,5%) en un pacient amb anèmia microcítica no ferropènica, situació compatible amb una  $\beta$ -talassèmia *minor*.





- Hemoglobinopatia S i altres hemoglobinopaties estructurals: El hemoglobinograma és suficient per a identificar l'Hb S i altres variants estructurals com la Hb C, i si s'informa com a "Compatible amb Hb S/Hb C heterozigota" no es requereixen més estudis (figura 4). S'ha de realitzar consell genètic i valorar l'estudi en familiars en risc. Altres vegades, el hemoglobinograma no servirà per a identificar l'Hb

**Figura 4:** Hemoglobinograma que mostra la presència d'Hb S (38,5%) juntament amb Hb A i Hb A<sub>2</sub>, en un pacient sense anèmia ni microcitosi, compatible amb tret falciforme.



#### 11.4. Estudi antenatal d'hemoglobinopaties

- Quan estigui indicat, s'ha de realitzar amb rapidesa, a causa de les implicacions en relació a l'embaràs en curs. Les visites per a consultar els resultats han de programar-se en un temps adequat. En el nostre centre, el resultat de l'hemoglobinograma s'obté en un termini inferior a la setmana.

- S'ha de comptar amb el consentiment explícit dels progenitors que s'estudien.

- Si prèviament a l'embaràs la pacient està diagnosticada d' $\alpha$  o  $\beta$ -talassèmia minor: procedir a estudiar al pare mitjançant hemograma, metabolisme fèrric (i ferritina) i

hemoglobinograma [en el nostre peticionari: "Estudi d'hemoglobinopatia (hemoglobinograma)"]. *Nota: Idealment, s'hauria de realitzar prèviament a la concepció.*

- Si prèviament a l'embaràs la pacient està diagnosticada de tret falciforme: procedir a estudiar al pare mitjançant hemograma, metabolisme fèrric (i ferritina) i hemoglobinograma. *Nota: Idealment, s'hauria de realitzar prèviament a la concepció.*
- Juntament amb l'hemograma del primer trimestre, sol·licitar hemoglobinograma si (*nota: idealment, s'hauria de realitzar prèviament a la concepció*):
  - Antecedent d'hemoglobinopatia no filiada en la pacient: que no estigui filiada implica desconèixer si es tracta d'una hemoglobinopatia  $\alpha$  o  $\beta$ . També en els casos en els que existeixin dubtes sobre el diagnòstic (ex.: diagnòstic en països en desenvolupament, "crec que..."). Recordar que el diagnòstic de "talassèmia minor" sense més té poc valor de cara a l'abordatge prenatal.
  - Antecedent familiar d'hemoglobinopatia si es desconeix la presència en la pacient.



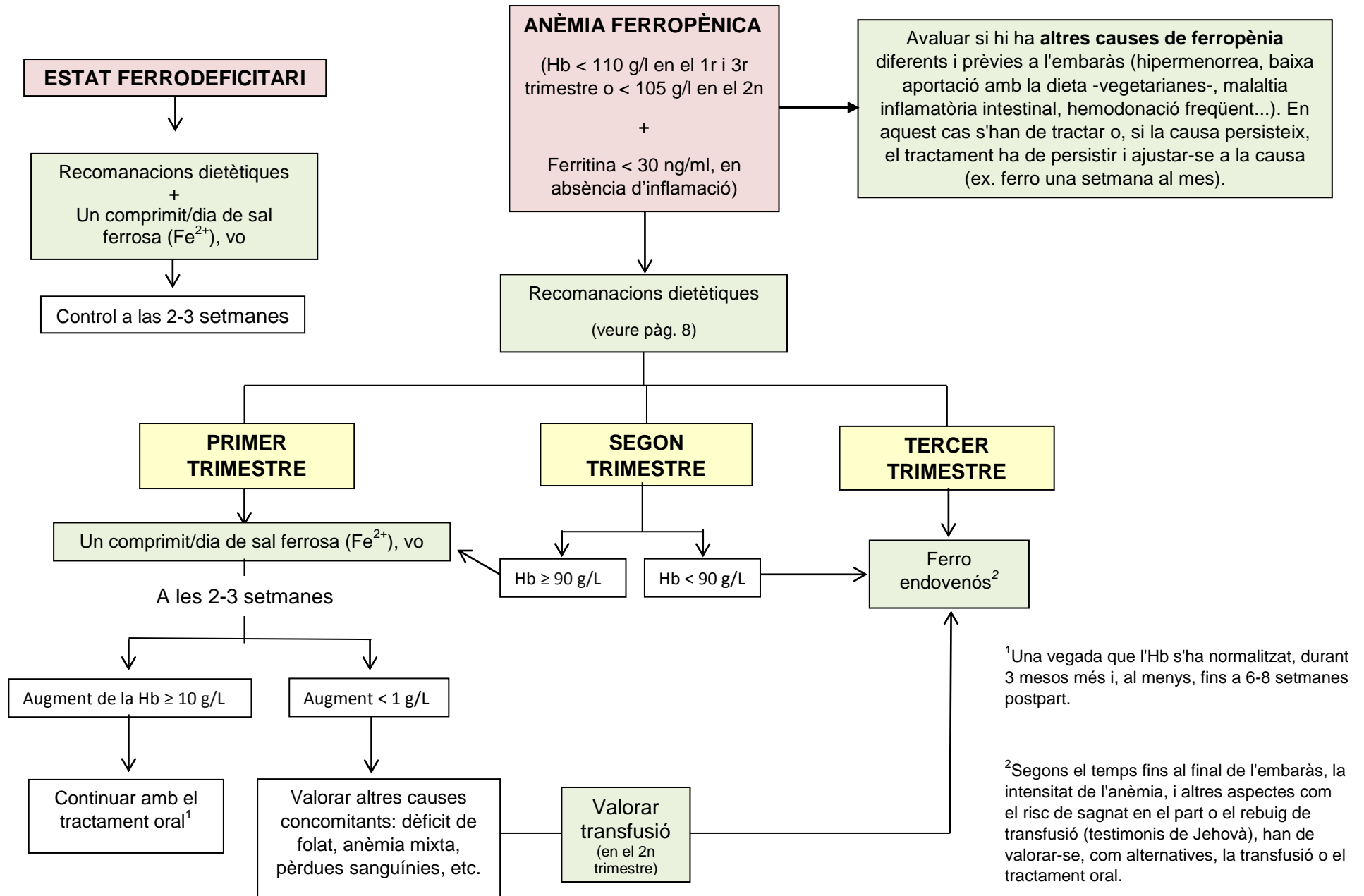
- Antecedent de microcitosi no ferropènica: per això, es recomana revisar analítiques prèvies.
- Antecedent d'hemoglobinopatia en el progenitor patern (o en els familiars d'aquest si es desconeix la presència en ell; o antecedent de microcitosi no ferropènica). En el cas de que l'hemoglobinopatia no estigui degudament diagnosticada en el progenitor patern, estudiar-lo mitjançant hemograma, metabolisme fèrric (i ferritina) i hemoglobinograma.
- Quan els dos progenitors resultin afectes per una hemoglobinopatia, consultar amb els facultatius especialistes en Eritropatologia. Consultar també davant qualsevol dubte.

Nota: les recomanacions d'aquest protocol quant a la sol·licitud d'estudi d'anèmia, i tal com aquest estudi està concebut en el nostre centre, ja suposen en la pràctica realitzar un cribratge antenatal de talassèmia, freqüent en la població originària de la conca mediterrània. No obstant això, en alguns països no endèmics, com Regne Unit<sup>29</sup>, el Canadà o en alguns estats dels EUA, es realitza a més cribratge d'hemoglobinopatia S i altres hemoglobinopaties estructurals, mitjançant hemoglobinograma, en dones embarassades d'origen ètnic de risc<sup>30</sup>. Així ho recomana també el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG).



## Diagnòstic: proves recomanades en diferents moments de l'embaràs.

	PRIMER trimestre	SEGON trimestre	TERCER trimestre	POSTPART
HEMOGRAMA	TOTES	TOTES	TOTES	-
Hemograma + ESTUDI BÀSIC D'ANÈMIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si anèmia prèvia a l'embaràs.</li> <li>- Si clínica suggestiva d'anèmia o ferropènia.</li> <li>- Si anèmia (Hb &lt;110 g/l) al hemograma del primer trimestre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si clínica suggestiva d'anèmia o ferropènia.</li> <li>- Si anèmia (Hb &lt;105 g/l) al hemograma del segon trimestre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si clínica suggestiva d'anèmia o ferropènia.</li> <li>- Si anèmia (Hb &lt;110 g/l) al hemograma del tercer trimestre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si clínica suggestiva d'anèmia o ferropènia.</li> <li>- Si anèmia prèvia al part.</li> <li>- Parts "complicats" (cesàries, estrips d'alt grau, pèrdua important subjectiva durant part o postpart immediat)</li> <li>- loquis sanguinolents persistents</li> </ul>
Hemograma + METABOLISME DEL FERRO i FERRITINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si no anèmia prèvia a l'embaràs però factors de risc de ferropènia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estat ferodeficitari (EF) previ a l'embaràs</li> <li>- Antecedent d'hipermenorrea</li> <li>- Dietes no adequades</li> <li>- Altres causes de ferropènia: síndromes de malabsorció, hemodonació freqüent, cirurgia bariàtrica, esportistes professionals...</li> <li>- Gestacions múltiples</li> <li>- Multiparitat (≥3)</li> <li>- Període entre gestacions &lt;1any</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si AF o EF prèviament en l'embaràs i ha rebut tractament amb ferro.</li> <li>- Si en el primer trimestre la ferritina era &lt;70 ng/ml en absència d'AF o EF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si AF o EF prèviament en l'embaràs i ha rebut tractament amb ferro.</li> <li>- Al final de l'embaràs, si es preveu un part "complicat".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si AF o EF prèviament en l'embaràs i ha rebut tractament amb ferro.</li> </ul>
Hemograma + METABOLISME DEL FERRO i FERRITINA + HEMOGLOBINOGRAMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedent d'hemoglobinopatia no degudament diagnosticada en la pacient (inclou microcitosi no ferropènica) o en la seva família. En aquest cas, sol·licitar lo mateix al progenitor patem.</li> <li>- Progenitor patem amb hemoglobinopatia (inclou microcitosi no ferropènica) o en la seva família</li> </ul>			







## Bibliografia

- 1- WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
- 2- Protocol de Seguiment de l'embaràs 2018. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut.
- 3- WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2). ([http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf), consultat el 10 d'agost de 2020).
- 4- Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):33-39.
- 5- Chanarin I, McFadyen IR, Kyle R. The physiological macrocytosis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(7):504-8.
- 6- Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Expert Rev Obstet gynecol.* 2013;8:587.
- 7- Acheve M et al. How to treat anèmia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. *Blood,* 2017;129:940.
- 8- Payán Pernía S, Remacha Sevilla AF. Hot Topics. Anemia ferropènica (Volumen 1). Barcelona: Euromedice Ediciones Mèdicas; 2018.
- 9- K. Tunkyi & J. Moodley. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2018).
- 10- Drukker L et al. Iron deficiency anaemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for caesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion,* 2015;55:2799.
- 11- Daru J et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548.
- 12- Guideline: Iron supplementa on in postpartum women. Geneva: World Health Organization; 2016.
- 13- Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy [published correction appears in *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(4):559]. *Br J Haematol.* 2012;156(5):588-600.
- 14- Auerbach M, Abernathy J, Juul S, Short V, Derman R. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women [published online ahead of print, 2019 Jun 3]. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-4.
- 15- Payán S, Remacha AF. Ferropenia y anemia ferropènica. En: Sanz MA, Carreras E. *Manual Pràctico de Hematología Clínica.* 6ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2019. p. 9-16. Disponible en forma d'aplicació mòbil, de descàrrega gratuïta: "Manual Pràctico de Hematología Clínica".
- 16- Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. Center for Disease Control, 1998.
- 17- Auerbach M et al. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91:31.



- 18- Cantor AG et al. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:566–76.
- 19- Peña-Rosas JP et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
- 20- Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020;105(5):1232-9.
- 21- Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? [published online ahead of print, 2020 Jul 7]. *Mol Aspects Med.* 2020;100865.
- 22- Royal College of Gynaecology and Obstetrics. Green ten top guide-lines NO 47. 2008.
- 23- Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol.* 2011;90(11):1247-53.
- 24- Urquiza i Brichs et al. Anaemia in pregnancy and in the immediate postpartum period. Prevalence and risk factors in pregnancy and childbirth. *Med Clin (Barc).* 2016 May 20;146(10):429-35.
- 25- Holm C. Intravenous iron treatment in the puerperium *Dan Med J* 2018;65(4):B5471.
- 26- Gryder LK et al. Effects of Human Maternal Placentophagy on Maternal Postpartum Iron Status: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Journal of Midwifery & Women's Health.* 2017;62(1).
- 27- Payán S, Remacha J, Remacha A. Anemias megaloblásticas adquiridas. En: Arrizabalaga B, González FA, Remacha A (coord). *Eritropatología.* Barcelona: Ambos Marketing Services; 2017. p.177-200.
- 28- Ropero P, Cela E, González AF. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Arrizabalaga B, González FA, Remacha A (coord). *Eritropatología.* Barcelona: Ambos Marketing Services; 2017. p.309-56.
- 29- Weil LG, Charlton MR, Coppinger C, Daniel Y, Streetly A. Sickle cell disease and thalassaemia antenatal screening programme in England over 10 years: a review from 2007/2008 to 2016/2017. *J Clin Pathol.* 2020;73(4):183-90.
- 30- Goonasekera HW, Paththinige CS, Dissanayake VHW. Population Screening for Hemoglobinopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2018;19:355-80.
- 31- Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e41-e55.