

11217

134  
2ej

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

## "FERRITINA COMO PARAMETRO DE LA RESERVA DE HIERRO EN EL EMBARAZO NORMAL Y SU REPERCUSION EN EL CRECIMIENTO FETAL"

*[Signature]*  
**DR. SAMUEL KARCHMER K.**  
DIRECTOR GENERAL  
FECUNDA TITULAR

*[Signature]*  
**DR. JESUS ENRIQUE SEGURA**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y  
EDUCACION PROFESIONAL

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN:

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A :**

**DR. JORGE MARTIN RUIZ CALDERON**

**TUTOR: DR. HECTOR F. IZQUIERDO PELLON**



INPer

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**I N D I C E**

	Página
I. INTRODUCCION . . . . .	1
II. MARCO REFERENCIAL . . . . .	4
2.1 ANTECEDENTE HISTORICO . . . . .	4
2.2 ANEMIA Y EMBARAZO . . . . .	6
2.3 EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y EMBARAZO . . . . .	18
2.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIERRO . . . . .	19
2.5 PREVENCION Y TRATAMIENTO . . . . .	21
III. MATERIAL Y METODOS . . . . .	23
IV. ANALISIS ESTADISTICO . . . . .	28
V. RESULTADOS . . . . .	29
VI. DISCUSION . . . . .	33
VII. CONCLUSIONES . . . . .	35
VIII. SUGERENCIAS . . . . .	37
IX. CUADROS Y GRAFICAS . . . . .	38
X. BIBLIOGRAFIA . . . . .	53

FERRITINA COMO PARAMETRO DE LA RESERVA DE HIERRO EN EL EMBARAZO  
NORMAL Y SU REPERCUSION EN EL CRECIMIENTO FETAL.

Tesis que para obtener el título de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, presenta: DR. JORGE M. RUIZ CALDERON.

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en el embarazo. Se han reportado resultados contradictorios con respecto a los valores de Hb hallados en los productos nacidos de madres con anemia ferroporiva, así como también existen reportes en la literatura de la asociación de anemia materna y repercusión fetal como, prematuridad RCIU, muerte fetal, etc.

La más importante relevancia en la determinación de los niveles séricos de ferritina, tanto desde el punto de vista clínico como nutricional, es que una ferritina sérica baja, en una paciente con Hb baja, es un diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro. Se considera una ferritina baja en las madres cuando se encuentra por debajo de 12 ng/ml, en cambio los recién nacidos de nuestra muestra obtenida del cordón umbilical, fue en promedio de 157.7 con un rango de 23.9 a 319.9 ng/ml.

La finalidad de este estudio, es conocer el grado de deficiencia de hierro a través de la medición de ferritina sérica en un grupo de mujeres elegidas al azar, con embarazos normales y sin patología agregada atendidas en el INPer y relacionar esto con las condiciones hematológicas y antropométricas del recién nacido.

MATERIAL Y METODOS: Se valoraron prospectivamente a 41 muestras de madres y 41 muestras de sus productos, se obtuvo muestra de sangre materna antes del alumbramiento así como también del cordón umbilical para la realización de Hb y determinación de ferritina mediante inmunoensayo enzimático. A todos los recién nacidos se les realizó una valoración neurológica y antropométrica por parte de un médico neonatólogo en alojamiento conjunto.

En ambos se midió Hb, Hto, VCM, HCM, Ferritina sérica.

RESULTADOS: La edad de las mujeres fluctuó entre 15-37 años con promedio de 24.4 años. tuvieron Hb promedio de 11.8 gr/dl. La ferritina promedio en ellas fue de 19.7 ng/ml, el peso promedio de los neonatos fue de 3,100 gr, en ellos la Hb promedio fue de 15.8 gr/dl, Htco de 49.25%. Todos con Apgar mayor de 8 al minuto, Capurro promedio 39.2, al-

igual que valoración neurológica, el promedio de ferritina fue de 157.7 ng/ml. El 59% de las mujeres estudiadas tuvieron ferritina sérica menor de 12 ng/ml y el 41% se encontraron por arriba de esta cifra. El 32% de las mujeres fue anémica con una Hb menor de 11 gr/dl, el 68% presentaron Hb normales.

Se relacionaron variables como: peso, talla, capurro, etc. con respecto a la ferritina materna y sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la ferritina de cordón umbilical, la cual fue más baja en los hijos de madre con ferritina menor de 12 ng/ml. También encontramos relación en la disminución de ferritina materna con mayor paridad.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de deficiencia de hierro en embarazadas es mayor que la incidencia de anemia. Esto se explica por el hecho, de que la Hb en un estado de depletación de la reserva de hierro es el último parámetro en alterarse, demostrando la anemia específica. La concentración de ferritina materna, está influenciada por la paridad y nivel socioeconómico, pero no parece controlar directamente el nivel de ferritina fetal, y no encontramos relación o repercusión con el desarrollo fetal.

## INTRODUCCION

La anemia en el embarazo es una complicación médica frecuente, que ocurre como consecuencia, o puede desarrollarse al mismo tiempo que la gestación.

En México se han señalado cifras de anemia por deficiencia de hierro del 7 al 21.3% (1). Lactantes, preescolares y mujeres en etapa reproductiva son los grupos etáreos más afectados por este padecimiento.

Los efectos de la disminución de la disponibilidad del hierro sobre los niveles de la hemoglobina y su efecto en los índices eritrocitarios se conoce desde hace mucho tiempo; sin embargo, hasta ahora se reconoce la relación que existe entre la deficiencia de hierro con o sin anemia y la inmunocompetencia (2); la capacidad para el trabajo físico (3), la capacidad de atención, el desempeño de las pruebas de inteligencia y el aprovechamiento escolar.

La anemia que es común en el embarazo, depende en gran parte del nivel socioeconómico de la población estudiada. En la embarazada, la anemia inicia generalmente durante la gestación o en el puerperio. Es difícil obtener datos reales sobre el impacto que ejerce la anemia en el binomio madre-feto como variable independiente, ya que a menudo, la madre portadora de anemia severa

tiene otros factores agregados como deficiente control prenatal, desnutrición, pérdidas sanguíneas o patología agregada, que junto con la anemia, empeoran el pronóstico perinatal (4).

Es conocido que la mujer embarazada necesita hierro para reemplazar los altos requerimientos durante el embarazo y puerperio.

El incremento en la frecuencia del control prenatal y un amplio uso profiláctico de hierro durante el embarazo, ha disminuido la deficiencia severa de éste elemento y en la actualidad no presenta un problema grave en la mayoría de las embarazadas (5).

Sin embargo, a pesar del claro entendimiento de la patogénesis de la anemia, los medios existentes para identificar al grupo de pacientes con riesgo y las técnicas de laboratorio que miden el hierro en el organismo humano, aún no existe un acuerdo generalizado para el uso profiláctico y rutinario de hierro, o si deben seleccionarse a las pacientes para este tratamiento.

La finalidad de este estudio, es conocer el grado de deficiencia de hierro a través de la medición de ferritina sérica en un grupo de mujeres elegidas al azar, con embarazos normales y sin patología agregada, atendidas en el Instituto Nacional de

Perinatología y relacionarlo con las condiciones, hematológicas y antropométricas del recién nacido.

## 2.1 ANTECEDENTES HISTORICOS:

El descubrimiento de la hemoglobina la la mitad del Siglo XIX, fue un paso trascendental para el desarrollo de la hematología moderna.

Gowers en 1879 describió un aparato para la estimación de la concentración de hemoglobina, el cual fue el primer hemoglobiómetro que se registra en la historia (6).

Rüfmer en 1894, demostró que un gramo de hemoglobina transporta 1.34 ml de oxígeno.

Haldane y Smith en 1900, encontraron que el promedio en la capacidad de transporte de oxígeno es de 165 ml/l de sangre en mujeres y de 185 ml/l en hombres (6).

Los conceptos de normalidad en cuanto a hemoglobina, permanecieron sin respuesta durante 30 años, hasta que en 1931 Preece-Jones, examinaron a 100 hombres sanos y a 100 mujeres sanas y encontraron que el promedio de la concentración de hemoglobina fue de 136 gr/l para las mujeres, utilizando un método de comparación de tintes visuales.

La introducción del hemoglobínómetro por colorimetría foto-eléctrica al inicio de los años 50's fue seguido por el descubrimiento de los controles comerciales para cuantificar hemoglobina hasta llegar a los instrumentos electrónicos hematológicos multiparamétricos en los años 70's.

La anemia ha sido desde la antigüedad conocida como una entidad clínica. El nombre de clorosis se utilizó para las mujeres con un tinte amarillo verdoso de la piel (cloros, del Griego que significa verde).

En 1830, se reconoció a la clorosis como una enfermedad de la sangre, asociada a la deficiencia de hierro. La clorosis fue frecuente hasta principios de este siglo y hasta la actualidad se reconoce como anemia severa.

La deficiencia de hierro con o sin anemia, ha sido campo intensivo de estudio en diferentes áreas como Bioquímica, Fisiología, Nutrición y Epidemiología (30).

La prevención, identificación y terapia de la anemia por deficiencia de hierro, es todavía un problema de salud pública importante en muchos países, sobre todo en los de nivel socio-económico y cultural más bajo.

La fatiga es el síntoma más común atribuido a la anemia por

deficiencia de hierro. Existen otros efectos relacionados a la disminución de este elemento, que se manifiestan a nivel intestinal, inmunológico, crecimiento y desarrollo, etc.

## 2.2 ANEMIA Y EMBARAZO:

En la mujer con sus reservas de hierro completas, la anemia no es característica al inicio del embarazo; la concentración de hemoglobina permanece estable hasta aproximadamente las 16 semanas de gestación (SDG), para posteriormente iniciar un descenso, el cual alcanza su máximo durante el segundo trimestre (7).

La reducción de hemoglobina en el tercer trimestre, no se observa normalmente, excepto en aquéllos casos que desarrollan deficiencia de hierro.

Las pacientes que recibieron suplemento de hierro durante el embarazo, presentan un incremento en la concentración de hemoglobina en la última etapa de la gestación.

La anemia que se produce, generalmente es leve, pero en un 10% de mujeres, la hemoglobina desciende a 10-11 gr/dl en ausencia de una causa aparente; ésto puede reflejar una deficiencia de hierro previa no identificada.

Los cambios en la concentración de hemoglobina en la primera mitad del embarazo, son el resultado de cambios en la circulación de eritrocitos y del volumen plasmático.

Durante el embarazo, existe un incremento en el tamaño del eritrocito, independientemente de los folatos (8), pero esto puede estar enmascarado por un efecto de la deficiencia de hierro o talasemia menor.

En el período de gestación se observa hiperplasia de la médula ósea, la cual se caracteriza por incremento de reticulocitos y ésta puede persistir hasta seis meses después en el período postnatal, particularmente en las pacientes que recibieron hierro oral, sin exceder del 3.5%

La anemia es la reducción patológica del nivel de hemoglobina. Por definición existe una caída de 1 a 2 gr/dl de hemoglobina durante el embarazo "anemia del embarazo", que se debe a hemodilución por aumento de volumen circulante. Las verdaderas anemias del embarazo incluyen a las que cursan con reducción en la producción celular, deficiencia de nutrientes o incremento en la destrucción celular.

En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS), aceptó como límite inferior permitido de hemoglobina en el embarazo,

11 gr/dl, sin embargo, muchos obstétricos sugieren un límite inferior de 10.4 gr/dl al hacer cálculos de la dilución normal que sufre la mujer embarazada (9).

El incremento de volumen plasmático se inicia entre las 6 y 10 SDG, alcanzando su máximo a las 32 semanas, esto se ve influenciado por el estado de reposo o ejercicio, embarazo múltiple, absorción de agua, sodio, etc. En promedio, existe un incremento del 40% de volumen más que en la mujer no grávida (de 1,165 a 1,500 ml aproximadamente); ésta hipervolemia asegura un mejor flujo sanguíneo renal, del miometrio y de la piel y constituye una reserva contra la hemorragia durante el parto, además optimiza el transporte de oxígeno y disminuye la viscosidad de la sangre (7).

TABLA No. 1

VOLUMEN PLASMATICO, MASA ERITROIDE, VOLUMEN  
SANGUINEO TOTAL Y HEMATOCRITO EN EL EMBARAZO

	NO EMBARAZADA	SEMANAS DE EMBARAZO		
		20	30	40
VOLUMEN PLASMATICO (ML)	2,600	3,150	3,750	3,850
MASA ERITROIDE (ML)	1,400	1,450	1,550	1,650
VOLUMEN SANGUINEO TOTAL (ML)	4,000	4,600	5,300	5,500
HEMATOCRITO (%)	39.8%	36.4%	33.0%	34.0%

El hierro se utiliza en el transporte de oxígeno y la mayoría se encuentra en la fracción Heme del eritrocito, pequeñas cantidades se localizan en el sistema de citocromo, mioglobina y algunas enzimas oxidativas. Por su importancia, el hierro es conservado y reciclado después de la destrucción del eritrocito en el bazo (10).

El hierro se absorbe en las vellosidades del intestino delgado, posteriormente, se une a la transferrina para ser transportado al hígado, bazo y médula ósea, en donde se utiliza para la síntesis de hemoglobina o almacenarse como ferritina o hemosiderina.

El hierro corporal total en un adulto, es de 4 gr. Tres cuartas partes son incorporadas a la hemoglobina circulante. Los requerimientos diarios de un adulto sano, es de 1 mg. La reserva promedio de hierro en la mujer en edad reproductiva, es de 300 mg, ésta puede disminuir dependiendo de los hábitos dietéticos, pérdidas menstruales y embarazos previos.

Aproximadamente se pierde 1 mg/día a través de la piel y el trazo gastrointestinal y durante el período menstrual las pérdidas se incrementan hasta 10-30 mg/día, por lo tanto, los requerimientos mínimos son de 1 mg/día en el hombre y de 1.5 a 3.0 mg/día en la mujer (11).

Durante el embarazo hay demanda extra de hierro, en promedio 800 a 1,000 mg durante nueve meses; de éstos, 300-350 son utilizados por la unidad fetoplacentaria durante el proceso normal de crecimiento y maduración.

La transferencia de hierro materno fetal, es extremadamente rápida y ocurre en contra de un gradiente de concentración que se lleva a cabo en la placenta y ésta continúa aún en ausencia de feto. La transferrina sérica materna, no cruza la placenta, y la gran afinidad que ésta tiene por el hierro, requiere que para que este elemento llegue al feto, se una a un receptor específico localizado en la superficie celular de el trofoblasto (12).

Durante el embarazo normal, la concentración de hierro sérico disminuye después de las 28 SDG, particularmente en las mujeres que no recibieron suplemento de hierro. La concentración de ferritina sérica que es el indicador más preciso de la reserva de hierro, se encuentra disminuído progresivamente durante el embarazo. En las pacientes multiparas, (más de 4 gestaciones) la ferritina sérica se encuentra disminuída desde el inicio del embarazo; comparada con la primigesta, en la que generalmente se encuentra dentro de niveles normales al inicio del embarazo (13).

Los cambios en la concentración de ferritina reflejan el consumo de hierro para la síntesis de hemoglobina materna en el embarazo temprano y los requerimientos fetales, los cuales se incrementan en la segunda mitad del embarazo. El rango que se considera normal para ferritina sérica, es de 12  $\mu\text{g/ml}$ , en aquéllas pacientes que estuvieron por debajo de este rango, se consideraron deficientes de hierro y en la mayoría de ellas continuaron con niveles bajos mientras no recibieron terapéutica complementaria (14).

Kauffer (4) y Casanueva (32) en la Ciudad de México, encontraron que el 50% de las mujeres al inicio del embarazo, son ya hipoferrémicas, situación explicable si consideramos que la vida fértil de la mujer es un continuum constituido por embarazos de intervalos intergenésicos cortos (35). En esta revisión, se estudiaron mujeres durante el embarazo y se realizó medición de ferritina durante el mismo a partir de las ocho semanas, y cada cuatro semanas hasta las 36 SDG.

Singla y cols., estudiaron a un grupo de niños recién nacidos, valoraron el peso y características de la placenta para compararlos con la HB materna y encontraron que el peso de los productos, el peso de la placenta y el número de cotiledones de la misma, eran bajos y estaban relacionados con la severidad

de la anemia materna. Todas las mujeres tenían menos de 6 gr/dl de HB al momento de la resolución del embarazo, asimismo, se encontraron niveles de HB y ferritina en cordón umbilical muy bajos (15).

Existe un estudio realizado por el Dr. Vega Franco en ratas preñadas hipoferrémicas, en las que las crías presentaron menor peso del encéfalo, lo que nos sugiere un estudio de la cinética del hierro en la mujer embarazada, su producto y el seguimiento del lactante en el primer año de vida (16).

Las concentraciones de ferritina sérica, se incrementan paulatinamente en el postparto y para las 5-8 semanas, alcanzan en promedio los niveles encontrados al inicio de la gestación (17), independientemente de si recibió o no hierro durante el embarazo.

No es posible predecir a partir de la concentración de HB, índices eritrocitarios, concentración de hierro sérico y saturación de transferrina en el embarazo temprano, cuáles pacientes van a desarrollar depleción de la reserva de hierro (18).

La concentración de ferritina si puede servir como pronóstico si a las 16 semanas de embarazo es menor de 70 mg/ml, el 87% de las mujeres sin tratamiento llegarán con anemia importante al final del embarazo. Un incremento en la concentración de

ferritina en el tercer trimestre, se asocia con mayor frecuencia a toxemia en el embarazo, la cual a veces cursa con daño hepático (10).

Algunos niveles de HB tienen impacto negativo sobre el binomio, así, cuando la HB disminuye a cifras de 4 a 6 gr/dl, la embarazada presentará síntomas de anemia severa y tanto la madre como el producto, se encuentran gravemente comprometidos. Por otra parte, niveles de 8-10 gr/dl poseen riesgos mínimos para la madre, sin embargo, hay reportes de incremento en la prematuridad con HB por debajo de 10 gr/dl, así como de bajo peso al nacer.

Aunque no se ha corroborado que la anemia sea el único factor causal.

Existen en la literatura estudios retrospectivos en los que los autores reportan que la HB per se, no es responsable de riesgo fetal, sin embargo otros autores reportan que HB por arriba de 13 gr/dl, se asocian a patología como preeclampsia, prematuridad, R.C.I.U., aborto, muerte intrauterina, etc. (19).

Una reducción en la concentración de la hemoglobina materna, es el resultado más obvio de un balance negativo de hierro, si bien el tratamiento en forma profiláctica eleva discretamente los niveles de la hemoglobina, el beneficio de la suplementación

ha sido ampliamente cuestionado.

A favor de la suplementación está el estudio de Cook y cols. (1), en donde en una población de 899 mujeres embarazadas encontraron deficiencia de hierro en el 48% de ellas, comparado con el 21.2% de 485 mujeres sanas y el 3% de 304 hombres sanos.

Singlam y cols., en 1978 estudiaron 69 embarazadas anémicas y 16 normales, encontraron en las mujeres con menos de 6 gr de hemoglobina, el peso del recién nacido y el peso de la placenta, guardaban relación con la hemoglobina materna.

Kaltrider y Johanson, reportaron la incidencia de nacimientos de neonatos de bajo peso con mayor frecuencia en mujeres con hemoglobina menor de 9 gr/dl, ellos reportan asociación de anemia materna con retardo en el crecimiento intrauterino (19).

Kelly en 1978, encontró concentraciones menores de ferritina en cordón umbilical, cuando el nivel de ferritina materna era de 10 mg/l o menor.

Sin embargo, a pesar de todos los estudios, se conoce que el peso del recién nacido es influido también por la duración del embarazo, paridad, peso de placenta, etc. (20)

Fenton y cols., estudiaron 154 pacientes al inicio y al término de la gestación, todas presentaron niveles de HB y ferritina semejantes al inicio, se formaron dos grupos, uno con tratamiento suplementario y profiláctico y el otro no. En el grupo de pacientes que no recibió hierro durante el embarazo, mantuvo su HB en 12 gr/dl, pero la ferritina al término del embarazo, era del 13%. En las pacientes que recibieron tratamiento con hierro, su HB aumentó solamente 0.5 gr/dl al final del embarazo, pero la reserva de ferritina se encontró en 41% (10).

En este estudio, no se encontró relación entre HB materna y peso del producto. El peso de la placenta si mostró relación y en pacientes con HB menor de 11 gr/dl, las pacientes tuvieron un peso mayor. La ferritina de los recién nacidos, hijos de madre hipoferrémicas (Ft menor 12 ng/ml) fue ligeramente disminuída comparada con la ferritina de cordón umbilical de los hijos de madre normoferrémicas con ft = o mayor de 12 ng/ml.

Los autores concluyen que la terapia con hierro, no previene la disminución de la HB, pero evita que la reserva materna disminuya por debajo del límite inferior. La concentración de ferritina en el cordón umbilical, es mucho mayor que los niveles maternos.

Parece ser que la relación existente entre la reserva de hierro y la feritina sérica que existe en el adulto, es similar en el feto.

El nivel del hierro en el recién nacido, se determina por el grado de madurez, el peso al nacimiento y la concentración de hemoglobina en el cordón umbilical. Los factores dietéticos no tienen influencia sobre el nivel de hierro del recién nacido en los primeros tres meses de vida (21).

La concentración de ferritina en la sangre del cordón, es hasta cinco veces mayor que la de la madre al término del embarazo (22), pero guarda la misma relación que las reservas de hierro como en el adulto normal.

Los hijos de madres con reserva de hierro agotada, tienen una concentración de ferritina en el cordón umbilical más baja que los infantes de madre con ferritina normal. Encontrar un nivel sérico de ferritina que indique deficiencia importante de hierro en el recién nacido, es excepcional. La concentración de ferritina en el neonato, usualmente se eleva dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento, como resultado del catabolismo de los glóbulos rojos y secuestro de su hemoglobina por el sistema reticuloendotelial (28). Los valores permanecen elevados por 1 a 2 meses aproximadamente; para posteriormente caer debido a las demandas del crecimiento del lactante, de tal manera, a los seis meses de edad, los valores son muy variables y dependen fundamentalmente de la dieta del niño y si éste recibe o no suplemento de hierro (23).

### 2.3 EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL EMBARAZO.

La avidez en la captación del hierro, es un efecto de protección para el feto en contra de la deficiencia de hierro, pero los efectos de este proceso repercutirá en la madre. La reducción de la hemoglobina materna es el primero y el más obvio de los signos del balance negativo del hierro, pero existen muchos otros cambios no hematológicos que pueden reconocerse frecuentemente (25).

Hoy en día, no hay evidencia de que una deficiencia moderada de hierro en el embarazo sea letal para la madre, aunque una pérdida importante de sangre en el momento del parto, es menos tolerada por una mujer anémica.

No cabe duda de que el suplemento de hierro es efectivo en la prevención de la anemia en el embarazo, la corrección que se produce en las cifras de hemoglobina es mínima. Algunos autores en 1970 demostraron que no existieron cambios subjetivos en la salud de mujeres gestantes tratadas con hierro (24), tampoco se encontró relación entre el uso de hierro profiláctico y la resolución del embarazo. Heminky y Starfield en 1978, estudiaron ensayos clínicos controlados de tratamiento de hierro en mujeres embarazadas y fracasaron para identificar cualquier beneficio con respecto a peso fetal, edad gestacional y morbilidad perinatal. Sin embargo, se ha encontrado asociación de anemia

materna con hipertrofia placentaria y ésto a veces se asocia con incremento de la morbilidad fetal. Esta hiperplasia placentaria, representa una respuesta compensatoria para la anoxia fetal (26).

#### 2.4 DIAGNOSTICO DE DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL EMBARAZO.

La dificultad para dar una definición de anemia en términos de concentración de hemoglobina es compleja en el embarazo por hemodilución. A excepción de un sangrado agudo, el balance negativo del hierro conlleva a la anemia, la cual se asocia con pérdida de la reserva de hierro, la que se reconoce por la desaparición de los sitios de depósito de hierro en el organismo y una reducción paralela en la concentración de ferritina sérica. Los depósitos de hierro no son visibles una vez que la ferritina desciende a más de 40 mg/l (13).

La ausencia de reserva de hierro, no necesariamente se asocia a alteraciones en la saturación de transferrina o cambios en la eritropoyesis.

El embarazo induce a un aumento del tamaño de eritrocito por un mecanismo aún no bien dilucidado, pero que no se relaciona con folatos (18). Por lo que la microcitosis, puede ser encontrada en mujeres con deficiencia de hierro y además con Alfatalasemia.

El aumento en el volumen corpuscular medio se observa durante el embarazo, para posteriormente en el puerperio disminuir a valores normales.

La concentración de hierro y la capacidad de fijación se encuentran alteradas en el embarazo, ésta concentración es extremadamente lábil y puede disminuir rápidamente en respuesta a fiebre, infección, inflamación, etc.

El examen de médula ósea es la manera tradicional de detectar deficiencia de hierro y ausencia de reservas. Esta técnica es válida en el embarazo, pero su aplicación es limitada por la dificultad en la obtención de la muestra, molestias propias de la toma y la subjetividad en la interpretación que lleva a una baja reproducibilidad.

La cuantificación de ferritina sérica es la mejor prueba de laboratorio para el diagnóstico de deficiencia de hierro, ya que mide la reserva de este elemento por estar directamente relacionado con él. La embarazada que no recibe suplemento de hierro durante la gestación, presenta disminución de los niveles de ferritina al término del embarazo; la paciente que si recibe hierro, presenta disminución de ferritina hasta las 32 semanas aproximadamente, para posteriormente incrementarse.

Esta prueba es la de mayor especificidad, pero la sensibilidad es baja, ya que hasta el 20% de embarazadas con ferritina normal, pueden tener deficiencia de hierro (13).

#### 2.5 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL EMBARAZO.

La práctica de dar tratamiento en forma profiláctica, debe ser una decisión balanceada, basada en la identificación de mujeres en riesgo de desarrollar anemia en una población dada y probablemente reservada a la segunda mitad del embarazo (27).

El tratamiento con hierro en los primeros meses, es innecesario e inútil. La mujer que es candidata a suplementarse, debe ser seleccionada en base a la reducción continua en el tercer trimestre, o en aquellas con niveles de ferritina menores de 50 ng/l al inicio del embarazo, ya que esto traduce reservas inadecuadas de hierro.

Debe también considerarse como candidatas a suplementación a toda mujer con embarazo múltiple, a aquellas con períodos intergenésicos cortos, multiparas y mujeres con deprivación social.

En la anemia severa por deficiencia de hierro, debe considerarse además la posibilidad de sangrado oculto.

La dosis recomendada como profiláctica en la literatura mundial, es de 30 mg de hierro elemental por día, y la dosis terapéutica es de 100 a 200 mg de hierro elemental por día; ambas se cubren con los preparados comerciales existentes en el mercado.

El hierro parenteral rara vez es requerido y deben evitarse las transfusiones sanguíneas por su riesgo inherente y dejarlas solamente para situaciones plenamente justificadas (24).

### III. MATERIAL Y METODOS

Durante los meses de marzo, abril y mayo de 1991, comenzamos un estudio prospectivo en pacientes embarazadas del Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Las cuales eran portadoras de embarazos normoevolutivos y sin antecedentes de patología materna.

Se colectaron las muestras sanguíneas (50 de madres y 50 de recién nacidos), al momento de la resolución del embarazo en la Unidad Toco Quirúrgica, previa explicación y consentimiento de las pacientes.

Se tomaron 5 cc de sangre por punción venosa en la madre, en el momento del nacimiento y 5 cc de sangre del cordón umbilical antes del alumbramiento, para la realización de BH y determinación de ferritina sérica.

Se eligieron a las pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión propuestos con anterioridad en el protocolo y que son:

#### A) MATERNOS:

- 1.- Embarazos de término con edad gestacional comprendida entre 37 y 41 semanas de gestación, calculadas en base

a fecha de última menstruación.

2.- Embarazos con productos únicos.

3.- Sin antecedentes de patología materna antes o durante la gestación.

4.- No se emplearon suplementos de hierro en los últimos seis meses previos a la resolución del embarazo.

B) RECIEN NACIDOS:

1.- Nacidos en el INPer.

2.- Recién nacidos de término

3.- Ausencia de malformaciones mayores

4.- Todos los recién nacidos fueron enviados a Alojamiento Conjunto por puntaje de morbilidad.

A todos los recién nacidos se les realizó una evaluación neurológica y antropométrica por parte de un médico neonatólogo dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina y antes de ser egresados del servicio.

La valoración hematológica de la madre y del recién nacido se llevó a cabo con la colaboración del Laboratorio Central del INPer. (Banco de Sangre). En donde se determinaron en forma

automatizada: hemoglobina (HB), Hematocrito (Htco) e índices eritrocitarios, volumen corpuscular medio (VCM), concentración media de hemoglobina (HCM), además de la determinación de ferritina sérica (Ft) en el binomio, mediante técnica de inmunoensayo, utilizando el reactivo FERRIZYME DIAGNOSTIC, ABBOT; cuyo procedimiento se resume a continuación:

El sistema Ferrizyme, es un inmunoensayo enzimático de fase sólida basado en el principio del sandwich. Las esferas cubiertas con antiferritina (F Ab) son incubadas con las muestras (estándares y problema), y la antiferritina conjugada, con la enzima peroxidasa (FAB: HRPO). La ferritina presente en la muestra se une a la FAB, que cubre las esferas, la fracción (FAB: HRPO) reacciona con el complejo antígeno anticuerpo (FAB. F), unido a las esferas. El material que no queda fijo, es removido al lavar la esfera.

Después las esferas son incubadas con Ortofenilendiamina (Solución sustrato OPD), el cual contiene peroxidasa. Esta reacción revela un color amarillo-naranja, su intensidad es proporcional a la cantidad de ferritina en las muestras y se mide con un espectrofotómetro calibrado a 492 nm.

Se obtiene una curva estándar graficando la absorbancia (Y), contra la concentración de los estándares (X). La concen-

tracción de ferritina de los sueros problema que se corren con los estándares pueden determinarse dentro de la curva. Los niveles de ferritina por debajo de 10 ng/ml son indicativos de deficiencia de hierro. Todas las determinaciones fueron hechas por duplicado y por la misma persona. La biometría hemática se procesó de inmediato y el suero para ferritina se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

#### PROCEDIMIENTO:

##### Primera incubación:

- 1.- Colocar en las celdas de la charola de trabajo 25 ml de Buffer para diluir muestra (blanco) y 25 ml de los seis estándares y los problemas.
- 2.- Agregar 300  $\mu\text{l}$  del conjugado de anti-ferritina, peroxidasa en cada celda.
- 3.- Adicionar una esfera en cada celda.
- 4.- Incubar con agitador a  $180 \pm 10$  r.p.m. por  $60 \pm 5$  minutos a temperatura ambiente ( $15$  a  $30^{\circ}\text{C}$ ).
- 5.- Lavar cada esfera tres veces con 4 a 6 ml de agua destilada o desionizada para dar un total de 12 a 18 ml de volumen.

DESARROLLO DEL COLOR:

- 6.- Transferir inmediatamente las esferas a tubos de reacción limpios.
- 7.- Pipetear 300 ml de solución sustrato de OPD en cada uno de los tubos y en dos tubos vacíos (blanco de sustrato). NO MEZCLAR.
- 8.- Cubrir e incubar por  $30 \pm$  un minuto a temperatura ambiente ( $15-30^{\circ}\text{C}$ ). No agitar ni mezclar.
- 9.- Adicionar 1.0 ml de Acido Sulfúrico N en cada uno de los tubos, y agitar.

LECTURA:

- 10.- Leer en su espectrofotómetro utilizando un blanco de sustrato.
- 11.- Leer la absorbancia a 492 nm.

---

**IV. ANALISIS ESTADISTICO**

Se obtuvieron promedios, medianas y desviaciones estándar, prueba de T de student y correlación de Pearson.

V. RESULTADOS

Se estudiaron 50 parejas (madres y recién nacidos) los cuales eran sanos, la madre sin patología obstétrica, con embarazos a término sin complicaciones, sin hemorragia y sin ingesta de hierro en los últimos seis meses.

18 muestras se descartaron por hemólisis del suero o coágulos en las muestras de biometría hemática, por lo que los resultados presentados, son obtenidos de 41 mujeres y 41 recién nacidos. Las características de las madres y de los recién nacidos se anotan en el cuadro número 1 y 2.

La edad de las mujeres fluctuó entre 15 y 37 años, con un promedio de 24.4 años.

Tuvieron un promedio de HB de 11.8 gr/dl y el valor promedio de ferritina de 19.7 ng/ml. El peso de los neonatos fue de 3,100 grs (promedio) con un mínimo de 2,200 grs y un máximo de 4,200 grs (Gráfica No. 9).

La talla fue de 50 cm y la HB de 15.8 gr/dl  $\pm$  2.3 gr/dl, el HTCO fue de 49.25% en promedio; todos con valoración de Apgar igual o mayor de 8 al minuto de vida y la valoración de Capurro en promedio 39.2, al igual que la valoración neurológica. El promedio de ferritina fue de 157.7 ng/ml.

La gráfica número 1 (ver anexo), describe los niveles de ferritina en las 41 pacientes (madres) encontrándose dos poblaciones. Aquéllas con niveles promedio de 8 ng/ml y otras con niveles promedio de 24 ng/ml.

La gráfica número 2 (ver anexo), describe las concentraciones de ferritina encontradas en el cordón umbilical, donde se aprecia que la mayoría de la población estudiada se encuentra en el rango de 96 a 380 ng/ml. La gráfica número 3 (ver anexo), representa a las curvas de ferritina materna y fetal encontradas en nuestro estudio.

La gráfica número 4 (ver anexo), se reportan los niveles de HB en las madres encontrándose la mayor parte de la población entre 9 y 11 gr/dl.

La gráfica número 5, representa los niveles de HB en los recién nacidos (ver anexo). De acuerdo a éstos hallazgos se encontró que el 59% de las mujeres tuvieron ferritina sérica menor de 12 ng/ml y 41% se encontraron con niveles mayores a 12 ng/ml. El 32% de las mujeres fue anémica al tener HB menor de 11 gr/dl y el 68% de las mujeres tuvieron cifras normales de HB (Gráficas 7-8). La gráfica número 6, representa la superposición de las curvas de HB materna y fetal (ver anexo).

La distribución de los valores de ferritina no siguió una

distribución de Gauss, por lo que se realizó una transformación logarítmica de los datos.

Se analizaron la ferritina y HB del cordón umbilical y el peso de los recién nacidos en relación a las mujeres con ferritina mayor a 12 ng/ml y de menos de 12 ng/ml. Se encontró que sólo la ferritina de cordón umbilical fue significativamente más baja en los recién nacidos hijos de madre con ferritina menor de 12 ng/ml. No hubo diferencias significativas en la HB, ni en el peso de los recién nacidos (Cuadro No. 3, anexo).

Cuando se analizó el nivel de ferritina materna, en tres grupos, ésta diferencia fue más notoria. Al desglosar aún más los grupos, aquéllas mujeres con ferritina menor a 10 ng/ml se relacionaron mejor con el grupo de recién nacidos con ferritina de cordón umbilical más bajos, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa  $P < 0.01$ . (ver cuadro No. 4, anexo).

La concentración de la ferritina materna se relacionó con el número de embarazos, no hubo diferencia significativa entre las primigestas y las pacientes con uno o dos embarazos previos, pero cuándo las primigestas fueron comparadas con multigestas (más de 4 embarazos.), la diferencia fue estadísticamente significativa.

**No hubo relación entre la concentración de ferritina materna  
y la paridad (ver cuadro No. 5)**

## VI. DISCUSION

En el presente estudio, encontramos que el 26.8% de la población de las mujeres tuvieron hemoglobina menor de 11 gr/dl y que el 58.5% presentaron hipoferrremia al término de su embarazo. Estos hallazgos son semejantes a los que reporta Cook y cols (1), en donde encuentran el 48.5% de deficiencia de hierro en mujeres embarazadas y 38.5% de mujeres anémicas al término de la gestación.

Estos resultados permiten conocer que la deficiencia de hierro constituye todavía un problema de salud pública en países de América Latina.

Cuando tratamos de buscar una correlación con reservas de hierro en la madre y repercusiones en el recién nacido, encontramos que sólo el nivel de ferritina en el cordón umbilical está importantemente disminuido en hijos de madre hipoferrémica, en relación al resto de los recién nacidos de mujeres con ferritinas normales. Esto es importante dada la prevalencia de deficiencias de hierro franca entre los lactantes de seis meses a dos años de edad.

Estos lactantes con ferritinas bajas, están en mayor riesgo de desarrollar hipoferrremia y anemia. Dado que es probable que sus reservas al nacimiento, no sean suficientes para satisfacer sus necesidades en el primer año de vida.

Estos hallazgos son comparables a los de Fenton y Kelly (10-20), encontramos también que las mujeres con una paridad de 4 ó más gestaciones, tienen niveles de ferritina menores a las mujeres con menor número de embarazos. No encontramos ninguna - deficiencia significativa al comparar hemoglobina, ferritina y peso de los recién nacidos, lo que concuerda con lo reportado por otros autores como Kelly-Mc Donald (20). Sin embargo, cuando el logaritmo del valor de ferritina materna se compara con el valor de ferritina del cordón umbilical, se observó un grado de correlación de acuerdo a si las madres tenían niveles bajos o altos de ferritina, encontramos diferencia significictiva. Esto sugiere que las reservas de hierro están reducidas cuando las reservas maternas son bajas. Los resultados obtenidos de ferritina sérica en el neonato, apoya el hecho de que la cifra de ferritina menor de 12 ng/ml para considerar disminución de los depósitos de hierro, no es válida en ésta edad, ya que el promedio en la población de recién nacidos fue de 157.7 ng/ml de ferritina con un rango de 23.9 ng/ml - 319.9 ng/ml.

---

VII. CONCLUSIONES

Durante el embarazo, la demanda de hierro es importante, llevando a una rápida declinación a las reservas de hierro maternas, principalmente en la primera mitad del embarazo. Esto ocurre en todas las mujeres más o menos de un modo similar, independientemente del uso o no de hierro oral. En la segunda mitad del embarazo, los requerimientos fetales exigen una mayor cantidad de hierro, que junto con la eritropoyesis que se encuentra aumentada, favorecen la declinación de la reserva de hierro materna, además en esta etapa, la capacidad intestinal de absorción de hierro se encuentra parcialmente disminuida con respecto al inicio del embarazo.

La terapia con hierro no previene la disminución en la reserva materna del hierro, pero ayuda a que ésta se mantenga por arriba del límite inferior durante la gestación y el puerperio.

La concentración de ferritina en el cordón umbilical, es mucho mayor que los niveles séricos maternos, generalmente los valores de ferritina encontrados en los recién nacidos, tienden a ser normales y solamente los encontramos disminuidos cuando la reserva materna de hierro se encuentra casi agotada. Además de esto, no encontramos en los recién nacidos alteraciones hematólogicas, somatométricas y/o del desarrollo atribuibles a deficiencia de hierro.

La concentración de ferritina materna, la cual está influenciada por la paridad y nivel socio-económico, no parece controlar directamente el nivel de ferritina fetal, lo que sugiere que existen otros factores que sí la pueden afectar y deben ser investigados (32).

---

VIII. SUGERENCIAS

Se recomienda en la valoración prenatal de la mujer embarazada, incluir la determinación de ferritina sérica en pacientes en que se sospechen factores para desencadenar anemia moderada o severa, dado que al encontrarla disminuida (menor 12 ng/ml) es candidata a la suplementación con hierro oral, de preferencia al inicio del embarazo (34).

Entre los factores de riesgo más importantes, tenemos: multiparas, mujeres previamente anémicas, embarazos múltiples, períodos intergenésicos cortos y mujeres socioeconómicamente desprotegidas.

Asimismo, en los recién nacidos, cuando existen éstos antecedentes maternos, es muy probable encontrar deficiencia en los depósitos de hierro y por las grandes demandas de hierro que implica el crecimiento y desarrollo, puedan presentar anemia e hipoferremia importantes.

La población estudiada fue pequeña, con mujeres con anemia leve y moderada, por lo que consideramos importante realizar un estudio semejante en mujeres con hemoglobina menor de 6 gr/dl de un nivel socioeconómico menor al encontrado en el INPer.

IX ANEXO DE CUADROS Y GRAFICAS

**CUADRO 1**  
**SUMARIO ESTADISTICO DE LAS MADRES**

<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>GESTAS</b>	<b>Hb (g/dl)</b>	<b>Ht %</b>	<b>VCM fl</b>	<b>HCM pg</b>	<b>FS (ng/dl)</b>
24.4	2.3	11.8	36.8	89.3	27.2	19.7

**HB = HEMOGLOBINA**

**FS FERRITINA SERICA**

**HT = HEMATOCRITO**

**VCM = VOL. CORPUSCULAR MEDIO**

**HCM = CONC. MEDIA DE HB.**

n=41

**CUADRO 2**  
**SUMARIO ESTADISTICO DE LOS NEONATOS**

<b>PESO</b> gr	<b>TALLA</b> cm	<b>Hb</b> g/dl	<b>Ht</b> %	<b>VCM</b> fl	<b>HCM</b> pg	<b>FS</b> ng/dl	<b>CAP</b> SDG	<b>VN</b> SDG
3100	50.2	15.8	49.2	108.1	34.4	157.7	39.5	39.3

**Hb-** HEMOLGOBINA

**Ht-** HEMATOCRITO

**VCM-** VOL. CORPUSCULAR MEDIO

**HCM-** CONC. MEDIA DE Hb.

**FS-** FERRITINA

**CAP-** CAPURRO

**VN-** VALORACION

NEUROLOGICA

**n=41**

**CUADRO 3  
COMPARACION DE Hb Y FS MATERNA/RN**

<u>FS MADRE</u> n (%)	<u>DATOS MADRE</u>		<u>DATOS RN</u>		
	Hb	FS	Hb	FS	PESO
> 12      17 (41.4)	12.3	31.8	15.5	165.2	3017
< 12      24 (58.5)	11.4	7.5	16.0	132.2	3042

**Hb= HEMOGLOBINA**

**FS= FERRITINA SERICA**

**RN= NEONATOS**

**CUADRO 4**  
**RELACION ENTRE FERRITINA MATERNA Y NEONATAL**

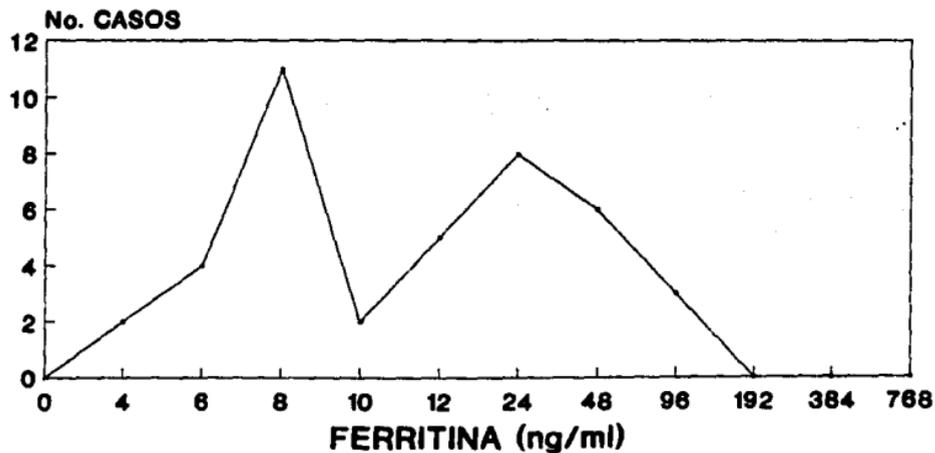
<u>FERRITINA MATERNA</u> (ng/ml)	<u>FERRITINA CU</u>	<u>n</u>
< 10	115.20	19
10.1 A 12	196.5	5
> 12	165.6	17

**p < 0.001**

**CUADRO 5**  
**NIVELES DE Hb Y FS Y PARIDAD**

<u>GESTAS</u>	<u>n</u>	<u>DATOS MADRE</u>			<u>DATOS RN</u>		
		EDAD	Hb	FS	Hb	FS	PESO
I	13	17.6	11.6	20.0	15.5	136.5	3111
II-III	22	27	11.9	18.9	N.S.	N.S	N.S
> IV	6	32.5	12.3	8.8	15.3	126.6	3137

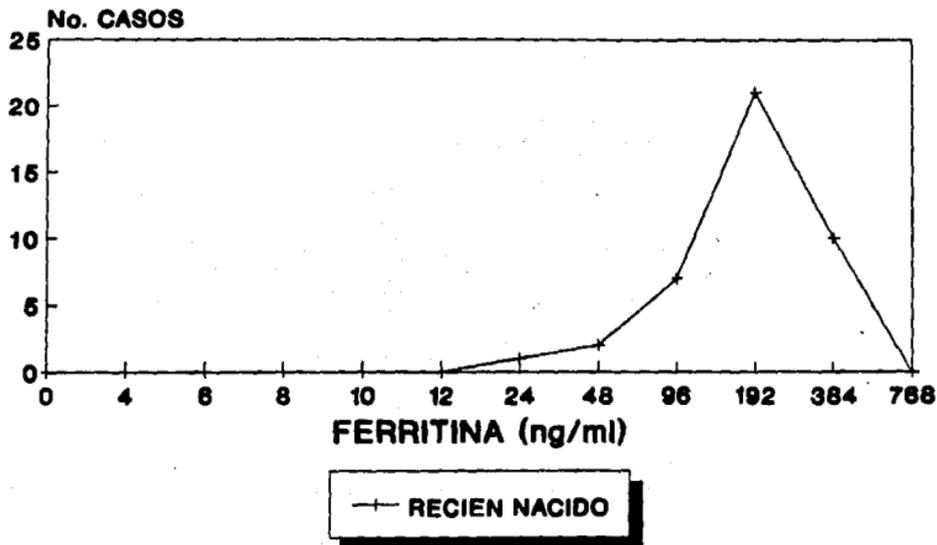
**RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIEN NACIDO  
GRAFICA 1**



— MADRE

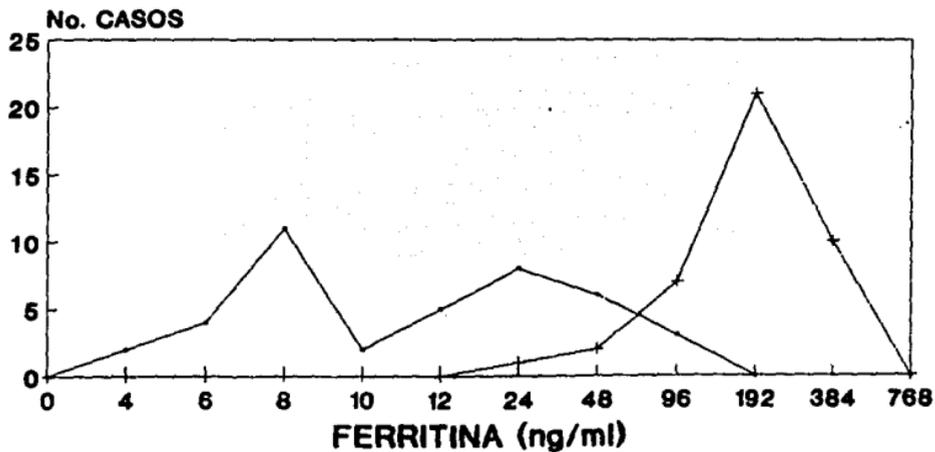
**FERRITINA SERICA MATERNA**

**RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIEN NACIDO  
GRAFICA 2**



**FERRITINA SERICA DE CORDON UMBILICAL**

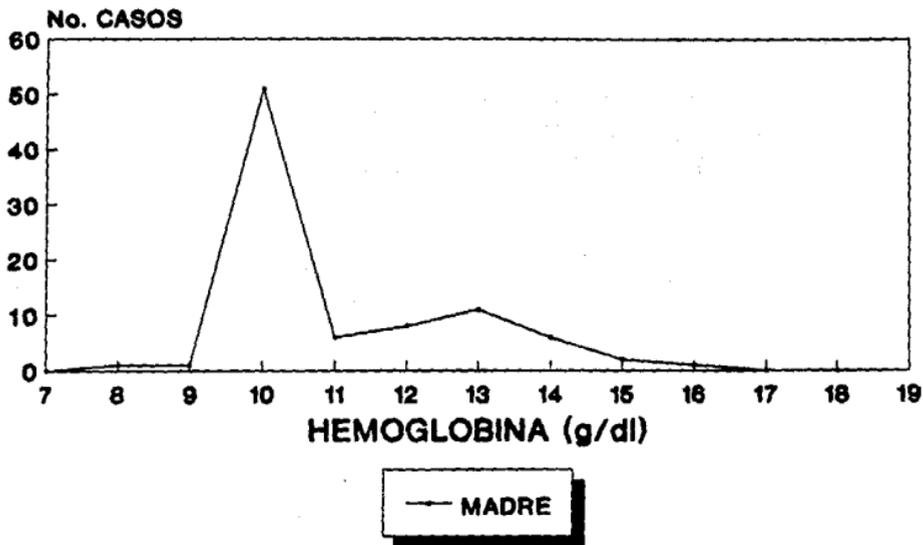
**RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIEN NACIDO  
GRAFICA 3**



— MADRE    + RECIEN NACIDO

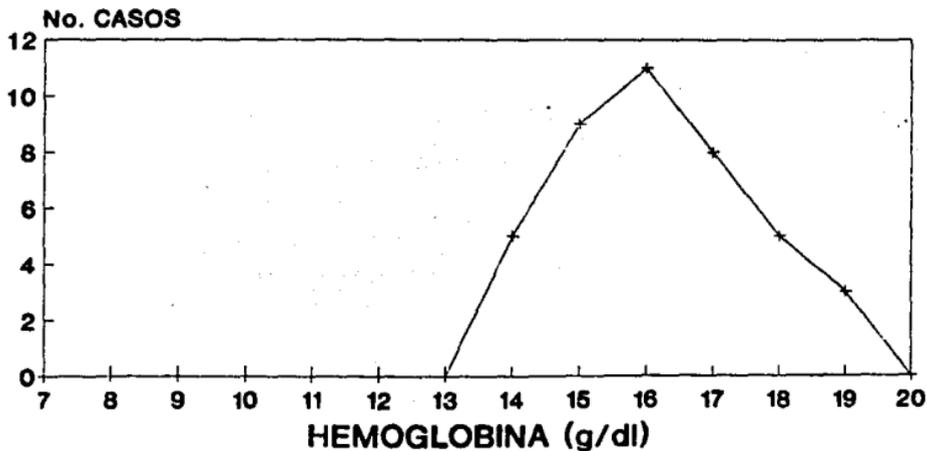
FERRITINA SERICA MADRE-RN

**RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIEN NACIDO  
GRAFICA 4**



**HEMOGLOBINA MATERNA**

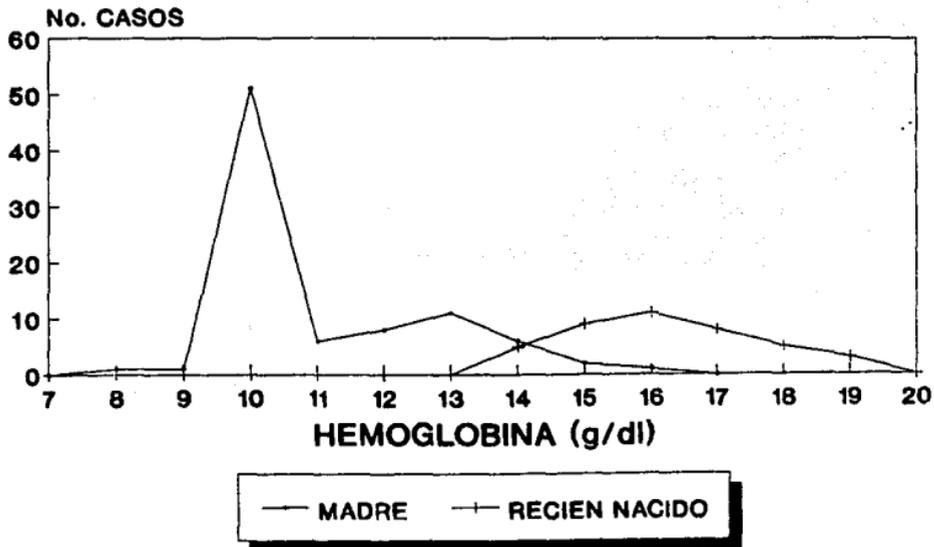
RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIEN NACIDO  
GRAFICA 5



—+— RECIEN NACIDO

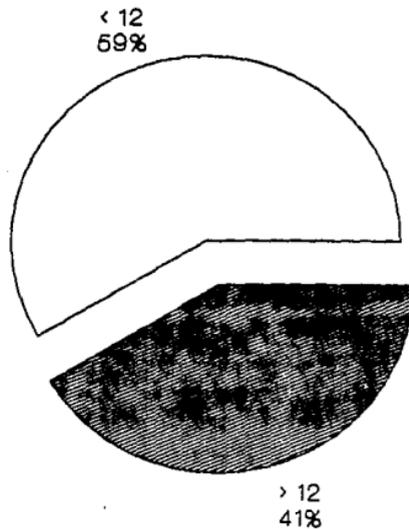
HEMOGLOBINA DE CORDON UMBILICAL

RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIEN NACIDO  
GRAFICA 6



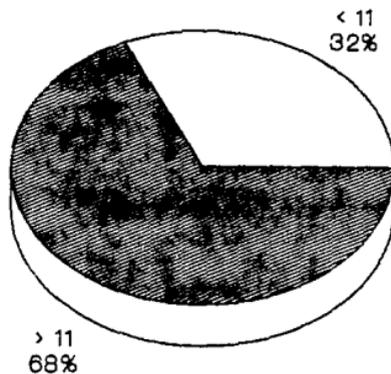
HEMOGLOBINA DE MADRE-NEONATO

**RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECIENTE NACIDO  
GRAFICA 7**



**MADRES CON FERRITINA SERICA < 12 ng/ml**

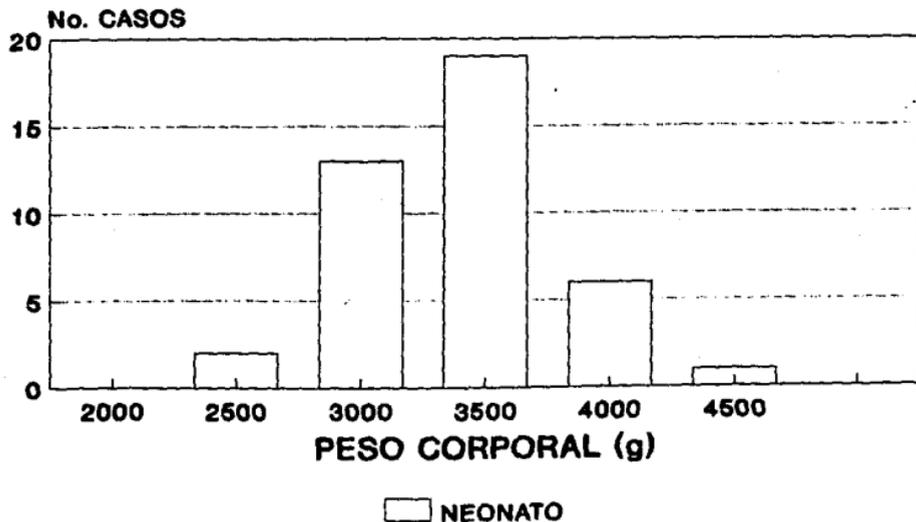
**RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO  
MADRE RECEN NACIDO  
GRAFICA 8**



**PREVALENCIA DE ANEMIA MATERNA**

# RELACION DE DEPOSITOS DE HIERRO MADRE-RECEN NACIDO

GRAFICA 9



PESO AL NACIMIENTO

X. BIBLIOGRAFIA

---

- 1.- Cook ID, Alvarado J, et al: Nutritional Deficiency and Anemia in Latin America: A Collaborative Study. Blood: 1971; 38, 591.
- 2.- Straus RG.: Deficiency Infections and Immune Function: A Reassessment. The Am J of Clinical Nutr. 1978; 31: 660-666.
- 3.- Edgerton VR, Garner GW, et al: Iron Deficiency Anemia and the Productivity Patterns. Br Med J. 1972; 2: 1549-50.
- 4.- Kaufer M, Casanueva E, Olvera: Evolución prospectiva del estado de nutrición en hierro durante el embarazo. Perinatología y Reproducción Humana. 1989; 3:3.
- 5.- Romslo H, Sagen A.: Iron Requirements in Normal Pregnancy as Assessed by Serum Ferritin, Serum Transferrin Saturation and Erythrocyte Proporphyrin Determinations. Br Jour of Obstet and Gynaecol. 1983; 90: 101.
- 6.- Rybo E.: Diagnosis of Iron Deficiency in Pregnancy. Clinics in Haematology. 14 (3): 613-617. 1985.
- 7.- Hytten F.: Blood Volume Changes in Normal Pregnancy. Clin Haematol. 14: 601, 1985.
- 8.- Chesley LC: Plasma and Red Cell Volumes During Pregnancy. Am Jour Obstet and Gynecol. 112: 440-450. 1972.
- 9.- Bently DP: Iron Metabolism and Anemia in Pregnancy. Clinics in Haematology. Vol. (14), No. 3, 622-625. 1985.
- 10.- Fenton V, Cavill I, and Fisher J: Iron Stores in Pregnancy. Br J Haematol. 37: 145, 1977.

- 11.- Poulakka J, Janne, O. and Vihko R.: Evaluation by Serum Ferritin Assay of the Influence of Maternal Iron Stores on the Iron Status of Newborns and Infants. *Acta Obstet Gynecol. Scand. (Suppl.)* 95: 53, 1980.
- 12.- Lothtt B, Higuchi DA, et al: Transferrin Receptors on the Human Placental Microvillus Membrane. *Jour of Clinical Investigation.* 1182-1191. 1988.
- 13.- Kaneshige E.: Serum Ferritin as an Assessment of Iron Stores and other Haematology Parameters During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 57: 238. 1981.
- 14.- Jenkis DT, Wishart MM and Schenberg C: Serum Ferritin in Pregnancy. *Aust N.Z.J. Obstet Gynaecol.* 18: 223, 1978.
- 15.- Singla Ch, Khanna A.: Effect of Maternal on the Placenta and the Newborn Infant. *Acta Paediatr Scand.* 67: 654, 1978.
- 16.- Vega F, Ojeda D, Jiménez Cardoso E, Rev. *Invest. Salud Pública, Méx.* 36: 151, 1976.
- 17.- Kelly AM, Mac Donald DJ, and Mc Nay MB.: Ferritin as an Assessment of Iron Stores in Normal Pregnancy. *Br J Obstet. Gynaecol.* 84: 434, 1987.
- 18.- Murphy JF, Newcombe RG, O'Riordann J, et al: Relation of Haemoglobin Levels in First and Second Trimesters to Outcome of Pregnancy. *Lancet.* 1: 992, 1986.
- 19.- Garn SM, Ridella SA, Petzold As, et al: Maternal Haematologic Levels and Pregnancy Outcome. *Semin Perinatol.* 5: 155, 1981.
- 20.- Kelly AM, Mc Dougall H: Observations on Maternal and Fetal Ferritin Concentrations at Term. *Br J Obstet Gynecol.* 85: 338. 1978.

- 21.- Lozoff B, Brittenham GM, et al: Developmental Deficits in Iron Deficient Infants: Effects of Age and Severity of Iron Lack. *J Pediatr.* 101; 984. 1982.
- 22.- Lipschitz DA, Cook JD, and Finch CA.: A Clinical Evaluation of Serum Ferritin as an Index of Iron Stores. *N Engl J Med.* 290: 1213, 1974.
- 23.- Walter T, Kovalskys SA: Effects of Mild Iron Deficiency on Infants Mental Development Scores. *J Pediatr.* 102: 519. 1983.
- 24.- Fochi F, Ciampin M.: Efficacy of Iron Therapy: A Comparative evaluation of Four Iron Preparations Administered to Anaemic Women in Pregnancy. *J Int Med Res.* 13: 1, 1985.
- 25.- Herbert V.: Recommended Dietary Intakes (RDI) of Iron in humans. *Am J Clin Nutr.* 45: 679, 1987.
- 26.- Di Castro SP, López GR.: Hallazgos macroscópicos de la placenta normal. *Perinatología y Reproducción Humana.* 3: 9, 1989.
- 27.- Hemminki E, and Starfield B.: Routine Administration of Iron and Vitamins During Pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 85: 404, 1978.
- 28.- Picciano MF, Deering RH.: The Influence of Feeding Regimens on Iron Status During Infancy. *Am J Clin Nutr.* 33: 746-751, 1980.

- 29.- Paredes R, Alvarez A, Dorantes M.: Anemia ferropriva. Bol Med Hosp Infant Mex. 22: 429-439, 1975.
- 30.- ESGW: Summary of a Report on Assesment of the Iron Nutritional Status Population. Am J Clin Nutr. 42: 1318, 1985.
- 31.- Estadistica Simplificada. Dr. Manuel Castillo y Joaquín Cravioto. Ed "El Ateneo". México, 1977. pp. 39-86.
- 32.- Kaufer M, Casanueva E.: Relation of Pregnancy Serum Ferritin Levels to Hemoglobin Levels Throughout Pregnancy. Eur Jour of Clin Nutr. (1990) 44, 709-715.
- 33.- Ances IG, Granados J, Baltazar MD.: Serum Ferritin an Early determinant of Decreased Iron Stores in Pregnant Women. South Med Jour. 1979. Vol. 72, (5). 591-593.
- 34.- Hemminki E, Rimpela U.: Iron Suplementation, Maternal Packed Cell Volume and Fetal Growth.: Arch of Diseas in Child. 1991; 66-422-425.
- 35.- Casanueva E, Arroyo P, Kaufer M, Olvera A, Díaz MA.: Evaluación prospectiva del estado de nutrición en hierro durante el embarazo. I Hemoglobina. Perinat Rep Hum. Vol. 1 No. 1. 1987. pp. 3-8.