

112507

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA  
SUPLEMENTACION SEMANAL CON HIERRO EN GESTANTES  
NO ANEMICAS. ESTUDIO CLINICO CONTROLADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

ESTHER MARGARITA CASANUEVA Y LOPEZ

TUTOR: DR. HOMERO MARTINEZ SALGADO

CIUDAD DE MEXICO

2004

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

*Universidad Nacional Autónoma de México*  
*Facultad de Medicina*  
*Epidemiología clínica*

*Evaluación de la efectividad y seguridad de la  
suplementación semanal con hierro en gestantes no  
anémicas. Estudio clínico controlado*

*Alumna: Esther Margarita Casanueva y López*  
*Tutor Dr. Homero Martínez-Salgado*

## Indice

	Página
<b>Resumen</b>	5
<b>Antecedentes</b>	6
▪ Aspectos históricos	7
▪ Evaluación del estado de nutrición en hierro	11
▪ Efectos de la anemia.	13
▪ Causas de la anemia.	15
▪ Prevalencia en de anemia en mujeres	17
▪ Anemia en el embarazo	22
▪ Efectos de la anemia en el embarazo	24
▪ Estrategias de prevención de anemia	26
▪ Esquemas de suplementación con hierro.	28
<b>Justificación</b>	35
<b>Objetivos</b>	36
<b>Hipótesis.</b>	38
<b>Material y métodos.</b>	40
▪ Diseño del estudio.	41
▪ Mujeres participantes	42
▪ Esquemas de suplementación.	43
▪ Seguimiento.	42
▪ Prueba de laboratorio.	45
▪ Criterios diagnósticos.	46
▪ Plan de análisis.	47
▪ Aspectos éticos	50
<b>Resultados</b>	51
▪ Análisis de sesgo	52
▪ Características generales	53
▪ Evolución de la hemoglobina	55
▪ Efectividad.	56
▪ Seguridad.	59
▪ Reserva de hierro.	59
▪ Adherencia y efectos secundarios.	61

▪ <i>Dosis/respuesta</i>	63
▪ <i>Resultados perinatales</i>	64
<b>Discusión</b>	66
▪ <i>Limitaciones y ventajas.</i>	68
▪ <i>Efectividad.</i>	70
▪ <i>Seguridad.</i>	71
▪ <i>Reserva de hierro</i>	76
▪ <i>Adherencia y efectos secundarios</i>	78
▪ <i>Dosis/respuesta</i>	80
<b>Conclusiones.</b>	82
<b>Referencias bibliográficas</b>	85
	<b>Anexos</b> 98
1. <i>Consentimiento informado.</i>	99
2. <i>Técnicas de laboratorio.</i>	103
3. <i>Calendario</i>	108
<b>Figuras</b>	
1. <i>Cambios secuenciales en el estado de nutrición en hierro.</i>	12
2. <i>Alteraciones maternas, fetales y neonatales y estado de nutrición en hierro</i>	27
3. <i>Volumen plasmático en primigrávidas normales</i>	33
4. <i>Variables de estudio</i>	41
5. <i>Evaluación de la asignación y seguimiento de acuerdo con las pautas del sistema CONSORT</i>	52
6. <i>Incidencia de anemia según tipo de suplementación.</i>	57
7. <i>Incidencia de concentraciones de hemoglobina <math>\geq 145</math> g/L según grupo de suplementación.</i>	59
8. <i>Hemoglobina en la semana 36 de gestación según ingestión ajustada por adherencia</i>	64
9. <i>Riesgo de bajo peso al nacer y prematuridad en mujeres con hemoglobina <math>&gt;145</math>g/L en la semana 28 de gestación</i>	66
10. <i>Evolución de la hemoglobina en distintas poblaciones</i>	76
	<b>Tablas</b>
1. <i>Balance de hierro en perros alimentados con dietas de carne según</i>	10

<i>adición de hierro.</i>	
2. Factores promotores inhibidores de la absorción de hierro.	16
3. Necesidades estimadas de hierro por embarazo y lactancia.	17
4. Prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en diversas regiones	18
5. Prevalencia de anemia en mujeres no embarazadas y embarazadas documentada en México, según año de publicación	21
6. Estudios clínicos controlados que evalúan el efecto de la nutrición en hierro sobre eventos reproductivos adversos..	26
7. Historia de la utilización de hierro oral como estrategia de prevención y tratamiento de la anemia	29
8. Estudios de suplementación semanal con hierro en gestantes	32
9. Criterios para la evaluación de la hemoglobina en el embarazo a 2240 m snm	47
10. Características de las mujeres según permanencia en el estudio	53
11. Características generales según tipo de suplementación.	54
12. Hemoglobina según semanas de gestación y posparto según tipo de suplementación.	56
13. Proporción de casos según intervalo de concentración de hemoglobina y tipo de suplementación	58
14. Ferritina en diferentes edades gestacionales y posparto según tipo de suplementación.	60
15. Efectos secundarios según tipo de suplementación por tiempo de exposición y día de la toma del suplemento	62
16. Condición al nacer según esquema materno de suplementación	65
17. Incidencia de bajo peso y prematurez en mujeres con concentraciones de hemoglobina >145 g/L en diferentes semanas	65
18. Estudios de suplementación con hierro en gestantes.	71

**Antecedentes.** En el embarazo tanto la anemia como las elevadas concentraciones de hemoglobina se asocian con un pobre desempeño reproductivo. Por lo anterior se requiere validar esquemas de suplementación con hierro que eviten estas dos condiciones al mismo tiempo que aseguren una óptima nutrición en hierro para la gestante y su producto.

**Objetivo.** Evaluar la efectividad y la seguridad de la suplementación con hierro y ácido fólico en la mujer no anémica a partir de la semana 20 de embarazo para prevenir la anemia y evitar las concentraciones elevadas de hemoglobina a lo largo de la gestación.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio clínico controlado. Fueron invitadas a participar en el estudio las mujeres -sanas con 20 o menos semanas de gestación; que acudían a control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología y que aceptaron participar libre e informadamente. El protocolo fue revisado por los comités de Investigación y Ética de la institución. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente para recibir suplementación diaria o semanal. Las mujeres con suplementación diaria (SD) recibieron gratuitamente pastillas con 60 mg de hierro elemental (sulfato ferroso), 200 µg ácido fólico y 1 µg de vitamina B12. Las mujeres del grupo semanal (SS) recibieron, pastillas con la misma composición que las del grupo anterior y deberían consumir dos pastillas una vez por semana. Cada 4 semanas se les entregó un calendario, se hizo un recuento de pastillas y se tomó una muestra de 10 mL de sangre para determinar hemoglobina y ferritina. Los puntos de corte para considerar anemia fueron los establecidos por el Centro de Control de Enfermedades del los Estados Unidos que contempla correcciones por altitud y edad gestacional, se consideró hemoglobina alta cualquier concentración >145 g/L.

**Resultados.** El 93 % de las 180 mujeres que iniciaron el estudio lo completaron: 56 (93.3%) del grupo SD y 60 (100%) del grupo SS. No se observaron diferencias en edad, número de gestaciones, escolaridad, concentración de hemoglobina o ferritina al inicio del estudio entre las desertoras y las mujeres que completaron el estudio. Las mujeres con SD mostraron una tendencia ascendente y significativa en la concentración promedio de hemoglobina, mientras que las mujeres con SD mostraron una disminución paulatina a lo largo de la gestación, para incrementar sus concentraciones a partir de la semana 32. Las diferencias observadas durante la gestación en los grupos SD y SS persistieron en el puerperio. A lo largo del estudio en ninguno de los grupos se registraron hemoglobinas <100 g/L. La prevalencia de concentraciones elevadas de hemoglobina entre el grupo SD y SS alcanzó significancia estadística desde la semana 28, en la cual hasta un 40 % de las mujeres del grupo SD estuvieron por encima de la concentración deseable. Con excepción de la evaluación de la semana 20 en todos los demás tiempos, el grupo con SD mostró valores de ferritina mas elevados. La hemoconcentración en la semana 28 de gestación se asoció a un mayor riesgo de presentar bajo peso al nacer (RR 7.5 IC95% 1.1- 21.1) y prematuridad (RR 5.9 IC95% 1.8 – 19.9)

**Conclusión.** La suplementación diaria es más eficiente en mantener concentraciones de hemoglobina por arriba de los puntos de corte propuestos por el CDC. La mayor incidencia de anemia en este grupo ocurrió a las 28 semanas de gestación en el grupo SS. La relevancia funcional de la anemia leve (valores mínimos de hemoglobina superiores a 100 g/L) en los últimos meses del embarazo es debatible.



Vestido de maternidad del siglo XVIII  
Witowski G.J.

## *Antecedentes*

## *Aspectos históricos*

*La* anemia por deficiencia de hierro<sup>†</sup> ha estado presente a lo largo de la evolución humana; sin embargo, de acuerdo con los estudios paleontológicos, es poco probable que nuestros antepasados más antiguos hayan presentado anemia. Esta aseveración se basa en dos hechos: primero el *Australopithecus africanus* (que vivió hace aproximadamente 2.0 millones de años) presenta quijadas pequeñas con un gran desarrollo de los caninos, característica particularmente útil para desgarrar tejidos animales. En segundo lugar, en las cuevas en donde se han encontrado los restos fósiles de estos cazadores-recolectores también se han localizado una gran cantidad de cráneos y fémures de diversos animales, lo que probablemente indica que estos homínidos se llevaban a sus cuevas la carroña -que resultaba de las piezas de caza de otros animales- para comérsela con tranquilidad. Esto sugiere que los primeros *Homo* consumían menos alimentos de origen vegetal y más alimentos de origen animal y que por lo tanto en su dieta estaban presentes fuentes de hierro hemínico.<sup>1</sup> El hierro hemínico, es aquel que se encuentra unido a una proteína cuyo grupo prostético es la ferroprotoporfirina y corresponde al hierro contenido en hemoglobina (sangre), miohemoglobina (músculo) y citocromos,

Posteriormente en el pleistoceno tardío (hace aproximadamente 1.5 millones de años, aparece el *Australopithecus boisei* que era más robusto y estaba mejor adaptado para masticar alimentos vegetales (hojas, tallos, frutas y semillas); tenía un rostro grande con mandíbulas sólidas, crestas sagitales en la parte superior del cráneo para anclar los músculos necesarios para masticar y enormes molares con una gruesa capa de esmalte.<sup>2</sup> De hecho, se supone que es en este período cuando aparecen los primeros casos de anemia debidos a factores nutricios.<sup>1</sup> Más aún, se supone que con el advenimiento de la agricultura se incrementó de manera significativa la ingestión de inhibidores de la absorción de hierro (fitatos y polifenoles) y disminuyó la ingestión de promotores de su absorción, principalmente la vitamina C y los carotenos. En síntesis la

---

<sup>†</sup> La anemia se define como todo valor inferior a la concentración esperada de hemoglobina para una determina edad, sexo, estado fisiológico y altitud sobre el nivel del mar.

escasa presencia de fuentes de hierro hemínico, aunada a la presencia de inhibidores de la absorción de hierro, hace muy probable que el hombre prehistórico haya sufrido desde carencia de hierro hasta anemia.

Los antiguos griegos fueron los primeros en utilizar hierro para tratar a los enfermos. Se sabe que recomendaban que los heridos en batalla consumieran el óxido que se obtenía después de dejar las ollas de fierro en vinagre por varios días a fin de que recuperaran sus fuerzas<sup>3</sup>. También se utilizaba este mismo procedimiento para tratar la impotencia. Por su parte, el papiro Ebers refiere que para prevenir la calvicie era aconsejable la aplicación de un ungüento elaborado con óxido.

No se tiene la certeza de en qué fecha se caracterizó la anemia, sin embargo se sabe que en el siglo XVI a la anemia se le denominó clorosis (que literalmente significa la enfermedad verde). La presencia de clorosis se asociaba con una serie de síntomas y signos entre los cuales estaba palidez, fatiga, disminución del apetito, alteraciones gastrointestinales, neurológicas y menstruales particularmente entre las jóvenes adolescentes. De hecho, en la época isabelina, se identificaba a la palidez como un atributo femenino.

Para finales del siglo XVIII en la Nueva España, José Ignacio Bartolache da noticia sobre la fabricación de unas pastillas llamadas marciales o fierro sutil, elaboradas con base en otro medicamento producido en Génova, por el médico Facino Gibelini en 1767 (Mercurio Volante, 17 de julio de 1774). La aceptación de este medicamento fue muy limitada porque la opinión prevaleciente entre los académicos era que el hierro podía causar daños a la salud.

N<sup>o</sup> 1<sup>o</sup> Sábado 17. de Octubre de 1772.

---

**MERCURIO VOLANTE**  
CON NOTICIAS IMPORTANTES I CURIOSAS  
SOBRE VARIOS ASUNTOS  
DE FÍSICA I MEDICINA  
Por D. Josef Ignacio Bartolache, Doctor Médico, del  
Cátedra de esta Real Universidad de México.  
PLAN DE ESE PAPEL PERIÓDICO

*Parca mosc est, alas pedibus virgineque potentes  
Somnigeram somptise manu, legimoque capillis.  
Huc ubi disposuit patriâ loco natus ab arce.  
Desiit in terras*

Chil. Metamorph. l. V. 671. 66'

*Se agresta luego i cubo de sus alas  
El pie ligero cubre la cabeza,  
I amplitud de su seno escudriñan.  
Desce de un momento hasta la tierra  
El rubio hijo de Júpiter i Moa.*

---

Nuestra América Septentrional, está gran parte del mundo, tan considerable por sus riquezas; si no lo ha sido igualmente por la florecencia de las letras, esto es, de los estudios i ciencias útiles, cultivadas por sus Habitantes, es porque no podía en suspe dos siglos i medio hacer tan alto Progreso. El oro i plata de nuestras Minas.

*En el siglo XVII se inventa el microscopio y es Luwenhock el primero que informa de la presencia de glóbulos en la sangre (1673), aunque se ignoraba que su coloración rojiza se debía a la presencia de hierro. A pesar de ello, Snyderham prescribe el consumo de sales de hierro para tratar la clorosis.<sup>3</sup>*

*De hecho, en un intento de dar fin a la disputa sobre la conveniencia o no del consumo de pastillas de hierro, Bartolache publica un número especial del Mercurio Volante (19 de agosto de 1774) con las instrucciones para el “buen uso de las pastillas marciales”. En este documento Bartolache relata que este medicamento no es un remedio universal y señala los casos en que su uso esta contraindicado. Al mismo tiempo, exhorta a que lo consuman las mujeres que presentan “abortos por debilidad, palidez con extenuación, flujos blancos y de sangre, hipocardía y mal histérico”. En cuanto a la dosis el Bartolache indica que se pueden tomar una, dos o tres de ellas cada dos o tres días y que su precio será de un peso por onza para “los españoles y personas que puedan indemnizar los costos, pero que para los indios su precio será menor”. Por último y preocupado por el buen uso que se hiciera de las pastillas en cada receta adjunta un instructivo para su uso en español y otro en “idioma mexicano para los indios que no son ladinos”<sup>4,‡</sup>*

*Entre 1832 y 1843 se descubre que la sangre contiene hierro y se observa que existe una relación entre las bajas concentraciones de hierro en la misma y la disminución en el número de eritrocitos.<sup>5</sup> Durante este período aparecen las pastillas Blaud (nombradas así por su creador) para tratar la anemia; estas pastillas estaban hechas de sulfato ferroso y carbonato de potasio y contenía 24 mg de hierro por pieza. Cabe mencionar que en 1842 Channing publica la que parece ser la primera observación sobre la presencia de anemia en el embarazo.<sup>6</sup>*

*En el siglo XIX, Hoppe-Seylers descubre la hemoglobina y describe su estructura al señalar que está constituida por una proteína y hierro, y que este último es el responsable de la coloración de la sangre. Alrededor de 1890, Hüfner, Haldene y Smith*

---

<sup>‡</sup> *Netemachtiliztli. In itechpa in ce yancuican pahtli, inic in macehualtin quimatzque iquin yeiman quenin ihuan quezqui quicelizque (Advertencia: en relación con una medicina nueva, para que la gente sepa cuando es el tiempo de tomarla y que todos la reciban)*

demuestran que existe una relación estequiométrica entre el contenido de hierro y el oxígeno, lo que da como resultado que la hemoglobina sea una proteína apta para acarrear oxígeno. Estos hallazgos permiten explicar el cuadro clínico de la clorosis al demostrar que los enfermos afectados por este mal presentan una disminución en la cantidad y tamaño de los eritrocitos, y que el contenido de hierro de éstos es menor al encontrado en sujetos sanos.<sup>7</sup> En esta época, un grupo de investigadores alemanes, encontraron que al alimentar a un grupo de perros con una dieta de carne adicionada con hierro inorgánico, la mayor parte del hierro adicionado se recuperaba en las heces, por lo que concluyen que el hierro inorgánico no era digerible<sup>8</sup> (ver tabla 1). Tal y como señala Carpenter, a la luz del conocimiento actual lo que muestran los resultados de la tabla 2 es que el hierro de la carne es mayoritariamente “indigerible”, es decir, los investigadores vieron lo que querían ver y no lo que los datos mostraban.<sup>8</sup> Independientemente de los errores de interpretación, la consecuencia práctica de este tipo de experimentos es que se registró un retraso en la utilización de sales de hierro como medida para prevenir o tratar la clorosis.

**Tabla 1**  
Balance de hierro en perros alimentados con dietas de carne según adición de hierro

Período Días	Dieta	Fe mg/día			Balance Neto
		Ingerido	Fecal	Urinario	
0-6	Carne	25.0	24.5	3.2	-2.7
7-21	Carne + Fe SO <sub>4</sub>	57.0	51.3	3.9	+ 1.8

Fuente Carpenter<sup>8</sup>

En 1938 aparece el primer informe sobre los requerimientos para los nutrimentos inorgánicos, incluido el hierro, de acuerdo con el sexo, grupo de edad y actividad física.<sup>9</sup> Entre los años 1930 y 1980, los epidemiólogos se enfocaron a determinar la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en diferentes lugares del planet. Los primeros estudios sobre prevalencia de anemia en México fueron realizados por López-Reyes en 1938<sup>10</sup> y por Robinson, Payne y Calvo en 1944.<sup>11</sup>

## *Evaluación del estado de nutrición en hierro*

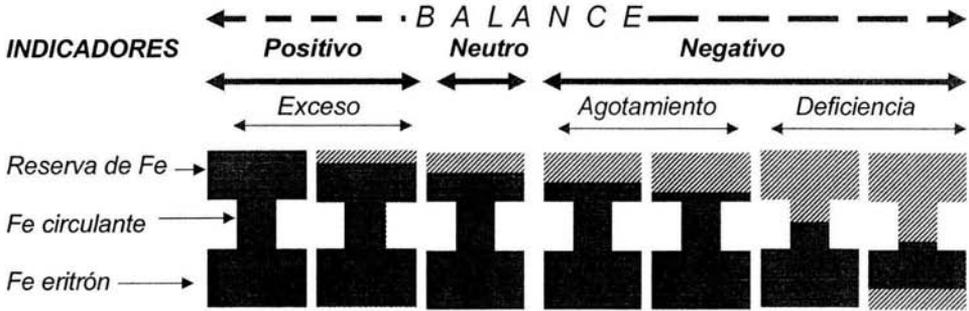
La evaluación correcta del estado de nutrición en hierro tiene una naturaleza bioquímica, ya que los indicadores clínicos carecen de la sensibilidad y especificidad necesarias para establecer un diagnóstico adecuado. De acuerdo con Herbert, el balance de hierro puede dar lugar a 7 estadios: dos de balance positivo, uno de balance neutro o cero y cuatro de balance negativo, como se puede observar en la figura 1.<sup>12</sup> A continuación se describen las principales características de estos estados de balance.

Balance positivo (etapas I y II). Se presenta en sujetos que reciben suplementación con hierro y vitamina C por tiempo prolongado o bien en los que están alterados los mecanismos que regulan la absorción de hierro y por lo tanto tienden a la sobresaturación. Esta variante genética tiene una prevalencia estimada del 1.0 % en la población general y la frecuencia de homocigotos es menor al 0.1%.<sup>13</sup> La principal prueba para detectar este tipo de balance es la concentración de hemoglobina, seguida de la saturación de transferrina y ferritina. En este punto es importante establecer que la ferritina se eleva en presencia de inflamación e infección por lo que, antes de valorar su concentración, se debe descartar la presencia de infecciones. Los efectos de un balance positivo de hierro aún son controvertidos y se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer o enfermedad cardíaca. Sin embargo, diversos estudios muestran un incremento en el estrés oxidativo asociado al balance positivo de hierro con todo lo que ello conlleva.<sup>14</sup>

Balance neutro. Es la condición esperada en el adulto varón. En este estado la reserva de hierro cuenta con suficiente cantidad como para responder ante una emergencia pero no se encuentra sobresaturada. La hemoglobina presenta una concentración normal, lo mismo que los indicadores de transporte y reserva de hierro. En la mujer en edad reproductiva es raro identificar casos en esta condición, pues la pérdida mensual de hierro a través de la menstruación condiciona un agotamiento de las reservas, lo que se refleja en la concentración de ferritina pero no

FIGURA 1

Cambios secuenciales el estado de nutrición en hierro <sup>+</sup>



Indicador Etapa	Exceso II	Balace positivo I	NORMAL 0	Balace negativo I	Agotamien to reservas II	Eritropoyesis deficiente III	Anemia IV
Fe de médula ósea	4+	3+	2-3+	1+	0-1+	0	0
Capacidad total de fijación de Fe µg/dL	<300	<300	300 ± 30	300-360	360	390	410
Receptores de transferrina mg/L	1.15	1.15	1.2 - 2.8	>2.8	>2.8	>3.6	>3.6
Ferritina µg/dL	>300	150- 300	100 ± 60	<25	20	10	<10
Absorción de Fe %	>15	10- 15	10 - 5	10-15	10-15	10-20	10-20
Zn protoporfirina µmol/mol	<60	<60	<60	<60	60-80	>80	>80
Fe plasmático µg/100 mL	>175	150- 175	115 ± 50	<120	115-60	60-40	<40
Saturación de transferrina %	>60	45-60	35 ± 15	30	30-15	< 15	<15
Sideroblastos %	40-60	40-60	40-60	40-60	40-60	<10	<10
Protoporfirina eritrocitaria µg/dl	30	30	30	30	30	100	200
Hemoglobina g/l	>160	>160	>140	>140	>140	>140	<140
Eritrocitos	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Microcí- ticos e hipocró- micos

+ Valores para varones adultos a nivel del mar; Modificado de Herbert <sup>12</sup>

en la hemoglobina, por lo que este último indicador carece de sensibilidad para detectar un balance neutro de hierro <sup>9</sup>

Balance negativo En las etapas I y II existe agotamiento de las reservas, que en niños pequeños condiciona el retardo en crecimiento y desarrollo. Más de la mitad de los casos de deficiencia de hierro se ubican entre los niños. El balance negativo se puede deber a incremento en las demandas (como en el crecimiento y la gestación), limitación en la absorción por la escasa biodisponibilidad del hierro de la dieta (exceso de fibra, taninos, zinc o cobre, pobre consumo de hierro hemínico, vitamina C, etc) o una aumento en el gasto a expensas de sangrado (por la presencia de parásitos intestinales o menstruación). Estos casos deben ser tratados para evitar que la deficiencia progrese.

En las etapas III y IV, por lo general el individuo ha estado expuesto crónicamente a la deficiencia y existen múltiples alteraciones funcionales (alteración de la respuesta inmune, capacidad para el trabajo disminuida, intolerancia al frío). La anemia (concentración de hemoglobina por debajo de lo esperado) se presenta desde la etapa IV, lo que pone de relieve la necesidad de combinar dos o más indicadores para detectar los casos de balance negativo de hierro. No en todas las ocasiones son reversibles las alteraciones que se presentan en los sujetos con anemia; tal es el caso de los niños pequeños que sufren retardo en su desarrollo mental.<sup>15</sup>

## *Efectos de la anemia ferropénica* <sup>§</sup>

Los signos de deficiencia de hierro suelen ser muy sutiles. El grado de alteración funcional aumenta gradualmente conforme disminuyen el hierro de reserva, transporte o funcional (ferritina, transferrina o hemoglobina). Algunas manifestaciones dependen de la anemia en sí, otras de los efectos de la deficiencia de hierro en los tejidos o de la combinación de ambas.

---

<sup>§</sup> Para los fines de este documento sólo se considerará la anemia por deficiencia de hierro

- *Retardo en el crecimiento.* Es un hecho bien reconocido que los niños que presentan anemia e incluso deficiencia de hierro presentan estaturas y pesos más bajos que los niños con un estado nutricional en hierro normal. Lo anterior se ha atribuido a varios factores; entre los más importantes se encuentran la deficiente oxigenación de los tejidos, la anorexia y la alteración en la capacidad de absorción intestinal que acompañan a la deficiencia de hierro. Es importante mencionar que en niños deficientes se ha demostrado que la disminución en la velocidad de crecimiento se puede revertir al corregir la deficiencia.<sup>16</sup>
- *Retardo en el desarrollo.* Se encuentra ampliamente documentado que la deficiencia de hierro es capaz de causar retardo en el desarrollo psicomotor, particularmente cuando se presenta durante el período prenatal y en los primeros dos años de vida, como consecuencia de una pobre mielinización y una alteración en la función. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales se presenta el daño no son claros, ya que si bien la deficiencia de hierro conduce a disminución en la respuesta dopaminérgica, también es evidente que con frecuencia estos niños viven en ambientes poco estimulantes, lo que también condiciona retardo.<sup>17</sup>
- *Disminución en la capacidad de trabajo.* Desde hace muchos años se demostró que los sujetos anémicos tienen menor capacidad para realizar trabajo que los individuos con buen estado de nutrición en hierro.<sup>18</sup> La disminución en la capacidad física se debe a la menor producción celular de energía, particularmente en el músculo esquelético a expensas de decremento en la oxigenación de los tejidos.<sup>19</sup>
- *Incapacidad de regular la temperatura corporal.* Esta anomalía parece estar relacionada con la disminución en la síntesis de la hormona estimulante del tiroides, y por lo tanto de las hormonas tiroideas.<sup>20</sup>
- *Disminución de resistencia a infecciones.* Se ha demostrado que los niños anémicos presentan alteración en la actividad de los linfocitos y los neutrófilos, lo que conduce a mayor susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, esta asociación es cuestionable, ya que también es frecuente que los niños anémicos habiten en medios insalubres y presenten más de una deficiencia nutricional específica. Aún así los estudios de laboratorio han demostrado que la deficiencia de hierro produce

una reducción en la producción de interleucina2 (Il-2), que es una de las moléculas reguladoras de la respuesta inmune.<sup>21</sup>

- Aumento de la intoxicación por plomo. La deficiencia de hierro induce un aumento substancial en el riesgo de saturnismo, sobre todo en niños pequeños. Las personas con deficiencia de hierro absorben mayores cantidades de plomo.<sup>22</sup>

## *Causas de la anemia*

Para prevenir la anemia efectivamente se requiere conocer las causas que la provocan. De manera general, estas causas se pueden agrupar en dos grandes categorías: las relacionadas con una pobre absorción de hierro y las que se asocian con un aumento en los requerimientos. A continuación se discuten los aspectos más relevantes de ambas.

### Causas relacionadas con una absorción insuficiente.

La absorción de hierro está determinada por dos factores: su cantidad en la dieta y su biodisponibilidad. De hecho, es difícil establecer cual de los dos factores pesa más en el desarrollo de la anemia, pues en realidad se trata de una interacción entre ambos. Por otra parte, con el objeto de evitar la sobresaturación de hierro, existen múltiples mecanismos que regulan su absorción. De esta manera, a partir de cierto umbral, la absorción de hierro está en función inversa de su concentración. Es decir, a mayor contenido de hierro en la sangre menor absorción del mismo.

La mayoría del hierro contenido en los alimentos está en forma de sales. Para su absorción, el hierro requiere estar en estado reducido (sales ferrosas,  $Fe^{+2}$ ) pues la forma férrica ( $Fe^{+3}$ ), al ser insoluble, no puede ser absorbida por la mucosa intestinal. En la tabla 2 se presenta un listado de los principales factores involucrados en la absorción de las sales de hierro. En este punto vale la pena señalar que el hierro contenido en los tejidos animales (carne, vísceras y sangre) es hierro hemínico y se caracteriza por absorberse en una proporción más o menos constante, cercana al 10%, sin que existan factores que promuevan o inhiban su absorción. Además, la presencia de hierro hemínico favorece la absorción de las otras formas de hierro.

Tabla 2  
Factores promotores e inhibidores de la absorción de hierro

Promotores de la absorción	Inhibidores de la absorción
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido ascórbico, ácido cítrico</li> <li>• Ácido málico y tartárico</li> <li>• Péptidos que contienen cisteína</li> <li>• Etanol</li> <li>• Productos fermentados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taninos</li> <li>• Fitatos</li> <li>• Polifenoles</li> <li>• Calcio y fósforo</li> </ul>

Fuente: Kaufer-Horwitz M.<sup>23</sup>

#### Aumento en las necesidades.

Aún cuando la deficiencia de hierro es la carencia nutricia más frecuente en el orbe, no todos los grupos de edad o estado fisiológico la presentan con la misma prevalencia ni la misma magnitud. Ello se debe a que las demandas de hierro no son homogéneas a lo largo de la vida. Por ejemplo, para un varón adulto, las pérdidas obligatorias de hierro a través de las heces, orina y sudor son de aproximadamente 0.9 mg/día. Esta cantidad puede ser fácilmente repuesta a través de la dieta, por lo que es raro que los varones padezcan anemia. En el otro extremo están los niños de 6 a 12 meses, que requieren hierro para incrementar su hemoglobina (0.37 mg/día), formar tejidos (0.009 mg/día), incrementar su reserva (0.051 mg/día) y reponer sus pérdidas basales (0.26 mg/día).<sup>24</sup> En estos casos es difícil que la dieta cubra adecuadamente las demandas y por ello en esta edad son frecuentes tanto la deficiencia de hierro como la anemia.

Las mujeres en edad reproductiva constituyen otro grupo de riesgo, ya que en ellas la menstruación representa un incremento significativo en las pérdidas obligatorias de hierro. De acuerdo con los estudios de Hallberg, en cada menstruación se pierden en promedio  $43 \pm 2.3$  mL, pero al menos el 10% de las mujeres pierden más de 100 mL (equivalentes aproximadamente a 0.8 mg de hierro).<sup>25</sup> Esta condición hace que las mujeres sean más susceptibles a presentar deficiencia de hierro o anemia.

Por último uno de los grupos de mayor riesgo a presentar anemia por deficiencia de hierro son las mujeres embarazadas o lactantes. Como se puede observar en la tabla 3, durante el embarazo y la lactancia existe una demanda importante de hierro

que no siempre se puede cubrir a través de la dieta o de las reservas corporales, ya que, como se mencionó anteriormente, no todas las mujeres cuentan con una reserva adecuada para enfrentar las demandas incrementadas del nutrimento dado que, a diferencia de los varones -que casi no cuentan con vías de excreción de hierro- las mujeres presentan una pérdida mensual obligatoria de hierro, como resultado de la menstruación.

Tabla 3  
Necesidades estimadas de hierro por embarazo y lactancia

Factor	Base del cálculo	Valor promedio mg
<b>EMBARAZO</b>		
• Pérdidas basales por 40 semanas (amenorrea)	0.68 mg/día x 260 días	+190
• Hierro fetal		+270
• Hierro de la placenta		+80
• Expansión de hemoglobina y tejidos		+300
<b>Total por embarazo</b>		<b>+840</b>
Gasto por 40 semanas de no embarazo (con menstruación)	1.3 mg/día x 280 días	-364
<b>Costo neto del embarazo</b>		<b>+476</b>
<b>PARTO Y PUERPERIO</b>		
Sangrado transparto		+250
Lactancia por 25 semanas (Fe de la leche)	0.3 mg/día x 175 días	+53
Pérdidas basales de hierro (17 semanas de amenorrea)	0.68 mg/día x 119 días	+81
Pérdidas basales de hierro (8 semanas con menstruación)	1.3 mg/día x 56 días	+73
<b>Total por parto y puerperio</b>		<b>457</b>
Hierro recuperado por disminución de volumen plasmático		-300
<b>Costo neto por parto y lactancia</b>		<b>+157</b>

Fuente. Viteri FE<sup>26</sup>

## *Prevalencia de anemia en mujeres*

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud (OMS),<sup>27</sup> cerca del 40% de la población mundial presenta anemia (ver tabla 4). Los grupos más vulnerables son las embarazadas (50%), los niños menores de 2 años (48%), los escolares (40%) y las mujeres no embarazadas (35%). A pesar de que la deficiencia de hierro es principalmente un problema de salud en los países en desarrollo no deja de estar presente en los países desarrollados.

Estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados muestran que entre el 10 y el 30% de las mujeres presentan reservas disminuidas de hierro, mientras que

entre el 1.4 y el 15% tienen anemia franca.<sup>28,29</sup> De acuerdo con los resultados del estudio francés denominado SU.VI.MAX (suplementación con vitaminas y minerales antioxidantes) que incluyó una muestra probabilística de 6648 mujeres, el 22.7% de las mujeres menstruantes presentaban deficiencia de hierro y el 4.4% anemia por deficiencia de hierro.<sup>30</sup>

Tabla 4  
Prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en diversas regiones

Región	Anemia %	Anemia por deficiencia de hierro % <sup>a</sup>	Deficiencia de hierro %
África	39	29	73
América	18	14	34
Sureste asiático	53	39	99
Europa	9	7	17
Mediterráneo	38	29	72
Pacífico oeste	38	29	72
Total	34	26	64

<sup>a</sup> Aceptando que el 75% de los anémicos tienen deficiencia de hierro.  
Fuente: OMS<sup>27</sup>

En México se han realizado una gran multitud de trabajos, de los cuales como ya se mencionó, los pioneros fueron realizados por López-Reyes<sup>10</sup> y Robinson y col<sup>11</sup> en la Ciudad de México. El primero corresponde a una tesis no publicada realizada en 1939, en la que se estudió una muestra aleatoria de 200 hombres y mujeres de 2 a 58 años de edad, que habitaban en Xochimilco; es decir, se trata de una muestra de población abierta. La principal limitante de este estudio es que en el documento no se asientan los valores de hemoglobina y sólo se informa sobre la cantidad de reticulocitos. La frecuencia estimada de anemia con base en la cuenta reticulocitaria (aceptando como anemia >2% de reticulocitos)<sup>31</sup> en las mujeres >12 años fue de 36%, mientras que para los varones de la misma edad fue de 18%. Estos datos deben ser tomados con cautela pues la presencia de menstruación, antes o durante la realización del estudio pudiera haber dado lugar a falsos negativos.

<sup>31</sup> Esta cifra solo es aplicable cuando la médula ósea funciona correctamente (Evatt B, Gibas WN, Lewis SM, McArthur JR, Fundamentos del diagnóstico hematológico CDC-Funsalud, México 1995)

*El estudio de Robinson y col<sup>11</sup> realizado también en población abierta en la Ciudad de México (en el barrio de Santa Julia); incluyó a 116 mujeres no embarazadas; y entre ellas el 15% diagnosticada como anémica por tener una concentración de hemoglobina <120 g/L. Cabe mencionar que el estudio incluyó a 22 mujeres embarazadas o lactantes, y que en estas últimas se informó una prevalencia de anemia del 50%.*

*Desde una perspectiva histórica es importante mencionar que Gómez Leal<sup>31</sup> informó que el 0.05% de los ingresos al Hospital de Enfermedades de la Nutrición entre 1946 y 1956, fueron por "clorosis", a pesar de que para esas fechas este padecimiento ya se consideraba erradicado en varios países del mundo.*

*En la tabla 5 se presenta una relación de los estudios realizados en México, que fue posible localizar después de consultar diversas bases de datos y la bibliografía de los propios artículos. Como se puede observar, de 1939 a la fecha se identificaron 24 estudios; del análisis de sus resultados se pueden desprender varias conclusiones:*

- *En México, la anemia en mujeres en edad reproductiva y particularmente en las embarazadas representa un problema de salud pública, ya que de manera global se puede indicar que aproximadamente el 20% de las mujeres no embarazadas y una cuarta parte de las gestantes presentan anemia. Cabe mencionar que es probable que las variaciones en la prevalencia respondan más a diferencias en las técnicas de laboratorio empleadas o al criterio de normalidad, que a diferencias reales, es decir, en el último siglo aparentemente la prevalencia de anemia se ha conservado relativamente constante.*
- *En las poblaciones estudiadas la deficiencia de hierro es la principal causa de anemia a pesar de que diversas fuentes muestran que el consumo de hierro es suficiente y cubre adecuadamente la recomendación de ingestión. Cabe indicar que los autores de los trabajos mencionados en la tabla 5 mencionan este hecho.*
- *Para fines prácticos, no se han evaluado estrategias de intervenciones tendentes a prevenir o en su defecto a tratar la anemia en mujeres en edad reproductiva y*

particularmente en embarazadas, a pesar de que la mayoría de los trabajos sobre gestantes concluyen que la suplementación es una medida recomendable en este grupo de población. De hecho sólo el estudio de Loría y colaboradores evalúa una estrategia de intervención para prevenir y tratar la anemia,<sup>45</sup>

- En términos generales, los puntos de corte utilizados para diagnosticar anemia no reconocen los cambios fisiológicos que supone la gestación y se suele utilizar el mismo valor independientemente de la etapa del embarazo en que se encuentre la mujer. Existen dos excepciones a este punto: la primera es el trabajo de Báez-Villaseñor y Gómez, quienes establecieron el volumen sanguíneo midiendo el cambio de la densidad óptica del plasma, como resultado de la inyección de 15 mg de azul de Evans. Ellos encontraron que las gestantes tenían en promedio 24.9% más volumen sanguíneo que las no gestantes y que a la altura de la Ciudad de México, la hemodilución conducía una concentración de hemoglobina de 114 g/L,<sup>34</sup> por lo cual propusieron el uso de esta cifra como punto de corte para considerar anemia. Adicionalmente, verificaron la validez de su punto de corte al contrastar los resultados del resto de los indicadores hematológicos en gestantes con cifras por arriba y por debajo del punto de corte, es decir, verificaron sus resultados a través de indicadores fisiológicos. La otra excepción son los trabajos de Loría y col.<sup>42,45,47 y 52</sup> quienes sistemáticamente evaluaron sus resultados en función de la edad gestacional y propusieron diversos indicadores de acuerdo con las semanas de embarazo.
- A pesar de que desde 1773 Bartolache proponía la utilización sistemática de suplementos de hierro para la mujer, los estudios identificados informan que las mujeres gestantes no consumían suplementos de hierro. En los artículos en que se registra el dato, no se analiza el efecto de su consumo sobre la prevalencia de anemia; tal es el caso de las dos encuestas nacionales probabilísticas.<sup>50,53</sup> Una excepción es el trabajo realizado por Vásquez-Molina y col. en Chihuahua; estos investigadores encontraron que en población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el 76% de las mujeres tomó suplementos de hierro y de éstas el 45% mostró ferritina <11.9 µg/L, mientras que el 62% de las que no habían consumido suplementos presentaban reservas bajas de hierro.<sup>32</sup>

- Por último, y a pesar de no ser un punto estrictamente relacionado con el estudio de la prevalencia de anemia, cabe señalar que los trabajos realizados en la primera parte del siglo pasado reflejaban un interés genuino por las condiciones y problemas de las mujeres estudiadas, mientras que los trabajos de los últimos años sólo discuten las cifras obtenidas sin reflejar un conocimiento de las participantes.

Tabla 5  
Prevalencia de anemia en mujeres no embarazadas y embarazadas documentados en México, según año de publicación

Año, Autor	Criterio anemia Hb g/L	No. Casos	Localidad, tipo de población	Prevalencia de anemia %			
				No emb	Trimestre de embarazo		
				1°	2°	3°	
1939, López-Reyes <sup>10</sup>	<120*	150	Cd México, pob abierta	26	-	-	-
1944, Robinson <sup>11</sup>	<120	116	Cd, México, pob abierta	15	-	-	-
1946, Anderson <sup>33</sup>	<120	101	Cd Mexico, pob abierta	--	6.0	11.3	11.1
1949, Báez-Villaseñor <sup>34</sup>	<114	117	Cd Mexico, hospital publico	-	-	9.0	19.8
1957, Sánchez-Medal <sup>35</sup>	S/d	9951	Cd Mex ,hospital privado	35.0	-	-	-
1963, Lisker <sup>36</sup>	<120	86	Sudzal, Yuc pob abierta	9.5	-	-	-
			Sitilpech, Yuc hosp pub	16.0	-	-	-
1966, Báez-Flores <sup>37</sup>			Saltillo, Coah, hosp público	-	97.8	98.6	99.3
1966, Balam <sup>38</sup>	<120	217	Costa, pob abierta	33.0	-	-	-
	<130	77	Altiplano, pob abierta	22.5	-	-	-
1967, Díaz-Mathmann <sup>39a</sup>	<120	10	Cd México, hosp público	-	0	25.0	71.0
1967, Karchmer <sup>40</sup>	<120	1363	Cd Mexico, hosp público				37.6
1968, Báez-Flores <sup>41</sup>		68	Cd México, pob abierta	35.0			
1969, Loría <sup>42</sup>	<120	82	Cd México, hosp publico				19.5
1969, Sánchez-Medal <sup>43</sup>	<120	143	Huamantla, Tlax, hosp. pub	8.3	-	21.3	27.9
1971, Cook <sup>44</sup>	<120	899	Latinoamerica, hosp pub	7.3	-	-	38.5
1972, Loría <sup>45a</sup>	<120	83	Huamantla, Tlax, no supl			22.9	18.1
	<120	90	Huamantla, Tlax, supl c/Fe			21.1	6.6 <sup>b</sup>
1978, Vásquez-							

Santaella <sup>46</sup>	<12.2	425	Cd México, universitarias	33.4	-	-	-
1979, Loria <sup>47</sup>	<120	337	Cd México Hosp. público	-	-	25.4	19.4
1980, Rivera-Damm <sup>48</sup>	<120	500	Durango, Hosp. público	14.0	-	-	-
1994, Black <sup>49</sup>	<133 <123	85 71	Solis, Edo Mex pob abierta Solis, Edo Mex pob abierta	54.0		35.0 <sup>c</sup>	
1995, Martínez <sup>50</sup>	<120 <sup>d</sup> <110 <sup>d</sup>	15146 742	Encuesta probabilística nal Encuesta probabilística nal	15.4		18.2 <sup>c</sup>	
1996, Pfeffer <sup>51</sup>	<125	82	Cd México, hospital público		61.0	81.0	73.0
1998, Ramírez-Matos <sup>52</sup>	<120	490	León, Gto hosp públicos	-	8.0	31.0	49.0
1998, Rivera-Domarco <sup>53</sup>	<120 <sup>d</sup> <110 <sup>d</sup>	10284 397	Encuesta probabilística nal	20.0		26.2 <sup>c</sup>	
2000, Casanueva <sup>54</sup>	<130	117	Cd México, Hosp. público	11.9	-	-	-
2001, Monarrez-Espino <sup>55</sup>	<120 <110	446 35	Tarahumara, pob abierta Tarahumara, pob abierta	16.1 -	- -	- 25.7	- 38.5

<sup>a</sup> Evaluación longitudinal

<sup>b</sup> Estudio de suplementación con hierro dextran intravenoso dosis única

<sup>c</sup> No se especifica edad gestacional.

<sup>d</sup> Valores ajustados al nivel del mar.

## *Anemia en el embarazo*

Como ya se mencionó, de acuerdo con Smallwood la primera observación sobre la existencia de la anemia en el embarazo la realizó Channing en 1842.<sup>6</sup> Posteriormente, Welckrer en 1854 y Wilcocks en 1881 informan que durante el embarazo existía un aumento en la cantidad de sangre y llamaron a esta condición "hidremia fisiológica".<sup>56</sup> Entre 1915 y 1940 se demostró que durante la gestación existía una menor cantidad de hemoglobina.<sup>57</sup>

Gracias a los trabajos de Strauss, Castle, Diekmany y Thompson, entre otros, para 1940 quedaban claro lo siguiente sobre la anemia de la embarazada.<sup>58,59,60,61</sup>

- La disminución en el número de eritrocitos no era absoluta, sino que estaba condicionada por el aumento del volumen total del plasma, por lo que la disminución de la concentración de la hemoglobina en valores considerados

indicadores de "anemia" por estar abajo de puntos de corte podían ser un cambio fisiológico (Vide infra).

- *El aumento del volumen plasmático se debía a la necesidad del organismo materno de asegurar una adecuada perfusión placentaria.*
- *El aumento del volumen plasmático (aproximadamente 25%) era claramente mayor que el de hemoglobina (13%) y que el del volumen total de eritrocitos (20%), es decir, se producía un aumento absoluto del primero, con una disminución relativa de los segundos.<sup>††</sup>*
- *Cuando a nivel del mar la hemoglobina descendía por debajo de 100 g/L el riesgo de anemia verdadera era alto. A la altura de la Ciudad de México (2240 m sobre el nivel del mar), esta cifra era de 114 g/L, independientemente de la edad gestacional.<sup>34</sup>*
- *La mayoría de las anemias eran por déficit de hierro y se caracterizaban por ser hipocrómicas.*
- *Durante el puerperio la cuenta eritrocitaria alcanzaron cifras normales más rápidamente que la concentración de hemoglobina: los primeros se normalizaban en tres semanas mientras que la segunda era 14% inferior a la normal aún después de 8 semanas.*
- *En los casos en que se demostraba la existencia de anemia verdadera, esta se debía a que la dieta no era capaz de cubrir las necesidades de hierro y proteína tanto de la madre como del feto durante la gestación, o bien, a que la mujer iniciaba la gestación con reservas inadecuadas particularmente de hierro o a una combinación de ambos factores.*

---

<sup>††</sup> Las cifras referidas son las citadas originalmente, actualmente se sabe que el incremento producido en el volumen plasmático no debe causar hipocromia.

Con relación al último punto se ha informado que durante el primer trimestre de la gestación la mujer tiende a disminuir su absorción de hierro en tanto que la amenorrea condiciona un menor requerimiento de hierro.<sup>62</sup> En la mitad del segundo trimestre se produce un incremento súbito en las demandas de hierro debidas al aumento en la eritropoyesis.

El aumento en las necesidades de hierro se acompaña de una mayor absorción del nutrimento. Lo anterior fue demostrado por Barret y col,<sup>63</sup> al estudiar la absorción de manera longitudinal en la semana 12, 24 y 36 de gestación a mujeres no deficientes en hierro que consumían una comida con buena biodisponibilidad de hierro. Cada mujer ingirió un desayuno que contenía 3.2 mg de hierro no hemínico marcado con isótopos. De acuerdo con los resultados, la absorción de hierro fue de 1.4, 6.1 y 9.8 mg/día para cada uno de los periodos evaluados, sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela dado que la relación isótopo/ hierro dietario era muy alta.

### *Efecto de la anemia en el embarazo*

Durante la gestación se produce un incremento importante en el requerimiento de hierro tanto para cubrir el aumento en la masa eritrocitaria materna como para satisfacer las necesidades del producto (tabla 3).<sup>25,64</sup> Cuando esta demanda no se satisface la mujer desarrolla anemia, la cual se ha asociado con retardo en el crecimiento intrauterino, prematuridad, prolongación del trabajo de parto (la producción de prostaglandinas es inadecuada en mujeres con deficiencia de hierro), riesgo de infección, disminución de la capacidad física de la mujer y, en casos de deficiencia extrema (hemoglobina <70 g/L o ≈80 g/L para la altura de la Ciudad de México), incremento en la mortalidad materna.<sup>65,66,67,68,69</sup>

Por otra parte, Garn y colaboradores mostraron en 1981 que existe una relación en "U" entre la hemoglobina materna y la mortalidad perinatal. Estos autores informaron que las gestantes que tienen concentraciones de hemoglobina entre 95 y 105 g/L o mayor a 140g/L (a nivel del mar) tienen concentraciones de hemoglobina

entre 106 y 139 g/L.<sup>70</sup> El propio Garn ha informado incrementos de hasta un 30% de complicaciones perinatales cuando las mujeres cursan con hemoglobina menor a 105 g/L en el segundo trimestre de embarazo.<sup>70</sup> En este mismo sentido, Murphy y col. en Cardiff, informan un incremento en la frecuencia de nacimientos de productos con bajo peso entre mujeres que cursan con hemoglobina < 104 g/L entre las 13 y 24 semanas de gestación.<sup>71</sup> En Estados Unidos de América, Klebanoff y colaboradores encuentran un incremento en el riesgo de prematurez entre las mujeres que presentan anemia entre las semanas 13 a 36 de embarazo (razón de momios (OR) de 1.9, con un intervalo de confianza (IC) de 95% de 1.2 a 3.0).<sup>72</sup>

Por otra parte, la importancia de la deficiencia de hierro durante el embarazo, no se limita a la gestación misma. Se ha demostrado que las reservas de hierro de los recién nacidos de los hijos de madres anémicas son menores, por lo que a su vez corren el riesgo de desarrollar anemia durante el primer año de vida.<sup>73,74,75</sup> En este mismo sentido, como ya se mencionó, se ha informado que los niños anémicos presentan retardo tanto en su crecimiento como en su desarrollo neurofisiológico, que en muchos casos no son reversibles a pesar de recibir tratamiento con sales ferrosas.<sup>76,77</sup> Vale la pena señalar que aún no se ha demostrado el mecanismo a través del cual la deficiencia de hierro interfiere con el desarrollo neurológico, pero es muy probable que la falta del nutriente produzca alteraciones en la mielinización.<sup>74</sup>

En 1989, Mahomed y Hytten<sup>78</sup> informan el resultado de un metaanálisis según el cual la suplementación con hierro durante la gestación, comparada contra placebo, confiere un efecto protector del 88% con respecto al riesgo de presentar anemia (riesgo relativo (RR)= 0.12 (IC 95% 0.07-0,20). En este mismo informe se indica que la suplementación con hierro tiene un efecto protector con respecto al riesgo de presentar ferritina <10 µg/L a la semana 36 de gestación (RR= 0.05 IC95% 0.02-0.11), pero no logran documentar su utilidad en la prevención de bajo peso al nacer, prematurez, infección o preeclampsia. En fecha reciente Villar y colaboradores,<sup>79</sup> realizaron un metaanálisis a partir de la Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) para evaluar el valor protector de la suplementación con hierro para prevenir la prematurez. De acuerdo con su pesquisa fue posible identificar 20 estudios en los que se utilizaron testigos adecuados para evaluar el efecto de la suplementación con hierro; de estos sólo uno

trabajo informa sus resultados con relación a la prematurez. El riesgo relativo asociado al uso de placebo vs. suplementación con hierro fue de 1.40 (IC 95% 0.92- 2.09)<sup>80</sup> (ver tabla 6).

Tabla 6  
Estudios clínicos controlados que evalúan el efecto de la nutrición en hierro sobre eventos reproductivos adversos

Problema de salud	Estudios identificados (estudios con eventos adversos informados)	Total de mujeres	RR (IC 95% )
Anemia en la madre	12 (3)	1802	0.18 (0.13-0.24)
Bajo peso al nacer	20 (3)	2710	1,09 (0.80- 1.49)
Prematurez	20 (1)	96	1.40 (0.92- 2.09)

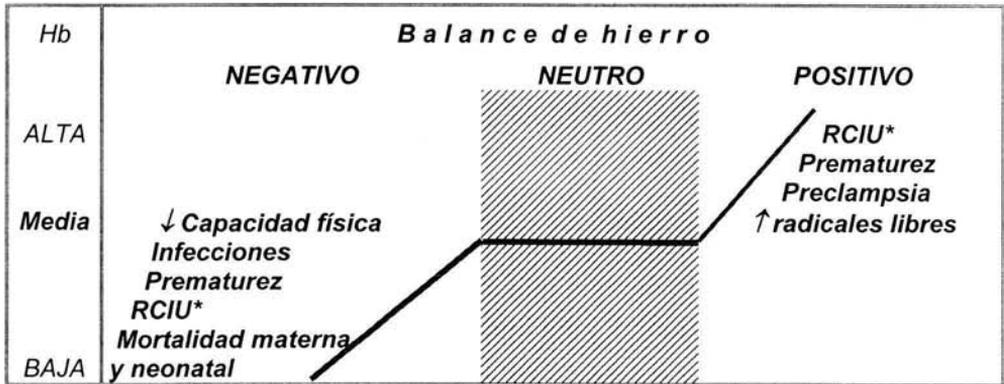
Fuente: Villar y cols.<sup>79</sup>

En el otro extremo, se ha demostrado que concentraciones altas de hemoglobina (>135 g/L de hemoglobina a nivel del mar) tienen un claro efecto indeseable sobre el producto de la gestación, asociándose con mayor prevalencia de prematurez, síndromes hipertensivos gestacionales y bajo peso al nacimiento.<sup>81</sup> (ver figura 2).

En muchos casos se ha observado que los efectos indeseables de esta situación se precipitan más conforme aumentan las cifras de hemoglobina o hematocrito.<sup>82</sup> Los mecanismos por los cuales el exceso de hierro puede tener efectos indeseables no se han establecido con certeza. Sin embargo, se considera que el incremento en la hemoglobina puede dar lugar a un aumento en la viscosidad sanguínea con baja perfusión placentaria.<sup>83</sup> Se ha demostrado que un incremento por arriba de lo deseable de la concentración de hemoglobina se asocia con una mayor concentración de hierro libre circulante que a su vez promueve la generación de radicales libres y, por ende, un estrés oxidativo.<sup>84</sup> Adicionalmente, se considera que el mantenimiento o la elevación de las concentraciones de ferritina plasmática durante la gestación puede ser el resultado de procesos inflamatorios.<sup>85</sup>

Figura2

Alteraciones maternas, fetales y neonatales y estado de nutrición en hierro



\* RCIU = retardo en el crecimiento intrauterino

Después de la semana 32 de la gestación las concentraciones de hemoglobina consideradas como anemia leve o moderada no parecen tener efectos indeseables ni en la madre ni en el producto de la gestación.<sup>82,86</sup> En consecuencia, la ventana en donde se puede influir en el mejor desarrollo del embarazo es antes del tercer trimestre y se debe tener cuidado de prevenir o corregir la deficiencia de hierro sin provocar un exceso de ferritina o hemoglobina.

## *Estrategias de prevención de anemia*

Con base en lo anteriormente expuesto, resulta relevante contar con estrategias encaminadas hacia la prevención de anemia en los grupos de riesgo en general y en la embarazada en particular. Para que la prevención en la gestante sea efectiva se requiere contar con una amplia gama de acciones. Entre las más importantes se encuentran las siguientes:

### - Etapa pregestacional

- Espaciamiento de los embarazos.<sup>87</sup>

- Utilización de métodos anticonceptivos que no incrementen el sangrado menstrual (como los hormonales o los dispositivos intrauterinos con progestágenos).<sup>88</sup>
- Evaluación de la cantidad de sangrado menstrual a fin de identificar si existen causas anatómicas o funcionales que condicionen sangrado abundante.<sup>89</sup>
- En zonas donde la parasitosis es frecuente, desparasitación cada seis meses.
- Para las zonas palúdicas se recomienda efectuar campañas antipalúdicas y dar tratamiento oportuno a los enfermos junto con las acciones de prevención de anemia.
- Orientación alimentaria. Particularmente en lo que se refiere al consumo de fuentes de hierro hemínico y a la utilización de estrategias que promuevan la absorción de hierro.<sup>87,90</sup>
- Consumo de productos adicionados con hierro. A este respecto cabe señalar que en México desde el año 2000 las harinas de trigo y maíz se encuentran adicionadas con hierro y zinc, entre otros nutrimentos.<sup>90</sup>
- Suplementación preventiva con sales de hierro, preferiblemente ferrosas por vía oral.<sup>87</sup>

#### Etapa gestacional

- Control prenatal temprano e integral.<sup>87</sup>
- Orientación alimentaria.<sup>87,91</sup>
- Consumo de productos adicionados con hierro.<sup>90</sup>
- Suplementación con hierro por vía oral.<sup>93</sup>

## *Esquemas de suplementación con hierro*

Por lo que se refiere a la utilización de los suplementos de hierro, a pesar de que desde 1767 se empezaron a fabricar tabletas de sales ferrosas y de que desde 1842 se habían establecido las causas de la anemia, no fue sino hasta 1960 que la Organización Mundial de la Salud y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (OMS/UNICEF) proponen la realización de programas de suplementación, como se puede observar en la tabla 7.

**Tabla 7**  
**Historia de la utilización de hierro oral como estrategia de prevención y tratamiento de la anemia**

1767	<i>Fabricación de pastillas de hierro</i>
1890	<i>Adición de sales ferrosas a los alimentos</i>
1842	<i>Establecimiento de la anemia por deficiencia de hierro en la gestante</i>
1930- 90	<i>Documentación de prevalencia de anemia en la mujer gestante</i>
1940-50	<i>Diferenciación entre la "anemia fisiológica" del embarazo y la anemia verdadera</i>
1968	<i>OMS/UNICEF*. Programas de suplementación con 60 mg Fe/día en el segundo y tercer trimestre de gestación</i>
1989	<i>OMS/UNICEF. 120 mg Fe/día + 250 µg folato a partir de la segunda mitad del embarazo</i>
1991	<i>OMS/UNICEF. Si la prevalencia de anemia es &gt;20% 60 mg Fe/día + 250 µg folato a partir de la segunda mitad del embarazo</i>
1993	<i>Secretaría de Salud (SSA) México. La Norma Oficial Mexicana para el cuidado de la embarazada indica que la suplementación con hierro y ácido fólico es obligatoria, sin indicar dosis.</i>
1998	<i>OMS/UNICEF 60 mg Fe/día + 250 µg folato a partir de la segunda mitad del embarazo, si la prevalencia de anemia es &gt;40% continuar con suplementación 3 meses posparto</i>

\* OMS/UNICEF. Organización Mundial de la Salud/ Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

*En la actualidad la recomendación de la OMS/UNICEF para países donde la prevalencia de anemia en el embarazo es menor al 40% (como es el caso de México) es de 60 mg Fe + 250 µg folato diariamente, a partir de la segunda mitad del embarazo.<sup>91</sup> Por su parte el Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos de América, recomienda que como parte del control prenatal habitual se prescriba el consumo de 30 mg de hierro a partir de la semana 12 de gestación junto con la ingestión de una dieta adecuada que incluya elementos que promuevan la absorción de hierro (ácido ascórbico y carne roja). En los casos en que existe anemia (hemoglobina*

<105 g/L), la recomendación es de 60-120 mg Fe, hasta alcanzar una concentración normal de hemoglobina.<sup>92</sup>

*En México, la Norma Oficial Mexicana para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido (NOM 007 SSA2 1993)<sup>93</sup> contempla la prescripción profiláctica de hierro y ácido fólico. A pesar de estas recomendaciones, no se ha observado una disminución significativa en la frecuencia de anemia,<sup>5,53,94</sup> ello probablemente se deba tanto a la ineficacia de los servicios de salud como a la escasa adherencia de las mujeres al tratamiento.<sup>95</sup> Por lo que se refiere a la ineficacia de los servicios de salud, baste señalar que en México, de acuerdo con las estadísticas del Sistema de indicadores para el seguimiento de la situación de la mujer (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, Consejo Nacional de Población y la SSA (INEGI-CONAPO-SSA))<sup>96</sup> para 1997, a pesar de que el 64% de las gestantes iniciaron control prenatal durante el segundo trimestre y que en el 88.2% de los casos la vigilancia fue otorgada por un médico, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Nutrición (ENN) de 1998,<sup>53</sup> el 24% de las gestantes presentan anemia y el 75 y 70% de las gestantes urbanas y rurales respectivamente, presentaban deficiencia de hierro. Más aún, cuando se realizan estudios puntuales en poblaciones de escasos recursos se encuentra que la suplementación con hierro en pocos casos forma parte del control prenatal habitual. De esta manera en un estudio realizado en la Sierra Tarahumara se detectó que solo al 7.9% de las gestantes se les había prescrito hierro.<sup>55</sup> Así mismo, otro estudio realizado en población de escasos recursos en Monterrey, Nuevo León, informó que el 82% de las gestantes atendidas en un hospital universitario no recibieron suplementación con hierro, sea porque solo acudieron al hospital a dar a luz o bien porque durante el control prenatal no se les prescribió el suplemento.<sup>97</sup>*

*Por su parte, la falta de adherencia está relacionada con los efectos colaterales que acarrea la ingestión de sales de hierro (náusea, sabor metálico, agruras, estreñimiento) y muy probablemente la magnitud de estos efectos depende de la dosis, la presentación y la frecuencia de consumo del suplemento.<sup>98,99,100</sup>*

*Ante este panorama, diversos investigadores se han dado a la tarea de diseñar estrategias de intervención que promuevan el cumplimiento del tratamiento, sea*

preventivo o terapéutico.<sup>101,102</sup> En este sentido, en la Universidad de Berkeley, Viteri ha demostrado que en ratas deficientes en hierro, la administración de suplementos del nutrimento cada tercer día (en sincronía con el recambio de la mucosa intestinal, el cual toma tres días) mantiene absorciones elevadas de hierro, en contraste con la absorción alcanzada cuando el suplemento se administra diariamente.<sup>103</sup> De hecho, se ha demostrado que el suplemento de hierro cada tercer día es 2.6 veces más efectivo que la suplementación diaria. En el humano, el recambio de mucosa intestinal toma entre 5 y 6 días, por lo que idealmente se debería utilizar el esquema de suplementación semanal. En niños preescolares, escolares,<sup>104</sup> adolescentes,<sup>105</sup> adultas no embarazadas,<sup>106</sup> y embarazadas<sup>107</sup> se ha confirmado la efectividad de la dosis semanal. Es importante indicar que en varios de estos estudios se ha informado que la dosis semanal presenta una cantidad significativamente menor de efectos secundarios en comparación con los sujetos que reciben la dosis diaria.<sup>108,109</sup>

A la fecha solo se ha informado el resultado de la evaluación de nueve estudios de la efectividad de la suplementación semanal con hierro en gestantes. En la tabla 8 se resumen los principales resultados de los estudios realizados en Indonesia<sup>107</sup> China,<sup>108</sup> Guatemala,<sup>109</sup> México,<sup>110</sup> Pakistán,<sup>111</sup> Indonesia<sup>112</sup> y Bangladesh.<sup>113</sup> También se han realizado estudios en Malawi,<sup>114</sup> y Delhi,<sup>115</sup> sin embargo, la forma de presentación de los resultados no permite hacer comparaciones.

En los estudios considerados en la tabla 8 se presentan múltiples deficiencias, por lo que sus resultados no pueden ser considerados como definitivos. A continuación se resaltan los puntos más relevantes. Con excepción del estudio de Ekström<sup>113</sup> los trabajos analizados únicamente realizaron dos evaluaciones: una entre la semana 8 y 24 de la gestación y otra entre la semana 36 de la gestación y el trabajo de parto, por lo que en ninguno de los casos se evaluó el período de máxima hemodilución de la gestación (figura 3).<sup>116</sup> Lo anterior es importante por dos aspectos: primero, al evaluar respuesta a partir de la semana 36, se pudiera estar sobre representado el incremento en la concentración de hemoglobina, dado que a partir de la semana 36 de gestación se produce hemoconcentración, y segundo que la reserva fetal de hierro se adquiere mayoritariamente hacia la semana 32 de la gestación, por lo que la evaluación del estado de nutrición en hierro es particularmente relevante en este período.<sup>117</sup> En este

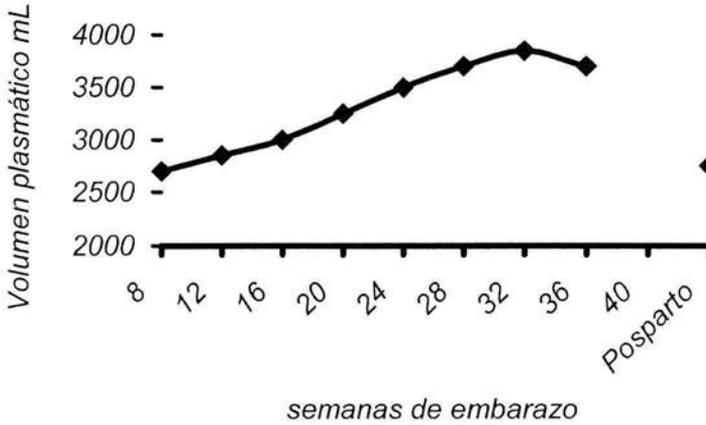
mismo sentido es importante mencionar que la magnitud de la reserva fetal es determinante en la velocidad de crecimiento durante los primeros seis meses de vida extrauterina.<sup>71</sup>

Tabla 8  
Estudios de suplementación semanal con hierro en gestantes

	Edad gestacional semanas		Grupos experimentales Dosis de Fe mg Supervisión	% Anemia		Efectos secundarios
	inicial	- final		inicial	final	
Indonesia N=139 Ref 107	8 - 24	28-32	diario 60 semanal 120 No supervisado	66 76	45.6 56.3	16.0 % 18.3 % Por recordatorio
China N=286 Ref 108	16 - 20	38 (trabajo de parto)	diario 60 diario 120 semanal placebo Supervisado	45 39 41 27	28 22 18 53	16.9 % 45.6 % 6.0 % 4.0 % Por recordatorio
Guatemala N= 136 Ref 109	16 - 20	38 (trabajo de parto)	diario 60 semanal 180 control habitual No supervisado	18 23 --	8 20 33	mayor en las mujeres de suplementación diaria por recordatorio
México N= 77 Ref 110	15 ± 4	27	diario 60 semanal 120 No especificado	22 21	24 18	Sin datos
Pakistán N= 160 Ref 111	20 (10-32)	32 (28-38)	diario 200 bisemanal 400 no supervisado	100 100	25 65	Sin datos
Indonesia N 190 Ref 112	17 ± 1	35 ± 1	Semanal 120 + vit A Semanal sin vit A Ac fólico No supervisado	50 44 45	36 44 43	Sin datos desagrupados 25%
Bangladesh N= 140 Ref 113	Aprox sem 20 (fondo uterino)	Aprox 32	Diario 60 Semanal 120 Semisupervisado	50 42	14 20	Sin datos

Figura 3

**VOLUMEN PLASMÁTICO EN PRIMIGRÁVIDAS NORMALES.**



Fuente: Modificado de Hytten<sup>116</sup>.

Otra limitación importante de los trabajos antes señalados es que el período de suplementación fue muy variable tanto intra como intergrupo, y en la evaluación final no se consideró el estado inicial de nutrición en hierro para estratificar a la población estudiada. Cabe mencionar que Beaton y McCabe<sup>118</sup> y Sloan<sup>119</sup> informan, de manera independiente, sobre los resultados de análisis de diferentes estudios para evaluar la efectividad de la suplementación semanal con hierro durante la gestación, y ambos concluyen que la suplementación intermitente con hierro es menos efectiva que la diaria; sin embargo, ambos incurren en los mismos errores, a saber: evalúan el efecto de la suplementación independientemente de la hemoglobina inicial de las gestantes, a pesar de que el esquema semanal se ha propuesto como una medida preventiva y no de tratamiento, es decir, sólo se deberá evaluar su efectividad en mujeres no anémicas al inicio de la gestación. En segundo término, ambos autores consideran como criterio de verdad para evaluar la efectividad el incremento en la concentración de hemoglobina, sin considerar el efecto del tiempo de suplementación, ni el efecto de la hemodilución, es decir, no se puede esperar la misma respuesta a la suplementación

*en estudios en los que las mujeres reciben 4 semanas de suplemento que en las que lo reciben por 12 semanas, de la misma manera que no se tiene la misma concentración de hemoglobina en la semana 28 que en la 36. Por lo anterior no se consideran válidas las conclusiones a las que llegan Beaton y Mc Cabe<sup>118</sup> y Sloan.<sup>119</sup> De hecho cuando posteriormente el propio Beaton<sup>118</sup> toma en cuenta la edad del embarazo cuando se inicia la suplementación, la concentración de hemoglobina a término es de 123 g/L para la suplementación diaria y 120 g/L para la semanal. Esta diferencia es biológicamente irrelevante.*



*Información sobre alimentación para la mujer embarazada*  
*Jacobus Rueff, 1580*

*Justificación*

*De* acuerdo con la información disponible la deficiencia de hierro en gestantes mexicanas representa un problema de salud pública por su magnitud y trascendencia.<sup>53</sup> Considerando la elevada demanda de hierro durante el embarazo y la pobre biodisponibilidad y absorción del hierro de la dieta que consume la mayor parte de la población de nuestro país,<sup>120,121</sup> es poco lo que se puede hacer para prevenir su aparición, por lo que la suplementación con hierro durante la gestación se torna imperativa.<sup>93</sup>

Los esquemas de suplementación con hierro sugeridos por los organismos internacionales<sup>91</sup> no han logrado una adherencia adecuada debido a la presencia de efectos secundarios y los problemas logísticos de las instituciones de salud.<sup>55</sup> En contraparte, la suplementación intermitente con hierro ha mostrado ser útil para prevenir la anemia en animales de experimentación, niños y mujeres en edad reproductiva.<sup>103-106</sup>

Por otra parte se requiere evaluar los efectos de la suplementación con hierro en función de las concentraciones de hemoglobina en el período de máxima hemodilución de la gestación (semanas 28 a 32 de gestación) así como, en términos del desempeño reproductivo, es decir, en función a la capacidad de promover el nacimiento de productos sanos y a la condición materna posparto.

Por lo tanto, es importante evaluar la suplementación semanal con hierro en mujeres gestantes como una estrategia de prevención **efectiva y segura** que promueva la adherencia, presente pocos o nulos efectos secundarios, afecte favorablemente las concentraciones de hemoglobina y reserva de hierro durante el embarazo y el posparto y promueva el nacimiento de productos a término y con buen peso.

A COLLECTION OF EARLY OBSTETRICAL BOOKS

LIBER  
LIBER QVARTVS.  
*DE VARIETATIBVS NON NA-  
turalis partus, & earundem curis.*



Mujer dando a luz con astrólogos consultando las estrellas.  
Jacobus Rueff, 1582

*Objetivos e hipótesis*

*Evaluar* la efectividad<sup>#</sup> y seguridad<sup>§§</sup> de la suplementación semanal con hierro como una herramienta para prevenir la anemia en gestantes que inician el embarazo sin esta condición.

## *Objetivos específicos*

Evaluar la utilidad del esquema de suplementación semanal con hierro en mujeres gestantes para:

- prevenir la anemia en el embarazo y el posparto
- evitar concentraciones elevadas de hemoglobina en el embarazo y el posparto
- evitar el deterioro de la reserva de hierro en el embarazo y el posparto
- promover la adherencia al tratamiento
- disminuir los efectos secundarios
- promover el nacimiento de productos a término y con peso adecuado al nacer

## *Hipótesis*

1. La incidencia de anemia<sup>\*\*\*</sup> hemoglobina de las mujeres que reciban suplementación semanal con hierro no será diferente de la registrada en mujeres con suplementación diaria.
2. La incidencia de concentraciones elevadas de hemoglobina (>145 g/L) será significativamente menor en las mujeres que reciban suplementación semanal en comparación con el esquema diario.
3. El estado de nutrición de hierro en el posparto no será significativamente diferente entre las mujeres con suplementación semanal o diaria.

---

<sup>#</sup> Se define efectividad como la capacidad de un procedimiento, régimen o servicio, aplicado en condiciones habituales, para prevenir o tratar una condición dada en una población determinada. Last JM. A dictionary of epidemiology Oxford, Oxford University Press 1988.

<sup>§§</sup> Para los fines de este documento se define seguridad como la capacidad de un esquema de suplementación con hierro para evitar concentraciones de hemoglobina >145 g/L.

<sup>\*\*\*</sup> Definida de acuerdo con los criterios del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos, ver más adelante

4. *La reserva de hierro (ferritina a partir de la semana 28 de la gestación) de las mujeres que reciban suplementación semanal con hierro no será diferente de la reserva de las mujeres que reciban suplementación diaria.*
5. *Las mujeres que reciban suplementación semanal con hierro tendrán una adherencia significativamente mayor al tratamiento que las mujeres con suplementación diaria.*
6. *Los efectos secundarios serán significativamente menores en las mujeres que reciban suplementación semanal en comparación con los efectos informados por las mujeres con suplementación diaria.*
7. *La relación dosis/respuesta entre la cantidad total de hierro suplementado y la concentración de hemoglobina en la semana 36 de gestación es de tipo lineal.*
8. *La incidencia de productos de bajo peso o prematuros será significativamente menor en las mujeres con suplementación semanal.*



Mujer arropando a niño.  
Grabado del siglo XVIII

## *Material y métodos*

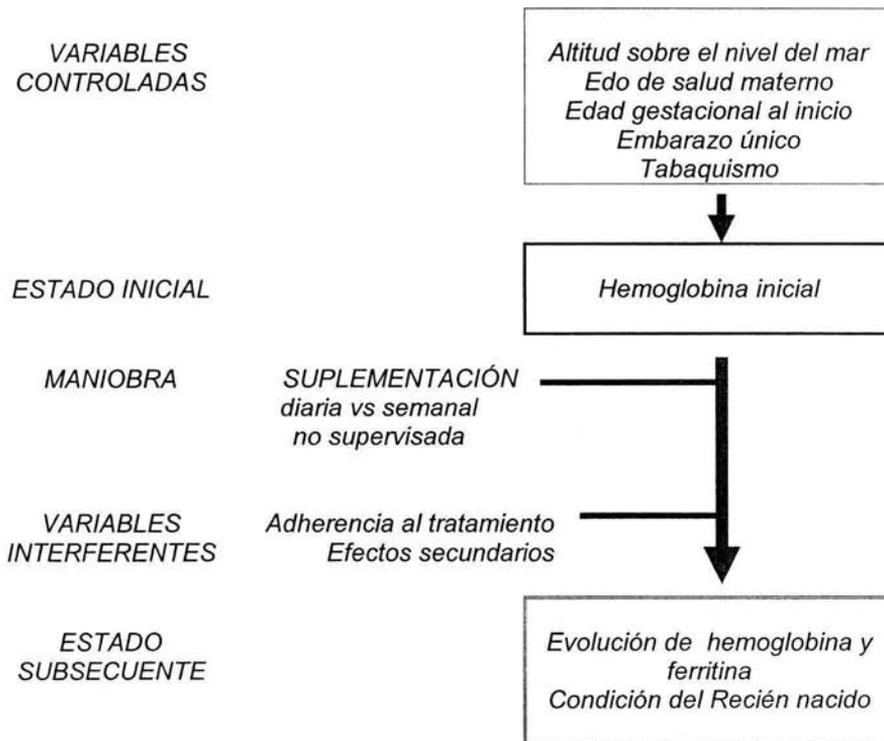
## *Diseño del estudio*

Tipo de diseño:

*Ensayo clínico aleatorizado abierto sin supervisión directa.*

*En la figura 4 se presenta la descripción de las variables contempladas en el diseño del estudio*

Figura 4  
Variables del estudio



Lugar y duración:

*El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en la Ciudad de México a 2240 m sobre el nivel del mar.*

## *Muestra.*

Se utilizó la ecuación de Dunnett para estudios de bioequivalencia,<sup>122</sup> calculando que la diferencia en la concentración de hemoglobina al final del embarazo entre los dos grupos de suplementación no será mayor al 15% y considerando una alfa de 0.05 y una beta de 0.20, se estimó que se requieren 60 gestantes por grupo de estudio, suponiendo una deserción del 10%. Cabe mencionar que al momento del diseño se carecía de información suficiente para calcular el poder de la muestra para cumplir con todos los objetivos planteados,

## *Mujeres participantes*

### *Criterios de inclusión*

Para participar en el estudio las mujeres requerían cumplir con los siguientes requisitos:

- A. Conocer su fecha de última menstruación.
- B. No presentar enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes, enfermedades autoinmunes, epilepsia, etc.)
- C. Gestar un solo producto.
- D. Tener 20 o menos semanas de gestación al momento de iniciar el seguimiento.
- E. Tener una concentración de hemoglobina  $>115$  g/L (equivalente a  $>105$  g/L a nivel del mar).
- F. No consumir ningún suplemento de vitaminas o nutrientes inorgánicos al momento de ser invitadas a participar.
- G. No informar tabaquismo o alcoholismo positivo.
- H. Estar dispuesta a participar en el seguimiento durante el embarazo y hasta la semana 24 posparto con todo lo que ello implica (vide infra).
- I. En caso de aceptar participar libre e informadamente, firmar la carta de consentimiento correspondiente (anexo 1).
- J. En caso de ser menor de edad contar con el consentimiento de los padres o tutores.

### *Criterios de eliminación*

Se eliminaron del estudio las mujeres por:

- *Desarrollar patología agregada en el transcurso del seguimiento.*
- *Faltar a sus citas programadas (+1 semana de límite de tolerancia)*
- *No dar a luz en el INPer*

## *Esquemas de suplementación*

*Se considero que no era adecuado optar por un estudio ciego ya que uno de los objetivos era evaluar la efectividad y la adherencia a un esquema de suplementación semanal, de tal manera que las mujeres debían conocer el esquema de suplementación al que fueron asignadas (diario vs semanal). Por otra parte, con base en los beneficios demostrados de la suplementación con hierro y considerando que la legislación mexicana considera obligatoria la suplementación con hierro durante la gestación no es ético incluir un grupo placebo.*

*Los médicos tratantes y el personal de laboratorio desconocían el esquema de suplementación a que fue asignada cada mujer. Adicionalmente el análisis de la información se realizó en forma cegada y sólo después de concluido el análisis se abrieron los códigos. Se contó con dos grupos de suplementación:*

- *Suplementación diaria (SD): una pastilla con 60 mg de hierro elemental (sulfato ferroso), 200 µg de ácido fólico y 1 µg de vitamina B<sub>12</sub> (elaboradas por Laboratorios Columbia) para ser consumidas diariamente (idealmente en 140 días) para un total de 8400 mg de hierro elemento, 28400 µg de ácido fólico y 140 µg de vitamina B<sub>12</sub>*
- *Suplementación semanal (SS): dos pastillas cada una con 60 mg de hierro elemental (sulfato ferroso), 200 µg de ácido fólico y 1 µg de vitamina B<sub>12</sub> (elaboradas por Laboratorios Columbia) para ser consumidas una vez por semana (idealmente en 20 semanas) y dar un total de 120 mg de hierro, 400 µg de ácido fólico y 2 µg de vitamina B<sub>12</sub> por semana, para un total de 2 400 mg de Fe elemental, 8 000 µg de ácido fólico y 40 µg de vitamina B<sub>12</sub>*

*La ingestión del suplemento no se verificó en forma directa la ingestión pero en una cita mensual se motivó a las mujeres para que cumplieran con la suplementación (ver seguimiento). Se instruyó a las mujeres de los dos grupos para que consumieran el suplemento con agua preferentemente por la noche, al menos una hora después de haber cenado y antes de irse a acostar, con el objeto de disminuir los efectos secundarios.*

*La asignación a los grupos se realizó al azar a través de un sorteo, en el cual cada mujer sacaba de una urna un sobre cerrado en el que se encontraba el grupo de asignación. La urna contenía en total 120 sobres (60 para la SS y 60 para SD) que no fueron reemplazados una vez extraídos. Las mujeres recibieron el suplemento correspondiente a partir de la semana 20 de la gestación en forma gratuita y en una cantidad mayor a la requerida, solicitándoles que regresaran las pastillas sobrantes en cada visita.*

## *Seguimiento*

*Durante la gestación las mujeres fueron evaluadas cada cuatro semanas entre la semana 20 y 36 gestación. En el posparto se evaluó a la mujer a las 4, 12 y 24 semanas. En cada evaluación se tomó una muestra de sangre de 10 mL para la medición de hemoglobina y ferritina. A los niños sólo se les tomaron 3 mL de sangre a las 12 y 24 semanas de vida.*

*En las visitas gestacionales a cada mujer se le entregó un calendario para que anotara diariamente si había consumido o no el suplemento y registrara los efectos secundarios. Con el fin de evitar sesgo en el registro de los efectos adversos (sabor metálico, estreñimiento, agruras, etc.) también se incluyeron condiciones no relacionadas con el consumo de hierro así como eventos positivos (vgr. movilidad del bebé) (anexo 2). Durante estas visitas, personal de nutriología motivó a las mujeres para que consumieran el suplemento.*

Todas las mujeres recibieron control prenatal de acuerdo al manual de normas y procedimientos de la Institución.<sup>123</sup> Este cuidado incluyó la detección oportuna de diabetes gestación y enfermedad hipertensiva del embarazo.

Con el objeto de brindarle un servicio a la mujer en cada cita, se realizó una evaluación de su estado de nutrición con base en indicadores clínicos, dietéticos y antropométricos. En el caso de los niños se investigó el tipo de lactancia que recibían y se dio orientación para la ablactación de su hijo.

La edad gestacional al nacimiento fue estimada a través de la fecha de último sangrado menstrual y contrastada con la evaluación de Capurro.<sup>124</sup> En caso de una discrepancia de  $\pm 1$  semana, se consideró como verdadera la edad gestacional calculada por Capurro. El Apgar fue registrado al minuto y los 5 minutos de vida por neonatólogos estandarizados quienes además verificaron que ser tratara de recién nacidos sin malformaciones externas evidentes.

Al nacimiento los niños fueron pesados en una báscula electrónica con precisión de 0.1 g (TANITA Mod 1582) y su longitud se midió con un infantómetro con precisión en milímetros (SECA Mod 207). En ambas mediciones el coeficiente de variación fue menor a 1%.<sup>125</sup>

## *Pruebas de laboratorio*

Las muestras de sangre fueron tomadas por personal entrenado con equipo nuevo y estéril, en tubos de ensayo libres de metales y con EDTA como anticoagulante. La determinación de hemoglobina se realizó por duplicado el mismo día de la toma con el auxilio de un contador automatizado de células (Coulter T890, version 3D). El coeficiente de variación fue  $< 2\%$ . Cuando la variación era mayor al 2% la muestra se repetía (anexo 3).

La medición de ferritina plasmática se realizó por quimioluminiscencia con un equipo automatizado, utilizando un estuche comercial (Behringer) con un coeficiente de

variación < 5%. Todas las muestras de plasma se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  y las ferritinas se midieron en forma sincrónica para abolir el error inter ensayo (anexo 3).

## *Criterios diagnósticos*

### **Datos maternos**

#### *Hemoglobina*

Con fines comparativos la evaluación de la concentración de hemoglobina se realizó de acuerdo con los puntos de corte establecidos por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC).<sup>126</sup> Estos criterios contemplan correcciones por altitud y edad gestacional, tal y como se presenta en la tabla 9. Considerando que estos criterios no necesariamente constituyen el mejor punto de referencia por las razones arriba expuestas adicionalmente se consideró que cualquier concentración de hemoglobina <100 g/L era indicativa de riesgo obstétrico (bajo peso o prematurez) con base en lo informado por Muphy,<sup>71</sup> Steer,<sup>86</sup> Scholl,<sup>127</sup> Rossiter,<sup>128</sup> Rush,<sup>129</sup> Singh<sup>130</sup> y sus grupos de trabajo.

Cabe mencionar que los criterios de evaluación del CDC<sup>126</sup> no informan el valor del percentil 95, por lo que para establecer el valor a utilizar como punto de corte para hemoglobina elevada, se tomó el valor correspondiente al promedio + 2 desviaciones estándar de la concentración informada de hemoglobina en la semana 36 de gestación de mujeres sanas que recibieron suplementación con hierro a lo largo de la gestación,<sup>126,131</sup> esta cifra correspondió a una concentración >145 g/L (equivalente a 135 g/L al nivel del mar).

#### *Ferritina*

El punto de corte para considerar una reserva inadecuada de hierro fue < 20 ng/dL de ferritina en el embarazo y <15 en el posparto.<sup>132,133</sup> Se definió como hiperferremia a la concentración de ferritina >30  $\mu\text{g/L}$  durante el embarazo y >50  $\mu\text{g/L}$  en el posparto.<sup>134, 135</sup>

Tabla 9

Criterios para la evaluación de la concentración de hemoglobina en el embarazo a 2240 m sobre el nivel del mar

Edad gestacional	Hemoglobina g/L	
	Media	Percentil 5
Semanas		
12	127	115
16	123	111
20	121	115
24	121	115
28	123	117
32	126	120
36	129	124
Postparto	134	130

Basado en los criterios del CDC-Estados Unidos <sup>126</sup>

## *Plan de análisis*

*Análisis de sesgo.*

Con base en los estudios realizados por nuestro grupo de trabajo,<sup>54</sup> la tasa de deserción en la población que acude al INPer a control prenatal es de aproximadamente el 10%. Se tuvo un seguimiento estricto de las causas de deserción con el fin de evaluar si las pérdidas indujeron a sesgo.

*Evolución de las concentraciones de hemoglobina a lo largo de la gestación.*

Con el objeto de analizar longitudinalmente los cambios en la concentración de hemoglobina a lo largo de la gestación se utilizó una ANOVA para medidas repetidas con arreglo ortogonal, donde la comparación intragrupos consideró las determinaciones de hemoglobina a las semanas 20, 24, 28, 32 y 36 de gestación y las comparaciones intergrupos se realizaron con base en el tipo de suplementación con dos categorías (diaria y semanal). Cabe mencionar que se seleccionó este modelo de análisis por tener muy pocos datos faltantes.

### *Evaluación de la efectividad.*

*La evaluación de la efectividad se realizó de dos formas distintas:*

- a) En función de la incidencia de anemia (definida de acuerdo con los criterios del CDC <sup>126</sup>) a fin de identificar los puntos críticos de demanda de hierro a lo largo de la gestación, para lo cual se calcularon tablas de supervivencia del tipo de Kaplan- Meier (diaria vs. semanal) y prueba de  $\chi^2$  de log-rank .*
- b) Intervalos de distribución de la concentración de hemoglobina a lo largo del embarazo según tipo de suplementación. Las diferencias entre grupos se establecieron a través de la  $\chi^2$  de proporciones. Este análisis se realizó con el objetivo de establecer comparaciones con los resultados alcanzados en otros estudios de suplementación al final de la gestación ( Ridwan,<sup>107</sup> Liu XN,<sup>108</sup> Chew F,<sup>109</sup> Quintero-Gutierrez A,<sup>110</sup> Mumtaz, <sup>111</sup>, Muslimatum<sup>112</sup> y Ekström<sup>113</sup> ).*

### *Evaluación de la seguridad*

*El análisis de seguridad se realizó con base en la incidencia de concentraciones elevadas de hemoglobina a lo largo de la gestación según tipo de suplementación; para ello, se construyeron tablas de sobrevivencia del tipo de Kaplan-Meier considerando como evento objetivo la presencia de hemoglobina >145 g/L. Las diferencias entre los grupos se establecieron con base en la prueba de  $\chi^2$  de log-rank.*

### *Evaluación de la reserva de hierro.*

*La reserva de hierro fue juzgada con base en las concentraciones de ferritina. Considerando que la ferritina es una variable que no se distribuye de forma gaussiana, para el análisis estadístico se calculó la media geométrica  $\pm$  una desviación estándar. El análisis de las distribuciones de ferritina en las diferentes semanas de gestación se realizó con base en la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias en la proporción de casos con hipo e hiperferritinemia se calcularon con base en  $\chi^2$  de proporciones.*

### *Análisis de la adherencia y frecuencia de efectos secundarios.*

*Como ya se indicó, el análisis de adherencia se realizó con base en el calendario que las mujeres entregaban mensualmente. Adicionalmente se registró el número de tabletas sobrantes que las gestantes regresaban en cada visita. Entre estos dos*

*indicadores se tomó el valor más bajo para calcular el % de adherencia. Las diferencias entre grupos se calcularon con base en las distribuciones de los % de adherencia a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los efectos secundarios se contabilizaron con base en el total de días que las mujeres registraron presencia de malestar con respecto al total de días de exposición (período de suplementación). En el caso de la suplementación semanal se registró si los efectos secundarios se registraron en forma coincidentemente con la toma de la pastilla o si se presentaron en días en que no ingirió el suplemento.*

#### *Evaluación de la dosis/respuesta*

*Con el objeto de evaluar si existió una relación dosis/ respuesta entre la cantidad total de hierro suplementado ingerido y la concentración de hemoglobina en la semana 36 de gestación. En primer lugar se determinó la cantidad de hierro ingerido ajustando por adherencia y en segundo lugar se realizó un análisis de varianza univariado incluyendo la hemoglobina de la semana 36 como variable dependiente, la dosis ajustada de Fe consumido como independiente y la hemoglobina y ferritina en la semana 20 de gestación, como covariables. Con el objeto de calcular el incremento en hemoglobina que se logra por cada mg de hierro consumido, adicionalmente se realizó un análisis de regresión lineal múltiple de pasos sucesivos utilizando la hemoglobina inicial y ferritina iniciales como covariables.*

#### *Evaluación del efecto de la suplementación y la evolución hematológica materna sobre la condición del neonato.*

*La evaluación del efecto de la suplementación y la presencia de anemia o de hemoglobina elevada sobre la incidencia de prematurez se realizó con base en un análisis de riesgos, de tal manera que para todas las semanas de gestación evaluadas (20, 24, 28, 32 y 36) se calculó el riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza del 95%.*

*Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el apoyo del paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS para Windows, versión 11.0 Chicago, III).*

## *Aspectos éticos*

*La suplementación con hierro es una práctica habitual, cuando se lleva a cabo de acuerdo con la norma, que de acuerdo al conocimiento vigente no pone en riesgo la salud de la mujer ni del producto, por lo que no se considera que existan implicaciones éticas por la dotación del suplemento. Por otra parte, diversos estudios de suplementación con hierro, han incorporado un grupo placebo como testigo;<sup>78</sup> sin embargo se considera que no es ética la inclusión de este tipo de control dado que se encuentra ampliamente demostrado el efecto benéfico de la suplementación con hierro en la gestación.<sup>91,92</sup>*

*El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) y por ser un estudio colaborativo también se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de California en Berkeley.<sup>†††</sup>*

*Las mujeres que aceptaron participar lo hicieron después de haber leído y comprendido la carta informativa y firmado una carta de consentimiento; en el caso de las gestantes menores de edad se solicitó y recabó la autorización de los padres o en su defecto los tutores legales (anexo 1).*

---

<sup>†††</sup> El proyecto contó con el apoyo parcial de MEX-US( Universidad de California- CONACyT) y los Laboratorios Columbia, que gentilmente donaron una parte del suplemento.



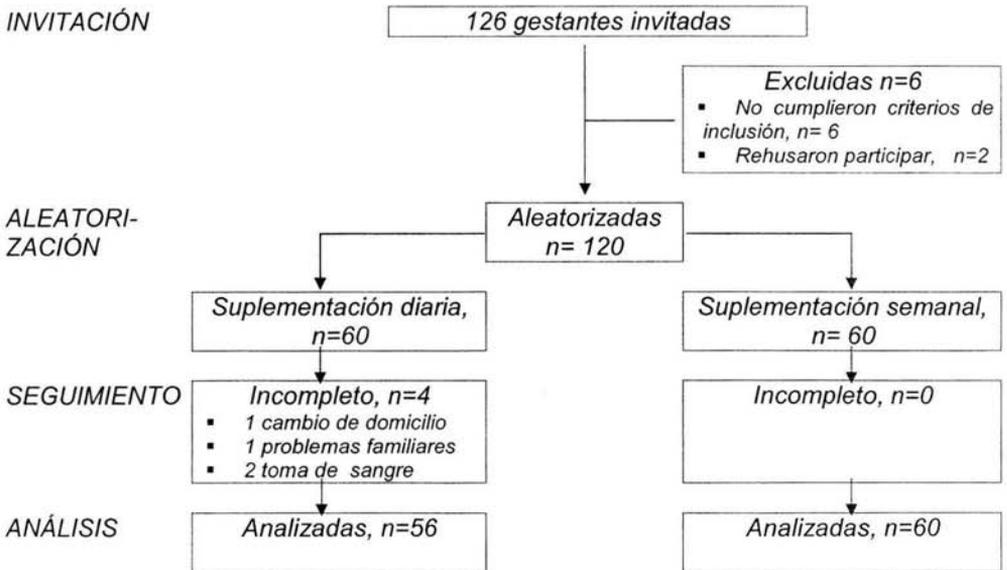
Crianza  
Jacobus Rueff De Conceptu, 1580

## *Resultados*

*Pérez*

cuatro de las 120 mujeres invitadas no terminaron el estudio (4/60 en el grupo de SD y ninguna del grupo de SS). De las mujeres que desertaron una lo hizo por que cambió de domicilio, otra por problemas familiares y dos porque a pesar de haber dado su consentimiento para que, en cada evaluación, se les tomara una muestra sangre, declaró expresamente su deseo de abandonar el estudio por esta práctica. Ninguna de las mujeres que desertaron del estudio desarrolló alteraciones durante la gestación, ni abandonó el estudio debido a la presencia de efectos secundarios (figura 5).

Figura 5  
Evaluación de la asignación y el seguimiento de acuerdo con las pautas del sistema CONSORT\*



\* [http:// www.consort-statement.org/figure1.htm](http://www.consort-statement.org/figure1.htm)

Como se puede observar en la tabla 10, en la evaluación inicial (semana 20 de gestación) no se registraron diferencias con relación a las características demográficas

o ginecológicas o de estado de nutrición en hierro entre las gestantes que abandonaron y las mujeres que completaron el estudio.

Tabla 10  
Características de las mujeres según permanencia en el estudio  
(Promedio  $\pm$  de)

Indicador	Seguimiento	
	Completo n= 116	Incompleto n= 4
Edad, años	23.9 $\pm$ 6.5	23.6 $\pm$ 6.3
Estatura, cm	156.0 $\pm$ 6.0	155.0 $\pm$ 7.0
Escolaridad, años	10.8 $\pm$ 2.8	10.8 $\pm$ 2.9
Gestaciones, número	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
IMC pregestacional	22.9 $\pm$ 3.4	22.5 $\pm$ 3.3
Hemoglobina inicial g/L	129 $\pm$ 10	127 $\pm$ 9
Ferritina inicial $\mu$ g/L	24 (1.0- 106) <sup>d</sup>	24 (5- 80)

<sup>a</sup> IMC= Índice de masa corporal

<sup>b</sup> P/E y Eg= Peso esperado para la estatura y edad gestacional según las tablas de Arroyo.<sup>140</sup>

<sup>c</sup> Ganancia de peso entre las semanas 20 a 36 de gestación.

<sup>d</sup> (intervalo)

## *Características generales*

Las características generales según tipo de suplementación se muestran en la tabla 11. Se trató de un grupo de mujeres con una edad promedio cercano a los 24 años; sin embargo el 6% era menor de 16 años. Las menores de edad se distribuyeron equitativamente entre los grupos de suplementación. En términos generales la mayoría de las mujeres contaban con una gestación previa pero cerca de una cuarta parte era primigesta. La estatura promedio se encontró ligeramente superior a la estatura promedio informada para las mujeres en edad reproductiva en la ENN.<sup>53</sup> El índice de masa corporal (IMC) pregestacional mostró un amplio intervalo, de 17 hasta 35. Se

observó una relación directa significativa entre la edad cronológica y el IMC. La ganancia de peso fue similar y adecuada<sup>†††</sup> en ambos grupos de suplementación.

Tabla 11  
Características generales según tipo de suplementación  
Promedio  $\pm$  de

Indicador	Suplementación		Intervalo	P
	Diaria n= 56	Semanal n= 60		
Edad, años	23.5 $\pm$ 6.1	24.3 $\pm$ 6.4	12 a 35	0.53
Estatura, cm	155.6 $\pm$ 6.3	155.9 $\pm$ 5.6	141 a 172	0.79
Escolaridad, años	11.0 $\pm$ 3.1	10.8 $\pm$ 2.7	5 a 18	0.83
Gestaciones, número	2.0 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 1.3	1 a 6	0.91
IMC <sup>a</sup> pregestacional	23.3 $\pm$ 3.7	22.7 $\pm$ 3.3	19 a 33	0.37
P/E y Eg <sup>b</sup> %	107 $\pm$ 15	106 $\pm$ 13	87 a 127	0.79
Ganancia de peso <sup>c</sup> , kg	11.9 $\pm$ 5.5	11.6 $\pm$ 4.3	5 a 21	0.54

<sup>a</sup> IMC= índice de masa corporal (por recordatorio)

<sup>b</sup> P/E y Eg= Peso esperado para la estatura y edad gestacional, de acuerdo con las tablas de Arroyo<sup>136</sup>

<sup>c</sup> Ganancia de peso entre la semana 20 de gestación y el término del embarazo.

Por lo que se refiere a la escolaridad, las mujeres contaban en promedio con secundaria completa; la mayoría de las adolescentes estaba cursando la educación media y a raíz del embarazo abandonó la escuela y en su mayoría estableció una relación de pareja estable. Entre las adultas fue posible identificar casos con educación profesional. En cuanto a su nivel socioeconómico, la mayoría de las mujeres fue clasificada por el Departamento de Trabajo Social del INPer como perteneciente a la clase media-baja y sólo en contadas excepciones contaban con acceso a la seguridad social, ellas o sus compañeros.

<sup>†††</sup> Considerando adecuada la ganancia de peso espera de acuerdo con el IMC pregestacional, por ejemplo en las mujeres con sobrepeso se espera una ganancia <9 kg, mientras que en las adolescentes es deseable una ganancia >12 kg (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy. Washington, National Academy Press 1990: 96-121)

Por último es importante destacar que en ambos grupos la edad gestacional al inicio del seguimiento fue de  $20 \pm 1$  semanas, por lo que la duración de la suplementación fue equivalente entre grupos.

## *Evolución de la hemoglobina*

En la tabla 12 se presentan los datos correspondientes a la evolución de la hemoglobina de acuerdo con el tipo de suplementación. Es importante señalar que al inicio del estudio (semana 20 de gestación) no se encontraron diferencias en la concentración de hemoglobina según el esquema de suplementación al que las mujeres fueron aleatoriamente asignadas. La población estudiada mostró cambios en su concentración de hemoglobina a lo largo de la gestación. De acuerdo con el análisis de modelos lineales generales (GLM por sus siglas en inglés) fue posible identificar un efecto atribuible al tiempo de embarazo (diferencias intrasujetos  $F(4, 456) = 8.438$ ;  $p < 0.001$ ; este efecto se pudo describir adecuadamente con un modelo cuadrático ( $F(1, 114) = 20.220$ ;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, los cambios no fueron iguales para los dos grupos de suplementación, lo que dio como resultado la identificación de una interacción entre tiempo de gestación y tipo de suplemento ( $F(4, 456) = 20.244$ ;  $p < 0.001$ ). De esta forma, mientras que las mujeres que recibieron la indicación de consumir el suplemento en forma diaria mostraron un incremento sostenido en su concentración de hemoglobina entre la semana 20 y 36 de gestación, las mujeres que consumieron el suplemento semanalmente entre las semanas 20 y 32 de embarazo en promedio mostraron una disminución en su concentración de hemoglobina para incrementar hacia la semana 36 de gestación. Las diferencias intergrupos alcanzaron significancia estadística con una  $p = 0.003$ .

Por lo que toca a la evolución posparto, a las cuatro semanas después de haber dado a luz persistían las diferencias entre las mujeres SD y SS, teniendo las primeras una concentración promedio de hemoglobina 8 g/L superior a las segundas. Para las semanas 12 y 24 estas diferencias ya habían desaparecido; de hecho, para la semana

24 posparto ambos grupos tenían la misma hemoglobina promedio (Hb= 139 g/L). Es importante recordar que la suplementación cesó en la semana 36 de gestación.

Tabla 12

Hemoglobina g/L según semanas de gestación o posparto y tipo de suplementación  
Promedio  $\pm$  de  
(intervalo)

S e m a n a s	Suplementación		p*
	Diaria N=56	Semanal N= 60	
<i>G e s t a c i ó n</i>			
• 20	129 $\pm$ 8 (116- 157)	131 $\pm$ 10 (116-158)	0.13
• 24	127 $\pm$ 11 (103- 157)	127 $\pm$ 9 (113- 154)	0.69
• 28	131 $\pm$ 11 (114- 167)	125 $\pm$ 9 (104-151)	0.01
• 32	134 $\pm$ 10 (114- 163)	125 $\pm$ 11 (103- 161)	0.01
• 36	135 $\pm$ 11 (109- 161)	127 $\pm$ 13 (106-160)	0.01
<i>P o s p a r t o</i>			
• 4	145 $\pm$ 9 (132- 161)	137 $\pm$ 12 (111- 155)	0.01
• 12	139 $\pm$ 14 (94- 163)	133 $\pm$ 11 (111- 163)	0.15
• 24	139 $\pm$ 12 (96-171)	139 $\pm$ 9 (117- 164)	0.81

\* Prueba de t para muestras independientes

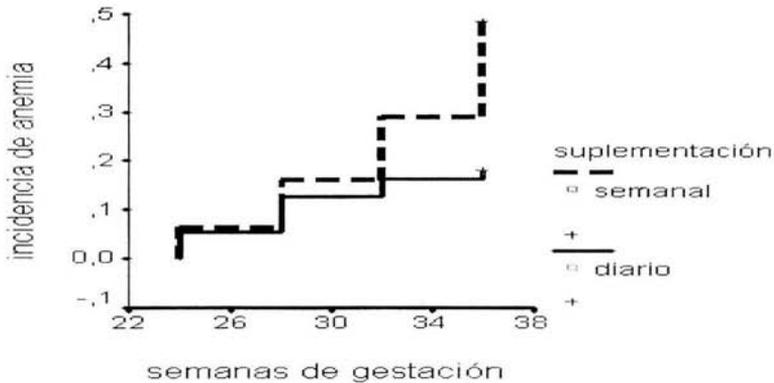
ANOVA para datos repetidos en la gestación

- Diferencias intrasujetos  $F(4,456)= 8.438$ ;  $p= 0.001$ . Efecto cuadrático  $F(1, 114)= 20.2$ ;  $p<0.001$
- Diferencias intersujetos  $F(1, 114)= 9.447$ ;  $p=0.003$

**a) Incidencia de anemia**

Como se indicó en la sección de metodología la efectividad de la suplementación fue evaluada en función de la incidencia de anemia a lo largo de la gestación, para lo cual se utilizaron los puntos de corte propuestos por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (*vide supra*)<sup>126</sup> para cada edad gestacional, corregidos por altitud. Como se puede observar en la figura 6, a partir de la semana 32 de embarazo las mujeres con SS presentan una incidencia de anemia significativamente mayor que las mujeres con SD. De hecho mientras que cerca de una de cada diez mujeres con SD termina con anemia (0.088), cuatro de cada diez del grupo SS terminaron la gestación en esa condición (0.433). Esta diferencia entre grupos alcanza significación estadística ( $\chi^2$  log rank = 9.93;  $p=0.0016$ ).

Figura 6  
Incidencia de anemia según tipo de suplementación



En el posparto la prevalencia de anemia en el grupo con SD fue de 0.04, 0.16 y 0.12 para las 4, 12 y 24 semanas posparto respectivamente; mientras que para el grupo con SS la prevalencia de anemia en las mismas semanas fue de 0.31, 0.40 y 0.13. Cabe destacar que en la semana 4 posparto, las diferencias entre grupos alcanzaron significancia estadística ( $p=0.001$ ). Es importante señalar que en todos los casos la suplementación se dio por terminada en la semana 36 de gestación y que ninguna mujer requirió transfusión de sangre en el posparto.

**b) Evolución de la distribución de hemoglobina según tipo de suplementación.**

En la tabla 13 se presenta la distribución de casos según los diversos intervalos de concentración de hemoglobina. Como se puede observar sólo en los extremos de la distribución se observaron diferencias entre los grupos. En ninguna de las evaluaciones fue posible detectar casos con hemoglobina <103 g/L. Después de la semana 24 las concentraciones de hemoglobina <125 g/L pero >115 g/L (consideradas como normal baja o anemia moderada) fueron los valores más frecuentes y constituyeron más del 0.85 de los casos del grupo con SS y el 0.50 en el grupo con SD. La prevalencia de anemia en la semana 24 posparto fue de 13% en ambos grupos. En el otro extremo, las concentraciones de hemoglobina >145 g/L se presentaron con una frecuencia significativamente mayor, a partir de la semana 28 de gestación, sobretudo a expensas del grupo suplementado diariamente. Las mujeres que recibieron suplementación semanal sólo esporádicamente alcanzaron estos valores y nunca de manera consistente. En el posparto, a pesar, de que el grupo con SD persistió con valores altos, las diferencias entre grupos perdieron significancia (tabla 13).

Tabla 13  
Proporción de casos según intervalo de concentración de hemoglobina y tipo de suplementación.

Semanas	Hemoglobina g/L									
	103- 115		116- 125		126- 135		136- 145		>145	
	SD	SS	SD	SS	SD	SS	SD	SS	SD	SS
<b>Embarazo</b>										
20	0.00	0.00	0.36	0.37	0.50	0.32	0.13	0.25 <sup>a</sup>	0.02	0.07
24	0.05	0.12	0.39	0.38	0.37	0.38	0.18	0.08	0.02	0.03
28	0.02	0.13 <sup>a</sup>	0.30	0.43	0.46	0.33	0.11	0.08	0.11	0.02 <sup>a</sup>
32	0.04	0.15 <sup>b</sup>	0.18	0.42	0.34	0.35	0.32	0.03 <sup>b</sup>	0.12	0.05 <sup>a</sup>
36	0.05	0.10 <sup>b</sup>	0.05	0.42 <sup>b</sup>	0.32	0.38	0.39	0.03 <sup>b</sup>	0.18	0.07 <sup>a</sup>
<b>Posparto</b>										
4	0.0	0.03	0.00	0.12	0.30	0.28	0.22	0.35	0.48	0.22
12	0.04	0.05	0.12	0.20	0.16	0.20	0.39	0.45	0.29	0.10
24	0.05	0.00	0.00	0.08	0.25	0.17	0.46	0.45	0.23	0.30

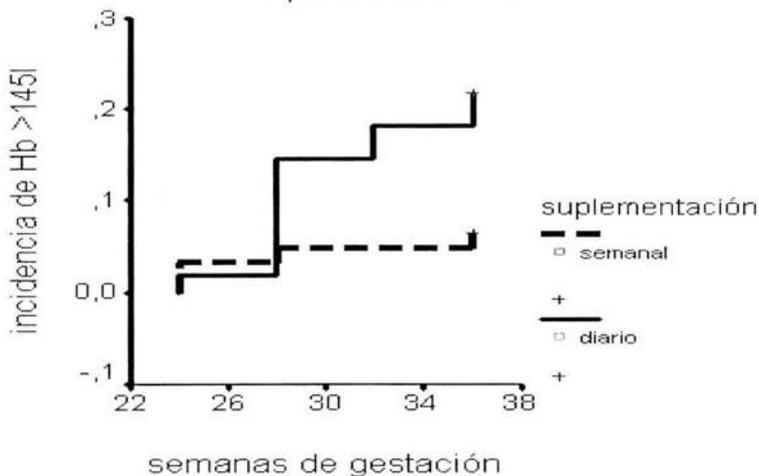
DS= suplementación diaria; DS= suplementación semanal.

<sup>a</sup> p<0.05; <sup>b</sup> p<0.01

## Seguridad

La seguridad se evaluó en función de la incidencia de concentraciones elevadas de hemoglobina a lo largo de la gestación. Como se observa en la figura 7, la incidencia de valores elevados al inicio del seguimiento fue prácticamente igual en ambos grupos de suplementación. Sin embargo a partir de la semana 28 las mujeres con SD presentaron un incremento significativo en la incidencia de casos con concentraciones >145 g/L, de forma tal que para la semana 36 de gestación la incidencia de concentraciones elevadas fue de cerca del 20%. El grupo con suplementación semanal, en ninguna de las evaluaciones gestacionales alcanzó hemoglobina elevada mayor al 7%. Estas diferencias alcanzaron una significancia estadísticamente significativa ( $\chi^2$  log rank= 5.587;  $p= 0.018$ ).

Figura 7  
Incidencia de concentraciones de hemoglobina >145 g/L según grupo de suplementación.



## Reserva de hierro

La reserva de hierro fue evaluada a través de la concentración de ferritina y presentó una distribución no paramétrica. Por esta razón, los resultados se expresan en términos de promedio geométrico  $\pm 1$  de. En la tabla 14 se presentan las concentraciones según tiempo de evolución y tipo de suplementación.

**Tabla 14**  
**Concentración de ferritina en diferentes edades gestacionales o posparto según tipo de suplementación**  
**Media geométrica ( $\pm 1$  de)**

Semanas	Ferritina $\mu\text{g/L}$ .		$p^a$
	Diaria N= 56	Semanal N=56	
<b>Gestación</b>			
▪ 20	13.1 (5.0- 29.7)	12.8 (4.8- 34.1)	0.74
▪ 24	11.8 (6.0- 23.6)	8.5 (3.8- 21.3)	0.02
▪ 28	9.6 (3.8- 23.8)	6.4 (14.4- 30.5)	0.01
▪ 32	10.1 (5.5- 21.5)	6.2 (6.8- 14)	0.01
▪ 36	11.9 (5.2- 23.6)	7.3 (2.9- 18.7)	0.01
<b>Posparto</b>			
▪ 4	35.2 (13.3- 82.3)	14.9 (6.-3- 30.6)	0.02
▪ 12	22.6 (10.3- 47.9)	14.2 (5.6- 35.9)	0.09
▪ 24	16.4 (7.5- 36.2)	13.6 (5.6- 32.1)	0.97

<sup>a</sup> Kolmogorov-Smirnov

Anova datos repetidops (con el logaritmo de ferritina)

Intersujetos  $F= 9.94$ ;  $p=0.001$  (efecto cuadrático  $F=15.3$ ;  $p= 0.001$ )

Intersujetos  $F = 5.09$ ;  $p= 0.027$

A pesar de que ninguna mujer tenía anemia al inicio del seguimiento, las concentraciones de ferritina en ambos grupos no fueron significativamente distintas y además fueron muy cercanas al límite inferior recomendado (ferritina  $<10 \mu\text{g/L}$ ). En ambos grupos existió una clara la caída en la ferritinemia a lo largo de la gestación,

para recuperarse rápidamente durante el posparto. Cabe indicar que la caída fue más pronunciada en el grupo que recibió suplementación semanal, de tal manera que a partir de la semana 24 de gestación todas las medias geométricas se ubican en valores  $<10 \mu\text{g/L}$ . El grupo con SD mantuvo la media geométrica de la concentración de ferritina durante toda la gestación en valores limítrofes. Estas diferencias alcanzaron significación estadística a partir de la semana 24 de gestación. Por lo que toca al posparto, el grupo con SD mostró una recuperación significativamente mejor en las semanas 4 y 12 posparto.

## *Adherencia y efectos secundarios*

Al ser este un estudio de efectividad no se tuvo control sobre la adherencia de las mujeres al tratamiento. Como se mencionó en la sección correspondiente, la adherencia fue evaluada de dos formas: el calendario -en el que diariamente la mujer debía anotar si consumió o no suplemento y si presentaba o no efectos secundarios- y el recuento de pastillas que se efectuaba cada visita. La correlación entre el número de pastillas registradas en el calendario y las contabilizadas en cada cita fue de 0.82 ( $p < 0.01$ ). Para el grupo diario la distribución de la adherencia fue de 79, 80, y 96% para las centilas 25, 50 y 75; mientras que en el grupo con suplementación semanal fue de 86, 93 y 100% estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. Es importante mencionar que, de acuerdo con los registros, cuando las mujeres del grupo semanal olvidaron tomar su suplemento en el día indicado, el 80% de las veces lo ingirieron al día siguiente, sin omitir la toma semanal. Fue de llamar la atención que las mujeres con suplementación semanal decidieron consumir el suplemento el lunes de manera espontánea y casi uniformemente.

Por lo que se refiere a los efectos secundarios, en la tabla 16 se presenta la incidencia de los mismos analizados en dos formas: por día de la toma y por período de exposición (semana 20 a 36 de gestación, 16 semanas en total). Por razones obvias para las mujeres con suplementación diaria los valores en ambos indicadores son iguales, mientras que para las gestantes con suplementación semanal no lo son. También es importante señalar que hipotéticamente las mujeres con suplementación

diaria recibieron 6.7 g de hierro elemento, mientras que las mujeres con suplementación semanal sólo recibieron 1.9 g de hierro en el mismo período. Como se puede observar en la tabla 15, cuando los resultados se analizan por período de exposición, todos los indicadores muestran diferencias estadísticamente significativas, siendo las mujeres con suplementación diaria las más afectadas, ya que en la centila 75 cerca del 30% del tiempo refirieron agruras, constipación, sabor metálico o náusea. Las mujeres con suplementación semanal solo registraron estos efectos secundarios cerca del 5% del tiempo.

Tabla 15  
Porcentaje de días que se presentaron los efectos secundarios según tipo de suplementación por tiempo de exposición y día de la toma del suplemento

Efectos Secundarios	Suplementación		p <sup>a</sup>
	Diaria n=56	Semanal n=60	
<b>Por exposición</b>			
• Agruras	8.45 (0- 30.7) <sup>b</sup>	3.3 (0.7- 6.7)	0.031
• Constipación	3.65 0- 20.5)	0 (0- 1.3)	0.001
• Sabor metálico	5.45 (0- 27.7)	1.66 (0- 6.7)	0.057
• Náusea	10.07 (0- 27.7)	3.33 (0.8- 5.0)	0.003
<b>Por día de la toma</b>			
• Agruras	8.4 (0- 30.7)	31.3 (5- 61.3)	0.007
• Constipación	3.6 (0- 20.5)	0 (0- 10.5)	0.062
• Sabor metálico	5.4 (0-27.7)	16.7 (0- 62.5)	0.053
• Náusea	10.1 (0.3- 10.1)	25.0 (7.1- 50.0)	0.007

<sup>a</sup> Kolmogorov-Smirnov

<sup>b</sup> Centila 50 (centilas 25 y 75)

*En la misma tabla 15 se presentan los efectos secundarios por el día de la toma. En este caso las mujeres con SS fueron significativamente más afectadas en lo que se refiere a la presencia de sabor metálico y náusea en comparación con las mujeres con suplementación diaria. Llama la atención que el grupo con SD presentó más constipación que el grupo con SS; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Por último, las agruras tendieron a ser más frecuentes entre las mujeres con suplementación semanal el día que les tocó consumir el suplemento, pero esta diferencia resultó limítrofe desde el punto de vista estadístico ( $p=0.062$ ).*

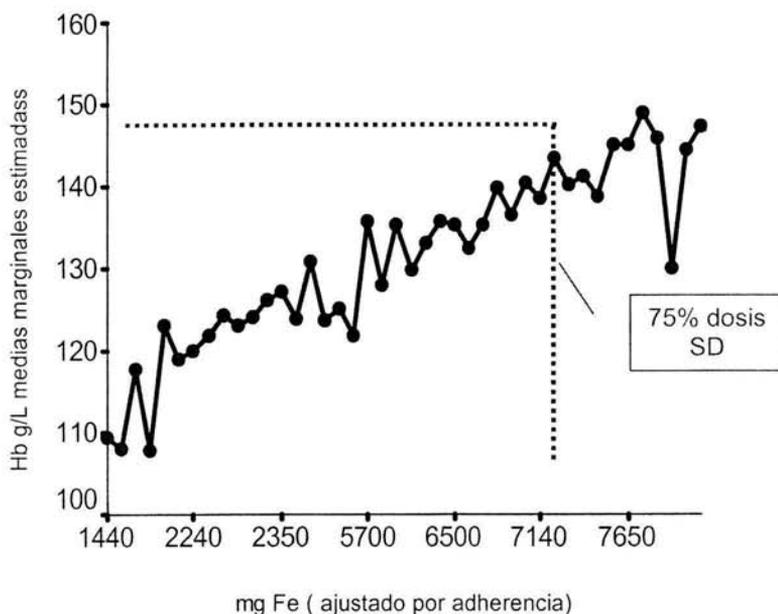
*Por último, cabe mencionar que en ninguno de los dos grupos las mujeres refirieron presentar cansancio o malestar general que les impidiera realizar sus actividades habituales. Las infecciones fueron poco frecuentes y no predominaron en ningún grupo.*

### *Dosis/ respuesta*

*Las mujeres con SS que tuvieron una adherencia del 100% consumieron en total 2.4 g de hierro, mientras que las mujeres con SD hipotéticamente ingirieron 8.4g del nutrimento, es decir las mujeres SS recibieron casi 70% menos hierro, aún así como se puede observar en la figura 8, las gestantes con suplementación semanal que tuvieron una adherencia total al tratamiento (100%) en la semana 36 de gestación tenían una hemoglobina promedio de 124 g/L, es decir, una hemoglobina por arriba del punto de corte establecido por los CDC . En contraparte, las gestantes con suplementación diaria completa, en promedio a la semana 36 tenían una hemoglobina de 150 g/L, es decir, por arriba del punto de corte establecido como deseable (<145 g/L).*

*Como se desprende de la ecuación generada en el análisis de regresión, en la población estudiada por cada g de hierro consumido, se logra incrementar en 3.2 unidades la concentración de hemoglobina y esta respuesta corresponde a un modelo lineal. Es importante hacer notar que según los resultados de esta ecuación cuando las mujeres han consumido el 75% de la dosis total de hierro diario, ya se encuentran en concentraciones por arriba de lo deseable (>145 g/L)*

Figura 8  
 Hemoglobina g/L en la semana 36 de gestación según ingestión de hierro ajustada por adherencia  
 Medias marginales estimadas



Modelo de regresión lineal de pasos sucesivos

$$\text{Hb g/L (semana 36)} = 61.06 + (.0032 \times \text{mg Fe}) + (0.41 \times \text{Hb sem 20}) + (0.11 \text{ ferritina sem 20})$$

$$R^2 = 66.60; p < 0.001$$

## Resultados perinatales

En la tabla 16 se muestra el promedio de peso y edad gestacional al nacer de los hijos de madres suplementadas según el esquema asignado. Como se observa en términos generales, los niños nacieron a término y con buen peso sin que existieran diferencias entre los grupos de suplementación, a pesar de que los hijos de madres que recibieron hierro diariamente tuvieron en promedio un peso al nacer ligeramente superior, la diferencia no alcanzó significancia estadística.

Tabla 16  
Condición de los niños al nacer según esquema materno de suplementación  
(Promedio  $\pm$  de)

	Suplementación		p
	Diaria N= 56	Semanal n=60	
<b>Al nacer</b>			
Peso kg.	3.17 $\pm$ 0.46	3.03 $\pm$ 0.42	0.06
prop de niños de <2500 g	5 (0.089)	2 (0.033)	0.192
Edad gestacional semanas	39 $\pm$ 2	39 $\pm$ 1	0.87
Prop niños <37 semanas	6 (0.107)	3 (0.050)	0,212

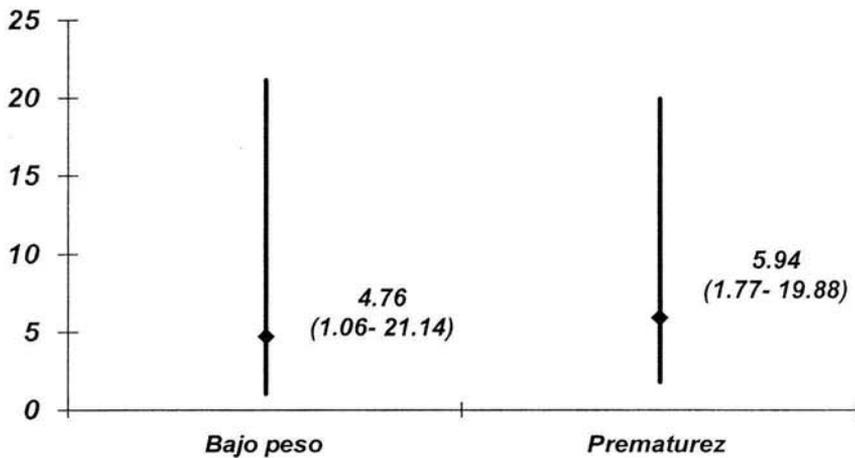
La incidencia de niños con bajo peso al nacer (<2500 g) fue de 6.0% y el porcentaje de prematuros (<37 semanas) fue de 7.8%. Ambos eventos fueron más frecuentes cuando la hemoconcentración (hemoglobina >145 g/L) se presentó antes de la semana 32 (tabla 17).

Tabla 17  
Incidencia debajo peso o prematuridad según semana de gestación en mujeres con concentraciones de hemoglobina >145 g/L

Semanas de gestación	Hemoglobina g/L		p
	> 145	$\leq$ 145	
<b>Bajo peso (&lt;2500g)</b>			
20	0/5 (0.00)	7/111 (0.063)	0.728
24	1/3 (0.33)	6/113 (0.05)	0.172
<b>28</b>	<b>2/9 (0.22)</b>	<b>5/107 (0.05)</b>	<b>0.092</b>
32	1/11 (0.09)	6/105 (0.06)	0.512
36	1/14 (0.07)	6/102 (0.06)	0.604
<b>Prematuridad &lt;37 semanas</b>			
20	1/5 (0.20)	8/111 (0.07)	0.337
24	1/3 (0.33)	8/113 (0.07)	0.217
<b>28</b>	<b>3/9 (0.33)</b>	<b>6/107 (0.06)</b>	<b>0.022</b>
32	1/11(0.09)	8/105 (0.08)	0.606
36	2/14 (0.15)	7/102 (0.07)	0.297

En la semana 28 se observa un riesgo relativo significativo tanto para bajo peso al nacer como para prematuridad de 4.76 y 5.94 veces más respectivamente, entre las mujeres con hemoglobinas >145 g/L (figura 9). Cabe mencionar que las concentraciones elevadas de hemoglobina después de la semana 28 o la presencia de anemia en ningún punto de la gestación se asociaron con la presencia de bajo peso al nacer o prematuridad. En la interpretación de estos resultados se debe tomar en cuenta que la muestra no fue calculada para encontrar diferencias en estos dos indicadores (bajo peso o prematuridad); sin embargo el haber encontrado diferencias muestra la necesidad de evaluar este tipo de resultado.

Figura 9  
Riesgo relativo (IC 95%) para bajo peso al nacer y prematuridad en mujeres con hemoglobina >145 g/L en la semana 28 de gestación.





*De nutritione foetus in utero paradoxa*  
Jean Claude de la Courvée, Italia 1655

## *Discusión*

## *Limitaciones y ventajas*

*Es probable que la principal limitante de este trabajo sea que no se diseñó como un estudio doble ciego. La decisión de no efectuar un estudio con este diseño obedeció a dos razones. Primera, al momento de la estructuración del protocolo se contaba con estudios que demostraban la efectividad de la suplementación intermitente supervisada en mujeres en edad reproductiva. La incidencia de bajo peso al nacer y prematuridad fue de 6.0 y 7.8%. La aparición de estas dos condiciones no se asoció con la presencia de bajas concentraciones de hemoglobina en ninguna de las evaluaciones realizadas a lo largo de la gestación. Adicionalmente no se registraron complicaciones obstétricas mayores en ninguno de los grupos de estudio. De hecho la concentración de hemoglobina nunca estuvo por debajo de 96 g/L (86 al nivel del mar), de manera tal que las mujeres no tuvieron riesgo obstétrico. Lo anterior es consistente con las observaciones de que no existen repercusiones funcionales entre las embarazadas o sus niños cuando, en los últimos meses de la gestación, las concentraciones de hemoglobina son ligeramente más bajas que los valores de corte propuestos por el CDC.<sup>126,137,138,139</sup> y en no embarazadas<sup>104</sup> de diferentes orígenes étnicos y condiciones sociales, es decir, no era necesario probar la utilidad de la estrategia en condiciones supervisadas. Segundo, dado que una limitante para lograr que la suplementación intermitente sea considerada como una herramienta útil para prevenir y tratar la anemia de las mujeres en edad reproductiva, se basa en el cuestionamiento sobre la capacidad de las mujeres para adherirse a un tratamiento que debe ser administrado sólo una vez por semana,<sup>140</sup> se consideró pertinente realizar un estudio abierto con el objeto de evaluar efectividad en condiciones no supervisadas.*

*Los resultados que aquí se discuten sólo pueden ser extrapolados a población sin anemia en la semana 20 de gestación y no son aplicables a poblaciones que inician la gestación con anemia o la presentan desde el primer trimestre de gestación. Es probable que para el caso de México esta condición sólo se presente en grupos seleccionados, considerando que la prevalencia nacional de anemia es del 24.7%.<sup>53</sup>*

*Por lo que se refiere a los factores de sesgo, en términos generales se puede mencionar que la invitación a participar en el estudio fue bien recibida por las mujeres y que, como se hace constar en la tabla 10, las deserciones fueron escasas (4 casos). No fue posible identificar fuentes de sesgo de incorporación, pero se debe reconocer que se trata de una población muy seleccionada en tanto que se trató de mujeres que a pesar de no presentar complicaciones, buscaron vigilancia prenatal temprana en una institución de concentración. Como resultado de lo anterior la escolaridad de las gestantes evaluadas, fue en promedio equivalente a educación media- media superior (secundaria y preparatoria). Esta escolaridad es superior a la informada para la población del Distrito Federal.<sup>53</sup> A pesar de lo anterior, el ingreso familiar de estas mujeres era restringido y la mayoría de ellas carecía de seguridad social.*

*Ya se mencionó que se trata de un estudio realizado en una población sin anemia en la primera mitad del embarazo. Esta característica puede ser considerada como una ventaja, ya que permite explorar la respuesta a la suplementación preventiva en una población en la que por lo general no se evalúan intervenciones, dado que los organismos internacionales, con frecuencia prefieren evaluar las intervenciones en poblaciones con alta y muy alta prevalencia de anemia.<sup>91</sup> Lo anterior es particularmente importante ya que, como se mencionó en la introducción de este documento, tanto el déficit como el exceso de hierro tienen efectos deletéreos sobre el desempeño reproductivo (ver figura 2).*

*Una última ventaja de este estudio, es que presenta información sobre el estado hematológico de las mujeres entre las semanas 28 y 32 de gestación. Este período es crucial en el crecimiento y desarrollo del feto por una parte y en el ajuste materno a la gestación por la otra.<sup>§§§</sup> Los otros estudios que evalúan la efectividad de la suplementación intermitente en la gestación únicamente consideran dos puntos, uno habitualmente al inicio del segundo trimestre y otro más después de la semana 36, e inclusive en algunos casos durante el trabajo de parto, con las limitaciones fisiológicas que ello conlleva.<sup>107-113.</sup>*

## *Efectividad*

De acuerdo con los resultados presentados en la figura 6, la suplementación diaria resultó más efectiva que la suplementación semanal para evitar la anemia a partir de la semana 32 de la gestación. De hecho, cuando se comparan los resultados alcanzados con los de otros autores, se observa que este estudio es el único en el que se registra un aumento en la prevalencia de anemia en el grupo con suplementación semanal (tabla 18).

Sin embargo, de acuerdo con los datos de las tablas 12 y 13, a partir de la semana 24 de gestación las mujeres con SS mantuvieron concentraciones de hemoglobina prácticamente constantes y adecuadas hasta la semana 36 de gestación. De hecho, cerca del 75% de los casos se ubican en concentraciones entre 116 y 135 g/L de hemoglobina. Sin embargo, vale la pena resaltar el hecho de que en la semana 32 de gestación, el 15% de las mujeres SS presentaron concentraciones entre 103 y 115 g/L. Lo anterior puede estar representando la incapacidad del esquema intermitente para mantener un adecuado estado de nutrición en hierro o bien que la dosis total de hierro en este esquema sea insuficiente; sin embargo, el hecho de una vez resuelto el embarazo, y a pesar de haber suspendido la suplementación, las mujeres que recibieron SS mostraron un incremento promedio de 10 g/L de hemoglobina, lo cual contradice la idea de una deficiencia nutricia.

Otra forma de evaluar la efectividad de suplementación semana, fue a través de la utilización de pruebas funcionales. En el caso de la mujer gestante las pruebas funcionales deben estar basadas, tanto en la condición materna como de la neonatal. De acuerdo con los resultados de este estudio, ninguna de las mujeres con SS o con concentraciones “bajas de hemoglobina” (103 a 115 g/L), presentó incremento significativo en la incidencia de infecciones y a juzgar por los calendarios en los que registraron presencia de efectos secundarios y bienestar general, tampoco presentaron

---

<sup>§§§</sup> Nótese que se utiliza el termino ajuste y no adaptación, en tanto que desde el punto de vista nutricio el término adaptación implica que el individuo debe pagar un costo por alcanzar un nuevo punto de equilibrio. (Hyttén FE, Thompson M. Ajustes fisiológicos maternos. Nutrición de la futura madre y el feto. National Academy of Sciences, México, Limusa 1975.53-87).

diferencias significativas en el número de días que se sintieron “enfermas”. Adicionalmente, no se registraron complicaciones obstétricas mayores en ninguno de los grupos de estudio.

Tabla 18  
Estudios de suplementación semanal con hierro en gestantes

	Edad gestacional semanas inicial - final		Grupos experimentales Dosis de Fe mg	% Anemia inicial final		Efectos secundarios
Indonesia N=139 Ref 107	8 - 24	28-32	diario 60	66	45.6	16.0 %
			semanal 120 No supervisado	76	56.3	18.3 % Por recordatorio
China N=286 Ref 108	16 - 20	38 (trabajo de parto)	diario 60	45	28	16.9 %
			diario 120	39	22	45.6 %
			semanal	41	18	6.0 %
			placebo Supervisado	27	53	4.0 % Por recordatorio
Guatemala N= 136 Ref 109	16 - 20	38 (trabajo de parto)	diario 60	18	8	mayor en las mujeres de suplementación diaria por recordatorio
			semanal 180	23	20	
			control habitual No supervisado	--	33	
México N= 77 Ref 110	15 ± 4	27	diario 60	22	24	Sin datos
			semanal 120 No especificado	21	18	
Pakistan N= 160 Ref 111	20 (10-32)	32 (28-38)	diario 200	100	25	Sin datos
			bisemanal 400 no supervisado	100	65	
Indonesia N 190 Ref 112	17 ± 1	35 ± 1	Semanal 120 + vit A	50	36	Sin datos desagrupados 25%
			Semanal sin vit A	44	44	
			Ac fólico	45	43	
			No supervisado			
Banglaseh N= 140 Ref 113	Aprox sem 20	12 sema- nas	Diario 60	50	14	Sin datos
			Semanal 120 Semisupervisado	42	20	
México N= 116	20 ± 1	36 ± 1	Diario 60	0	10	7.06 %
			semanal 120 no supervisado	0	52	2.07 % prospectivo

Por lo que se refiere a las condiciones neonatales la incidencia de bajo peso al nacer y prematuridad fue de 6.0 y 7.8%, estas cifras son inferiores a las informadas para la población del INPer (10.0 y 12.0 respectivamente),<sup>141</sup> sin embargo en el INPer la

población mayoritaria son embarazos de alto riesgo, por lo que la discrepancia es explicable. Estas dos condiciones no se asociaron con la presencia de concentraciones bajas de hemoglobina, en ninguna de las evaluaciones realizadas a lo largo de la gestación. De hecho la concentración de hemoglobina nunca estuvo por debajo de 96 g/L (86 al nivel del mar), de manera tal que las mujeres no tuvieron riesgo obstétrico. Lo anterior es consistente con las observaciones de que no existen repercusiones funcionales entre las embarazadas o sus niños cuando en los últimos meses de embarazo, las concentraciones de hemoglobina son ligeramente más bajas que los puntos de corte propuestos.<sup>6,127.</sup>

De acuerdo con diversos autores, las concentraciones de hemoglobina inferiores a 90 g/L a nivel del mar se encuentran asociadas progresivamente con riesgo perinatal y daño al feto.<sup>64,65,86,142</sup> En este mismo sentido, diversos investigadores en diferentes regiones, han informado que las concentraciones de hemoglobina entre 100-110g/L durante el primero y segundo trimestre se asocian con bajo peso al nacer<sup>64,68,143.</sup> De acuerdo con lo anterior, los mejores resultados de embarazo parecen ocurrir cuando, a nivel del mar, las concentraciones de hemoglobina se encuentran entre 90 y 130 g/L o entre 100-140g/L a la altitud de la ciudad de México. A este respecto, Beaton señala que el mantener las concentraciones de hemoglobina sobre el punto de corte propuesto por el CDC de los Estados Unidos,<sup>126</sup> es una meta irreal.<sup>144</sup> Con base en lo anterior, se puede concluir que en la población estudiada, la suplementación fue una **intervención efectiva** para promover la salud tanto de mujer como de su producto.

Al comparar la efectividad de la suplementación semanal encontrada en este estudio, con la informada por otros autores, se puede observar que, contrario a lo esperado, en el presente estudio la población suplementada semanalmente mostró un incremento significativo en el número de casos de anemia al término de la gestación. En el resto de los estudios (tabla 18), sólo el grupo placebo estudiado por Liu y cols<sup>108</sup> mostró un efecto equivalente. Al analizar el estado de nutrición en hierro al término de las mujeres de ambos estudios, se encuentra sin embargo, que las concentraciones de hemoglobina de las mujeres del presente trabajo fueron significativamente más altas que las informadas por Liu y cols. En el mismo sentido es importante resaltar que de acuerdo con el estudio de Muslimatum,<sup>112</sup> los valores promedio de hemoglobina al

término del embarazo, de las mujeres que recibieron suplementación habitual, es decir, suplementación diaria sin ningún esquema de reforzamiento- también se ubicaron significativamente por debajo de las observadas en esta población.

## *Seguridad*

El hallazgo de que el grupo con SD alcanza concentraciones altas de hemoglobina al término de la gestación - aún cuando se ajustan por altitud- no es único, pero los valores informados son más altos que la mayoría de las series publicadas (figura 10). Ante la dificultad de poder realizar comparaciones estrictas entre los estudios, ya que evalúan diferentes puntos en la gestación, a continuación se describe la evolución de las concentraciones de hemoglobina de los estudios más relevantes.

El CDC<sup>126</sup> informa que la concentración de hemoglobina de mujeres bien alimentadas que reciben suplementación diaria con hierro y que cursan con gestaciones sin complicaciones debe seguir una curva descendente que alcanza su punto más bajo cerca de la semana 24 de gestación y que se eleva lentamente a partir de esa semana para recuperar 9 g/L a la semana 36 y llegar al término con una concentración de 130 g/L.

En un estudio previo realizado en el INPer con mujeres no anémicas que antes del embarazo contaban con una reserva adecuada de hierro (ferritina  $>20 \mu\text{g/L}$ ) y que no ingirieron suplementos prenatales con este nutrimento, se observó una reducción media de la concentración de hemoglobina de 10 g/L con relación a la hemoglobina pregestacional entre las semanas 16 a 24 de gestación y a partir de este período la concentración media de hemoglobina aumentó para recuperar 2 y 3 g/L en las semanas 36 y 40.<sup>145</sup> En este mismo estudio, se observó que las mujeres que en el período pregestacional no tenían anemia, pero contaban con reservas de hierro disminuidas (ferritina  $<20 \mu\text{g/L}$ ), alcanzaron su concentración de hemoglobina más baja (14 g/L menos que el valor pre embarazo) entre las 28 y 32 semanas; sin embargo para las

semanas 36 a 40 ya habían elevado en promedio entre 2 y 5 g/L, respectivamente; es decir, en mujeres sin anemia pregestacional se registra un incremento de hemoglobina hacia el término de la gestación, pero por debajo de las concentraciones informadas en este trabajo.

En un estudio longitudinal realizado en mujeres finlandesas que fueron seleccionadas porque en la semana 16 de gestación tenían una concentración de hemoglobina  $\geq 110$  g/L y que recibieron suplementación con hierro (100 mg dos veces al día) Puolakka muestra un declive en el promedio de hemoglobina de 9 g/L en la semana 20 con relación a la concentración promedio de mujeres no embarazadas con reservas adecuadas de hierro.<sup>146</sup> En este estudio a partir de la semana 20 de gestación, el valor de hemoglobina se elevó y para la semana 40 de gestación la hemoglobina promedio era 9 g/L superior a la concentración media de hemoglobina de mujeres no embarazadas con reservas adecuadas de hierro. Por el contrario, el promedio de la hemoglobina de mujeres no suplementadas descendió 14 g/L a la semana 28 de gestación y recuperó 2 g/L para la semana 40.

Sjöstedt y cols,<sup>147</sup> al suplementar con hierro (100-200mg/día) a otro grupo de mujeres finlandesas, documentaron un descenso de 5 g/L en la semana 24 y de ahí en adelante un incremento de 10 g/L hasta el término en mujeres cuya hemoglobina en la semana 12 de gestación era 125 g/L. En mujeres que en la semana 12 presentaban hemoglobina  $< 125$  g/L, para la semana 20 ya habían alcanzado su concentración más baja y sólo mostraron un aumento entre 9 y 10 g/L al término. Por su parte, la hemoglobina en posparto se elevó solamente un promedio de 3-5 g/L.

Paintin y cols,<sup>148</sup> informaron en un grupo de mujeres inglesas cuya hemoglobina media era de 100 g/L en la semana 20, un descenso medio de hemoglobina de 7g/L en la semana 36 y un incremento de 13g/L entre las semanas 12 y 13 del posparto. Los respectivos cambios del valor medio de hemoglobina en mujeres no suplementadas fueron de  $-10$  y  $+12$  g/L.

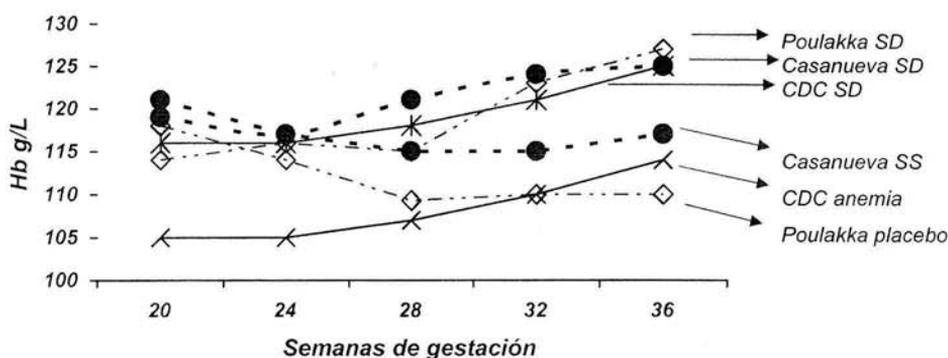
Dawson y McGanity<sup>132</sup> muestran un descenso medio de 9 g/L en la semana 20 de gestación con relación a los valores antes del embarazo entre mujeres que solo

recibieron suplementos vitamínicos sin hierro. Los valores hemoglobina descendieron 1g/L en la semana 38. Las mujeres que recibieron un suplemento que contenía 65 mg de hierro el descenso para la semana 20 fue de 7 g/L. Este nivel permaneció sin cambio hasta la semana 32 y se elevó 4g/L en la semana 38. La diferencia entre grupos solamente era significativa en la semana 38. En posparto ambos grupos mostraron un incremento medio de 9-10 g de hemoglobina.

Hytten y Leich,<sup>116</sup> al estudiar los cambios en plasma y masa celular durante el embarazo en un grupo de primigravidas, encontraron que la concentración más baja de hemoglobina ocurría en la semana 34 (-19.7g/L) y que de ahí en adelante hasta el término, las concentraciones de hemoglobina aumentaban solamente 7.6 g/L. Estos autores observaron que cerca del 60% de la caída total de hemoglobina había ocurrido antes de la semana 20 de gestación. En la discusión de los resultados se comenta que grandes dosis de hierro (100 mg/d o más altas) pueden producir incrementos más altos en la masa celular eritrocitaria, que pueden resultar en concentraciones de hemoglobina tan altas como antes del embarazo sin mostrar la "caída fisiológica" y consideran este efecto como atípico, "sugiriendo que este es un efecto farmacológico específico no debido a la corrección de una deficiencia" y señalan que "todos estos hallazgos enfatizan el principio importante de que la 'normalidad' en el embarazo no puede ser juzgada en referencia a normas de no embarazo". En este mismo sentido, Lund y Donovan<sup>149</sup> basados en sus datos plantean que en el embarazo, "el volumen de células rojas puede ser elevado artificialmente por la adición de compuestos de hierro terapéutico"

Figura 10

Evolución de la hemoglobina en la gestación según varios autores



\*todos los valores están ajustados al nivel del mar

En síntesis, con excepción de las mujeres con SD para la mayoría de las series que informan concentración de hemoglobina, entre las semanas 32 a 40 de la gestación, el promedio + 1 de, no sobrepasa los 125 g/L de hemoglobina. A partir de esta concentración el riesgo obstétrico se eleva. En todas las series donde se brinda suplementación gestacional con hierro, la media +2 de supera los 134 g/L durante el embarazo. Sin embargo es notable que, con la excepción del grupo Newcastle<sup>150,151,152</sup> ninguno de los otros autores, ni las directrices actuales de suplementación<sup>91,153</sup> discuten los riesgos asociados con concentraciones elevadas de hemoglobina durante el embarazo resultado de la suplementación diaria con hierro.

En apoyo a lo anterior es importante resaltar que en el presente estudio se identifico un riesgo de 4.76 (1.77- 21.14) y 5.94 (1.7- 19.88) veces más de presentar bajo peso o prematuridad entre los hijos de madres que en la semana 28 presentaron concentraciones de hemoglobina >145 g/L. Lo anterior concuerda con lo informado por Scholl,<sup>127,154</sup> y pudiera ser el resultado del incremento en el estrés oxidativo asociado a elevadas concentraciones de hierro, tal y como se ha demostrado en animales de laboratorio.<sup>155</sup> De hecho existen estudios que demuestran que el exceso de hierro puede causar daño en el ADN mitocondrial.<sup>156</sup>

Con base en lo anterior, se concluye que en la población estudiada, la suplementación semanal resultó **más segura** que la suplementación diaria en función de la condición del recién nacido.

## *Reserva de hierro*

Las mujeres del presente estudio fueron seleccionadas porque a la semana 20 de gestación no tenían anemia; a pesar de ello más de la mitad (76/116 =65.5%), tenían hipoferritinemia <10u.g/L.y un adicional 13.8% (16/116) tenían concentraciones de ferritina plasmática entre 10-14.9 ng/L. La hipoferritinemia fue consistentemente más frecuente que la anemia en todas las etapas de gestación. Las mujeres del grupo SD tuvieron significativamente menos hipoferritinemia a partir de la semana 24 de gestación y esta condición persistió hasta la semana 12 posparto (tabla 14).

Al comparar los resultados encontrados en este estudio con los informados por otros autores, se encuentra que en otro trabajo realizado en el INPer, con mujeres que en el período pregestacional su concentración de ferritina era >10 µg/L y no tenían anemia, existe un descenso en la ferritina que alcanza su más bajo punto en la semana 24 de gestación (una caída de 12 µg/L ó 36 % de una media de 33 µg/L con respecto al pre-embarazo) y un incremento progresivo que alcanza una media de 28 ug/L en la semana 36.<sup>148</sup> En el mismo sentido, Dawson y McGanity<sup>135</sup> -en un grupo suplementado con hierro y aún después de ajustar por hemodilución- encontraron un descenso de la media de ferritina plasmática, que alcanzó su punto más bajo en la semana 38 de gestación, mostrando una disminución del 35% con respecto al pregestacional. En el grupo no suplementado con hierro, la media descendió más rápidamente, ya que para la semana 32 la concentración de ferritina sólo era del 12% del valor pregestacional, permaneciendo sin cambio hasta la semana 38. Otros estudios también han mostrado una caída progresiva en la media de los valores de ferritina independientemente de si se brindó suplementación o no.<sup>157</sup> En todos los estudios indicados, las caídas son más grandes que aquellas que pudieran explicarse por la expansión de plasma, por lo que se plantea que probablemente durante la gestación la ferritina no representa un buen

indicador de la reserva.<sup>158</sup> En apoyo a lo anterior, es importante destacar el hecho de que en otros estudios de suplementación gestacional, se ha observado que en el posparto temprano las mujeres presentan una franca recuperación de sus cifras de ferritina,<sup>135,149</sup> lo que probablemente refleje que durante la gestación existe una redistribución del hierro en el organismo y que durante el posparto esta condición se revierte.

Por otra parte, en el presente estudio a las 4 semanas posparto el grupo que recibió SD presentó una concentración de ferritina casi dos veces más alta que la concentración del grupo con SS (media geométrica de 35  $\mu\text{g/L}$  vs 14.9  $\mu\text{g/L}$ ); sin embargo no fue capaz de mantener estas elevadas concentraciones, de manera tal que para la semana 12 posparto la media de la ferritina no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Esta caída no puede explicarse por las pérdidas atribuibles a la lactancia -que se suman a las pérdidas obligatorias- y que representan una pérdida de cerca de 90 mg de hierro sobre las pérdidas obligatorias (equivalente una ferritina plasmática de 7-10.  $\mu\text{g/L}$ ). Por lo tanto, es probable que las altas concentraciones de ferritina en la cuarta semana de posparto, se deban al exceso de hierro resultado del esquema de suplementación durante el embarazo, o bien a la disminución de la masa de Hb elevada por la SD. La caída de la concentración de ferritina tal vez se pueda explicar en función de la existencia de mecanismos de regulación homeostática que entre otros cambios reducen absorción de hierro de la dieta.<sup>12</sup> Sería deseable que en estudios subsiguientes, se tomen muestra de sangre periódicamente en el post-parto y en forma sincrónica evaluar la absorción de hierro, pues hipotéticamente esta caída pudiera estar reflejando una disminución la absorción de hierro, como un mecanismo de ajuste.

## *Adherencia y efectos secundarios*

De acuerdo con los resultados presentados en la sección correspondiente, la adherencia de las mujeres al tratamiento fue superior al 80%. Esta adherencia es similar a la informada por Hyder y cols.<sup>159</sup> En dicho estudio la adherencia se evaluó con el apoyo de dispensadores que registraban electrónicamente el retiro de las pastillas.

*Esta forma de registro resulta más veraz que la utilizada en el presente (calendarios y conteo de pastillas) y le da validez a los resultados.*

*Al analizar los factores que influyen en la elevada prevalencia de anemia durante la gestación varios autores concluyen que una de las causas frecuentes para que se presente esta condición es la baja adherencia de las mujeres a los diferentes regímenes de suplementación.<sup>100,104</sup> Sin embargo, de acuerdo con los resultados de este estudio, las mujeres mostraron una adherencia adecuada. Ello pudo ser el resultado de tres factores: primero que se trató de una población con una escolaridad equivalente a nivel medio superior, por lo que es probable que estuviera más conciente de los beneficios de la suplementación. Segundo, a lo largo de la gestación fueron motivadas por un grupo de nutriólogas que les brindaron información sobre las ventajas de la suplementación y antes de iniciar el estudio les advirtieron sobre las características de los efectos secundarios, es decir, las mujeres sabían qué esperar y por lo tanto, para ellas no fue una sorpresa la aparición de estos efectos. Tercero, otro trabajo realizado por nuestro grupo en una muestra de población abierta de la Ciudad de México, mostró que las mujeres en edad reproductiva conocen el término anemia, tienen una idea general adecuada de las causas de la anemia y saben que una forma de prevenir la anemia es a través de suplementos con hierro.<sup>160</sup> Esta última característica difiere de lo informado para la población México-norteamericana o para mujeres latinoamericanas.<sup>161</sup>*

*El contar con una población sensibilizada sobre el problema de la anemia en la gestación facilita el diseño de estrategias comunitarias de suplementación, tal y como sugiere Yip.<sup>162</sup>*

*Por lo que se refiere a los efectos secundarios, en el presente trabajo se llevó un registro prospectivo de los efectos secundarios de manera individualizada. Cabe destacar que los otros estudios que han evaluado los efectos secundarios atribuibles a la suplementación semanal, por lo general obtienen esta información por recordatorio y sin desagregar las diferentes molestias,<sup>107-9</sup> por lo que no son comparables con este estudio.*

Cuando se analiza la incidencia de efectos secundarios en este estudio, se encuentra que cuando se considera el período total de exposición (16 semanas), las mujeres con suplementación diaria presentaron significativamente más efectos secundarios que las mujeres SS. Lo contrario ocurre cuando se evalúa la incidencia de efectos secundarios por día de la toma. En este caso, las mujeres con SS presentaron agruras y náusea con una frecuencia significativamente mayor las mujeres SD. Sin embargo, es posible que las mujeres prefieran tener náusea o agruras un día a la semana y no todos los días. Esta suposición debe ser evaluada.

Al igual que en este estudio, Hyder<sup>159</sup> informa que la presencia de efectos secundarios -por período de exposición- en mujeres con suplementación semanal, no fue un factor determinante en la adherencia al suplemento, lo que muestra que la suplementación semanal es una estrategia viable en comunidades como la evaluada en el presente estudio.

## *Dosis/respuesta*

Es difícil evaluar los resultados de este estudio en términos de dosis respuesta ya que, de acuerdo con Hytten,<sup>116</sup> durante el embarazo la hemoglobina tiene una distribución en "U" y por lo tanto no se puede esperar la misma respuesta en términos hematológicos que la informada en otros grupos de edad o fisiológicos. Aún con esta salvedad, en la figura 7 se muestra que existe una relación lineal y significativa entre la cantidad de hierro consumido por la mujer y la concentración de hemoglobina en la semana 36 de gestación, aún después de ajustar los valores según hemoglobina y ferritina en la semana 20 de gestación. De acuerdo con la ecuación de regresión generada para predecir hemoglobina al término de la gestación\*\*\*\*, se tiene que cuando en la semana 20 de gestación la mujer no presenta anemia y cuenta con una reserva adecuada de hierro (hemoglobina 120 g/L y ferritina <20 µg/L) y recibe 2400 mg de Fe (dosis semanal), para la semana 36 tendrá una concentración de hemoglobina de 120 g/L, es decir, una hemoglobina por debajo del lo esperado de acuerdo con los criterios del CDC. Por otra parte, al realizar la misma estimación considerando una ingestión de

\*\*\*\*  $Hb \text{ semana } 36 = 61.06 + (.0032 \text{ mg Fe}) + (0.41 \text{ Hb } 20) + (0.109 \text{ ferritina } 20)$

8,400 mg de hierro (dosis diaria), al término de la gestación tendría una concentración de hemoglobina de 140 g/L., es decir, una concentración cercana al umbral superior deseable (>145 g/L). Por lo anterior es probable que se requiera evaluar un esquema que combine las bondades de la suplementación diaria o semanal y omita los riesgos de ambas, es decir, se identifique un esquema ecléctico. El esquema propuesto podría tener dos grupos, el primero iniciaría en la semana 20 de gestación, con un mes de suplementación diaria para corregir concentraciones de hemoglobina repletar su reserva de hierro y a partir de la semana 28 de gestación, continuar con suplementación semanal de sostén a fin de evitar que alcancen concentraciones elevadas que conlleven riesgos perinatales. El otro grupo podría comenzar con suplementación semanal para mejorar la adherencia, pues en este período todavía son frecuentes las náuseas y vómito y a partir de la semana 28 iniciar con SD a fin de evitar la caída en las concentraciones de hemoglobina que lleven a la presencia de anemia.

*En síntesis los resultados de este trabajo abren nuevos caminos para identificar estrategias seguras y efectivas para prevenir la anemia por deficiencia de hierro durante la gestación.*



DANTISCI

Stämpeln: GEORGH FÖRSTERI S.R.M. Bibliotheca Anno 1655  
Cum Privilegio S.R.M. Poloniae et Sueciae  
J. Allen. fecit

## Conclusiones

*Las* principales conclusiones que se derivan de este estudio son que en mujeres no anémicas en la semana 20 de gestación:

- *La suplementación semanal no es igual de efectiva que la suplementación diaria para prevenir la deficiencia de hierro y las bajas concentraciones de hemoglobina.*
- *La suplementación diaria no es segura pues incrementa la incidencia de casos con hemoglobina >145 g/L.*
- *Concentraciones de hemoglobina >145 g/L en la semana 28 de gestación incrementan significativamente el riesgo de presentar bajo peso o prematuridad.*
- *Es necesario buscar indicadores que reflejen mejor que la ferritina la reserva de hierro en la gestación.*
- *La suplementación semanal causó significativamente menos efectos secundarios que la suplementación diaria si se considera el período de exposición a la suplementación (16 semanas), por día de la toma la situación de invierte.*
- *Sería deseable generar criterios de normalidad para la hemoglobina, basados en pruebas funcionales, es decir en el desempeño reproductivo tanto materno (morbilidad materna tanto en el embarazo como en el posparto) como fetal (velocidad de crecimiento intrauterina, peso y edad gestacional al nacer).*

Nº 1º Sábado 17. de Octubre de 1772.

**MERCURIO VOLANTE**  
CON NOTICIAS IMPORTANTES I CURIOSAS  
SOBRE VARIOS ASUNTOS

**DE FISICA I MEDICINA**

Por D. Josef Ignacio Bartolache, Doctor Médico, del  
Cátedra de esta Real Universidad de México.

PLAN DE ESE PAPEL PERIÓDICO

*Pareo mora est, alio pedibus rursusque pedente,  
Somnia gram sumpisse manu, tejamque capilla.  
Hoc, nec disposuit patriâ leve natas ab arce,  
Desilli in terras*

(Cód. Manusc. I. N. 671. 66.)

*Si oportet hunc, i culis de suo ales  
Et per hunc, cubo la carcer.  
I. compendit la terra conuictione.  
Iky. Sula in suo momento hostis la terra  
Et robu hinc de Japiter i Moia.*

**N**uestra América Setentrional, es la gran parte del mundo, tan considerable por sus riquezas; si no lo ha sido igualmente por la florecencia de las letras, esto es, de la cultura i ciencias útiles, cultivadas por sus Habitantes, es porque no podía en solo dos siglos i medio hacer tamaños Progressos. El oro i plata de nuestras Minas,

*Referencias bibliográficas*

- 
- <sup>1</sup> Eaton SB, Konner M. *Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications* *New Engl J Med* 1985;312:283-5.
- <sup>2</sup> Leonard WR. *A dietary change was a driving force in the human evolution.* *Sci Am* 2002;287:106-15.
- <sup>3</sup> Underwood B. *Nutritional anemias worldwide: A historical overview.* En *Nutritional anemias.* Ramakrishnan U ed. Boca Raton Fla CRC Press 2001: 1-6.
- <sup>4</sup> Moreno R. *José Ignacio Bartolache, Mercurio Volante (1772-1773).* México Universidad Nacional Autónoma de México 1993: 177-83.
- <sup>5</sup> Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. *Iron metabolism: a comprehensive review.* *Nutr Rev* 1996;54:295.
- <sup>6</sup> Smallwood WC. *The anemia of pregnancy.* *Brit Med J* 1936;2:573.
- <sup>7</sup> Rybo E. *Diagnosis of iron deficiency.* *Scand J Haematol* 1985;43:1.
- <sup>8</sup> Carpenter K. *A short history of nutritional science: Part 2 (1885-1912).* *J Nutr* 2003;133:975-84.
- <sup>9</sup> Beaton G. *Human nutrition requirement estimates.* FAO, 2002:1-22
- <sup>10</sup> López-Reyes EM *Los reticulocitos en la sangre humana. Tesis para obtener el grado de Químico Farmacéutico y Biólogo, Facultad de Ciencias Químicas y Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México, 1939.*
- <sup>11</sup> Robinson WD, Payne GC, Calvo J. *A study of the nutritional status of a population group in Mexico City* *J Am Diet Assoc* 1944;20:289-97.
- <sup>12</sup> Herbert V. *Everyone should be tested for iron disorders.* *J Am Diet Assoc* 1992; 92: 1502-8.
- <sup>13</sup> Templeton DM, Lui Y. *Genetic regulation of cell function in response to iron overload or chelation.* *Biochim Biophys Acta* 2003;20:1619:113-24.
- <sup>14</sup> Eisenstein RS. *Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism.* *Ann Rev Nutr.* 2000 20: 627-62
- <sup>15</sup> Ramakrishnan U. *Functional consequences of nutritional anemia during pregnancy and early childhood.* En Ramakrishnan U, *Nutritional anemias.* Boca Raton CRC series 2001: 44-66.
- <sup>16</sup> Jain Passi S, Vir SC. *Functional consequences of nutritional anemia in children.* En Ramakrishnan U, *Nutritional anemias.* Boca Raton CRC series 2001: 89-104.

- 
- <sup>17</sup> Lozoff B, Klein NK, Nelson EC. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998;69:24-6.
- <sup>18</sup> Viteri FE, Torun B. Anemia and physical work capacity. *Clin Hematol* 1974;:609-26.
- <sup>19</sup> Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000;88: 1103-11.
- <sup>20</sup> Bread JL, Brigham DE, Kelly S, Green M. Plasma thyroid hormone kinetics is altered in iron deficient anemic rats. *J Nutr* 1998; 86:542-5.
- <sup>21</sup> Bread JL. Functional consequences of nutritional anemia in adults. En Ramakrishnan U, *Nutritional anemias*. Boca Raton CRC series 2001: 111-22.
- <sup>22</sup> Singhi S, Ravishanker R, Singhi P, Nath R. Low plasma zinc and iron pica. *Indian J Pediatr* 2003;70:139-43.
- <sup>23</sup> Kaufer-Horwitz M, Casanueva E. Aspectos nutricios de la anemia. En Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología Médica 2ª edición*. México, Ed Médica Panamericana 2000: 244-67.
- <sup>24</sup> Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for iron, Washington, National Academy Press 2001; 319-29. -
- <sup>25</sup> Hallberg L, Rossander- Hulthein L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991;54: 1047-58.
- <sup>26</sup> Viteri FE. Iron supplementation for the control of iron deficiency in population at risk. *Nutr Rev* 1997; 55:195-209.
- <sup>27</sup> Malnutrition. The global picture. WHO, Geneva 2000
- <sup>28</sup> Preziosi P, Hercberg S, Galan. Iron status of a healthy French population: factors determining biochemical markers. *Ann Nutr Metab* 1994; 38: 192-202.
- <sup>29</sup> Looker AC, Dallman PR, Carroll MD. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973-6,
- <sup>30</sup> Galan P, Yoon Preziosi P. Determining factors in the iron status of the adult women in the SU.VI.MAX study *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:383-8.
- <sup>31</sup> Gómez-Leal A, Castillo S, Sánchez-Medal L, González-Pineda F, Gómez-Mont F. Clorosis: estudios encrocinológicos y psiquiátricos. *Rev Invest Clin* 1958;10':247- 8.
- <sup>32</sup> Vásquez-Molina ME, Corral-Terrazas M, Apezteguía MA, Carmona-Sawasky J, Levario-Carrillo M. Relación de las reservas de hierro maternas y del recién nacido. *Salud Publica México* 2001;43:402-7.

- 
- <sup>33</sup> Anderson RK, Robinson WD, Calvo J, Payne GC. Nutritional status during pregnancy and after delivery of a group of women in Mexico City. *J Am Diet Ass* 1946;22:588-93.
- <sup>34</sup> Baez-Villaseñor, Gómez M. Estudios hematológicos en el embarazo: cuadro hemático, volumen sanguíneo y tendencia hemorrágica. *Rev Invest Clin* 1949;1:279-303.
- <sup>35</sup> Sánchez Medal L, Rosillo J, Arellano T, Marquina J: Frecuencia de anemia en la Ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1957;9:127
- <sup>36</sup> Lisker R, Loría A. Frecuencia y características de la anemia en el medio rural mexicano. *Rev Invest Clin* 1963;15:29-42.
- <sup>37</sup> Báez-Flores M, Chávez-Villasana A, Trimer- Hernández C, Lara JM. La anemia en el embarazo. Estudio de 600 embarazadas de la ciudad de Saltillo, Coah. *Salud Publica Mex* 1966; 8: 573-9.
- <sup>38</sup> Balam G, Chávez A. Frecuencia de anemia en algunas comunidades rurales del altiplano y de las costas. *Salud Publica Mex* 1966;8:225-33.
- <sup>39</sup> Díaz de Mathmann C, García S. Niveles séricos de hierro y hábitos alimentarios durante el embarazo. *Rev Invest Clin Mex* 1967;19:333-42.
- <sup>40</sup> Karchmer S, Aguilar GJA, Guerra Z, Santos G, Castelazo-Ayala L. Nutrición y estado gravídico puerperal I: Correlación de los niveles de hemoglobina en la madre con la frecuencia y sobrevivencia del producto prematuro. *Ginec Obst Mex* 1967;22: 433-5.
- <sup>41</sup> Baez-Flores M, et al. La anemia en embarazadas de diferente nivel socioeconómico. *Arch Ven Nutr* 1968;32:21, citado por Royston E. The prevalence of nutritional anaemia in women in developing countries: A critical review of available information. *World Health Stat Q* 1982;35: 52-91.
- <sup>42</sup> Loría A, Sánchez- Medal L, Labardini J, Soberón J, Karchmer S. Comparación entre el estado nutricional de la madre y del recién nacido. *Gac Med Mex* 1969; 99:229-39.
- <sup>43</sup> Sánchez-Medal L, Labardini J, Pérez MA, Loría A. Anemia en el embarazo. I Estudio de 143 embarazadas de Huamantla, Tlaxcala *Gac Med Mex* 1967;97:1333-46.
- <sup>44</sup> Cook JD, Alvarado A, Gutmisky M, Jsamra J, Lsabardini M, Lsyrissee M, Linares J, Loría A, Maspes A, Restrepo C, Reynafarje C, Sánchez-Medal L, Vélez H, Viteri F. Nutritional deficiency and anemia in Latin America: A collaborative study. *Blood* 1971;38:591-603.
- <sup>45</sup> Loría A, Cordourier E, Arroyo P, Piedras J, Sánchez-Medal L. Anemia nutricional. IV Hierro dextran en dosis intravenosa única en la profilaxis de la anemia hipoferrémica del embarazo. *Rev Invest Clin* 1972; 24: 113-22.

- 
- <sup>46</sup> Vázquez-Santaella J, Benítez H, Azuara-Martínez C, de la Rosa-Lazos O, Killer S. Frecuencia de anemia en 1545 estudiantes de primer ingreso de la UNAM. *Salud Pub Mex* 1978;20:485-91.
- <sup>47</sup> Loría A, Arroyo P, Piedras J, Sánchez-Medal L. Anemia en el embarazo. II Datos hematológicos y obstétricos en embarazadas de dos instituciones mexicanas. *Rev Invest Clin* 1979;31:217-230.
- <sup>48</sup> Rivera-Damm R, Ruiz MR, Nacarro-Chavarría C, Ortiz-Cisneros E, Almonte-Huerta H. La prevalencia de anemia en mujeres asistentes a servicios de planificación familiar en la Ciudad de Durango. *Rev Invest Clin* 1980;32:369-74.
- <sup>49</sup> Black AK, Allen L, Pelto G, Mata M, Chávez A. Iron, Vitamin B12 and folate status in México: Associated factors in men and women and during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1994;124:1179-88.
- <sup>50</sup> Martínez H, González-Cossío T, Flores M, Rivera-Domarco J, Lezana MA, Sepúlveda-Amor J. Anemia en mujeres de edad reproductiva. Resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Pública Mex* 1995; 37:108-19.
- <sup>51</sup> Pfeffer F, Valdés-Ramos R, Avila-Rosas H, Meza C, Casanueva E. Iron, zinc and vitamin C nutritional status is not related to weight gain in pregnant women. *Nutr Res* 1996; 16:555-64.
- <sup>52</sup> Ramírez-Matos C, Loría A, Nieto-Gómez M, Malacara JM, Piedras J. Anemia y deficiencia de hierro en 490 embarazadas mexicanas. *Rev Invest Clin* 1998;50:119-26.
- <sup>53</sup> Rivera-Domarco J, Shama-Levy T, Villalpando-Hernández S, González de Cossío T, Hernández-Prado B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres de México. Cuernavaca, Morelos México, Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
- <sup>54</sup> Casanueva E, Drijanski A, Fernández-Gaxiola AC, Meza C, Pfeffer F. Folate deficiency is associated with obesity and anemia in Mexican urban women. *Nutr Res* 2000; 20:1389-94.
- <sup>55</sup> Monarrez-Espino J, Martínez H, Greiner T. Iron deficiency anemia in Tarahumara women of reproductive-age in Northern Mexico. *Salud Publica Mex* 2001;43: 392-402.
- <sup>56</sup> Welcker 1854, Wilcocks 18481, citados por Báez Villaseñor J, Gómez M. Estudios hematológicos en el embarazo: cuadro hemático, volumen sanguíneo y tendencia hemorrágica. *Rev Invest Clin* 1949;1:279-303.
- <sup>57</sup> Elliot GA. Anemias of pregnancy: hematologic study of 48 cases of pregnancy with review of the literature. *J Obst Gynec British Empire* 1944;51:198-224.
- <sup>58</sup> Strauss MB, Castle WB. Studies of anemia in pregnancy. *Am J Med Sci* 1932;184:663-6.

- 
- <sup>59</sup> Strauss MB, Castle WB. *Studies in pregnancy. II The relationship of dietary deficiency and gastric secretion to blood formation during pregnancy.* *Am J Med Sci* 1933;185: 593-6
- <sup>60</sup> Diekmann WJ, Wegner CR. *Studies of the blood in normal pregnancy. II Hb, Ht and erythrocytes determination and total amount of variations of each.* *Arch Int Med* 1934;53:145.
- <sup>61</sup> Thompson KJ, Hirsheimer A, Gibson JG, Evans WAJ. *Studies of the circulation in pregnancy. III Blood volume changes in normal pregnant women.* *Gyn Obstet* 1938; 36:48-52.
- <sup>62</sup> Fernández-Ballart JD. *Iron metabolism during pregnancy.* *Clin Drug Invest* 2000;19 suppl 1: 9-19.
- <sup>63</sup> Barret JFR, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. *Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy.* *BMJ* 1994;309:79-82
- <sup>64</sup> Viteri FE. *The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy on maternal health, foetus and the infant.* *SCN News* 1994;11:14-8.
- <sup>65</sup> Scholl TO, Hediger ML, Fisher RL, Shearer JW. *Anemia vs. iron deficiency: increased risk preterm delivery in a prospective study.* *Am J Clin Nutr* 1992;55:985-8.
- <sup>66</sup> Murphy JF, Newcombe RG, O'Riordan J, Coles EC, Pearson JF. *Relation of hemoglobin levels in first and second trimester's to outcome of pregnancy.* *Lancet* 1986;1;992-4.
- <sup>67</sup> Singla PN, Tyagi M, Kumar A, Dash D, Shankar R. *Fetal growth in maternal anemia.* *J Trop Pediatr* 1997;43:89-92
- <sup>68</sup> Allen L. *Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues.* *Nut Rev* 1997;55:91-101.
- <sup>69</sup> Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Aisaa M. *Consequences of iron deficiency in pregnant woman.* *Clin Drug Invest* 2000;19 (suppl 1): 1-7.
- <sup>70</sup> Gam SM, Ridella SA, Petzold AS, Falker F. *Maternal hematologic levels and pregnancy outcome.* *Semin Perinatol* 1981;5:155.
- <sup>71</sup> Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. *Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy.* *Lancet* 1986;y:992-5
- <sup>72</sup> Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JN, Trachtenberg AI, Graubard BI. *Anemia and spontaneous preterm birth.* *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 59-63.

- 
- <sup>73</sup> DeBenaze C, Galan P, Wainer R, Hercberg S. *Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce: un essai contrôlé.* *Rev Epidem et de Sante Pub* 1989;37:104-14.
- <sup>74</sup> Puolokka J, Janne O, Vihko R. *Evaluation by serum ferritin assay. Influence of maternal iron stores on the iron status of newborns and infants.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;suppl 95: 53-60.
- <sup>75</sup> Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. *Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns.* *Am J Clin Nutr* 1997;66:1178-82.
- <sup>76</sup> Lozoff B, Jiménez E, Wolf AW. *Long term developmental outcome of infants with iron deficiency.* *New Eng J Med* 1992;325:687-94.
- <sup>77</sup> Pollitt E. *Iron deficiency and educational deficiency.* *Nutr Rev* 1997;55:133-40.
- <sup>78</sup> Mahomed K, Hytten F. *Iron and folate supplementation in pregnancy.* En Chalmers I (ed) *Effective care in pregnancy and childbirth.* London, Oxford University Press 1989; 301-17.
- <sup>79</sup> Villar J, Merialdi M, Metin-Gülmezoglu, Abalos E, Carroli G, Kuliere R, de Onis M. *Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials.* *J Nutr* 2003; 133:1606s-25s.
- <sup>80</sup> Hemminki E, Rimpela U. *Iron supplementation, maternal packed cell volume, and fetal growth.* *Arch Dis Child* 1991;66:422-5.
- <sup>81</sup> US Preventive Services Task Force. *Routine iron supplementation during pregnancy.* Review article *JAMA* 1994;270:2846-8
- <sup>82</sup> Li-Ming Z, Wen-Wei Y, Jia-Zeng H, Chung-Q D, Xuguang T, Stoltzfus R. *Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low weight in Shanghai China.* *Am J Epidemiol* 1998;148:998-106.
- <sup>83</sup> Hytten FE, Duncan DL. *Iron deficiency anaemia in the pregnant woman and its relation to normal physiological changes.* *Nutr Abst Rev* 1956;26:855-68.
- <sup>84</sup> Knutson MA, Walter PB, Ames BN. *Iron supplements increase lipid peroxidation in normal and iron-deficient rats.* Book of Abstracts of the 4<sup>th</sup> annual meeting of the Oxygen Society San Francisco CA, October 1997:101.
- <sup>85</sup> Scholl TO, Hediger ML, Bendich A. *Use of multivitamin/mineral prenatal supplements influence on the outcome of pregnancy.* *Am J Epidemiol* 1997;146:134-41.
- <sup>86</sup> Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. *Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups.* *Brit Med J* 1995;310:489-9.1

- 
- <sup>87</sup> Viteri FE. Prevention of iron deficiency. En Howson CP, Kennedy ET, Horwitz A (eds) *Prevention of micronutrients deficiencies. Tools for policymakers and public health workers. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, Washington, National Academy press* 1998; 45-102.
- <sup>88</sup> Toivonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Adv Contracept Deliv Syst* 1994;10:191-8.
- <sup>89</sup> Salamonser L, Kovacs G, Findlay JK, Current concepts of the mechanisms of menstruation. *Baillere's Clin Obstet Gyn* 1999;13:161-79.
- <sup>90</sup> Norma Oficial Mexicana NOM-147-SSA1-1996. de Bienes y Servicios sobre la suplementación de ácido fólico en cereales y sus productos. *Diario Oficial de la Federación del 10 de diciembre de 1999.*
- <sup>91</sup> WHO World Health Organization/ UNICEF/United Nations University. *Consultation on iron deficiency: indicators and strategies for iron deficiency control programmes.* Geneva WHO, 1997
- <sup>92</sup> Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Iron nutrition during pregnancy. En Nutrition during pregnancy. Part II Nutrient supplements.* Washington, National Academy Press 1990:272-98.
- <sup>93</sup> NOM 007 SSA2. Norma Oficial Mexicana para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido, Secretaría de Salud 1993.
- <sup>94</sup> Allen L. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nut Rev* 1997;55:91-101.
- <sup>95</sup> Shultink W van der Ree M, Matulessi P, Gross R. Low compliance with an iron-supplementation program: a study among pregnant women in Jakarta, Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1993;57:135-9.
- <sup>96</sup> [www.INEGI.SSA](http://www.INEGI.SSA). Sistema de indicadores para el seguimiento de la situación de la mujer en México (SESIM)-INEGI-SSA-CONAPO, 2003.
- <sup>97</sup> Jaime-Pérez JC, Gomez-Almaguer D. Iron stores in low-income pregnant Mexican women at term. *Arch Med Res* 2002;33:81-4.
- <sup>98</sup> Bonnar J, Goldberger A, Smith JA. Do pregnant women take their iron? *Lancet* 1969; 1:456-8.
- <sup>99</sup> Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects or psychology? *Soc Sci Med* 1994;39:381-90.
- <sup>100</sup> Ekstrom E Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants and hematologic consequences. *Am J Clin Nutr* 1996;64:368-74.

- 
- <sup>101</sup> Hallak M, Sharon AS, Diukman R, Auslender R, Abranovici H. Supplementing iron intravenously in pregnancy. A way to avoid blood transfusions. *J Rep Med* 1997;42:99-103.
- <sup>102</sup> Wrigth AJA, Southon S. The effectiveness of various iron-supplementation regimens in improving the Fe status of anemic rats. *Br J Nutr* 1990;63:579-85.
- <sup>103</sup> Viteri FE, Xunian L, Tolomei K, Martin A. True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats. *J Nutr* 1995;125:82-91.
- <sup>104</sup> Schultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyadi D, Matulesi P. Effect of daily vs twice weekly iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995;61:111-5.
- <sup>105</sup> Shah BK, Piyush G. Weekly vs daily iron and folic-acid supplementation in adolescent Nepalese girls. *Arc Pediatr Adolesc Med* 2002;156:131-5.
- <sup>106</sup> Gross R, Schultink W, Juliawati. Treatment of anemia with weekly iron supplementation. *Lancet* 1994;344:821.
- <sup>107</sup> Ridwan E, Schultink W, Dillon D, Gross R. Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996;63:884-90.
- <sup>108</sup> Liu XN, Yang W, Zhang J, Ying H, Gen Y, Xie J, Viteri FE. Weekly iron supplementation is effective and safe in pregnant women *FASEB J* 1995;9:A5658.
- <sup>109</sup> Chew F, Torun B, Viteri FE. Comparison of weekly and daily iron supplementation to pregnant women in Guatemala (supervised and unsupervised) *FASEB J* 1996;10:A4221
- <sup>110</sup> Quintero-Gutierrez A, Rivera-Domarco JA, González-Rosendo G. Suplementación con hierro en dosis semanal y dosis diaria en la prevención de anemia ferropriva en mujeres embarazadas. XI Congreso Latinoamericano de Nutrición, Guatemala 1997:CM-088.
- <sup>111</sup> Mumtaz Z, Shahab S, Butt N, Rab A, DeMuyneck A. Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial. *J Nutr* 2000; 130:2697-2702.
- <sup>112</sup> Muslimatun S, Schmidt MK, Schultink W, West CE, Hautvast JGAJ, Gross R, Muhilal. Weekly supplementation with iron and vitamin A during pregnancy increases hemoglobin concentration but decreases serum ferritin concentration in Indonesian pregnant women. *J Nutr* 2001;131:85-90.
- <sup>113</sup> Ekström E Ch, Hyder Z, Chowdhury MR, Chowdhury SA, Lönnerdal B, Habicht JP, Person LA. Efficacy and trial effectiveness of weekly and daily iron supplementation among pregnant women in rural Bangladesh: disentangling the issues. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1392-1400.

- 
- <sup>114</sup> Young MW, Lupafya E, Kapenda E, Bobrow EA. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of a rural northern Malawi. *Tropical Doctor* 2000;30:84-8.
- <sup>115</sup> Gomber S, Agarwal KN, Mahajan Ch, Agarwal N. Impact of daily vs weekly hematinic supplementation on anemia in pregnant women and fetal size in relation to maternal hemoglobin. *Indian Pediatr* 2002;39:339-46.
- <sup>116</sup> Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. Great Britain, Blackwell Sci Pub 1964:14.
- <sup>117</sup> Loria A, Sánchez-Medal L, Arroyo P, Courdourier J, Piedras J, Casanueva E. Nutritional anemia. VIII Hemoglobin and plasma iron in infants treated prenatally with iron. *Nutr Rep Inter* 1979;19:451-61.
- <sup>118</sup> Beaton G, McCabe GP. *Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anemia in developing countries: An analysis of experience*. Ottawa, Canada: The Micronutrient Initiative 1999.
- <sup>119</sup> Sloan N, Jordan E, Beverly W. Effects of iron supplementation on maternal hematologic status in pregnancy. *Am J Pub Health* 2002;92:288-93.
- <sup>120</sup> Maisterrena JA, Murphy CA, Tovar-Zamora E. Absorción de hierro en diferentes tipos de dietas en México. *Gac Med Mex* 1973;106:131-9.
- <sup>121</sup> Rosado JL, Morales M, Muñoz E, Allen LH. Bioavailability of energy, nitrogen, fat, zinc, and calcium from rural and urban Mexican diets. *Br J Nutr* 1992;68:45-58.
- <sup>122</sup> Dunnett CW, Gent M. Significance testing to establish equivalence between treatments with special reference to data in the form of 2x 2 tables. *Biometrics* 1977; 33:593-602.
- <sup>123</sup> *Manual de normas y procedimientos de Ginecoobstetricia*. Instituto Nacional de Perinatología, México 2000.
- <sup>124</sup> Capurro J, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93:120-2.
- <sup>125</sup> Villalobos G, Guzmán-Barcenás J, Alonso de la Vega P, Ortiz-Rodríguez V, Casanueva E. Evaluación antropométrica del recién nacido. Variabilidad de los observadores. *Perinatol Reprod Hum* 2002;16:74-80.
- <sup>126</sup> CDC Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR* 1989;38:400-4.
- <sup>127</sup> Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000; 130 (2S Suppl):443S-7S.

- 
- <sup>128</sup> Rossiter CE. Maternal mortality. *Brith J Obstet Gyneacol* 1985; (suppl 5): 100-5
- <sup>129</sup> Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (1 Suppl): 212S-40S. Erratum in 2001; 73:134.
- <sup>130</sup> Singh K, Fong YF, Arulkumaran. Anemia in pregnancy. A cross-sectional study in Singapore. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 65 – 70.
- <sup>131</sup> Simmons WK, Cook JD, Bingham KC, et al. Evaluation of gastric delivery system for iron supplementation in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1993;58:622-6.
- <sup>132</sup> Dawson EB, McGanity WJ. Protection of maternal iron stores in pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32:78 - 96.
- <sup>133</sup> Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulthen L. Screening for iron deficiency: An analysis based on bone marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Brit J Haematol* 1993; 85:787 -98.
- <sup>134</sup> Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency of the US population. *Blood* 1986; 68:726 -31.
- <sup>135</sup> Hallberg L, Hulthen L, Gramatkovski E. Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 347 -56.
- <sup>136</sup> Arroyo P, Casanueva E, Reynoso M. Peso esperado pata la talla y edad gestacional. Tablas de referencia. *Ginecol Obst Mex* 1985;53:227-31.
- <sup>137</sup> Heilmann L. Hemodilution and pre-eclampsia. *Clinical Hemorheol* 1993;13:719-727.
- <sup>138</sup> Milman N, Graudal N, Nielsen OJ, Agger AO. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Internat J Hematol* 1997;66:159-68.
- <sup>139</sup> Viteri FE, Ali F, Tujague J. Long-term weekly iron supplementation improves and sustains non pregnant women's iron status as well or better than currently recommended short-term daily supplementation. *J Nutr* 1999;129:2013-20.
- <sup>140</sup> Hallberg L. Combating iron deficiency: daily administration of iron is far superior to weekly administration. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:213-7.
- <sup>141</sup> Instituto Nacional de Perinatología, Anuario estadístico, 2000.
- <sup>142</sup> Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stoltzfus RJ. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China *Am J Epidemiol* 1998;148:998-1006.

- 
- <sup>143</sup> Scalon KP, Yip R, Schieve L, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: Differential risks from preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-8.
- <sup>144</sup> Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* 2000;72 (1 suppl): 265s-71s
- <sup>145</sup> Kaufer M, Casanueva E. Relation of prepregnancy ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy. *Europ J Clin Nutr* 1990;44:43-51.
- <sup>146</sup> Puolakka J, Janne O, Pakarinen A, Järvinen, PA, Vihko R. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 95 (suppl): 43 – 51.
- <sup>147</sup> Sjöstedt JE, Nummi M, Ekenverd G. Oral iron profilaxis during pregnancy – a comparative study on different dosage regimens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;60 (suppl):3-9.
- <sup>148</sup> Paintin DB, Thompson AM. Iron and the hemoglobin level in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Commonwltth* 1966;73: 181-204.
- <sup>149</sup> Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:393-7.
- <sup>150</sup> Hemminiki E, Starfield B. Routine administration of iron and vitamins during pregnancy: a review of controlled clinical trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:404-410.
- <sup>151</sup> Hibbard BM, Iron and folate supplements during pregnancy: Supplementation is valuable only in selected patients. *Br Med J* 1988;297:1324-6.
- <sup>152</sup> Heilmann L. Hemodilution and pre-eclampsia. *Clinical Hemorheol* 1993;13:719-27.
- <sup>153</sup> Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group INACG/WHO/UNICEF. World Health Organization, Geneva 1998.
- <sup>154</sup> Scholl TO. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1998;92:161-6.
- <sup>155</sup> Luna EK, Fairweather-Tail SJ, Warf SG, Johnson IT. Chronic exposure to high levels of dietary iron fortification increases lipid peroxidation in the mucosa of the rat large intestine *J Nutr* 2001;131:2928-31.
- <sup>156</sup> Walter PB, Knutson MD, Paler-Martínez A, Lee S, Xu Y, Vieri FE, Ames BN. Iron deficiency and iron excess damage mitochondri and mitochondrial DNA in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:2264-9.

---

<sup>157</sup> Romslo I, Haram K, Sagen N, Augensen K. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:101-7.

<sup>158</sup> Byg KE, Milman N, Hansen S, Agger AO. Serum ferritin is a reliable, non-invasive test for iron status in pregnancy: comparisons of ferritin with other status markers in a longitudinal study on healthy pregnant women: Erythropoiesis. *Hematol* 2000;5:319-25.

<sup>159</sup> Hyder SM, Persson LA, Chowdhury AM, Ekstrom EC. Do side-effects reduce compliance to iron supplementation? A study of daily-and weekly-dose regimens in pregnancy. *J Health Popul Nutr* 2002;20:175-9.

<sup>160</sup> Casanueva E, Zúñiga-Lozano M. Anemia en mujeres en edad reproductiva. Bases para un programa educativo. *Perinatol Reprod Hum* 1997;11:120-6.

<sup>161</sup> Galloway R, Dusch E, Elder L, Achadi E, Grajeda R, Hurtado E, Favin M, Kanani S, Marsaban J, Meda N, Moore KM, Morison L, Raina N, Rajaratnam J, Rodriguez J, Stephen C. *Soc Sci Med* 2002;55:529-44.

<sup>162</sup> Yip R. Iron supplementation: country level experiences and lessons learned. *J Nutr* 132:859s-61s.

Falta página

N° 97



*Anexos*

## *Carta de consentimiento*

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Por este conducto, nos permitimos invitarla a participar en el estudio **Efectividad y seguridad de la suplementación semanal con hierro en gestantes no anémicas**. Por favor, lea completa esta carta antes de decidir si desea ingresar o no. De antemano, le aclaramos que usted puede dar o no su consentimiento para participar en este estudio sin que esto afecte la atención que recibe en el Instituto.*

*El embarazo es una etapa de crecimiento y demandas adicionales, y por lo general la dieta habitual no es suficiente para cubrir todas estas necesidades. Uno de los nutrimentos que con frecuencia requiere la embarazada es el hierro. Cuando no se consume suficiente hierro se puede aparecer anemia.*

*La anemia se asocia con mayor probabilidad de presentar infecciones y de que el bebe no crezca de forma adecuada. A pesar de lo anterior, es frecuente que las embarazadas no se tomen las pastillas de hierro debido a la presencia de efectos secundarios como náusea, sabor metálico, estreñimiento, o malestar estomacal.*

*Por ello, el objetivo de este trabajo es buscar nuevas formas de administrar el hierro durante el embarazo causando las menores molestias posibles.*

*Para este estudio se formaran dos grupos. Grupo A y grupo B. A usted le puede tocar cualquiera de los dos grupos.*

*El grupo A tomara su suplemento todos los días desde la semana 20 hasta la 36 de la gestación*

*El grupo B tomara el suplemento sólo una vez por semana desde la semana 20 hasta la 36 de la gestación*

*Si usted acepta, su participación en este estudio consistirá en:*

- *Asistir a una cita cada cuatro semanas, a la cual deberá venir en ayuno.*
- *Aceptar que en cada visita se le tome una muestra de 15 mL de sangre, aproximadamente 1 cucharada sopera. La toma de sangre puede ocasionarle un moretón, pero esto es poco frecuente y las molestias son pasajeras. La toma de sangre se realizará por personal altamente entrenado, con material nuevo y estéril.*
- *Ponerse una bata para pesarla y medirla.*
- *Consumir el suplemento que se le proporcione en la noche, antes de irse a acostar.*

- Registrar el consumo del suplemento así como los efectos secundarios en el calendario que le proporcionemos.
- Regresar en cada visita el calendario.
- Devolver en cada visita las pastillas que NO consuma.

### **Beneficios**

Si ud consume el suplemento es más probable que su embarazo concluya a tiempo (9 meses), su bebé tenga un mejor peso al nacer y ud tenga menor propensión a infecciones y un mejor cuidado en su embarazo.

### **Riesgos**

Los efectos secundarios que podrán presentarse son: náusea, vómito, diarrea, dolor de estómago, sabor metálico y estreñimiento. Estos efectos disminuirán al tomarse las pastillas en la noche.

La evaluación tendrá una duración aproximada de 30 minutos y los estudios serán gratuitos y la información confidencial. En el momento que usted desee podrá suspender su participación en el estudio sin que ello afecte su atención en el Instituto. Si usted tiene alguna duda, por favor no dude en llamarnos a la ext. 195.

	SI	NO
¿Usted ha comprendido la carta?		
¿Usted está dispuesta a venir en ayunas a la cita?		
¿Usted ha entendido los efectos que le pueden traer tomar estas pastillas?		
¿Usted está de acuerdo en que se le tome una muestra de sangre (1 cucharada sopera) cada mes?		
¿Usted está de acuerdo en ser pesada y medida?		
¿Sabe usted que este estudio es totalmente gratuito?		
¿Sabe usted que su participación es voluntaria y podrá retirarse cuando guste sin que esto afecte su atención en este hospital?		
¿Sabe usted que la información que nos proporcione será confidencial?		

Si usted contestó NO a alguna pregunta, usted no está dispuesta a participar en este estudio. Si usted ha contestado SI a todas las preguntas, y acepta participar en este estudio firme por favor.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre del padre o tutor si es menor de  
edad

\_\_\_\_\_  
Firma

**Testigos**

_____ <i>Nombre</i>	_____ <i>Parentesco</i>	_____ <i>Firma</i>
_____ <i>Nombre</i>	_____ <i>Parentesco</i>	_____ <i>Firma</i>
_____ <i>Nombre del responsable del Estudio</i>		_____ <i>Firma</i>

*Técnicas de laboratorio*

# *Biometría hemática*

## **FUNDAMENTO:**

Se recomienda la sangre venosa más bien que la capilar. La sangre se debe tomar en tubos con anticoagulante oxalato osal dipotásico (EDTA) preferiblemente. La sangre y el anticoagulante deben mezclarse cuidadosamente para evitar que queden burbujas de aire en la muestra. El contador utiliza 100uL de muestra para realizar la biometría completa.

El contador de células (Coulter T890) se basa en la resistencia eléctrica. Cuando sangre pasa a través de una abertura que posee un electrodo sumergido (solución conductora) en cada lado que cambia la resistencia eléctrica entre los electrodos. Esto produce una pulsación de voltaje de corta duración cuya magnitud es proporcional al volumen de las partículas.

El contador Coulter T890 hace determinaciones de número de leucocitos por ( $\text{mm}^3$ ); número de eritrocitos ( $\text{mm}^3$ ); hemoglobina (g/L); hematócrito. (%); volumen corpuscular medio (fL); concentración media de hemoglobina (pg); concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL); número de plaquetas ( $\text{mm}^3$ ); porcentaje de linfocitos (%) y número de linfocitos ( $\text{mm}^3$ ).

## **Hemoglobina.**

La cuantificación de hemoglobina se realiza utilizando el LYSE S III DIFF, que es un agente lítico el cual lisa los eritrocitos y convierte la hemoglobina libre a cianometahemoglobina. La cianometahemoglobina se determina fotométricamente a 525 nm, mediante la aplicación de la ley de Beer, la concentración de la cianometahemoglobina es directamente proporcional a la concentración de hemoglobina libre.

## **BIBLIOGRAFIA:**

Mckenzie Shirlyn B, hematología clínica. 2da edición, México Ed Manual moderno, 2000.

-Cartwright George E, El laboratorio en el diagnóstico hematológico. México Ed Científico-médica, 1973.

## **Ferritina**

Molécula encargada del almacén de hierro corporal. Principalmente en hígado, bazo, médula y otros órganos. La molécula de ferritina puede almacenar como máximo 4300 átomos de hierro (aunque por lo general contienen 2000 átomos de hierro). Aproximadamente el 10% del hierro corporal se encuentra almacenado como ferritina. Niveles bajos sugieren anemia ferropénica, mientras que niveles altos indican sobrecarga o liberación por lisis celular.

En 1972 el uso de un ensayo inmunoradiométrico demostró que en suero se encontraban presentes pequeñas cantidades de ferritina y que la concentración de ferritina circulante era directamente proporcional a las reservas corporales de

hierro. Estudios realizados después confirmaron esta teoría y a partir de ahí se obtuvieron el punto de corte:

Concentración normal de ferritina para adultos es de 12 – 250  $\mu\text{g/l}$  (1  $\mu\text{g}$  es equivalente a 8 – 10 mg de hierro almacenado). Valores por debajo de 10 a 12  $\mu\text{g/l}$  indican agotamiento de las reservas corporales.

Determinación de ferritina es mediante un inmuno ensayo fluorogénico (ELISA).

Cada modulo de evaluación consiste en :

- Anticuerpos anti- ferritina monoclonal inmovilizados ( fase sólida)
- Solución de anticuerpos de anti-ferritina policlonal conjugados con enzimas fosfatasa alcalinas
- Solución de lavado que contiene sustrato 4 metilumbeliferil (MUP)
- Medio absorbente
- Cada solución esta sellada en diferentes pozos.

#### PROCEDIMIENTO

##### PASO 1

- OPUS ® pipetea 25 uL de muestra en una fase sólida. Se dispersa la muestra sobre la matriz de vidrio que contiene anticuerpos.
- Los anticuerpos inmovilizados capturan antígenos durante 3 minutos de incubación.

##### PASO 2

- OPUS ® pipetea 25 uL de anticuerpos conjugado a una fase sólida
- Los conjugados se unen al conjunto antígeno / anticuerpo, durante los 5 minutos de incubación.

##### PASO 3

- OPUS ® pipetea 90 uL del sustrato (fosfatasa alcalina) / solución de lavado del cubiculo de lavado
- Se dispersa la solución de lavado sobre la unión antígeno/ anticuerpo previamente formada

##### PASO 4

- Después de 4 minutos, por capilaridad el sustrato arrastra los materiales no ligados hacia la zona de absorción. A la vez la enzima actúa sobre el sustrato produciendo la sustancia fluorescente (4 – MU) de MUP → MU.
- La cantidad de fluorescencia registrada es directamente proporcional a la concentración de antígenos

Sensibilidad: < 1.0 ug/L

Precisión:

Intra ensayo 5 a 9 % CV

Inter ensayo 5 a 9 % CV

Correlación:

ABBOTT Imx r = 0.967

Inclinación = 1.01  
n = 72  
CIBA CORNING      r = 0.974  
                            inclinación = 0.99  
                            n = 68

OPUS ® es un sistema de inmunoensayo fluorogénico enzimático (ELISA) para determinar de manera cuantitativa la ferritina del suero así como también realizar el diagnóstico de hemacromatosis (sobrecarga de hierro) y deficiencia de hierro (anemia).

La ferritina es una proteína hidrosoluble que almacena hierro en todas las células del cuerpo, y en particular en el hígado, la médula del hueso de las células reticuloendoteliales y el bazo. La ferritina tiene un peso molecular de 450,000 daltones y está compuesto de 24 subunidades que rodean el centro del interior de cristalino oxihidroxiférrico. Aproximadamente, dos terceras partes del hierro almacenado en el cuerpo humano existe en forma de ferritina.

#### PRINCIPIOS

OPUS ® ferritina está basado en el principio de “dos sitios” o “inmunoensayo sandwich”. Cada módulo contiene una fase sólida de anticuerpos inmovilizados anti – ferritina monoclonal sobre una matriz fibrosa. El anticuerpo anti ferritina policlonal, la enzima fosfatasa alcalina, la solución conjugada y la solución lavable y el sustrato (4 – metilumbeliferil fosfato), están aisladas en diferentes pozos entre el módulo de prueba.

OPUS ® pipetea la muestra del paciente del lugar donde está la muestra y lo dispersa por todo el módulo de prueba y sobre la matriz fibrosa. Durante la primera incubación, la ferritina de la muestra se unirá al anticuerpo inmovilizado en la matriz fibrosa. Después de la incubación, se pipetea la solución conjugada de su pozo ya establecido hacia la matriz fibrosa. Durante la segunda incubación, la enzima y el anticuerpo reaccionan con la unión de la ferritina para completar la unión de anticuerpo/ antígeno / enzima. Se pipetea la solución lavable y sustrato de su respectivo pozo y se dispersa por el puerto de lavado del módulo. La solución lavable y el sustrato arrastra el material no unido al “sandwich”. El grado de fluorescencia producido es directamente proporcional a la concentración de uniones conjugadas, o sea, es relacionado directamente con la cantidad de ferritina de la muestra del paciente.

#### REACTIVOS

OPUS ® ferritina consiste en un módulo de prueba de plástico rígido que está insertado en el OPUS ® analizador para determinar la ferritina en suero humano. Cada módulo contiene una matriz fibrosa con anticuerpos anti- ferritina (monoclonal de rata).

También entre el módulo de prueba hay dos pozos separados que contienen una solución de enzimas conjugadas y una solución lavable y sustrato. Las enzimas conjugadas contienen uniones de fosfatasa alcalina (intestino de becerro) con anticuerpos anti ferritina (policlonal de conejo). El pozo donde se

*encuentra la solución lavable y el sustrato contiene 4- metilumbeliferil fosfato, buffers y inhibidores.*

*El diluyente de la ferritina contiene suero de becerro procesado y 150 ppm de Kathon como conservador.*

***El calibrador contiene ferritina humana del bazo con suero de vaca***

## Calendario de registro

Nombre de la mujer \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

	Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
Tomo la pastilla							
Malestar general							
Agruras							
Náusea							
Vómito							
Vomitó la pastilla							
Dolor abdominal							
Calambres							
Hinchazón							
Dificultad para orinar							
Sueño							
Apetito							
Bienestar							
Movimientos del bebé							
Gripa							
Hemorroides							
Flujo vaginal							