

## EFFECTOS DE LA TERAPEUTICA CON HIERRO Y HIERRO-FOLATO EN LA ANEMIA NUTRICIONAL DE LA EMBARAZADA. COMUNICACION PRELIMINAR

Rafael A. Molina\* y María Diez-Ewald\*\*

### RESUMEN

Se estudiaron 74 pacientes embarazadas divididas en tres grupos: 23 recibían 180 mg diarios de hierro como fumarato ferroso a partir del primer trimestre del embarazo, 33 recibieron la misma cantidad de hierro, más 2,5 mg diarios de ácido fólico, y 18 no tuvieron ningún tratamiento.

Al final del embarazo, se observó una mayor frecuencia de déficit nutricional y megaloblastosis en el grupo que no recibió tratamiento, pero también hubo alta frecuencia de megaloblastosis y déficit de folato en el grupo que recibió sólo hierro, siendo común la coexistencia de megaloblastosis en médula ósea, y altas cifras de hemoglobina. Estos resultados indican que la administración de hierro no es capaz de prevenir una hematopoyesis megaloblástica, así como el ácido fólico de la dieta de nuestras embarazadas no es suficiente para cubrir los requerimientos de la gestación, por lo que se recomienda la administración rutinaria de hierro y ácido fólico, como medida preventiva de la anemia nutricional del embarazo.

### INTRODUCCION

Es frecuente considerar a la anemia del embarazo, como de tipo esencialmente ferropénico (20) y por ello, sobre todo en nuestro medio, lo común es prescribir sales ferrosas como única terapia preventiva. Sin embargo, en los últimos años han aparecido varias publicaciones donde se

---

\*Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, Venezuela.

\*\*Instituto de Investigación Clínica, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación José María Vargas.

observa una alta frecuencia de deficiencia de folato durante el embarazo (3,14). En Venezuela se ha encontrado una frecuencia de 19% en la ciudad de Caracas (17) y un 66% en Maracaibo (16). Ante estos hallazgos, surge la duda sobre si se debería administrar ácido fólico de rutina a nuestra población de embarazadas, o si la sola administración de hierro es suficiente para llevarlas al fin de la gestación en buenas condiciones hematológicas, incluyendo prevención de la megaloblastosis, como algunos autores han apuntado (19,20). Con el fin de responder a esta pregunta, estamos realizando un trabajo del cual presentamos aquí una comunicación preliminar.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 74 mujeres embarazadas, asistentes a la consulta prenatal del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. De éstas, 56 asistieron regularmente a la consulta desde el primer trimestre hasta el final del embarazo, y fueron divididas al azar en dos grupos: 23 pacientes a quienes se prescribió una cantidad de 180 mg diarios de hierro elemental, como fumarato ferroso, repartido en dos dosis, que se recomendaban tomar alejadas de las comidas; y 33 a quienes se prescribió hierro en la forma descrita, además de 2,5 mg diarios de ácido fólico por vía oral. Las restantes 18 pacientes, asistieron sólo en el tercer trimestre del embarazo por lo que no fueron tratadas, y constituyen el grupo testigo.

En cada trimestre del embarazo se realizaron los siguientes estudios: hemoglobina (4), microhematocrito, hierro sérico y capacidad total de combinación de hierro por la transferrina (TIBC) (1), folato sérico (9) y folato en hematíes (11). A 40 mujeres se les practicó punción esternal para estudio morfológico de médula ósea e investigación de depósitos de hierro (6); 14 pertenecían al grupo que recibía hierro solo, 16 al grupo de terapia combinada, y 10 al control. Las muestras de médula ósea fueron tomadas entre la 36a. y 40a. semana del embarazo.

## RESULTADOS

Los valores promedio de las concentraciones de hemoglobina y nutrientes correspondientes al primero y tercer trimestre del embarazo, se muestran en la tabla 1. Podemos observar que las cifras de hemoglobina y hierro sérico fueron semejantes en los grupos tratados y bastante más bajas en el testigo.

El grupo tratado con hierro solamente, presentó una ostensible caída del folato sérico en el tercer trimestre, aunque no tuvo disminución del folato en eritrocitos (sin embargo, la desviación standard de éste fue muy

**TABLA I**  
**EFFECTO DE LA TERAPIA ANTIANEMICA DURANTE EL EMBARAZO**

EDAD DEL EMBARAZO	HEMOGLOBINA g/100 cc	HIERRO SERICO µg/100 cc	FOLATO SERICO ng/cc	FOLATO ERITROCITARIO ng/cc
PACIENTES TRATADAS CON HIERRO Y FOLATO (33)*				
1º TRIMESTRE	11,8 ± 1,4	85 ± 38	6,4 ± 3,8	163 ± 78
EMBARAZO A TERMINO	12,2 ± 1,5	91 ± 44	18,3 ± 9,5	391 ± 280
PACIENTES TRATADAS CON HIERRO (23)				
1º TRIMESTRE	11,9 ± 1,3	86 ± 37	6,4 ± 3,9	164 ± 87
EMBARAZO A TERMINO	12,1 ± 1,5	94 ± 44	3,0 ± 1,9	185 ± 125
PACIENTES SIN TRATAMIENTO (18)				
EMBARAZO A TERMINO	11,3 ± 1,6	63 ± 33	5,7 ± 3,7	88 ± 77

\* ( ) NUMERO DE CASOS

amplia); en cambio, en el grupo con terapia combinada, el folato sérico del tercer trimestre triplicó al inicial y el eritrocitario lo duplicó. En el grupo testigo observamos folato sérico dentro de los límites normales, aunque el eritrocitario fue francamente bajo.

La tabla 2 revela, que al final de la gestación la frecuencia de anemia es igual en los grupos bajo tratamiento, y el doble en el grupo testigo. La deficiencia de hierro para este tiempo fue mayor en el grupo con terapia combinada que en el que recibía hierro solo, y bastante más alta en el grupo sin tratamiento. La mayor deficiencia de folato sérico se registró en el grupo con hierro, en cambio, la falla de folato eritrocitario fue mayor en el grupo no tratado.

Aunque no hubo diferencia manifiesta en la TIBC de los 3 grupos, el "Índice de Saturación de Transferrina" fue ligeramente más bajo en el tercer trimestre, correspondiendo los valores inferiores al grupo control (tabla 3).

La tabla 4 muestra las concentraciones de nutrientes que corresponden a las pacientes anémicas al final del embarazo. Se aprecia la frecuente asociación de anemia y valores subnormales de hierro sérico.

En las tablas 5,6 y 7 se exponen los datos sobre morfología y presencia de hemosiderina en médula ósea. Se nota la mayor frecuencia de eritropoyesis megaloblástica en pacientes que no habían recibido ácido fólico, y la ausencia de hemosiderina en el grupo control.

## DISCUSION

En comunicación anterior (16) hemos señalado un aumento de las deficiencias de hemoglobina y nutrientes con la edad del embarazo, en una población no tratada, de bajos recursos económicos. En el presente trabajo podemos observar, que cuando se administra una dosis suficiente de sal ferrosa a una población semejante a la anterior, puede evitarse la caída de hemoglobina y hierro sérico. Aunque reportes de otros autores (2) demuestran que basta con 30 mg diarios de hierro elemental, por vía oral, para mantener buenos niveles de hemoglobina durante el embarazo, nuestra experiencia nos ha enseñado que tal dosis no es suficiente en nuestro medio; hemos observado que pacientes bajo tratamiento con 90 mg diarios, se hacen deficientes. Consideramos que no podemos extrapolar los resultados obtenidos con poblaciones diferentes a la nuestra, debido a las diferencias socioeconómicas. Además para comparar estudios de este tipo, necesitaríamos conocer cómo estaban los depósitos de hierro al comienzo de la gestación, haciendo estudios preliminares de hemosiderina

**TABLA 2**  
**DEFICIENCIA DE HEMOGLOBINA Y NUTRIENTES AL FINAL DEL EMBARAZO**

TRATAMIENTO	HEMOGLOBINA < 11,0g/100 cc %	HIERRO SERICO < 50 µg/100 cc %	FOLATO SERICO < 3 ng/cc %	FOLATO ERITROCITARIO < 160ng/cc %
HIERRO Y ACIDO FOLICO (33)	21	24	3	4
HIERRO (23)	21	13	56	43
SIN TRATAMIENTO (18)	42	42	26	64

**TABLA 3**  
**EFFECTO DE LA TERAPIA ANTIANEMICA EN LA SATURACION DE TRANSFERRINA**

EDAD DEL EMBARAZO	HEMOGLOBINA g/100 cc	HIERRO SERICO µg/100 cc	TRANSFERRINA (TIBC) µg/100 cc	INDICE DE SATURACION DE TRANSFERRINA
PACIENTES TRATADAS CON HIERRO Y FOLATO (33)*				
1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	11,6 ± 1,4	85 ± 38	482 ± 186	0,20 ± 0,1
EMBARAZO A TERMINO	12,2 ± 1,5	91 ± 44	522 ± 114	0,17 ± 0,1
PACIENTES TRATADAS CON HIERRO (23)				
1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	11,9 ± 1,3	86 ± 37	485 ± 181	0,21 ± 0,1
EMBARAZO A TERMINO	12,1 ± 1,5	94 ± 44	526 ± 113	0,18 ± 0,1
PACIENTES SIN TRATAMIENTO (18)				
EMBARAZO A TERMINO	11,3 ± 1,6	63 ± 33	599 ± 394	0,15 ± 0,1

\* ( ) NUMERO DE CASOS

**TABLA 4**  
**CONCENTRACION DE NUTRIENTES EN EMBARAZADAS ANEMICAS**

CASO	HEMOGLOBINA g/100 cc	HIERRO SERICO µg/100 cc	FOLATO SERICO ng/cc	FOLATO ERITROCITARIO ng/cc
<b>PACIENTES TRATADAS CON HIERRO Y FOLATO</b>				
E.M.	10,4	78	30,0	302
E.A.	7,2	29	9,8	140
M.B.	9,2	31	24,0	225
D.G.	9,3	33	4,2	540
M.C.	8,7	20	19,5	699
C.G.	10,3	92	21,5	968
H.G.	10,8	57	17,1	284
<b>PACIENTES TRATADAS CON HIERRO</b>				
M.M.	6,6	18	3,1	294
M.D.	10,3	49	2,0	87
R.A.	10,6	64	2,5	138
C.M.	10,9	97	4,0	161
M.T.	9,6	53	2,5	256
<b>PACIENTES SIN TRATAMIENTO</b>				
M.Ch.	10,5	50	2,5	153
M.A.	9,8	23	1,2	44
T.G.	9,9	54	10,3	17
A.S.	9,6	48	4,7	27
C.S.	9,5	41	11,2	19
D.Ch.	9,7	27	4,8	29
I.C.	10,3	50	4,1	36
J.O.	9,1	28	0,9	46
E.A.	8,3	21	2,4	140

TABLA 5

ASPECTO DE MEDULA OSEA Y CONCENTRACION DE NUTRIENTES AL FINAL DEL EMBARAZO.  
 PACIENTES TRATADAS CON HIERRO Y FOLATO.

CASO	MORFOLOGIA	MEDULA HEMOSIDERINA	HEMOGLOBINA g /100 cc	FE SERICO µg /100 cc	FOLATO SERICO ng/cc	FOLATO ERITROCITARIO ng/cc
M.M.	MEGALOBLASTICA	++	12,9	100	2,2	181
C.M.	, ,	++	11,7	127	3,0	121
I.M.	, ,	+	13,0	64	16,3	201
A.C.	, ,	+++	12,5	118	22,4	424
I.O.	NORMAL	++	11,7	133	5,3	299
N.J.	, ,	+	12,6	50	3,8	368
D.A.	, ,	++	12,9	90	24,0	354
M.V.	, ,	++	13,0	76	5,5	234
M.Z.	, ,	+++	14,4	107	3,8	212
M.H.	, ,	++	14,0	107	29,4	908
E.B.	, ,	+	10,8	57	17,1	284
E.R.	, ,	-	11,2	36	27,0	1113
G.O.	, ,	+	12,0	25	26,1	269
C.G.	, ,	+++	13,2	120	2,9	429
N.P.	, ,	+	11,7	48	26,5	467
A.M.	, ,	+++	14,1	92	16,5	550

TABLA 6

ASPECTO DE MEDULA OSEA Y CONCENTRACION DE NUTRIENTES AL FINAL DEL EMBARAZO.  
 PACIENTES TRATADAS CON HIERRO.

CASO	MORFOLOGIA	MEDULA HEMOSIDERINA	HEMOGLOBINA g/100 cc	FE SERICO µg/100 cc	FOLATO SERICO ng/cc	FOLATO ERITROCITARIO ng/cc
M. A.	MEGALOBLASTICA	+	11,8	75	4,7	110
A. L.	, ,	+++	13,0	126	3,0	100
S. C.	, ,	+++	12,2	150	6,0	97
M. F.	, ,	+	14,0	86	2,6	
R. F.	, ,	++	10,6	64	2,5	138
L. M.	, ,	++	11,7	107	1,7	188
N. F.	, ,	+++	12,4	121	5,4	190
M. P.	, ,	++++	11,8	150	2,2	139
D. B.	, ,	+++	14,8	130	1,0	89
M. M.	NORMAL	+++	13,1	88	4,2	142
M. A.	, ,	+++	12,0	104	4,1	142
M. Ch	, ,	+++	12,1	85	2,7	181
N. T.	, ,	+++	9,7	107	0,2	
N. P.	, ,	++	12,7	50	1,0	287

**TABLA 7**  
**ASPECTO DE MEDULA OSEA Y CONCENTRACION DE NUTRIENTES AL FINAL DEL EMBARAZO.**  
**PACIENTES NO TRATADAS.**

CASO	MORFOLOGIA	MEDULA HEMOSIDERINA	HEMOGLOBINA g / 100 cc	FE SERICO µg / 100 cc	FOLATO SERICO ng / cc	FOLATO ERITROCITARIO ng / cc
J. O.	MESALOBlastica	+	9,1	28	0,9	46
I. C.	.	++	10,3	50	4,1	36
D. Ch.	.	-	9,7	27	4,6	29
M. Ch.	.	+	10,5	53	11,1	169
L. S.	.	-	11,0	47	10,5	144
M. P.	.	-	11,0	47	14,5	85
E. A.	.	-	8,3	21	2,4	140
L. M.	NORMAL	++	11,0	83	5,5	88
C. A.	.	+++	14,4	129	7,5	195
N. O.	.	++	12,4	57	9,0	310

medular, lo que para nosotros no es muy factible, debido a que muchas pacientes rehúsan seguir con el estudio después de las punciones esternas. También la dosis de ácido fólico empleada en este estudio es muy alta. Según el Departamento de Nutrición de la Asociación Médica Americana, la embarazada necesita una ingestión diaria de 800 microgramos diarios de ácido fólico (13). Willoughby (21) sostiene que un suplemento de 400 microgramos diarios es suficiente para cubrir los requerimientos. Nuestras embarazadas probablemente necesiten un suplemento mayor, dado lo insuficiente de su dieta (16). Además, la menor dosis de ácido fólico obtenible de la industria farmacéutica venezolana es de 5 mg, presentados en tabletas ranuradas.

Como ya se había señalado (16), no hubo correlación entre las concentraciones de ácido fólico y hierro, y de ácido fólico y hemoglobina. Esto ha sido encontrado también por Chanarin (2), quien demostró que la deficiencia de hierro durante el embarazo, no predispone a la deficiencia de folato, y sostiene lo dicho anteriormente por Lowenstein y col (15), quienes afirman que la frecuente asociación de ambas es sólo una manifestación de desnutrición.

Las diferencias entre los dos grupos tratados, en cuanto a niveles de folato en el tercer trimestre, son notorias, y demuestran que las embarazadas de las clases económicamente inferiores de nuestro medio, se beneficiarían con un suplemento rutinario de ácido fólico. El hecho de que haya más megaloblastosis en los grupos que no reciben ácido fólico (64% en el grupo hierro y 70% en el control), a pesar de los niveles normales de hemoglobina y hierro sérico que mantuvo el grupo tratado con hierro, demuestra de nuevo la falta de correlación entre status de hierro y folato, y de hemoglobina y folato. Esto tiene una importancia práctica, ya que el obstetra generalmente evalúa el estado hematológico de su paciente en base a cifras de hemoglobina y hematocrito, pasando quizás por alto, muchos casos de eritropoyesis megaloblástica, lo que es de tomar en cuenta, ya que los cambios megaloblásticos de médula ósea son manifestaciones locales de un problema sistémico, pudiendo haber alteraciones de muchos tejidos (12) especialmente de la pared intestinal (8), con la posibilidad de producir estados disabsortivos, llevando a un círculo vicioso en el problema de nutrición.

Es llamativo el hallazgo de 25% de casos con megaloblastosis en el grupo tratado con hierro-folato, especialmente los dos casos que tenían niveles normales de folato sérico y eritrocitario. Aunque no se hizo determinación del nivel sérico de Vitamina B<sub>12</sub>, dudamos que la carencia de ésta sea la causa de la megaloblastosis, ya que dosis tan altas de ácido fólico se supone que la impedirían (10). Para estos casos no tenemos explicación aceptable,

ya que las causas no nutricionales de megaloblastosis no son invocables. En los otros, podría tratarse de falla en el cumplimiento del tratamiento, tomando en cuenta las bajas concentraciones de folato.

También es de notar que mientras que en el grupo hierro disminuyó la cifra de folato sérico, ésta se conservó dentro de límites normales en el grupo control. Podría explicarse ésto, suponiendo que la disponibilidad de hierro en el primer grupo aumentaría la hematopoyesis, con la consecuente utilización, en mayor escala, del ácido fólico sérico.

Vélez y col (19) encontraron algo similar, o sea, que cuando administraban hierro a pacientes deficientes, los niveles de ácido fólico disminuyeron en más del 50% de los casos; en cambio, Hoffbrand y col (citados por Roberts (18)) no encuentran diferencia entre los pacientes que recibían hierro y los que no lo recibían.

De los resultados obtenidos puede concluirse, que es aconsejable una terapia combinada de hierro y ácido fólico para las embarazadas de las clases económicamente inferiores de nuestro medio.

#### AGRADECIMIENTO

A la Sra. Trina de Oroño y a las Srtas. Carmen Pirela y Eufrosina Parra, por su asistencia técnica.

#### **Therapeutic effects of iron and iron folate in the nutritional anemia of the pregnant woman. Preliminary communication.**

Molina RA (Chiquinquirá Hospital, Maracaibo, Venezuela), Diez-Ewald M. *Invest Clín* 13 (2):44-57, 1972.— Seventy four pregnant women, divided into 3 groups, were studied. Twenty three were treated orally with 180mg a day of elemental iron as ferrous fumarate, starting with the first trimester of pregnancy and 33 were given the same amount of iron, plus oral folic acid (2.5 mg a day). The remaining 18 untreated women served as a control group. At the end of pregnancy, a higher frequency of nutrient deficiency and megaloblastic change was observed in the untreated group, though there was also a high incidence of folate deficiency and megaloblastosis in the iron-treated group. The association of bone marrow megaloblastic image with normal levels of hemoglobin was common. These results indicate that iron therapy, by itself, is incapable of preventing megaloblastic changes and the amount of folic acid available in the common diet of our low income pregnant population is not enough to fulfill

the daily requirements during pregnancy. Therefore, a routinary daily administration of iron and folic acid is advised throughout gestation, as a preventive measure of nutritional anemia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- CARAWAY WT: Macro and micro methods for the determination of serum iron and iron binding capacity. *Clin Chem* 9: 188-199, 1963.
- 2- CHANARIN L y ROTMAN D: Further observation on the relation between iron and folate status in pregnancy. *Brit Med J* 2: 81-84, 1971.
- 3- COOK JD, ALVARADO J, GUTNISKY H, JAMRA M, LAVARDIN J, LAYRISSE M, LINARES J, LORIA A, MASPES V, RESTREPO A, REYNAFARJE C, SANCHEZ-MEDAL L, VELEZ H y VITERI F: Nutritional deficiency and anemia in Latin America: A collaborative study. *Blood* 38: 591-603, 1971.
- 4- CROSBY WH, MOON JL y FURTH FW: Standarizing a method for clinical hemoglobinometry. *U.S. Armed Forces Med J* 5: 693-703, 1954.
- 5- CROSBY WH: Iron and anemia. *Disease-a-month*. January 1966. *Year Book Med Pub Inc*. Chicago.
- 6- DRY DS: Improved methods for the demonstration of mitochondria, glycogen, fat and iron in animal cells. *South African J Sc.* 1: 298-301, 1945.
- 7- GROSS S, KEEFER V y NEWMAN AJ: Letters to the editor. *Lancet* 2: 744, 1965.
- 8- HERBERT V: Megaloblastic anemias. Mechanism and management. *Disease-a-month*. August 1965. *Year Book Med Pub Inc*. Chicago.
- 9- HERBERT V: Aseptic addition method for *Lactobacillus casei* assay of folate activity in human serum. *J Clin Path* 19: 12-16, 1966.
- 10- HERBERT V: Nutritional requirements for vitamin B<sub>12</sub> and folic acid. *Amer J Clin Nut* 21: 743-752, 1968.

- 11- HOFFBRAND AV, NEWCOMBE BFA Y MOLLIN DL: Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate deficiency. *J Clin Path* 19: 17-28, 1966.
- 12- KITAY DZ, WENTZ WB: Cervical cytology in folic acid deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynec.* 104: 931-938, 1969.
- 13- KRUGER M: Letters to the editor. *JAMA* 218: 747, 1971.
- 14- LAWRENCE C y KLIPSTEIN FA: Megaloblastic anemia of pregnancy in New York City. *Ann Intern Med* 66: 25-34, 1967.
- 15- LOWENSTEIN L, BRUNTON L y HSIEH YS: Nutritional anemia and megaloblastosis in pregnancy. *Canad. Med Ass J* 94: 636-645, 1966.
- 16- MOLINA RA y DIEZ-EWALD M: Anemia nutricional del embarazo en Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* N° 39: 15-28, 1971.
- 17- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION ADVISORY COMMITTEE MEDICAL RESEARCH: Eighth Meeting. Washington, D.C. 9-13 June 1929. Item 11.4 of the agenda.
- 18- ROBERTS PD, ST JOHN DJB, SINHA R, STEWART JS, BAIRD IM, COGHILL NF y MORGAN JO: Apparent folate deficiency in iron-deficiency anaemia. *Brit J Haemat* 20: 165-176, 1971.
- 19- VELEZ H, RESTREPO A, VITALE JJ y HELLERSTEIN EE: Folic acid deficiency secondary to iron deficiency in man. Remission with iron therapy and a diet low in folic acid. *Am J Clin Nut* 19: 27-36, 1966.
- 20- WALKER A: Controversy on iron needs, levels, deficiency stigmata and benefits from iron supplementation. *Postgrad Med J* 45: 747-753, 1969.
- 21- WILLOUGHBY MLN y JEWELL FJ: Investigation of folic acid requirement in pregnancy. *Brit Med J* 2: 1568-1571, 1966.