

INCIDENCIA DE ANEMIA Y DEFICIENCIA DE HIERRO EN MUJERES EMBARAZADAS

Ma. de los Ángeles Alvarado C.*
Fernando Atmetlla M.*
Francisco Rodríguez V.*
Lilliana Otárola S.***

Rodrigo Umaña A.****
Edgar Hernández Z.*****
Lupita Montero Ch.*****

RESUMEN

En 115 pacientes de Consulta Prenatal del Hospital San Juan de Dios, sometidas al tratamiento prenatal de rutina, se estudió la incidencia de anemia y deficiencia de Fe a lo largo del embarazo. Los análisis practicados fueron: hematocrito (Hto), hierro sérico (FeS), capacidad total de fijación del hierro (CTFFe), frotis sanguíneos, reticulocitos y protoporfirina eritrocítica unida a zinc (PE-Zn).

La anemia encontrada fue leve, y respondió en la mayoría de los casos al tratamiento con ácido fólico y/o multivitaminas y fumarato ferroso; sólo en tres casos se debió a deficiencia de hierro.

Trece embarazadas (11,3 por ciento) presentaron deficiencia de hierro, y salvo tres casos que cursaron con anemia (FeS: 25, 29 y 39 mcg/dl)

Se encontró que en el segundo y tercer trimestre es más fidedigno, como indicador de ferropenia, el análisis de FeS que el índice

de saturación de la transferrina, pues el 24 y 50 por ciento de embarazadas con FeS normal del segundo y tercer trimestre respectivamente, mostraron una saturación de la transferrina entre 10 y 15 por ciento, compatible con deficiencia de este metal.

En el 6,9 por ciento de pacientes con FeS normal, la PE-Zn mostró valores elevados sin que se demostrara la causa, sin embargo, un incremento de esta sustancia permitió detectar dos deficiencias de hierro prelatentes y diez embarazadas con deficiencia de hierro. En tres pacientes con el FeS bajo (límite inferior normal), la PE-Zn no se elevó, lo que puede deberse a que las reservas de hierro medulares no estaban aún exhaustas.

La PE-Zn es una prueba de tamizaje útil en el estudio de la deficiencia de hierro, sin embargo, debido a su inespecificidad, un incremento de ésta, debe acompañarse de otros análisis que diluciden el padecimiento de fondo.

El tratamiento prenatal de rutina que se prescribe en el Hospital San Juan de Dios (ácido fólico, tabletas de multivitaminas y fumarato ferroso; y comprimidos de fumarato ferroso) es muy efectivo, pues redujo al mínimo la anemia y la deficiencia de hierro del grupo en estudio.

* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

** Servicio Gineco-Obstetricia, Hospital San Juan de Dios.

*** Consulta prenatal, Hospital San Juan de Dios.

**** Escuela de Estadística, Universidad de Costa Rica.

***** Estudiantes, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

SUMMARY

We studied the anemia and iron deficiency throughout pregnancy in 115 patients that received the routine medication in the Prenatal Out-Patient Clinic of San Juan de Dios Hospital. The test performed were: hematocrit (Hto), blood smears, reticulocytes count, serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), and erythrocytic protoporphyrin (EP-Zn).

The anemia founded was slight and responded, in most of the cases, to the folic acid and/or iron and multivitamins.

Thirteen patients (11,3 per cent) showed iron deficiency, and only three of these had anemia (SI: 25, 29 y 39 mcg/dl).

We found that in the second and third trimester is safets, as iron deficiency indicator, an SI test, than the transferrin saturation between 10 to 15 per cent in the 24 and the 50 per cent of the pregnant in those trimesters.

In the 6,9 per cent of the patients with normal SI, the EP-Zn had increased values, without finding the cause, however, an increase of this substance detected two prelatent iron deficiencies and ten patients with iron deficiency. In three pregnant with low SI the EP-Zn did not increase; in these cases, we think that bone marrow iron stores were not exhausted.

The EP-Zn is a useful screening test in the iron deficiency study, however, due to its unespecificity, its increase should be accompanied of other tests that clarify the underlying cause.

The routine prenatal treatment which is prescribed at the San Juan de Dios Hospital (iron an multivitamin, ferrous fumarate and folic acid), is very effective, and decreased to the minimum the anemia and the iron deficiency in the study group.

INTRODUCCION

Durante el embarazo normal se producen disminuciones de la hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hto) (15, 16) y la ferritina sérica (FS) (22), condicionadas en parte por la expansión del volumen plasmático, cuyo incremento a partir de la sexta semana de gestación es superior al de la masa eritrocítica (relación aproximada 3:1) (7, 16, 22, 27), originando así la "anemia (por dilución) del embarazo" (16).

La disminución en los niveles de hierro sérico (FeS) se debe a la expansión de la masa eritrocítica materna y a los requerimientos de este metal por parte del feto y la placenta (13); el incremento en la demanda de hierro en el embarazo es la causa de que la anemia ferropriva sea tan frecuente en esta condición (25) cuando no se suministra un suplemento de hierro a las pacientes.

Las deficiencias moderadas de hierro no se detectan confiablemente por los métodos tradicionales de hemoglobina, frotis sanguíneos y saturación de la transferrina (8). Actualmente se dispone de análisis como, hierro serico. (FeS) cuyos niveles reflejan los depósitos de hierro del organismo (6, 13, 17), y la protoporfirina eritrocítica, que permiten diagnosticar con bastante seguridad estos casos (8, 14)

En la deficiencia de hierro la síntesis del hemoglobina es incompleta, y un exceso relativo de protoporfirina IX se acumula en el eritrocito (21).

La determinación de esta sustancia constituye un análisis muy útil en la investigación de anemia ferropriva, que la misma se eleva cuando las reservas de hierro maternas están exhaustas, pero antes de que se manifieste anemia, (21, 22, 25) la microcitosis e hipocromía (8, 16, 22).

El presente trabajo se hizo con el fin de investigar la incidencia de anemia y la deficiencia de hierro en pacientes de Consulta Prenatal del Hospital San Juan de Dios, sometidas al tratamiento prenatal de rutina.

Un segundo objetivo fue evaluar la utilidad del análisis de protoporfirina eritrocítica unida a zinc (PE-Zn) como prueba de tamizaje en la investigación de la deficiencia de hierro, ya que según se reporta en la literatura (21, 22, 25), detecta los estados latentes de esta deficiencia lo que permitiría un control prematuro de la misma.

MATERIAL Y METODOS

A ciento quince pacientes de Consulta Prenatal del Hospital San Juan de Dios, cursando el primer trimestre

embarazo, se les practicó, en cada trimestre, los siguientes análisis hematológicos: Hto, frotis sanguíneos, reticulocitos, PE-Zn por lectura directa en un hematofluorómetro (Casa AVIV, N.J.) (2), FeS y CTFFe por el método de Beale y colab. (4). En algunas embarazadas no fue posible realizar los análisis en más de una oportunidad. Al primer trimestre corresponden 148 determinaciones, al segundo 168 y al tercero 187.

El grupo comprendió 85 embarazadas con 1 ó 2 gestas (edad promedio 23 años) y 30 con 3 ó 4 gestas (edad promedio 30 años).

Las pacientes recibieron el tratamiento prescrito de rutina en el Hospital San Juan de Dios: Multivitaminas y fumarato ferroso –concentración de 30 mg de hierro/tableta; tabletas de fumarato ferroso– concentración de 65 mg de hierro, y ácido fólico de 5 mg/ tableta. (23). El tratamiento se prescribió en forma individual: 92 pacientes recibieron tabletas de hierro y multivitaminas; 32, comprimidos de fumarato ferroso y 25 ácido fólico, solos o en combinación. Del total de embarazadas, a 13 no se les prescribió tratamiento.

RESULTADOS

En virtud de que no se encontró una diferencia estadística significativa en los valores de Hto, FeS, CTFFe y la PE-Zn en embarazadas con una o dos gestas y las de tres o cuatro ($p > 0,05$), los resultados se reportan en un solo grupo que incluye ambas condiciones.

Los valores de referencia para los análisis practicados se establecieron en base a los aceptados como normales para el embarazo: primer trimestre Hto < 37 ml/100 ml, segundo trimestre Hto < 34 ml/100 ml y tercer trimestre Hto < 32 ml/100 ml (3). El FeS se consideró normal cuando su valor fue superior a 50 mcg/dl (3).

Cuadro 1
INCIDENCIA DE ANEMIA Y DEFICIENCIA

Trimestre	con anemia*		sin anemia			
	n	(%)	hto.	n	(%)	Hto.
Primero	32	(27,8)	35,5	83	(72,2)	39,9
Segundo	19	(16,5)	32,0	96	(83,5)	37,1
Tercero	5	(4,3)	30,4	110	(97,5)	37,1

n = número; % = porcentaje

* = anemia en el primer trimestre de embarazo: Hto < 37 ml/100 ml; en el segundo < 34 ml/100 ml, y en el tercero, < 32 ml/100 ml (3).

Nota: En aquellos casos con "n" inferior a 10, no se incluye la D.E.

En el Cuadro 1 se observa que la mayoría de las pacientes mantuvieron valores normales de Hto en los tres trimestres; por otra parte, el grado de anemia fue leve, declinando su incidencia gradualmente al transcurrir el período de gestación, como consecuencia del tratamiento recibido.

Durante el primer trimestre no se registró ninguna deficiencia de hierro (Cuadro 2); en el segundo y tercero ésta se presentó en un total de trece embarazadas: cinco en el segundo y once en el tercero (tres de las últimas la presentaron también en el segundo). Las únicas deficiencias de hierro que cursaron con anemia fueron las de los tres últimos casos (registrados en el tercer trimestre), que representan, a su vez, los valores de FeS más bajos del presente estudio (25, 29 y 37 mcg/dl). Los valores altos de FeS son consecuencia del tratamiento.

Se encontró un incremento progresivo de la transferrina sérica (CTFFe) a través del embarazo en todas las pacientes, independiente de los valores de FeS. Como consecuencia de lo anterior, el 24 y 50 por ciento de embarazadas con FeS normal del segundo y tercer trimestre respectivamente, mostraron una saturación de la transferrina entre 10 y 15 por ciento (figura 1) en alguna de las oportunidades en que se les practicó determinación de FeS.

En diez de las embarazadas con deficiencia de hierro (76,9 por ciento), se registró una elevación de la PE-Zn (1); el hecho que en las tres pacientes restantes (27,1 por ciento) la PE-Zn fuera normal, puede atribuirse a que los valores de FeS de esas pacientes estuvieron en límite inferior normal (FeS: 49, 49 y 50 mcg&dl). También se detectó un incremento de la PE-Zn en trece embarazadas con FeS normal, lo cual se debió, en dos casos, a que esa sustancia se elevó antes de que las pacientes presentaran deficiencia de hierro, y en tres casos (con deficiencia de este metal), permaneció elevada luego de que el tratamiento normalizó el FeS. En los ocho casos restantes se desconoce la causa del incremento de la PE-Zn.

El recuento promedio de reticulocitos corregido fue de 1,5 por ciento en el primer trimestre (0,6 a 2,9 por ciento), de 1,4 por ciento en el segundo (0,8 a 3,1 por ciento) y de 1,2 por ciento en el tercero (0,5 a 1,5 por ciento).

La morfología eritrocítica fue normal o ligeramente macrocítica en las pacientes con una leve disminución del Hto. En la deficiencia de hierro la morfología varió de normal a microcítica hipocrómica, dependiendo de los valores de FeS. En ningún trimestre se observó una reticulocitosis significativa, por lo que la macrocitosis observada en pacientes con anemia, podría deberse a deficiencia de folatos.

En el Cuadro 3 se observa que 6 de las embarazadas que desarrollaron deficiencia de hierro habían recibido previamente tabletas de multivitaminas y fumarato ferroso, y 2, este medicamento y fumarato ferroso.

Cuadro 2
VALORES TRIMESTRALES DE FeS, CTFFe, PORCENTAJE DE SATURACION DE LA TRANSFERRINA Y PE-Zn EN 115 EMBARAZADAS

Análisis practicado	Primer Trimestre			Segundo Trimestre			Tercer Trimestre						
	normal		alto	normal		bajo	alto	normal		bajo	alto		
	n	$\bar{X} \pm DE$	n $\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$		
FeS mcg/dl	107	111,6 ± 25,2	8 182,0	108	92,2 ± 26,3	5	44,2	2 185,5	99	87,8 ± 25,0	11 ⁺	40,5 ± 7,2	5 193,0
CTFFe mcg/dl	107	333,2 ± 46,7	8 383,0	108	409,0 ± 76,9	5	441,2	2 432,0	99	488,0 ± 71,3	11	532,0 ± 51,4	5 508,0
Porcentaje saturación transferrina	107	34,0 ± 9,5	8 48,8	108	25,3 ± 9,7	5	10,3	2 43,0	99	18,7 ± 6,9	11	7,6 ± 1,9	5 37,0
PE-Zn mcg/g Hb	114	1,9 ± 0,6	1* 4,1	105	2,2 ± 0,5	0	0	10** 4,2 ± 95	2,3 ± 0,5	0	0	20*** 4,6 ± 1,1	

n = número; X ± D.E. = Promedio ± desviación estándar (no se incluyen D.E. inferiores a 10)

FeS normal en embarazadas = 50 mcg/dl (3); CTFFe normal = 358 ± 82 mcg/dl (1); sat. transferrina = 34 ± 14 por ciento (1); PE-Zn normal = 3,4 mcg/gHb (1);

*, ** y *** = Valores normales de FeS y elevados de PE-Zn por trimestre: * = 1 caso; ** 6 casos; *** 11 casos. Con la excepción de 3 casos del tercer trimestre debidos a deficiencia de hierro tratada, en los restantes se desconoce la causa del ingreso de la PE-Zn.

⁺ = Tres de las 11 embarazadas también presentaron deficiencia de hierro en el segundo trimestre.

Nota: en el primer trimestre no se registraron deficiencias de hierro.

Cuadro 3
DEFICIENCIA DE HIERRO Y TRATAMIENTO EN 13 EMBARAZADAS

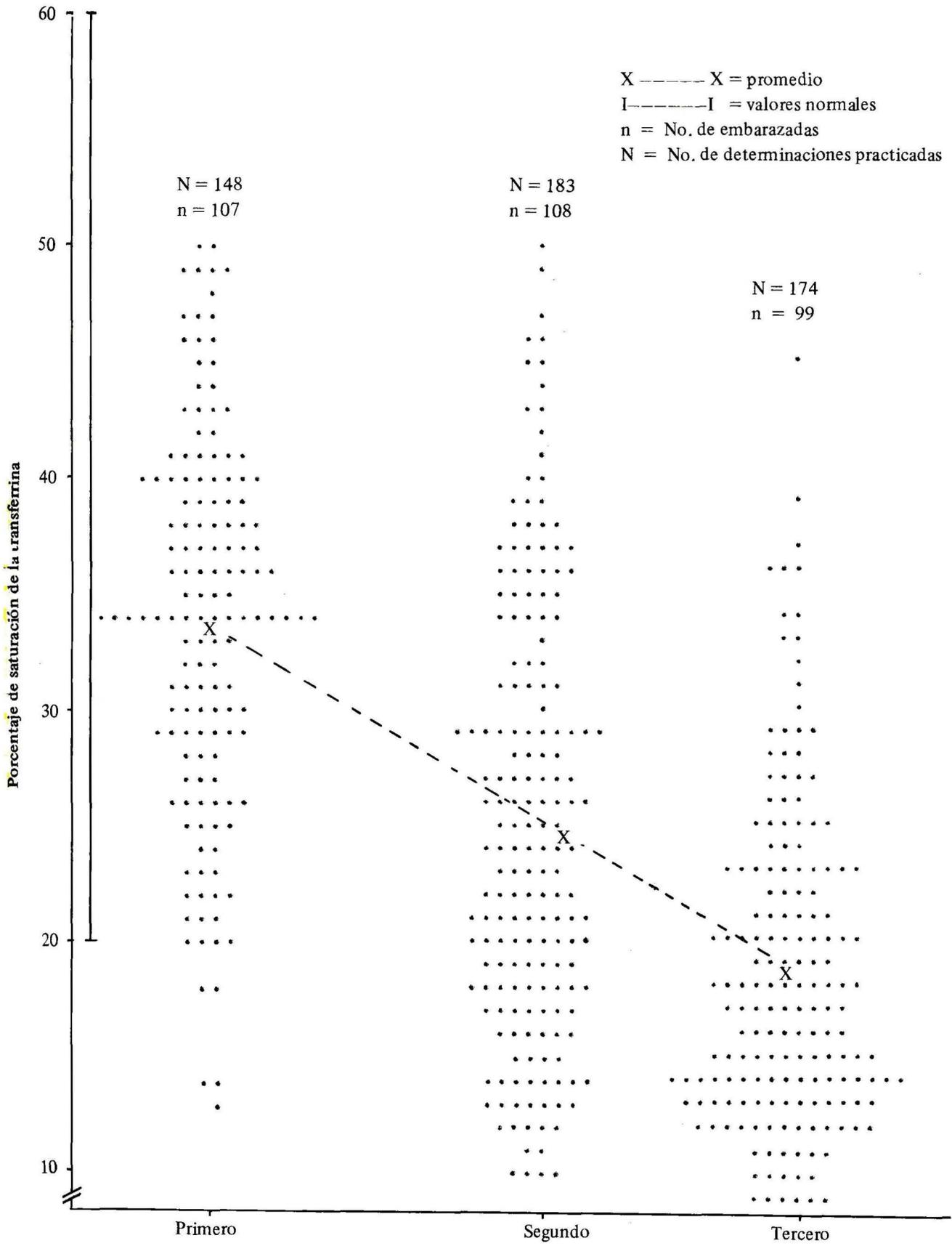
Paciente	Tratamiento recibido antes de la deficiencia de hierro		Deficiencia de hierro	Tratamiento prescrito en la deficiencia de hierro		Normalización del FeS	
	(A) (Fe ⁺² : 30)	(B) (Fe ⁺² : 65)		(A)	(B)		
1	+	(30)	Presente	+	(30)	no	
2			"		+	(30)	sí
3			"		+	(30)	sí
4	+	(30)	"		+	(30)	sí
5			"	+	(30)		no
6	+	(60)	"				**
7	+	(30)	"				**
8			"		+		sí
9			"		+		sí
10	+	(30)	"		+		sí
11	+	(30)	"		+	(30)	sí
12	+	(30)	"				**
13	+	(30)	"				**

+ : tratamiento prescrito (A: hierro y multivitaminas; B: fumarato ferroso)

* la cifra entre paréntesis indica el número de tabletas recibidas.

** : pacientes con deficiencia de hierro en el último examen practicado.

Figura 1
VARIACIONES TRIMESTRALES EN EL PORCENTAJE DE SATURACION DE LA TRANSFERRINA EN EMBARAZADAS CON HIERRO SERICO NORMAL



En cinco casos no se prescribió tratamiento antes de la deficiencia de hierro. Por su parte, el tratamiento corrigió la ferropenia en siete casos medicados con fumarato ferroso y no fue efectivo en dos casos que recibieron sólo comprimidos de multivitaminas más hierro.

DISCUSION

La deficiencia de Fe, que con frecuencia origina anemia durante el embarazo, puede atribuirse a varias causas: estado de las reservas maternas del metal al iniciarse el embarazo, abortos previos, sangrado crónico e ingesta insuficiente de Fe, sobre todo, durante la segunda mitad del embarazo (15), época a partir de la cual el feto extrae de la madre la mayor cantidad de Fe (25, 26). Esta deficiencia se instaura en forma lenta, originando en primer lugar la deficiencia de Fe "prelatente" (ausencia de Fe teñible en médula ósea, incremento en la absorción de este elemento, FeS, Hb y Hto normales) (11). Posteriormente se presenta la deficiencia "latente" (presencia de anemia normocítica normocrómica, CTFFe incrementada, protoporfirina elevada, FeS normal o bajo) (9, 11), y finalmente, se manifiesta la "carencia de Fe" (anemia, microcitosis e hipocromía, poiquilocitosis, FeS bajo y CTFFe incrementada) (5, 9, 11).

En general, la anemia encontrada en el presente estudio fue leve, y sólo en tres embarazadas (7,5 por ciento) se debió a deficiencia de hierro. En los casos restantes (92,5 por ciento), con FeS normal, la anemia se corrigió prácticamente en la totalidad de los casos con ácido fólico y/o tabletas de hierro y multivitaminas.

La deficiencia de hierro del segundo trimestre fue leve (FeS X : 44, 3 mcg/dl), presentándose sólo en un 4,3 por ciento de las embarazadas.

En el tercer trimestre se incrementó a 9,5 por ciento de las pacientes, aunque sólo constituyó un problema de mayor seriedad en 3 casos (FeS: 25, 29 y 39 mcg/dl); en los demás casos del tercer trimestre el FeS \bar{X} fue de 45 mcg/dl.

Ocho de las embarazadas que desarrollaron deficiencia de hierro recibieron previamente tabletas de hierro y multivitaminas, y 2 pacientes, éste, más fumarato ferroso. Posiblemente en estos casos las reservas de hierro medulares estaban bajas, sobre todo en los dos últimos, y el contenido de hierro suministrado fue insuficiente para prevenir la ferropenia. Las embarazadas que recibieron fumarato ferroso corrigieron la deficiencia de hierro, pero no sucedió lo mismo con las que fueron medicadas sólo con tabletas de hierro y multivitaminas, razón obvia por el menor contenido de hierro de estos comprimidos (23).

El incremento de la transferrina sérica al transcurrir el período gestación concuerda con lo reportado en la literatura (10, 12, 22, 26), y es la causa de la disminución del porcentaje de saturación de esta proteína, en embarazadas con

FeS normal, a porcentajes compatibles con deficiencia de hierro (24). De lo anterior se deduce que la determinación de FeS es mucho más confiable —como indicador de ferropenia— en el segundo y tercer trimestre de embarazo, que el índice de saturación de la transferrina, dato congruente con lo reportado por otros autores (20).

La PE-Zn es un análisis útil como prueba de tamizaje en la investigación de deficiencia de hierro. En el presente estudio su incremento fue paralelo a la disminución del FeS en el 76,9 por ciento de las ferropenias, sin embargo, en tres pacientes (23,1 por ciento) con FeS bajo (49, 49 y 50 mcg/dl), su valor no se incrementó. Lo anterior puede deberse a que las reservas de hierro medulares no estaban aún exhaustas (25). El 92,1 por ciento de embarazadas con FeS normal cursaron con PE-Zn normal. En el porcentaje restante (7,9) se desconoce la causa del incremento de esa sustancia, pues la historia clínica de las pacientes no reveló ninguna de las causas que pueden alterar la síntesis del hem (1, 8, 21).

En dos ocasiones la PE-Zn se incrementó antes de la aparición de la deficiencia de hierro, y en diez embarazadas con FeS bajo, antes que se presentara anemia.

La baja incidencia de ferropenia en las embarazadas del presente estudio, al igual que la disminución progresiva de la anemia al transcurrir el embarazo, permiten concluir que el tratamiento prenatal de rutina que se prescribe a las embarazadas en el Hospital San Juan de Dios, es altamente satisfactorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Alvarado, M.A., Fernández, E. Determinación de protoporfirina eritrocítica unida a zinc y otros valores hematológicos en donadores del Banco de Sangre del Hospital San Juan de Dios. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1983; 4 (2): 1-6.
- 2.— Aviv Hematofluorometer Manual. Aviv., N.Y., U.S.A., 1980; 23-24.
- 3.— Bailey, L.B., Mahan, C.S., Dimperio, D.S. Folacin and iron status in lowincome pregnant adolescents and mature women. *Am. J. of Clin. Nutr.* 1980; 33: 1997-2001.
- 4.— Beale, R.N., Bostrom, J.O., Taylor, R.F. Improved rapid methods for the determination of iron content and binding capacity of serum. *J. Clin. Path* 1962; 15: 156-160.
- 5.— Carr, M.C. Serum Iron/TIBC in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia During Pregnancy. *Obstet Ginecol* 1971; 38: 602-608.
- 6.— Cook, J.D., Finch, C.A., Smith, N.J. Evaluation of the iron status of a population. *Blood* 1976; 48: 449-455.
- 7.— Chesley, L.C. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1972; 112 (3): 440-450.
- 8.— Dallman, P.R. New Approaches to screening for iron deficiency. *J. Pediatr.* 1977; 90 (4): 678-681 (16 ref.).

- 9.- Fairbanks, V.F., Beutler, E. Iron deficiency. Hematology. McGraw-Hill Book Company, New York. 1972; 305-322.
- 10.- Fenton, V., Cavill, I., Fisher, J. Iron Stores in Pregnancy. Br. J. Haematol. 1977; 37: 145-149.
- 11.- Jacobs, A. Disorders of iron metabolism. Recent advances in Haematology, Number three, Churchill Livingstone, London. 1982; 9.
- 12.- Kawai, T. Clinical Aspects of the plasma proteins. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, U.S.A. 1973; 426.
- 13.- Kelly, A.M., MacDonald, D.J., McNay, M.B. Ferritin as an assessment of iron stores in normal pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol 1977; 84: 434-438.
- 14.- Koller, M.E., Romslo, P., Finne, P.H. Brockmeier, F., Tyssebotn, I. The diagnosis of iron deficiency by erythrocyte protoporphyrin and serum ferritin analyses. Acta Paediatr. Scand. 1978; 67: 361-366.
- 15.- Leavell, B.S., Thorup, O.A. Anemia asociada con el embarazo. Hematología Clínica, 3ra. Ed., Ed. Interamericana S.A., México, 1973; 270-271.
- 16.- Lind, T., Hytten, F.E., Thompson, A.M. Anemia in Pregnancy (letter), Br. Med. J. 1975; 1: 627.
- 17.- Luger, T.A., Linkesch, W., Knobler, R., Kokoschka, E.M. Serial determination of serum ferritin levels in patients with malignant melanoma. Oncology 1983; 40: 263-267.
- 18.- Marsh, W.L., Nelson, D.P., Koenig, H.M. Free erythrocyte protoporphyrin (FEP). The FEP test in clinically useful in classifying microcytic RBC disorders in adults. Am. J. Clin. Pathol. 1983; 79 (6): 661-666.
- 19.- Marsh, W.L., Nelson, D.P., Koenig, H.M. Free erythrocyte protoporphyrin (FEP). Normal values for adults and evaluation of the hematofluorometer. Am., J. Clin. Pathol. 1983; 79 (6): 655-659.
- 20.- Nhonoli, A.M., Kihama, F.E., Ramji, B.D. The Relation between maternal and cordon serum iron levels and its effect on fetal growth in iron deficient mothers without malarial infection. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1975; 82: 467-470.
- 21.- Piomelli, S., Brickman, A., Carlos, E. Rapid diagnosis of iron deficiency by measurement of free erythrocyte porphyrins and hemoglobin: the FEP/hemoglobin ratio. Pediatrics 1976; 57 (1): 136-141.
- 22.- Romslo, I., Haram, K., Sagen, N., Augunsen, K. Iron Requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. Br. J. Obstet Gynaecol, 1983; 90: 101-107.
- 23.- Rosenstein, E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 13ava Ed., Edit. Panamericana de Libros de Medicina, S.A., México, 1981; 5: 233 y 242.
- 24.- Sáenz, G.F., Alvarado, M.A., Arroyo, G., Atmetlla, F., Valenciano, E., Jiménez, R. y colabor. Hematología teórico-práctica. Morfología y Bioquímica Hematológica. 7a. Ed., Editorial Universidad de Costa Rica, 1981; pág. 55 y 318.
- 25.- Verloop, M.C. Iron depletion without anemia: A controversial subject. Blood 1970; 36 (5): 657-671.
- 26.- Wallerstein, R.O. Metabolismo del Hierro y déficit de este elemento durante el embarazo. Clínica Hematológica, Edit. Salvat, Mallorca, España. 1974; 1: 21-29.
- 27.- Wintrobe, M. M., Lee, G.R., Boggs, D.R., Bithell, T.C., Athene, J.W., Foerster, J. Hematología Clínica. Tomo I, 4ta. Ed., Edit. Inter- Médica, Buenos Aires, Argentina, 1979; 562-563.

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo se llevó a cabo bajo el patrocinio económico de la Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Costa Rica.

Al Dr. Eduardo Brilla S. por la revisión del trabajo.