

Deficiencia de hierro en el embarazo

– la importancia de su valoración –

Dra. Fanny Corrales Ríos

*Médico especialista en Ginecología y Obstetricia.
Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
Asunción, Paraguay.*



Resumen. La anemia es un importante problema de salud a nivel global y es bastante común en la práctica obstétrica.

La deficiencia de hierro es la causa principal de anemia durante el embarazo y se asocia a serias complicaciones maternas y fetales. Su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo, sobre todo por su situación socioeconómica y nutricional. El diagnóstico se confirma por medio de exámenes de laboratorio; hemoglobina y ferritina sérica bajas son diagnósticos de anemia por deficiencia de hierro.

El tratamiento temprano y efectivo disminuye las complicaciones asociadas; y debe ser individualizado. El hierro oral es la terapia de primera línea a pesar de estar asociado a un alto nivel de efectos adversos gastrointestinales; mientras que la terapia de hierro intravenosa es una buena alternativa para el manejo de la anemia por deficiencia de hierro luego del segundo trimestre del embarazo.

Abstract. Anemia is a major global health problem and is quite common in the obstetric practice.

Iron deficiency is the leading cause of anemia during pregnancy, and is associated with serious maternal and fetal complication. Its prevalence is higher in developing countries, especially because of its socioeconomic and nutritional status. The diagnosis is confirmed by laboratory tests; a low hemoglobin and serum ferritin are diagnostic of iron deficiency anemia.

Early and effective treatment decreases the associated complications; and must be individualized. Oral iron is the first-line therapy despite being associated with a high level of gastrointestinal adverse effects, while intravenous iron therapy is a good alternative for the management of iron deficiency anemia after the second trimester of pregnancy.

Palabras clave: embarazo, hierro, anemia, deficiencia de hierro, ferritina, hemoglobina.

Keywords: pregnancy, iron, anemia, iron deficiency, ferritin, hemoglobin.

Introducción

Dentro de los problemas y condiciones médicas comunes que se observan en la práctica clínica diaria, la deficiencia de hierro sigue siendo la principal causa de anemia en todo el mundo, y la **anemia por deficiencia de hierro** tiene un efecto sustancial en la vida de las mujeres embarazadas, en especial en los países de bajos ingresos como en los países desarrollados⁽¹⁾.

El diagnóstico y el tratamiento de esta afección durante el prenatal podrían mejorarse claramente.

Aproximadamente el 40% de las mujeres fértiles no embarazadas tienen bajas reservas de hierro⁽²⁾.

Esta condición puede afectar a más del 10% de los embarazos en los países de ingresos altos, pero su impacto es mucho mayor (20% -70%) en los países de ingresos bajos.

La anemia por deficiencia de hierro es la deficiencia de nutrientes más prevalente y también la más desatendida en el mundo.

La OMS define la **anemia en el embarazo** como una concentración de hemoglobina de menos de 11 g/dL en cualquier etapa del embarazo⁽³⁾. Orientación prenatal del Reino Unido⁽⁴⁾ y las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades definen la anemia como menos de 110 g/L en el primer trimestre y menos de 105 g/L en el segundo o tercer trimestre⁽⁵⁾.

E-mail: dra.fannycorrales@hotmail.com

El hierro es crucial para las funciones biológicas, incluida la respiración, la producción de energía, la síntesis de ADN y la proliferación celular⁽⁶⁾.

El cuerpo humano ha evolucionado para conservar hierro de varias maneras, incluido el reciclaje de hierro después de la descomposición de los glóbulos rojos y la retención de hierro en ausencia de un mecanismo de excreción.

Sin embargo, dado que los niveles excesivos de hierro pueden ser tóxicos, su absorción se limita a 1 a 2 mg al día y la mayor parte del hierro que se necesita al día (*aproximadamente 25 mg al día*) se obtiene mediante el reciclaje de los macrófagos que fagocitan los eritrocitos senescentes.

Los dos últimos mecanismos están controlados por la hormona **hepcidina**, que mantiene el hierro corporal total dentro de los rangos normales, evitando tanto la deficiencia como el exceso de hierro.

Durante el embarazo se necesita un aumento del hierro materno como resultado de las demandas del feto en crecimiento y la placenta, el aumento de la masa de eritrocitos y en el tercer trimestre, el aumento del volumen de sangre materna^(7,8).

Sin embargo, durante el embarazo existen muchos factores de riesgo de deficiencia de hierro o anemia, problemas gastrointestinales que afectan la absorción o un intervalo de embarazo corto⁽⁹⁾.

Otras causas de anemia incluyen enfermedades parasitarias, deficiencias de micronutrientes y hemoglobinopatías heredadas genéticamente⁽¹⁰⁾.

El feto en desarrollo depende completamente de su madre para los requerimientos nutricionales. Todo el hierro que recibe el bebé proviene de las reservas de hierro de la madre, de la absorción de hierro de la dieta materna o, posiblemente, del recambio de los eritrocitos maternos.

Las estimaciones varían, pero cada embarazo requiere al menos 300 mg de hierro extraídos de las reservas de hígado de la madre⁽¹¹⁾ y otros han propuesto que el valor es aun mayor, hasta 500 mg.

Definiciones

La **deficiencia de hierro** se refiere a la reducción de las reservas de hierro que precede a la anemia ferropénica manifiesta o que persiste sin progresión.

La **anemia por deficiencia de hierro** es una afección más grave en la que los niveles bajos de hierro se asocian con anemia y la presencia de glóbulos rojos hipocrómicos microcíticos.

La **eritropoyesis restringida en hierro** indica que la entrega de hierro a los precursores eritroides está alterada, sin importar cuán repletas estén las re-

servas. Las reservas pueden ser normales o incluso aumentadas debido al secuestro de hierro en casos de anemia por inflamación crónica, que se observa en pacientes con:

- trastornos autoinmunes,
- cáncer,
- infecciones y
- enfermedades renales crónicas^(12,13).

La presencia tanto de deficiencia de hierro como de anemia de los trastornos crónicos es común y puede observarse en pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad renal crónica⁽¹⁴⁾. Sin embargo, una fracción sustancial de la anemia que es típica en pacientes ancianos ocurre en ausencia de deficiencia de hierro o niveles elevados de hepcidina⁽¹⁵⁾.

La **deficiencia funcional de hierro** es un estado de eritropoyesis pobre en hierro en el que hay una movilización insuficiente de hierro de las reservas en presencia de un aumento de la demanda, como se observa después del tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis⁽¹⁶⁾.

Prevalencia del problema

Los programas de prevención han reducido las tasas de anemia por deficiencia de hierro a nivel mundial; la prevalencia es ahora más alta en África central y occidental y en el sur de Asia^(17,18).

La prevalencia estimada de la deficiencia de hierro en todo el mundo es dos veces mayor que la de la anemia por deficiencia de hierro.

La prevalencia notificada de deficiencia de hierro en ausencia de fortificación dietética es de aproximadamente 40% en niños en edad **preescolar**, 30% en **niñas y mujeres** en período de **lactancia** y 38% en mujeres **embarazadas**⁽¹⁹⁾. Estas tasas reflejan el aumento de la necesidad fisiológica de hierro en la dieta durante etapas específicas de la vida y según el sexo. El estirón de la adolescencia es otro período crítico.

Para los pacientes en cualquiera de estas categorías, **las causas patológicas de anemia por deficiencia de hierro a menudo están ausentes y no se recomiendan estudios de diagnóstico extensos**. Sin embargo, como se comenta a continuación, cuando la respuesta al tratamiento es insatisfactoria, se deben considerar múltiples causas, incluso en pacientes de estos grupos de alto riesgo.

En los países en desarrollo, la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro generalmente son el resultado de una **ingesta dietética insuficiente**, la pérdida de sangre debido a la colonización de **gusanos intestinales** o ambas.

En los países de ingresos altos, ciertos hábitos alimentarios (*por ejemplo: una dieta vegetariana o sin*

ingesta de carne roja) y afecciones patológicas (*por ejemplo: pérdida crónica de sangre o malabsorción*) son las causas más comunes.

Paradójicamente, parece ser más difícil reducir la prevalencia de la anemia ferropénica en los países de ingresos altos que en los países de ingresos bajos.

Homeostasis en la deficiencia de hierro

Los mecanismos de adquisición de hierro están estrechamente regulados por controles homeostáticos basados en *hepcidina*.

La hepcidina es una hormona peptídica que se sintetiza principalmente en el hígado. Funciona como un reactante de fase aguda que ajusta las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de hierro causadas por los eritrocitos y macrófagos absorbentes en el bazo al unirse e inducir la degradación de la ferroportina, que exporta hierro de las células⁽²⁰⁾.

La expresión de hepcidina aumenta en respuesta a niveles elevados de hierro circulante y tisular y en personas con inflamación o infección sistémica.

Su producción es inhibida por la expansión de la eritropoyesis, la deficiencia de hierro y la hipoxia tisular en respuesta a señales que se originan en la médula ósea, el hígado y probablemente el tejido muscular y la adiposidad⁽²¹⁾.

Aumentos en los niveles de hepcidina que son inducida por citocinas inflamatorias, especialmente la interleucina-6, explican el secuestro de hierro y el suministro reducido de hierro eritropoyético que se produce en la anemia de las enfermedades crónicas.

Situaciones en embarazo y otras poblaciones

En la población general, los niveles de hepcidina son bajos en niñas y mujeres jóvenes y más alto (*fuerte correlación directa con niveles séricos similares a los niveles en hombres*) en ferritina posmenopáusica.

El grado de reposición de las reservas determina la rapidez con la que se desarrolla la deficiencia de hierro en casos de pérdida de sangre o una reducción drástica de la absorción de hierro.

Los hepatocitos parecen ser un reservorio a largo plazo de hierro y lo liberan más lentamente que los macrófagos.

Al final del **embarazo**, se transporta a través de la placenta un promedio de 5,6 mg de hierro por día de fuentes dietéticas o maternas endógenas para cubrir las demandas fetales⁽²²⁾.

La cantidad de absorción de hierro durante la segunda mitad de la gestación, y principalmente en el tercer trimestre, es alrededor de seis veces mayor que la cantidad de hierro que normalmente se absorbe de fuentes dietéticas en mujeres no embarazadas. Eso representa el 30% de los 20 mg de hierro que se catabolizan diariamente a partir de los glóbulos rojos senescentes⁽²²⁾.

Se ha encontrado una fuerte asociación entre la anemia de moderada a grave a las 28 semanas de gestación y la gravedad de la hemorragia intraparto y posparto que causan el 23% de las muertes maternas⁽²³⁾.

Sin embargo, algunos artículos no informaron una asociación significativa entre la anemia y el parto prematuro, los recién nacidos de bajo peso al nacer o la morbilidad materna, excepto en casos de anemia grave⁽²⁴⁾. Tradicionalmente, se pensaba con frecuencia que la anemia materna estaba asociada con un resultado fetal subóptimo; sin embargo, los datos que respaldan este concepto no son claros^(25,26).

Las necesidades de hierro fetal serán comprometidas cuando las reservas de hierro de la madre sean subóptimas^(27,28). No hay información suficiente sobre qué proporción de anemia en las primeras etapas de la vida es causada por la deficiencia de hierro materna durante el embarazo, o si existe algún riesgo asociado al trimestre que esté más asociado con la deficiencia de hierro neonatal^(27,28).

La creciente información sugiere que el suministro de hierro alterado o limitado en el útero, durante las ventanas clave del desarrollo, puede conducir a respuestas adaptativas que impactan permanentemente la programación metabólica o del desarrollo y el cerebro en desarrollo^(29,30).

Causas de la deficiencia de hierro

Anemia

La **pobreza**, la **desnutrición** y el **hambre** son causas que se explican por sí mismas, la anemia en la multitud de personas que viven con deficiencia de hierro en los países en desarrollo, especialmente los niños y las mujeres embarazadas.

Además, una dieta a base de cereales disminuye la biodisponibilidad del hierro porque los fitatos de los cereales secuestran el hierro en un complejo poco absorbible.

Otras causas comunes en los países en desarrollo son las infecciones por anquilostomas y la esquistosomiasis, que provocan una pérdida crónica de sangre⁽¹⁷⁾; dietas veganas y vegetarianas estrictas, malabsorción y pérdida crónica de sangre como resultado de una

menstruación abundante. Hoy día debe tenerse en cuenta también las cirugías bariátricas.

Las **pérdidas** son causas bien conocidas de anemia ferropénica en los países desarrollados. La pérdida crónica de sangre del **tracto gastrointestinal**, incluida la sangre oculta, especialmente en pacientes varones y ancianos, puede revelar la presencia de lesiones benignas, angiodisplasia o cáncer. El origen de una oscura pérdida de sangre gastrointestinal⁽³⁰⁾, especialmente del intestino delgado, se puede aclarar por medio de la videoendoscopia con cápsula, que se utiliza cada vez más cuando los estudios convencionales para la anemia ferropénica arrojaron resultados negativos⁽³²⁾.

Las personas que **donan sangre** con regularidad también corren el riesgo de sufrir deficiencia de hierro y se deben controlar sus niveles de hierro.

En formas raras de hemólisis intravascular, el hierro se pierde en la orina y la deficiencia de hierro agrava la anemia (*por ejemplo, en la hemoglobinuria paroxística nocturna*).

La anemia en los atletas de resistencia puede deberse a hemólisis, pérdida de sangre y, a menudo, inflamación leve.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los anticoagulantes pueden contribuir a la pérdida de

sangre, y los inhibidores de la bomba de protones son una causa con frecuencia pasada por alto de la absorción deficiente de hierro⁽³³⁾.

Diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro

El cribado de rutina para la anemia por deficiencia de hierro en mujeres asintomáticas puede o no realizarse, ya que todavía hay una falta de evidencia suficiente para desarrollar una recomendación para este procedimiento⁽³⁴⁾. Sin embargo, las instituciones más importantes incluyen en sus directrices que el cribado debe realizarse en cada trimestre, utilizando las definiciones de la OMS, o al menos a las 28 semanas, y también cuando los signos clínicos sugieran la presencia de anemia, pero esto depende de las instalaciones y el estado de salud organización⁽³⁵⁾.

El nivel de **ferritina sérica** es la prueba más sensible y específica utilizada para la identificación de la deficiencia de hierro (*indicado por un nivel de <30 µg por litro*). Los niveles son más bajos en pacientes con anemia ferropénica; un nivel de saturación de transferrina de menos del 16% indica un suministro de hierro que es insuficiente para mantener la eritropoyesis normal.

El diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro en el contexto de la inflamación es desafiante y no puede determinarse sobre la base de los resultados de una sola prueba, se utilizan niveles de corte significativamente más altos para la ferritina para definir la anemia por deficiencia de hierro acompañada de inflamación⁽³⁾, siendo el mejor predictor un nivel de ferritina inferior a 100 µg por litro. En el diagnóstico se utilizan niveles de corte más altos para la ferritina.

Tratamiento

El beneficio de tratar la deficiencia de hierro antes del desarrollo de anemia sigue siendo incierto. Algunos estudios pequeños muestran que la administración de hierro intravenoso mejora la fatiga en mujeres sin anemia cuyos niveles de ferritina se encuentran en el rango de deficiencia de hierro⁽³⁵⁾.

Algunos estudios también han sugerido que la suplementación con hierro oral beneficia el rendimiento físico en mujeres en edad reproductiva⁽³⁶⁾, pero tales estudios han incluido un número limitado de participantes y son sorprendentemente heterogéneos.

Los pacientes con anemia ferropénica grave que causa síntomas cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca o angina, deben recibir **transfusiones** de glóbulos rojos. Este enfoque corrige rápidamente no

solo la hipoxia sino también la deficiencia de hierro, ya que una unidad de concentrado de glóbulos rojos proporciona aproximadamente 200 mg de hierro.

Existe una variedad de opciones de tratamiento para la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro al comienzo del **embarazo**. Estos incluyen hierro oral y hierro parenteral (*preparaciones intravenosas e intramusculares*).

Una revisión sistemática y un metaanálisis han informado que el hierro prenatal en el contexto de la anemia materna aumenta la hemoglobina materna, reduce la deficiencia de hierro y reduce el bajo peso al nacer⁽³¹⁾.

El uso de hierro intravenoso se recomienda solo en el segundo trimestre por razones de seguridad. Las mujeres con anemia ferropénica establecida deben recibir 100-200 mg de hierro elemental al día y se les debe aconsejar sobre la administración correcta para optimizar la absorción.

El sulfato de hierro es el más frecuente y usado; el *gluconato* y el *fumarato* también son sales de hierro eficaces.

El grupo de trabajo sobre buenas prácticas clínicas en medicina materno-fetal de la FIGO, en su artículo publicado de "*Consejos de buena práctica clínica: anemia ferropénica en el embarazo*" hace las siguientes recomendaciones:



Bibliografía

- Milman N. Anemia preparto: prevención y tratamiento. *Ann Hematol*. 2008; 87: 949-959.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Dos al tango: regulación del metabolismo del hierro en mamíferos. *Celda* 2010; 142: 24-38.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia de enfermedad crónica. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detección, evaluación y tratamiento de la eritropoyesis restringida en hierro. *Blood* 2010; 116: 4754-61.
- Goodnough LT, Schrier SL. Evaluación y manejo de la anemia en ancianos. *Am J Hematol* 2014; 89: 88-96.
- UNICEF / ONU / OMS. La anemia por deficiencia de hierro. Evaluación, Prevención y Control. Una guía para administradores de programas. Ginebra.
- Macdougall IC. Suplementación de hierro en nefrología y oncología: ¿qué tenemos en común? *Oncólogo* 2011; 16: Suppl 3: 25-34.
- Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, et al. Estado proinflamatorio, hepcidina y anemia en personas mayores. *Blood* 2010; 115: 3810-6.
- Marković M, Majkić-Singh N, Ignjato-vić S, Singh S. Contenido de hemoglobina de reticulocitos frente a receptor de transferrina soluble e índice de ferritina en anemia ferropénica acompañada de inflamación. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 341-6.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Directriz para el diagnóstico de laboratorio de deficiencia funcional de hierro. *Br J Haematol* 2013; 161: 639-48.
- Schrier SL. Causas y diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro en los adultos. 2014 (<http://www.uptodate.com/contents/causas-y-diagnostico-de-deficiencia-de-hierro-anemia-en-el-adulto>).
- OMS; 2001. OMS. Concentraciones de hemoglobina para el diagnóstico de anemia y evaluación de la gravedad. Ginebra: OMS; 2011.
- Centro Colaborador Nacional para la Salud de la Mujer y el Niño (Reino Unido). Guías clínicas NICE, no. 62. Atención prenatal: atención de rutina para la mujer embarazada sana. Londres: RCOG Press; 2008.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM y col. Tendencias mundiales, regionales y nacionales en la concentración de hemoglobina y la prevalencia de anemia total y grave en niños y mujeres embarazadas y no embarazadas para 1995-2011: un análisis sistemático de datos representativos de la población. *Lancet Glob Health* 2013; 1 (1): e16-e25.
- Kavle JA, Stoltzfus RJ, Witter F, Tielsch JM, Khalfan SS, Caulfield LE. Asociación entre anemia durante el embarazo y pérdida de sangre durante y después del parto entre mujeres con parto vaginal en la isla de Pemba, Zanzibar, Tanzania. *J Health Popul Nutr*. 2008; 26: 232-240.
- Krishnamurti L. Anemia por deficiencia de hierro. En: McInerney TK, Adam HM, Campbell DE, Kamat DM, Kelleher KJ, eds. Libro de texto de atención pediátrica de la Academia Estadounidense de Pediatría. Elk Grove Village, IL: Academia Estadounidense de Pediatría; 2009.
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. Un análisis sistemático de la carga mundial de anemia de 1990 a 2010. *Blood* 2014; 123: 615-24.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM y col. Tendencias globales, regionales y nacionales en la concentración de hemoglobina y prevalencia de anemia total y grave en niños y embarazadas y no embarazadas mujeres para 1995-2011: un análisis sistemático de datos representativos de la población. *Lancet Glob Health* 2013; 1 (1): e16-e25.

- La anemia se define como hemoglobina inferior a 11,0 g/dL durante embarazo y posparto.
- Se debe evaluar el recuento sanguíneo completo al menos al realizar el prenatal y a las 28 semanas.
- Todas las mujeres deben recibir información dietética para maximizar la ingesta y absorción de hierro.
- Se recomienda la **suplementación rutinaria de hierro para todas las mujeres embarazadas**, de acuerdo con las políticas de salud de los países, especialmente en áreas con alta prevalencia de anemia. La dosis mínima debe ser de **30 mg de hierro elemental** al día.
- En general, no se recomienda el cribado no seleccionado con uso rutinario de ferritina sérica, aunque los centros individuales con una prevalencia particularmente alta de mujeres en riesgo pueden encontrarlo útil.
- Las mujeres con **anemia por deficiencia de hierro** deben recibir **100 a 200 mg de hierro elemental** al día. Se les debe aconsejar sobre la correcta administración para optimizar la absorción.
- Se debe considerar la derivación a atención secundaria si hay síntomas importantes y/o anemia grave (*hemoglobina <7,0 g/dL*), gestación tardía (> 34 semanas) o si no se responde a una prueba de hierro oral.
- Una vez que la hemoglobina se encuentra en el rango normal, **la suplementación debe continuar durante 3 meses y al menos hasta 6 semanas después del parto** para reponer las reservas de hierro.
- Las mujeres embarazadas con anemia pueden requerir precauciones adicionales para el parto, incluido el parto en un entorno hospitalario, acceso intravenoso disponible, manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto y preparación para el sangrado excesivo. Los valores de corte de hemoglobina sugeridos son menos de 10,0 g/dL para el parto en el hospital y menos de 9,5 g/dL para el parto en una unidad dirigida por un obstetra. Las mujeres con hemoglobina inferior a 10,0 g/dL en el período posparto deben recibir 100 a 200 mg de hierro elemental durante 3 meses.
- El **hierro parenteral** debe considerarse a partir del segundo trimestre y durante el período posparto para las mujeres con deficiencia de hierro confirmada que no responden o que son intolerantes al hierro oral.
- La **transfusión de sangre** debe reservarse para aquellos con riesgo de sangrado adicional, compromiso cardíaco inminente o síntomas que requieran atención inmediata.

Aprobado para publicación: 17/06/2021

Bibliografía

19. Biggs BA. Control de los países de anemia por deficiencia en baja y media ingreso del hierro. *Blood* 2013; 121: 2607-17.
20. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J y col La hepcidina regula el flujo de hierro celular al unirse a la ferroportina e inducir su internalización. *Science* 2004; 306: 2090-3.
21. Camaschella C. Hierro y hepcidina: Programa una historia de reciclaje y equilibrio. *Hematol Ogy Am Soc Hematol Educ* 2013; 1-8.
22. Zhang AS, Enns CA. Mecanismos moleculares de la homeostasis normal del hierro. Programa Hematología Am Soc Hematol Educ. 2009; 2009: 207-214.
23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Mortalidad mundial y regional por 235 causas de muerte para 20 grupos de edad en 1990 y 2010: un análisis sistemático para el Estudio de la carga mundial de enfermedades 2010. *Lancet Glob Health*. 2013; 380: 2095-2128.
24. Abeysena C, Jayawardana P, de A Seneviratne R. Nivel de hemoglobina materna en la visita de reserva y su efecto sobre el resultado adverso del embarazo. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2010; 50: 423-427.
25. Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M y col. Ferritina plasmática y resultado del embarazo. *Soy J Obstet Gynecol*. 1996; 175: 1356.
26. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP y col. La relación entre el hematocrito materno y el resultado del embarazo. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 190-194.
27. Rao R, Georgieff MK. Hierro en nutrición fetal y neonatal. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12: 54-63.
28. Scholl TO. Estado de hierro materno: relación con el crecimiento fetal, la duración de la gestación y la dotación de hierro del neonato. *Nutr Rev*. 2011; 69 (Suplemento 1): S23 – S29.
29. Langley-Evans SC. Programación del desarrollo de la salud y la enfermedad. *Proc Nutr Soc*. 2006; 65: 97-105.
30. Georgieff MK. La nutrición y el cerebro en desarrollo: prioridades y medición de nutrientes. *Soy J Clin Nutr*. 2007; 85: S614-S620.
31. Goenka MK, Majumder S, Goenka U. Cápsula endoscópica: estado actual y expectativa futura. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10024-37.
32. Mustafa BF, Samaan M, Langmead L, Khasraw M. Endoscopia con cápsula de video del intestino delgado: una descripción general. *Experto Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 323-9.
33. Heidelbaugh JJ. Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de deficiencia de vitaminas y minerales: evidencia e implicaciones clínicas. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125-33.
34. Mastrogiannaki MMP, Matak P, Peys-sonnaux C. El intestino en la homeostasis del hierro: papel de HIF-2 en condiciones normales y patológicas. *Blood* 2013; 122: 885- 92.
35. Zhang AS, Anderson SA, Wang J y col. La supresión de la expresión de hepcidina hepática en respuesta a la privación aguda de hierro se asocia con un aumento de la proteína matriptasa-2. *Blood* 2011; 117: 1687-99.
36. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Efectos y seguridad de la suplementación preventiva con hierro oral o hierro + ácido fólico para mujeres durante el embarazo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD004736.
37. Villar J, Merialdi M, Gulmezoglu AM, et al. Intervenciones nutricionales durante el embarazo para la prevención o el tratamiento de la morbilidad materna y el parto prematuro: una descripción general de los ensayos controlados aleatorios. *J Nutr*. 2003; 133 (5 Suppl.2): 1606S-1625S.