



ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

Blanca Ribot Serra

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN
CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA
SALUD MATERNO-FILIAL

TESIS DOCTORAL

Dirigida por la **Dra. Victoria Arija Val**
y la **Dra. Núria Aranda Pons**

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus, 2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Ciencias Médicas Básicas

C/ Sant Llorenç 21

43201 Reus.

Tel. 977-759306

FAX: 977-759352

a/e: scmed@urv.cat

La Dra. Victoria Arija Val, catedrática de universidad del Departamento de Ciencias Médicas Básicas y la Dra. Núria Aranda Pons, ambas de la Universidad Rovira y Virgili,

HACEN CONSTAR:

Que este trabajo, titulado “Estado de hierro de la madre en relación con sus niveles iniciales y la pauta de suplementación con hierro. Efecto sobre la salud materno-filial”, que presenta Blanca Ribot Serra para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas de esta universidad.

Reus, 3 de Junio de 2012.

Dra. Victoria Arija Val

Dra. Núria Aranda Pons

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

A mi familia

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a todas aquellas personas sin la ayuda de las cuales esta tesis no habría sido posible.

Especialmente querría dar las gracias a mis directoras de tesis, la Dra. **Victoria Arija** y la Dra. **Núria Aranda**. A la Dra. Victoria Arija por introducirme en el apasionante mundo del hierro y permitirme participar en este proyecto tan bonito, pero también por las incontables horas que me ha dedicado y por animarme a hacer una estancia en el extranjero durante este período de formación. Por otra parte, quiero agradecer la confianza que ha depositado en mí y su apoyo en los momentos en los que yo me he sentido insegura. Sin estos momentos de apoyo, pero sobre todo de amistad, yo no habría podido realizar este trabajo. A la Dra. Núria Aranda por su contagiosa alegría y pasión por la investigación, por su enorme paciencia y por lograr hacer fácil lo difícil, poniendo siempre una sonrisa a los momentos más difíciles.

A todo el personal sanitario del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, especialmente al Dr. Pere Cavallé-Busquets por el gran trabajo realizado y su inestimable ayuda.

A todas las familias que han colaborado en el proyecto, sin las cuales no habría sido posible este estudio.

Al Fondo de Investigaciones Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III que ha financiado el proyecto (PI052462) y a la URV por concederme la beca predoctoral que me ha permitido realizar esta tesis.

Al Dr **Fernando Viteri**, por su hospitalidad y generosidad al recibirme en su laboratorio y tratarme como a una hija. Pero también por su dedicación, paciencia y buen humor a la hora de explicar las cosas y sobre todo por sus consejos tanto a nivel profesional como a nivel personal, que me han ayudado a

crecer como persona. Lo que comenzó como una relación profesional hoy se ha convertido en una gran amistad.

A **Sarah Raphael** y **Eva Raphael**, por acogerme en su casa durante mi estancia en Estados Unidos y hacerme sentir como una más de la familia. Nunca olvidaré las largas conversaciones en la cocina.

A la Dra. **Maria Rosa Fenoll**, por ayudarme a tomar la decisión de iniciar el doctorado y por escucharme siempre que lo he necesitado.

A todos mis compañeros de trabajo (por orden alfabético), **Victoria Abril**, **Estefania Aparicio**, **Cristina Bedmar**, **Fina Canals**, **José Cándido Fernández**, **Sílvia Fernández**, **Gemma Flores**, **Sílvia Garreta**, **Cristina Jardí**, **Carmen Hernández** y **Núria Voltas**, por convertirnos en mi familia a lo largo de estos años. Muchas gracias por los buenos momentos que han sido muchos y por estar a mi lado en los malos. Gracias por las caminadas, charlas, consejos, comidas, *OciDeFensas*, cenas... en definitiva, gracias por vuestro buen humor y amistad.

A **Vanesa Sánchez**, **Marta Romeu** y **Sílvia Olivé**, por hacer tan agradables las horas compartidas en el laboratorio.

A **Carles Munné** por brindarme su ayuda y amistad siempre que lo he necesitado.

También quiero agradecer a **Robert Molina** por ayudarme en el diseño de la tesis y a **Carolina Canihuante**, por su ayuda con el inglés.

También quiero dar las gracias a todas las personas que no forman parte de mi vida en la Facultad, pero sí de mi historia personal.

En primer lugar, a mi familia. A mi abuela **Paquita**, a mis padres, **Carlos** y **Pilar**, y a mi hermana **Anna**, por estar a mi lado incondicionalmente, tanto en los buenos como en los malos momentos. Gracias mostrarme día a día que puedo contar con vosotros a pesar de la distancia. Todo esto no habría sido

posible sin vuestra paciencia y cariño, porque sois el pilar central de mi vida. A mis sobrinos, **Aniol** y **Gisela**, porque cada rato que paso con vosotros es enriquecedor en todos los sentidos y porque siempre conseguís hacerme sonreír. Tampoco me puedo olvidar de las comidas de los domingos con mi tío **Jordi**, **Raquel**, **Ariadna**, **Alfredo**, **Dani** y mi padrino **Jose Luís**, que han ido viendo crecer este proyecto y me han mostrado su apoyo.

A **Francesc Bedmar**, por tratarme como una hija más.

A **Maria**, porque desde el principio estuvo a mi lado y apoyó incondicionalmente mi decisión de irme de Figueres, a pesar de poner tantos kilómetros entre nosotras. Aunque no ha podido ver cumplido mi sueño, sé que hubiese estado orgullosa.

A **Eleni** y **Xiaoni**, por ser las mejores compañeras de piso que he tenido nunca.

A mis compañeros de máster, en especial a **Mar Sorlí** e **Isabel Martorell**, por compartir tantos sueños e ilusiones.

A mis amigos, por estar en los momentos más importantes de mi vida y porque siempre me han escuchado y han intentado entender lo que hacía. Y porque a pesar de la distancia siempre los he notado cerca. Muchas gracias por estar ahí.

A TODOS VOSOTROS, GRACIAS!!

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



RESUMEN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

RESUMEN

Introducción: Las necesidades aumentadas de hierro durante el embarazo son cubiertas habitualmente mediante una suplementación sistemática, sin embargo no existe un consenso sobre la mejor pauta de suplementación, posiblemente debido a las características individuales del estado en hierro de las gestantes.

Objetivo: Valorar el efecto del estado en hierro inicial y de diferentes pautas de suplementación con hierro sobre la evolución de los parámetros bioquímicos del hierro en la embarazada y sobre la salud del recién nacido.

Métodos: Estudio longitudinal en 300 embarazadas seguidas desde el primer trimestre hasta el parto. Se valoró la historia clínica y obstétrica. Se determinó: hemoglobina, ferritina sérica y saturación de transferrina en cada trimestre de gestación y en el momento del parto. Se prescribieron 40 mg/día de hierro alrededor de la semana 15 de gestación.

Resultados: Un 16,2% de las gestantes inicia el embarazo con reservas de hierro exhaustas (RHE). El déficit de hierro incrementa durante el embarazo llegando al parto con el 45,7% de las mujeres con RHE y el 13,5% con anemia ferropénica. Estas frecuencias son superiores al 70% y al 25% respectivamente en caso de iniciar la gestación con RHE y, al 60% y al 15% en caso de no tomar suplementos con hierro. También se observa en el parto un 13% con riesgo de hemoconcentración, siendo significativamente mayor en caso de iniciar la gestación con buenas reservas de hierro y/o tomar suplementos con hierro. Iniciar la gestación con buenas reservas de hierro conduce a niños con un peso medio unos 192 g superior que el de las gestantes con RHE al inicio.

En relación a la suplementación con hierro, iniciar de forma temprana o tardía una misma dosis diaria de hierro no presenta diferencias en la prevención de los estados deficitarios. Las dosis diarias recomendadas por las autoridades sanitarias españolas de 30 mg de hierro al día en mujeres no anémicas no evitan que en el momento del parto un 53,4% presente RHE y un 16,2% anemia ferropénica. Dosis de entre 60 y 100 mg de hierro al día tienen menores porcentajes de RHE y anemia ferropénica en el momento del parto que dosis menores y aunque tienen un elevado riesgo de hemoconcentración (19,4%), éste es inferior que con dosis más elevadas (27,6%).

Conclusiones: La evolución de los niveles de hierro depende tanto de las reservas iniciales como de la suplementación con hierro.

El mayor perjuicio sobre el recién nacido se observa en las mujeres no suplementadas con hierro y en las que inician la gestación con RHE al presentar más riesgo de partos prematuros y menor peso al nacer respectivamente. Teniendo en cuenta que las embarazadas de nuestra población empiezan la gestación con reservas de hierro relativamente bajas (ferritina sérica: 28,1 µg/L), la suplementación con hierro moderada, de 60 a 100 mg/día, parece la más recomendable.

Son necesarios ensayos clínicos para poder consensuar la mejor pauta de suplementación con hierro en función del estado en hierro inicial de la gestante.

Este estudio fue financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III (PI052462).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



ABSTRACT

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

ABSTRACT

Introduction: The increased iron needs during pregnancy are usually covered by a systematic supplementation, however there is no consensus on the best iron supplementation pattern, which is possibly due to the individual characteristics on the iron status of pregnant women.

Objective: To assess the effect of initial iron status and of different patterns of iron supplementation on the evolution of biochemical parameters of iron in the mother and on the newborn's health.

Methods: Longitudinal study involving 300 pregnant women followed from the first trimester until delivery. The clinical and obstetric histories were evaluated. Blood hemoglobin, serum ferritin and transferrin saturation were measured in each trimester and at delivery. Around week 15 of gestation, 40 mg/day of iron were prescribed.

Results: 16.2% of pregnant women had exhausted iron stores (EIS). Iron deficiency increases during pregnancy reaching, at partum, a 45.7% of women with EIS and a 13.5% with iron deficiency anemia. These frequencies are above 70% and 25% respectively in the case of starting pregnancy with EIS and, above 60% and 15% in the case of not taking iron supplementation. It is also observed that at delivery a 13% of women are at risk of hemoconcentration, but this frequency is higher in the case of starting pregnancy with good iron stores and/or taking iron supplementation. Women with good iron stores at early pregnancy deliver babies weighing on average 192 g more than pregnant with EIS at early pregnancy.

Regarding iron supplementation, although early iron supplementation is recommended during pregnancy, no better preventive effect is observed on prevention of iron deficiency states as compared to late supplementation. The daily iron supplementation doses recommended by the Spanish health authorities of 30 mg of iron per day in non-anemic women do not prevent that at delivery a 53.4% of pregnant had EIS and a 16.2% iron deficiency anemia. Doses between 60 and 100 mg of iron per day lead to lower percentages of EIS and of iron deficiency anemia at delivery than lower iron doses and although they have higher risk of hemoconcentration (19.4%), this is lower than with higher iron supplementation doses (27.6%).

Conclusions: The evolution of iron levels depends on both, initial iron stores and iron supplementation.

The greatest harm on the newborn is observed in women not supplemented with iron during pregnancy and in the ones who start pregnancy with EIS, as they have more risk of preterm deliveries and lower birth weight respectively. Given that our population of pregnant women begin pregnancy with relatively low iron stores (serum ferritin: 28.1 µg/L), moderate iron supplementation from 60 to 100 mg / day, seems to be the most recommendable.

Clinical trials are needed to confirm the best pattern of iron supplementation based on the initial iron status of pregnant women.

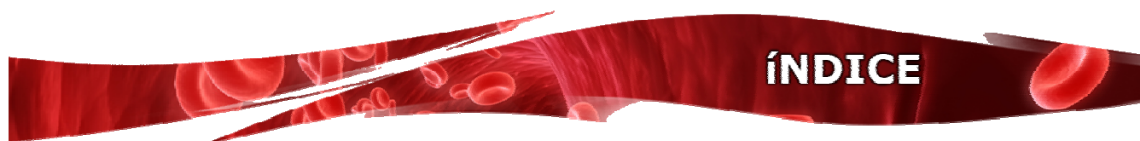
This study was financially supported by a grant (PI052462) from the Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1 METABOLISMO DEL HIERRO	7
1.1 ENTRADA DE HIERRO AL ORGANISMO	7
1.2 ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO	9
1.2.1 Absorción hierro no hemo	10
1.2.2 Absorción hierro hemo	11
1.2.3 Factores reguladores de la absorción del hierro	12
1.2.3.1 Factores dietéticos	13
1.2.3.1.1 Factores dietéticos estimuladores	13
1.2.3.1.2 Factores dietéticos inhibidores	14
1.2.3.2 Factores biológicos	15
1.2.3.3 Factores genéticos	16
1.3 EXCRECIÓN	17
2. ESTADO EN HIERRO DURANTE EL EMBARAZO	18
2.1 NECESIDADES Y RECOMENDACIONES DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO	18
2.2 INGESTA DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO	21
2.3 SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO DURANTE EL EMBARAZO	22
2.3.1 ¿Cuándo se debería iniciar la suplementación con hierro?	23
2.3.2 ¿Qué dosis de hierro es la más apropiada?	23
2.3.3 Suplementación con hierro: sistemática o personalizada	25
2.4 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PARA LA VALORACIÓN DEL ESTADO EN HIERRO	26
2.4.1 FERRITINA SÉRICA (FS): COMPARTIMENTO DE DEPÓSITO	27
2.4.1.1 Evolución de la FS durante la gestación	28
2.4.1.2 Puntos de corte de la FS	29
2.4.2 Saturación de transferrina (ST): compartimento de transporte	30
2.4.2.1 Evolución de la ST durante la gestación	31
2.4.2.2 Punto de corte de la ST	32
2.4.3 Hemoglobina (Hb): compartimento funcional	32
2.4.3.1 Evolución de la Hb durante la gestación	33
2.4.3.2 Puntos de corte de la Hb	34
2.5 SITUACIÓN DEL ESTADO EN HIERRO DE LAS EMBARAZADAS DE PAISES DESARROLLADOS.	35
2.5.1 Reservas exhaustas	35
2.5.2 Anemia y anemia ferropénica	37
2.5.3 RIESGO DE HEMOCONCENTRACIÓN	39
2.6 CONSECUENCIAS DE UN ESTADO EN HIERRO DEFICITARIO DURANTE EL EMBARAZO	41
2.7 CONSECUENCIAS DE LA HEMOCONCENTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO	43

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
1 HIPÓTESIS	47
2 OBJETIVOS	47
HYPOTHESIS AND AIMS	49
1 HYPOTHESIS	51
2 AIMS	51
MATERIAL Y MÉTODOS	55
RESULTADOS	65
1 FRECUENCIAS DE LOS ESTADOS CARENCIALES DE HIERRO Y DEL RIESGO DE HEMOCONCENTRACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN Y EL PARTO	67
2 EFECTO DE LAS RESERVAS DE HIERRO INICIALES SOBRE EL PESO DEL RECIÉN NACIDO	85
3 EFICACIA DE DIFERENTES PAUTAS DE SUPLEMENTACIÓN	95
3.1 Suplementación temprana versus tardía	95
3.2 Suplementación recomendada por las autoridades sanitarias españolas	105
3.3 Efecto de diferentes dosis de suplementación	129
DISCUSIÓN	153
CONCLUSIONES	171
CONCLUSIONS	175
LÍNEAS DE FUTURO	179
BIBLIOGRAFÍA	183
OTROS ARTÍCULOS	205

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

INTRODUCCIÓN

1 METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento vital para el ser humano. A pesar de encontrarse en cantidades mínimas en el organismo, participa en numerosos procesos biológicos indispensables para la vida ya que se encuentra como componente de enzimas y otros complejos moleculares, como el transporte de oxígeno a través de la hemoglobina (Hb), la fosforilación oxidativa, el metabolismo de neurotransmisores y la síntesis de DNA y RNA (Olivares y cols., 2010).

La mayor parte de este mineral se encuentra formando parte de la Hb, constituyendo alrededor del 70% del hierro total del organismo; le sigue, en cantidad, el que se encuentra depositado en el sistema retículoendotelial y células parenquimatosas hepáticas como ferritina o hemosiderina (aproximadamente 25%). Un 4% se encuentra en los músculos como mioglobina y menos del 1% se encuentra en diversos sistemas enzimáticos que contienen este mineral o lo utilizan como cofactor. Una pequeña proporción de hierro se encuentra en la sangre unido a la transferrina, proteína transportadora que se encuentra normalmente saturada en 1/3 con hierro (Olivares y cols., 2010).

1.1 ENTRADA DE HIERRO AL ORGANISMO

En un individuo normal, las necesidades diarias de hierro del organismo son suplidas, en gran parte, por la reutilización de los glóbulos rojos senescentes y en parte, por el hierro ingerido. El hierro corporal se reutiliza casi en su totalidad, de hecho, del total de hierro que se moviliza diariamente, sólo se pierde una pequeña porción principalmente en el intestino delgado y grueso por una microdescamación de la célula intestinal a través de las heces y en menor proporción a través de la orina y el sudor (Forrellat y cols., 2000). En consecuencia, las necesidades, que hay que cubrir a partir de la dieta, son relativamente bajas.

La proporción de hierro que se absorbe de los alimentos está influida por la cantidad y tipo de hierro presente en los alimentos y por una serie de factores luminales e intraluminales que interfieren o facilitan la absorción, como el estado de los depósitos de hierro, la velocidad de eritropoyesis y la hipoxia (Olivares y cols., 2010; DeMaeyer, 1989).

Las dietas habituales de las poblaciones occidentales aportan entre 10 y 20 mg de hierro al día. El hierro de los alimentos se encuentra básicamente en 2 formas: **hemo** y **no hemo** (Sharp y Srai, 2007; Conrad y Umbreit, 2002).

El hierro hemo o Fe-protoporfirina IX es una molécula de porfirina que tiene un átomo de hierro en su centro, que está presente en los productos de origen animal. Este tipo de hierro se absorbe muy bien al no verse influido prácticamente por otras sustancias, pero representa una pequeña fracción del total de la dieta.

El hierro no-hemo o hierro inorgánico (Fe^{2+} y Fe^{3+}) se encuentra tanto en alimentos de origen animal como de origen vegetal (cereales, verduras, legumbres, frutas) en forma de hidróxido de hierro, sales de hierro o proteínas férricas. Éste constituye el 90-95% de la ingesta total del micronutriente (Toxqui y cols., 2010), pero su absorción es mucho menor y depende de varios factores dietéticos y fisiológicos (Vidal y cols., 2001).

La mayor reserva de hierro en plantas y animales es la ferritina. Muchos textos nutricionales consideran únicamente el hierro hemo y el no-hemo (o inorgánico), ignorando la posibilidad de la ferritina como posible fuente dietética del metal (Sharp y Srai, 2007) y aunque la elevada biodisponibilidad de la ferritina de la soja está ámpliamente aceptada (Lönnerdal, 2009; Theil, 2011), el mecanismo por el que se absorbe no está definido. Recientemente se ha descrito que este mecanismo de absorción es diferente del de las sales ferrosas o del hierro hemo (Theil y cols., 2012).

Diversos trabajos han estudiado la biodisponibilidad de algunos alimentos o de una comida completa mediante la utilización de la técnica del hierro marcado

isotópicamente. En este sentido cabe resaltar que la absorción de hierro del arroz o las espinacas es muy baja (1-3%) en comparación con la del hígado y la carne (12-22%) (Layrisse y Martínez-Torres, 1971) (Figura 1).

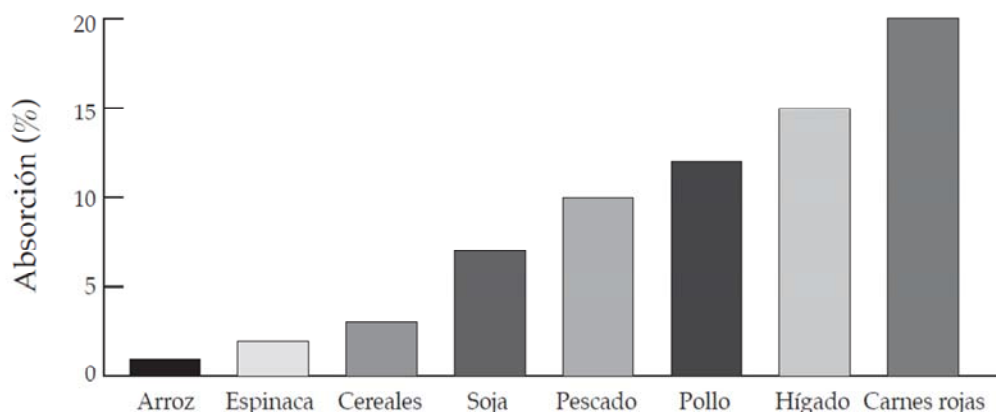


Figura 1 Absorción de hierro de distintos alimentos. Extraída del Comité Nacional de Hematología. Sociedad Argentina de Pediatría (Comité Nacional de Hematología, 2009).

1.2 ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO

La absorción de ambas formas de hierro tiene lugar de forma activa fundamentalmente en las células epiteliales de duodeno y primera porción de yeyuno, decreciendo hasta la parte distal del intestino (Sharp y Srail, 2007). No obstante, únicamente en torno a un 10% de hierro que se ingiere es absorbido en este tramo del intestino, lo que implica que el 90% llega al colon y es excretado en heces (Toxqui y cols., 2010). Sin embargo, hay evidencia que sugiere que el colon proximal tiene capacidad transportadora de hierro a través de mecanismos que pueden ser similares a los del duodeno (Tako y cols., 2008; Patterson y cols., 2009).

Del total del hierro aportado por la dieta occidental (10-20 mg al día), únicamente se absorbe 1-2 mg (aproximadamente el 10% del total), de los cuales 2 terceras partes deriva del grupo hemo (hierro hemo), mientras que el resto es hierro inorgánico (hierro no hemo).

La absorción intestinal del hierro hemo no compite con la del hierro no hemo, lo cual indica que se producen por vías diferentes (Olivares y cols., 2010) como veremos a continuación.

1.2.1 Absorción hierro no hemo

La mayor parte del hierro dietario que ingresa al tracto gastrointestinal se encuentra en la forma oxidada o férrica (Fe^{3+}). El Fe^{3+} es insoluble en soluciones con pH mayor a 3, por lo que, en el estómago, se forman complejos solubles del metal que aumentan su disponibilidad para ser absorbido en el duodeno (Pérez y cols., 2005). La transformación del hierro férrico al hierro ferroso puede llevarse a cabo por acción de una serie de componentes reductores de la dieta, como el ácido ascórbico y aminoácidos como la cisteína presentes en ella (Olivares y cols., 2010) o bien a través de la acción de una enzima reductasa que se expresa en la membrana apical del enterocito, llamada citocromo B duodenal (DcytB), cuya función es reducir el metal (Ganz, 2007, McKie 2008). La expresión del DcytB aumenta en situaciones de déficit de hierro e hipoxia, consiguiendo así un importante papel en la captación de hierro en la membrana apical (Andrews, 2005).

Una vez reducido el hierro férrico a hierro ferroso, éste puede ser incorporado a la membrana apical del enterocito a través del transportador de metales divalente DMT1 (Divalent Metal Transporter 1), también conocido como *DCT-1 (Divalent Cation Transporter 1)* o *Nramp2 (Natural Resistance Associated macrophage protein 2)*, el cual transporta Fe^{2+} y otros metales divalentes utilizando el gradiente de potencial electroquímico de protones como fuente de energía (Olivares y cols., 2010).

El DMT1, además de localizarse en la membrana apical de las células del epitelio intestinal, también se encuentra localizado en endosomas tardíos y lisosomas, donde DMT1 podría transferir el hierro libre del endosoma al citoplasma (Olivares y cols., 2010; Andrews, 1999).

Algunos autores proponen que el hierro férrico puede ser absorbido sin la reducción previa. El Fe^{3+} atravesaría la membrana apical del enterocito al interactuar con una proteína de membrana de la familia de las integrinas, la β_3 -integrina y con la mobilferrina (Toxqui y cols., 2010). Una vez en el citosol, este complejo se combinaría con una reductasa, la flavina monooxigenasa, y la β_2 -microglobulina para formar un gran conglomerado conocido como paraferritina, resultando en la reducción del hierro absorbido de la forma férrica a la forma ferrosa. Hay evidencia que sugiere que el complejo de paraferritina contiene DMT1, que permite la entrada del hierro Fe^{2+} a los orgánulos intracelulares. El hierro en forma ferrosa podría almacenarse en forma de ferritina (Sharp y Srail, 2007; Conrad y Umbreit, 2002).

1.2.2 Absorción hierro hemo

El hierro hemo se absorbe por un sistema diferente que el hierro no hemo.

Existe un transportador específico para el hierro hemo, que se ha denominado HCP1 (*Heme Carrier Protein 1*). Este transportador es una proteína de la membrana apical de la célula del epitelio intestinal (Sharp y Srail, 2007; Darshan y Anderson, 2007) que permite que el hierro hemo entre dentro del enterocito. Una vez dentro, el hierro puede almacenarse en forma de gránulos de ferritina (como Fe^{3+}) que se eliminan por descamación, o bien ser exportado a la circulación por la acción combinada de una reductasa denominada hepaestina (Hp) y una proteína transportadora de la membrana basolateral denominada ferroportina (FPN) (Sharp y Srail, 2007; Conrad y Umbreit, 2002). El hierro ferroso debe ser oxidado a férrico, mediante la ceruloplasmina, y así se une a la transferrina, la cual distribuye el metal por todo el cuerpo para su utilización y almacenamiento (Sharp y Srail, 2007; Darshan y Anderson, 2007; Ganz, 2007).

Parece ser que el anillo de porfirina es el responsable de la alta absorción del hierro hemo en comparación con el hierro no hemo (South y cols., 2000). Sin embargo, otros autores (Fly y Czarnecki-Maulden, 2000) atribuyen este efecto a la porción proteica de la molécula de Hb puesto que es posible que los péptidos de la digestión de la globina puedan mejorar la biodisponibilidad del hierro a través de un aumento en su solubilidad. Una vez en el citosol del enterocito, el hierro es liberado del anillo de porfirina a través de la acción de la hemoxigenasa (Carpenter y Mahoney, 1992).

Aunque el hierro hemo representa una pequeña proporción del hierro total de la dieta (10-15%), su absorción es mucho mayor (20-35%) y se ve menos afectada por los componentes de ésta (Hallberg y Rossander-Hultén, 1991; Toxqui y cols., 2010).

1.2.3 Factores reguladores de la absorción del hierro

El hierro es un mineral esencial para el metabolismo celular y la respiración aeróbica, sin embargo su exceso conduce a toxicidad y muerte celular a consecuencia de la formación de especies reactivas de oxígeno (Britton y cols., 1994; Leonarduzzi y cols., 1997).

A pesar de dicha toxicidad no existe un mecanismo eficiente para la eliminación de este micronutriente, una vez absorbido se reutiliza de forma bastante eficaz, de forma que la absorción está regulada por las demandas metabólicas. Así, cuando las reservas de hierro están disminuidas o cuando hay un incremento en la demanda de eritropoyesis, hay una mayor absorción (Sharp y Srai, 2007; Darshan y Anderson, 2007; Conrad y Umbreit, 2002).

La absorción de hierro en el intestino variará dependiendo de una serie de factores como son los dietéticos (tipo de hierro y composición de la dieta), los biológicos (reservas corporales de hierro, el grado de eritropoyesis e hipoxia) (Guix y cols., 2003) y los genéticos (gen HFE).

1.2.3.1 Factores dietéticos

La biodisponibilidad del hierro, sobretodo en el caso del hierro no hemo, está condicionada por la presencia de factores dietéticos que pueden estimular o inhibir la absorción (Sharp, 2010). A continuación se presentan de forma breve los principales factores dietéticos estimuladores e inhibidores de la absorción del hierro.

1.2.3.1.1 Factores dietéticos estimuladores

De entre todos los factores dietéticos estimuladores de la absorción de hierro no hemo el más importante es la vitamina C o ácido ascórbico (Van Dokkum, 2003; Vidal y cols., 2001) Este nutriente actúa de varias maneras: reduce el hierro a la forma Fe^{2+} , más soluble; y forma en el medio ácido del estómago un complejo ascorbato férrico muy estable, que permanece soluble al pH más alto del duodeno. Para que esta activación de la absorción sea efectiva, deben ingerirse en la misma comida los alimentos ricos en hierro y los que aportan vitamina C, requisito de simultaneidad que a menudo se ignora (Toxqui y cols., 2010). La vitamina C puede aumentar entre 2 y 6 veces la absorción del hierro no hemo, siendo su efecto independiente de otros factores estimuladores o inhibidores de la absorción del hierro. El ácido ascórbico es efectivo a partir de 25 mg en dietas completas (Díaz y cols., 2003).

Alimentos como la carne y el pescado contienen el denominado “factor carne” que incrementa la absorción de hierro. Dicho factor parece estar constituido por una serie de péptidos que se liberan durante la digestión de estos alimentos proteicos. Dichos péptidos se combinarían con el hierro formando complejos solubles y lo protegerían de otros componentes inhibitorios de la dieta permitiendo su absorción más eficazmente (Hurrell y cols., 2006). Más recientemente se ha descrito que puede tratarse de fracciones de hidratos de carbono (glucosaminoglucanos) (Huh y cols., 2004) o fosfolípidos (Armah y cols., 2008), presentes de forma natural en estos alimentos.

Los ácidos grasos saturados y el aceite de oliva, también favorecen la absorción de hierro, mientras que la grasa más insaturada, particularmente el ácido linoleico y los omega-3 (eicosapentaenoico y docosahexaenoico) en exceso pueden reducir la biodisponibilidad de éste (Pérez-Granados y cols., 2003).

La vitamina A también se ha asociado a una mayor absorción del hierro no hemo (García-Casal y cols. 1998; García-Casal, 2006). El mecanismo no está dilucidado, sin embargo se ha postulado que esta vitamina es necesaria para la movilización de las reservas de hierro y para la reutilización del hierro durante la hematopoyesis (Bloem, 1995).

1.2.3.1.2 Factores dietéticos inhibidores

Tradicionalmente se ha asociado la ingesta de fibra dietética a la menor absorción del hierro. Sin embargo, junto con la fibra dietética se consumen una serie de componentes, como polifenoles y fitatos, cuya acción sobre la absorción del hierro es mucho más importante que la de la fibra en sí misma. Respecto a los polifenoles (ácidos fenólicos, flavonoides, polifenoles condensados), aun siendo solubles, como en el caso de los del té, pueden tener la capacidad de secuestrar fuertemente el hierro impidiendo su absorción (Van Dokkum, 2003). Por su parte, los fitatos también constituyen potentes inhibidores de la absorción de hierro, debido a la formación de quelatos insolubles (Gillooly y cols., 1984; Agte y cols., 2005; Hurrell y cols., 2003). En este sentido, se ha calculado que de 5 a 10 mg de fitatos pueden reducir la absorción del hierro no hemo a la mitad, lo que puede ser evitado por el consumo de pequeñas cantidades de carne y vitamina C que impiden la formación de estos quelatos y provoca un aumento de la absorción aún en presencia de los inhibidores de ésta (Hallberg y cols., 1987).

Entre los factores inhibidores cabe destacar los minerales como el calcio, el zinc y el cobre que interaccionan con el hierro en el tracto gastrointestinal compitiendo por los transportadores de membrana de los enterocitos, modificando el estado de oxidación o bien interfiriendo en el metabolismo (Sandstrom, 2001).

La particularidad del calcio es que inhibe la absorción tanto del hierro hemo como del no hemo. En relación a su efecto sobre la biodisponibilidad del hierro, se sabe que es dosis dependiente. Mientras que a dosis de calcio inferiores a 40 mg no parece observarse su efecto inhibitor, alcanza su efecto máximo con 400 mg de calcio, reduciendo la absorción hasta en un 50% (Hallberg y cols., 1991).

1.2.3.2 Factores biológicos

Las reservas corporales del hierro, la velocidad de eritropoyesis, la hipoxia y la inflamación modifican la velocidad de absorción y la movilización del hierro y por lo tanto, su biodisponibilidad (Gaitan y cols., 2006). Hoy sabemos que buena parte de esta regulación está relacionada con la hepcidina, una hormona peptídica circulante hepática (Frazer y Anderson, 2003).

La hepcidina es una proteína plasmática de 20-25 aminoácidos, proveniente de un precursor de mayor tamaño, que reduce la absorción intestinal de hierro al tiempo que impide su liberación excesiva de los macrófagos (Ganz, 2007; Piperno y cols., 2009; Weinstein y cols., 2002).

La hepcidina se produce principalmente en el hígado y su expresión se altera en respuesta a cada uno de los estímulos conocidos que afectan a la homeostasis del hierro.

El mecanismo de acción de la hepcidina en la absorción del hierro se ejerce mediante la unión a la superficie celular de la ferroportina, causando su internalización y degradación lisosomal (Nemeth y cols., 2004; Delaby y cols., 2005), por lo tanto, la hepcidina circulante promueve la retención de hierro en las reservas de hierro e inhibe su absorción (Lynch, 2011). La síntesis de hepcidina es estimulada por las reservas y los niveles plasmáticos de hierro, así como por la inflamación a través de citoquinas (TNF α , IL-6). Por el contrario, la expresión de la hepcidina es inhibida por las reservas de hierro exhaustas, la hipoxemia y por la actividad eritropoyética, para asegurar que las concentraciones de hierro plasmático extracelular y las reservas se mantienen estables, a la vez que la

demanda eritropoyética de hierro está cubierta (Ganz, 2007; De Domenico y cols., 2008).

1.2.3.3 Factores genéticos

La proteína HFE tiene un papel fundamental en la homeostasis del hierro, modulando la interacción entre la transferrina y su receptor, con la formación de un complejo en el que interviene la β_2 -microglobulina. La existencia de mutaciones en el gen HFE, C282 y/o H63D impide la ubicación correcta de la proteína HFE en la membrana o impide su asociación con β_2 -microglobulina, lo que conlleva una pérdida funcional de la proteína HFE. El resultado final es un aumento en la absorción intestinal y la acumulación de hierro intracelular (Zúñiga-Cabrera y Orera-Clemente, 2002) conocido como Hemocromatosis Hereditaria.

El mecanismo por el que los pacientes con Hemocromatosis Hereditaria presentan sobrecarga de hierro está relacionado con la producción insuficiente de hepcidina o bien la falta de ella (Papanikolaou y cols., 2004).

En ausencia de HFE no se produce señal para sintetizar la hepcidina, de forma que no disminuirá la exportación de hierro a la circulación ni la absorción dietética causando un estado de exceso de hierro que conducirá a la sobrecarga de hierro en las células parenquimatosas (Arroyo y Vaquero, 2008)

Por otro lado, las mutaciones en el gen que codifica al receptor de membrana de la hemojuvelina, modulador de la expresión de la hepcidina, también producirá una elevación de los niveles de hierro (Toxqui y cols., 2010).

1.3 EXCRECIÓN

La capacidad de excreción de hierro del organismo es muy limitada; a pesar de movilizarse cada día entre 20 y 30 mg de hierro proveniente de la destrucción de los eritrocitos por el sistema endotelial, solo se excreta una pequeña cantidad.

Con respecto a las pérdidas obligadas de hierro, un promedio de 0,5 a 2 mg de hierro diarios se eliminan a través de pérdidas sanguíneas, secreciones intestinales y de la continua exfoliación de las células intestinales (Conrad y Umbreit, 2000; Sharp y Srai, 2007), lo que representa una pequeña parte de la cantidad total de hierro del organismo. En la mujer en edad fértil hay que añadir unas pérdidas adicionales a través de la menstruación, que se estiman en alrededor de 0,56 mg al día (Bothwell, 2000).

Por otra parte, en las personas sanas, la eliminación de hierro por la orina es insignificante, debido a que circula unido a proteínas que no se filtran por los glomérulos renales, aunque en determinados estados patológicos como por ejemplo el síndrome nefrótico, la hemocromatosis o la hemólisis intravascular, esta excreción está aumentada (Kildahl-Andersen y cols., 2000).

La excreción de hierro también puede producirse a través de las heces, sin embargo la mayor parte del hierro que se elimina procede del hierro de la dieta que no ha sido absorbido y solo un pequeño porcentaje proviene del hierro corporal eliminado por la descamación de las células intestinales (Petersen y cols., 1996).

2. ESTADO EN HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

2.1 NECESIDADES Y RECOMENDACIONES DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

Las necesidades de hierro van variando a lo largo de la vida en función de los cambios fisiológicos que se van produciendo. Durante el embarazo, estas necesidades están aumentadas.

Las necesidades totales de hierro durante un embarazo normal son de aproximadamente 1,2 g de hierro (Bothwell, 2000), considerando tanto el hierro necesario para el feto, como para la placenta, el incremento de la masa eritrocitaria y las pérdidas basales de la madre (Tabla 1). Sin embargo estos requerimientos no se distribuyen de forma homogénea a lo largo de la gestación, sino que varían considerablemente en función del trimestre.

Durante el primer trimestre de gestación, las necesidades de hierro son menores que las de las mujeres en edad fértil a causa de la desaparición de la menstruación. Se estima que las mujeres menstruantes tienen de media unas necesidades de hierro de aproximadamente 1,36 mg al día (Hallberg y cols., 1991) de las cuales 0,8 mg (equivalentes a 230 mg de hierro durante la gestación) corresponden a las pérdidas obligatorias de hierro a través del intestino, piel y orina (Green y cols., 1968). Un estudio más reciente sugiere que las pérdidas basales obligatorias para las mujeres no menstruantes son ligeramente superiores (1,08 mg/día), sin embargo la muestra es muy pequeña (n=5) (Hunt y cols., 2009). En consecuencia, las pérdidas basales obligatorias indicadas por Green y col. en el año 1968, continúan siendo las más utilizadas. A partir de estos datos se sugiere que durante el embarazo, al desaparecer la menstruación, las mujeres reducen sus necesidades en alrededor de 0,56 mg/día, lo cual representa un ahorro de unos 160 mg de hierro durante la gestación (Bothwell, 2000).

Durante el segundo trimestre, las necesidades de hierro empiezan a aumentar y continúan haciéndolo hasta el final del embarazo. Se estima que el volumen plasmático aumenta en un 50% y que la masa eritrocitaria en un 35% (Bothwell, 2000). Este incremento en la masa eritrocitaria corresponde a un aumento en las necesidades de hierro en aproximadamente 450 mg de hierro para una mujer de 55 kg. Sin embargo, aunque estas necesidades son considerables y se concentran sobretodo en el último tramo de embarazo, no afectan al balance en hierro a largo plazo pues al final de la gestación, al revertir el incremento de la masa eritrocitaria hasta valores normales, esta cantidad de hierro se va depositando en las reservas corporales.

A medida que progresa la gestación, las necesidades de hierro aumentan en la misma proporción que va creciendo el feto, el cual en el momento del parto habrá acumulado aproximadamente 270 mg de hierro. Por otra parte, la placenta y el cordón umbilical acumularán otros 90 mg de hierro.

Además de las necesidades en hierro anteriormente expuestas, son necesarios 150 mg de hierro adicionales para cubrir las pérdidas sanguíneas que de media se producen durante el parto.

En resumen, las necesidades totales de hierro durante la gestación para una mujer de 55 kg de edad son de 1 g (Tabla 1), pero aumentan hasta 1,2 g al tener en cuenta las pérdidas producidas durante el parto (Bothwell, 2000). El coste neto total, sin embargo, es de unos 580 mg de hierro porque el hierro utilizado para incrementar la masa eritrocitaria se recupera en forma de reservas de hierro y, por otra parte, la ausencia de la menstruación también supone un ahorro en las necesidades de hierro.

Las necesidades diarias medias de hierro para todo el embarazo son de alrededor de 4,1 mg al día, considerando una duración media de 290 días. Sin embargo, tal como ya se ha comentado, estas necesidades no se distribuyen de forma equilibrada a lo largo del embarazo sino que incrementan desde los 0,8 mg al día en el primer trimestre, hasta los 7,5 en el tercer trimestre (Figura 2).

Introducción

Tabla 1. Necesidades de hierro durante el embarazo.

	CANTIDAD DE HIERRO EN MG
Pérdidas basales obligatorias (0,8 mg*290 días)	+ 230
Expansión de la masa eritrocitaria	+ 450
Feto (peso≈3500 g)	+ 270
Placenta y cordón umbilical	+ 90
COSTE PARCIAL EMBARAZO	1040
Pérdidas de sangre en el parto	+ 150
COSTE TOTAL EMBARAZO	1190
Ausencia de la menstruación	-160
Contracción de la masa eritrocitaria	-450
COSTE NETO EMBARAZO	580

Tabla adaptada de Bothwell, 2000.

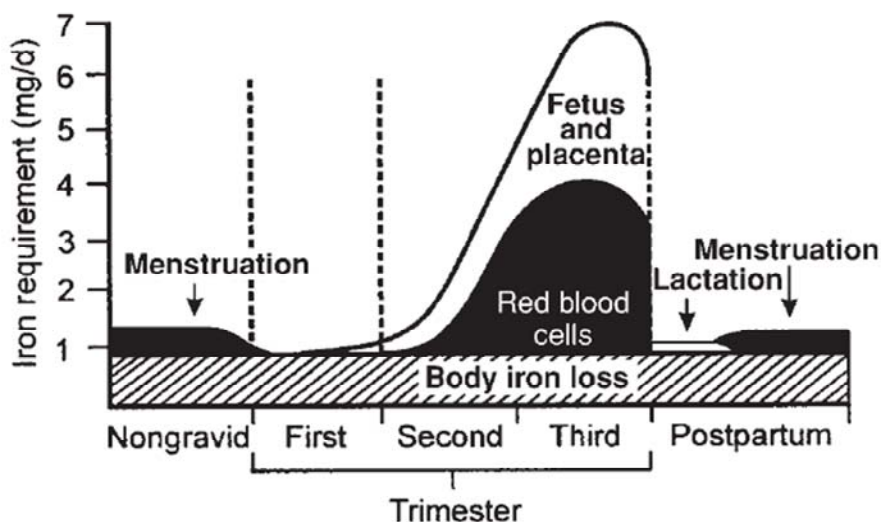


FIGURA 2. Necesidades de hierro estimadas para una mujer de 55 kg.
 Extraída de Bothwell, 2000.

Una vez estimadas las necesidades de hierro durante el embarazo, en el 2001, el Instituto de Medicina de los EUA estableció que era necesario ingerir unos 27 mg de hierro al día para cubrir dichos requerimientos, considerando una absorción de alrededor del 25% del hierro total ingerido (Institute of Medicine, 2001). Sin embargo, la cantidad de hierro ingerido debería aumentarse en dietas con una biodisponibilidad menor.

El Instituto de Medicina de los EUA (Institute of Medicine, 2001) establece el nivel de ingesta máxima tolerable para el hierro en 45 mg/día en adultos para todas las fuentes de hierro. Hasta el 2001 el límite era de 60 mg/día pero se redujo debido a su relación con efectos adversos gastrointestinales. Este valor puede ser superior en situaciones en los que los depósitos de hierro son bajos.

Se entiende por nivel de Ingesta máxima tolerable el nivel máximo de ingesta media diaria de un nutriente que no presenta riesgo de causar efectos negativos sobre la salud a todos los individuos de la población general a largo plazo (Institute of Medicine, 2005). Si la ingesta superase estos niveles, podría aumentar el riesgo potencial de efectos adversos.

2.2 INGESTA DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

Aparentemente, las mujeres no hacen cambios mayores en sus hábitos alimentarios cuando se quedan embarazadas (Trygg y cols., 1995, Arija y cols, 2004). Concretamente en España, nuestro grupo de investigación valoró el consumo alimentario de un grupo de mujeres que querían quedarse embarazadas y posteriormente también valoró dicho consumo en los 3 trimestres de embarazo y en el parto, mediante el método de registro de 7 días. Los datos obtenidos permitieron observar que durante el embarazo, la ingesta de energía y nutrientes (entre ellos el hierro) no incrementaron en comparación con el período preconcepcional (Arija y cols, 2004).

Las mujeres españolas tienen una ingesta dietética de hierro de alrededor de 10,3 mg/día (percentil 95: 12,9 mg/día) indicando que el 95% tiene una ingesta por debajo de las recomendaciones (Flynn y cols., 2009, Serra-Majem y cols., 2007).

Dado que la ingesta de hierro no aumenta a lo largo de la gestación y que las medidas dietéticas en sí mismas no son efectivas para conseguir o mantener un buen estado de hierro en la mayoría de las mujeres embarazadas (Bothwell, 2000), una forma para asegurar un adecuado estado en hierro en la madre y el recién nacido es tomar suplementación con hierro durante el embarazo.

2.3 SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

En algunos países como Inglaterra y Noruega para prevenir el déficit de hierro durante el embarazo, se apuesta por incrementar la ingesta de hierro a través de cambios en la dieta, promoviendo el consumo de alimentos con alto contenido y alta biodisponibilidad de hierro. Se estima que en condiciones desfavorables, en el mejor de los casos, solo alrededor del 30% del hierro ingerido por la dieta puede ser absorbido (Milman, 2008), por lo que en países como en España, dónde la ingesta de hierro media es de alrededor de 10 mg al día (Serra-Majem y cols., 2007), solo se aprovecharían unos 3 mg de hierro al día. Durante el embarazo, la ingesta diaria recomendada es de alrededor de 27 mg de hierro al día (Institute of Medicine, 2001) considerando una biodisponibilidad de alrededor del 25%, sin embargo para conseguir una ingesta de hierro de estas magnitudes, las mujeres deberían hacer cambios poco realistas en sus ingestas y, tal como se explica en el apartado 2.2, las mujeres no suelen cambiar demasiado sus hábitos alimentarios durante el embarazo. Por este motivo parece necesaria la suplementación con hierro durante el embarazo.

Muchos países, como por ejemplo Alemania, no tienen guías en la profilaxis de hierro y entre los países desarrollados estas guías varían considerablemente. Existe una fuerte necesidad de establecer un consenso en la mejor pauta de suplementación con hierro para prevenir los estados deficitarios de la mujer (Milman, 2011a).

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo recomienda una suplementación con hierro de al menos 30 mg de hierro al día para prevenir la anemia en personas con baja ingesta de hierro, que a efectos prácticos es lo que

ocurre en la mayoría de gestaciones en España (Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección, 2006). Estas recomendaciones coinciden con las de Estados Unidos de América (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

En Dinamarca, la National Board of Health y la National Board of Nutrition, recomiendan una suplementación sistemática con dosis ligeramente superiores, de entre 50 y 70 mg al día, a partir de la semana 20 de gestación hasta el momento del parto (Milman, 2008).

La Organización Mundial de la Salud sugiere que se recomiende de forma sistemática a todas las mujeres embarazadas una suplementación con hierro de 60 mg al día desde el primer trimestre de embarazo y si no es posible lograr al menos 6 meses de tratamiento, aumentar la dosis a 120 mg durante el embarazo (World Health Organization, 2006).

2.3.1 ¿Cuándo se debería iniciar la suplementación con hierro?

Estudios ferrocinéticos en las mujeres embarazadas muestran que la masa eritrocitaria empieza a aumentar alrededor de la semana 12 de gestación (Calvill, 1995). Con el objetivo de obtener el máximo efecto del hierro en el crecimiento del feto, parece que la suplementación debería iniciarse lo más temprano posible, por ejemplo, cuando el embarazo se confirma o en la primera visita al obstetra y debería continuarse hasta el parto (Milman, 2011a).

2.3.2 ¿Qué dosis de hierro es la más apropiada?

Actualmente no existe un consenso sobre cual es la mejor pauta de suplementación con hierro para prevenir los estados carenciales de este mineral durante el embarazo y al mismo tiempo no conducir a un exceso de hierro.

Por lo tanto, la mejor pauta de suplementación debe ser la menor dosis de hierro que permita prevenir el déficit de hierro y la anemia ferropénica en más del 95% de las mujeres embarazadas.

Anteriormente se recomendaban dosis de entre 100 y 200 mg de hierro al día a las mujeres embarazadas (Svanberg y cols., 1975, Romslo y cols., 1983, Puolakka y cols., 1980, Aranda y cols., 2011). Las dosis de 100 mg al día conducían a una elevación máxima de los niveles de Hb (Svanberg y cols., 1975), y una suplementación de 200 mg incrementaba tanto los niveles de Hb como los de ferritina sérica hasta valores similares a los de las mujeres no embarazadas (Svanberg y cols., 1975; Milman y cols., 1987, Milman, 2008).

Sin embargo, elevadas dosis de suplementos de hierro se han asociado con estreñimiento y otros efectos adversos como náuseas, vómitos y diarrea (Peña-Rosas y Viteri, 2009), lo cual puede afectar a la adherencia a los suplementos. Además, durante los últimos años, se ha relacionado el exceso de hierro con el estrés oxidativo y la hemoconcentración (Casanueva y cols., 2006), situaciones perjudiciales tanto para la madre como para el feto y en consecuencia, las dosis de hierro recomendadas han ido disminuyendo.

Actualmente las recomendaciones de hierro para las mujeres embarazadas oscilan entre 30 y 120 mg al día (Centers for Disease Control and Prevention, 1998; World Health Organization, 2006) en función del estado en hierro de la madre y del momento de inicio de la suplementación.

Algunos estudios realizados en países industrializados indican que la suplementación con 20-40 mg de hierro al día iniciada antes de la semana 20 de gestación ya es suficiente para prevenir los estados carenciales en hierro al final del embarazo (Milman y cols., 2005, Makrides y cols., 2003, Eskeland y cols., 1997), mientras que otros estudios indican todo lo contrario (Cogswell y cols., 2003, Siega-Riz y cols., 2006, Zhou y cols., 2009). En un estudio danés donde se valoraron diferentes dosis de suplementación con hierro (20, 40, 60 y 80 mg/día), 40 mg al día tomados entre las comidas fue suficiente para prevenir la anemia ferropénica en el 95% de las gestantes, mientras que las dosis superiores no

presentaron ningún beneficio adicional. En cambio, la dosis de 20 mg/día no fue suficiente para prevenir este déficit (Milman y cols., 2005). Aunque no en todos los estudios las dosis de hierro inferiores a 40 mg sean suficientes en la prevención de los estados carenciales de hierro, siempre son mejores que la no suplementación (Cogswell y cols., 2003, Siega-Riz y cols., 2006, Eskeland y cols., 1997).

Dosis de suplementación con hierro más elevadas posiblemente serían más efectivas en la prevención de los estados deficitarios en hierro de las mujeres embarazadas, sin embargo recientemente se han asociado las dosis superiores a 60 mg de hierro al día con un incremento de riesgo de hemoconcentración al final del embarazo (Peña-Rosas y Viteri, 2009, Casanueva y cols., 2006). Además estas dosis más elevadas superarían el límite superior recomendable establecido por el Institute of Medicine en 45 mg/día para prevenir los efectos secundarios gastrointestinales que pueden producir los suplementos con hierro (Institute of Medicine, 2001).

Se precisan por lo tanto más estudios que ayuden a establecer una dosis de suplementación adecuada a las necesidades de la mujer embarazada.

2.3.3 Suplementación con hierro: sistemática o personalizada

Tal como se explica en el apartado anterior, actualmente no existe un consenso sobre la suplementación con hierro más adecuada y aunque varios organismos internacionales de países desarrollados recomiendan dosis de alrededor de 30-40 mg de forma sistemática a todas las embarazadas (Centers for Disease Control and Prevention, 1998; Institute of Medicine, 2006), continúan habiendo elevados porcentajes de mujeres que finalizan la gestación con déficit de hierro o anemia ferropénica. En estos casos seguramente hubiese sido preferible una suplementación con hierro superior, ajustada al estado en hierro de la mujer.

La ferritina sérica es un biomarcador fiable de las reservas de hierro al inicio del embarazo y se podría utilizar como criterio para establecer una suplementación con hierro individualizada.

Aproximadamente solo el 15-20% de las mujeres en edad reproductiva tienen suficientes reservas de hierro ≥ 500 mg que les permitiría finalizar el embarazo sin la necesidad de tomar suplementos de hierro.

En un ensayo clínico realizado en Dinamarca con 301 mujeres embarazadas se comparó el efecto de diferentes dosis de suplementación con hierro (20, 40, 60, 80 mg/Fe) en función de las reservas iniciales de la embarazada. A partir de los resultados observados, se sugirió que las mujeres con niveles de ferritina sérica >70 $\mu\text{g/l}$ tienen reservas de hierro adecuadas y no necesitarían suplementos de hierro. A las mujeres con niveles de ferritina sérica entre 31 i 70 $\mu\text{g/l}$ se les debería recomendar una suplementación con hierro entre 30 y 40 mg al día a la hora de acostarse o entre las comidas. Las mujeres con niveles de ferritina ≤ 30 $\mu\text{g/l}$ tienen un estado en hierro pobre y se les debería recomendar entre 60 y 80 mg de hierro al día. Las mujeres con ferritina sérica <15 $\mu\text{g/l}$, al presentar ya déficit de hierro e incluso anemia ferropénica deberían tomar dosis superiores de alrededor de 100 mg/día (Milman y cols., 2006a).

2.4 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PARA LA VALORACIÓN DEL ESTADO EN HIERRO

En un embarazo normal, el incremento del volumen plasmático (50%) excede al crecimiento de la masa eritrocitaria (35%) (Bothwell, 2000) lo cual produce hemodilución. Además, estos incrementos no se producen simultáneamente, mientras el incremento del volumen plasmático se produce desde el inicio de la gestación, la expansión de la masa eritrocitaria se produce durante la segunda mitad del embarazo. Por lo tanto, el grado de hemodilución dependerá de la semana de gestación.

Se estima que la hemodilución llega a su punto máximo alrededor de la semana 16 de gestación y que empieza a disminuir a partir de la semana 24 (Roodenburg, 1995).

En consecuencia, la hemodilución característica del embarazo normal, reduce las concentraciones de los parámetros bioquímicos y hematológicos, a menos que se produzca un aumento de dichos parámetros en términos absolutos superior a la hemodilución (Stosur y cols., 2011).

Existen diferentes parámetros que permiten valorar el estado en hierro del organismo. Los más utilizados son los siguientes:

2.4.1 FERRITINA SÉRICA (FS): COMPARTIMENTO DE DEPÓSITO

La mayoría de las reservas corporales de hierro se encuentran en el bazo, el hígado y la médula ósea en forma de ferritina (Bothwell y cols., 1979). Pequeñas cantidades de ferritina (ferritina sérica (FS)) son secretadas en el plasma por mecanismos poco dilucidados (Gosh y cols., 2004).

La FS se encuentra en equilibrio con su forma intracelular y es proporcional al contenido de hierro de los depósitos (Cook y cols., 1982), por lo que conocer la concentración de FS nos permitirá conocer la magnitud de los depósitos de hierro. Una concentración de FS de 1 µg/l corresponde a aproximadamente unos 7-8 mg de hierro movilizable (Walters y cols., 1973), por lo que una concentración de FS de 30 µg/l indica unas reservas de hierro de unos 210-240 mg.

La FS es considerada como el mejor parámetro bioquímico para detectar de forma temprana un estado deficitario en hierro durante el embarazo (Walsh y cols., 2011, Zimmermann, 2008, Scholl, 2005) por varias razones, que se explican a continuación.

En primer lugar, porque durante el desarrollo de la deficiencia de hierro, la disminución de la FS es previa a la alteración de otros biomarcadores como el hematocrito, la Hb, el porcentaje de saturación de transferrina (ST) y la protoporfirina eritrocitaria, por lo que niveles bajos de FS aún en presencia de niveles normales de los anteriores parámetros ya nos indicará la falta de hierro.

En segundo lugar, porque la determinación de la concentración de FS se realiza por técnicas de inmunoensayo, las cuales son técnicas no invasivas (Langini y cols., 2004).

En tercer lugar, porque la FS es proporcional a los depósitos de hierro y no presenta falsos positivos de déficit de hierro (Walsh y cols., 2011).

No obstante, los valores elevados de FS pueden no reflejar necesariamente un adecuado estado nutricional ya que la FS es un reactante de fase aguda y por ello existen diferentes factores como la infección aguda o crónica o enfermedades hepáticas que producen un aumento significativo de la FS, pudiendo ocasionar falsos negativos en las mujeres con déficit de hierro (Zimmermann, 2008).

Debido a que la ST no aumenta en presencia de inflamación, algunos autores han sugerido que ésta también debe ser valorada para detectar valores contradictorios entre la FS y la ST (Muñoz y cols., 2011; Rambod y cols., 2008).

2.4.1.1 Evolución de la FS durante la gestación

Durante la gestación hay una disminución gradual de la FS. El nadir de sus concentraciones se alcanza alrededor de las semanas 35-38 de gestación, seguido de un moderado incremento hacia el parto (Figura 3) (Milman, 2006b). Las fluctuaciones de la FS, son en parte, fisiológicas e independientes del estado en hierro, sin embargo continúa siendo un buen indicador del estado en hierro deficitario de la mujer embarazada, valorado por la cantidad de hemosiderina en la medula ósea (van den Broek y cols., 1998).

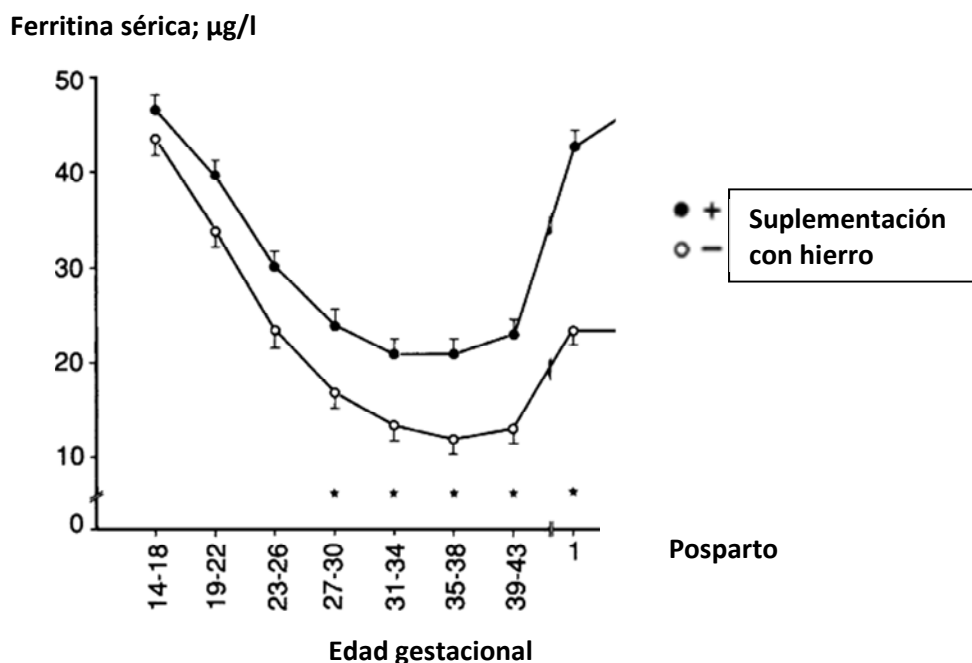


Figura 3. Concentraciones de FS (media geométrica \pm error estándar de la media) durante el embarazo y el post-parto en mujeres que toman placebo o suplementación con hierro desde la semana 14-18 de gestación (Milman, 2006b).

Después del parto la FS continúa aumentando hasta una semana más tarde (Milman y cols., 1991). Sin embargo, los valores de FS en la primera semana del postparto no son significativamente diferentes que los niveles de la octava semana postparto (Milman y cols., 1991) o que en el período de lactancia (Åkesson y cols., 2002). Esto indica que la elevación de FS que se produce en la primera semana del postparto no está inducida por la respuesta inflamatoria que se produce en el parto sino por la desaparición de la hemodilución (Milman, 2011b).

2.4.1.2 Puntos de corte de la FS

En población general, las concentraciones de FS se sitúan normalmente entre 15 y 300 µg/l, por lo que a menudo se utiliza como punto de corte para el déficit

de hierro a los valores de FS inferiores a 15 $\mu\text{g/l}$ (World Health Organization, 2007; Hallberg y cols., 1993).

Durante la gestación, la hemodilución que se produce entre el segundo y el tercer trimestre reduce la concentración de FS, por este motivo el punto de corte para definir la depleción de las reservas de hierro durante el embarazo debe ser menor que para las mujeres en edad fértil.

Por ello, el punto de corte para definir las reservas exhaustas de hierro se estableció en 12 $\mu\text{g/l}$ (Milman, 2006b).

2.4.2 Saturación de transferrina (ST): compartimento de transporte

La ST nos indica el porcentaje de sitios de unión a la transferrina que están ocupados por el hierro.

Se calcula como la relación entre el hierro sérico (HS) en $\mu\text{mol/L}$ y la transferrina sérica en g/L , multiplicado por 3,9 [ST (%) = (HS \div transferrina sérica) x 3,9] (Fairbanks y Klee, 1999).

La ST está directamente relacionada con los depósitos de hierro en los individuos sanos, pero no aumenta por procesos inflamatorios tal y como hace la FS. Por este motivo es particularmente útil para detectar estados deficitarios de hierro que podrían estar enmascarados por procesos de infección e inflamación (Muñoz y cols., 2011; Rambod y cols., 2008).

Cuando la ST es baja, hay una aportación pobre de hierro desde el compartimento de transporte a las células que lo necesitan (Bainton y Finch, 1964) además de haber una baja proporción de transferrina diférrica que es la que tiene mayor afinidad por el receptor de transferrina celular.

2.4.2.1 Evolución de la ST durante la gestación

A medida que avanza la gestación los valores de ST van disminuyendo de forma progresiva (Figura 4).

En las mujeres suplementadas con hierro esta disminución se produce hasta aproximadamente la semana 32 y luego la ST vuelve a recuperarse. Sin embargo en las gestantes que no reciben suplementación con hierro, la ST continúa disminuyendo hasta el parto (Romslo y cols., 1983).

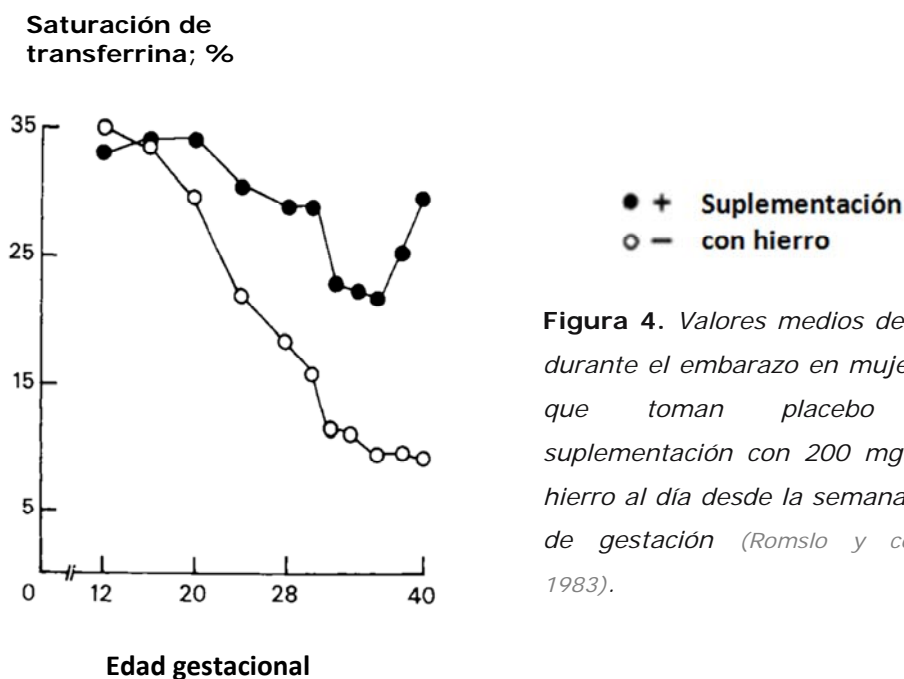


Figura 4. Valores medios de ST durante el embarazo en mujeres que toman placebo o suplementación con 200 mg de hierro al día desde la semana 10 de gestación (Romslo y cols., 1983).

A pesar de que en ambos grupos la ST disminuye, en el grupo de mujeres suplementadas con hierro estos valores son más elevados en toda la gestación que en el grupo no suplementado. Esto indica que una parte de la disminución es fisiológica, causada por la hemodilución, mientras que otra parte es causada por un aumento del déficit de hierro.

2.4.2.2 Punto de corte de la ST

En la detección de la deficiencia de hierro, las personas con anemia más marcada que responden al tratamiento con hierro por lo general tienen una ST <16% (WHO, 2001). Además, estudios clínicos han demostrado que una ST <16% es insuficiente para suministrar hierro a los tejidos (Worwood, 1994).

Por ello, valores de ST inferiores a 16% se consideran indicativos de déficit de hierro.

2.4.3 Hemoglobina (Hb): compartimento funcional

Alrededor del 65-70% del hierro se encuentra en la Hb, su principal función es transportar el oxígeno por la sangre. La Hb es una proteína globular constituida por 4 cadenas polipéptídicas. Cada una de éstas está unida a un grupo prostético llamado hemo. La estructura hemo se basa en un anillo tetrapirrólico que en su centro contiene un átomo de hierro; esta conformación es la que le da un color rojo a los eritrocitos (Olivares y cols., 2010).

El hierro es un componente esencial de la Hb, por lo que cambios en el estado del hierro en el organismo afectará a los niveles de Hb. Así por ejemplo, una concentración baja de Hb produce hipocromía, la cual es una característica relacionada con la anemia por déficit de hierro.

El uso de la Hb como un indicador del estado del hierro posee algunas limitaciones debido a que existen determinadas condiciones que afectan sus niveles, como en el caso de la deshidratación, procesos inflamatorios crónicos, policitemia, hábito de fumar, infección crónica, hemorragias, deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, malnutrición proteico-energética, embarazo y hemoglobinopatías.

A pesar de las anteriores limitaciones, la Hb es el mejor indicador para diagnosticar la anemia a nivel poblacional. Valorar las concentraciones de Hb es relativamente sencillo y no demasiado caro (WHO, 2008).

2.4.3.1 Evolución de la Hb durante la gestación

La hemodilución induce a fluctuaciones fisiológicas de los niveles de Hb durante el embarazo (Milman, 2008, Centers for Disease Control and Prevention, 1998). En las mujeres suplementadas con hierro, los valores empiezan a aumentar a partir del segundo trimestre a causa de la combinación entre el incremento de la masa eritrocitaria y la disminución de la hemodilución (Figura 5) (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

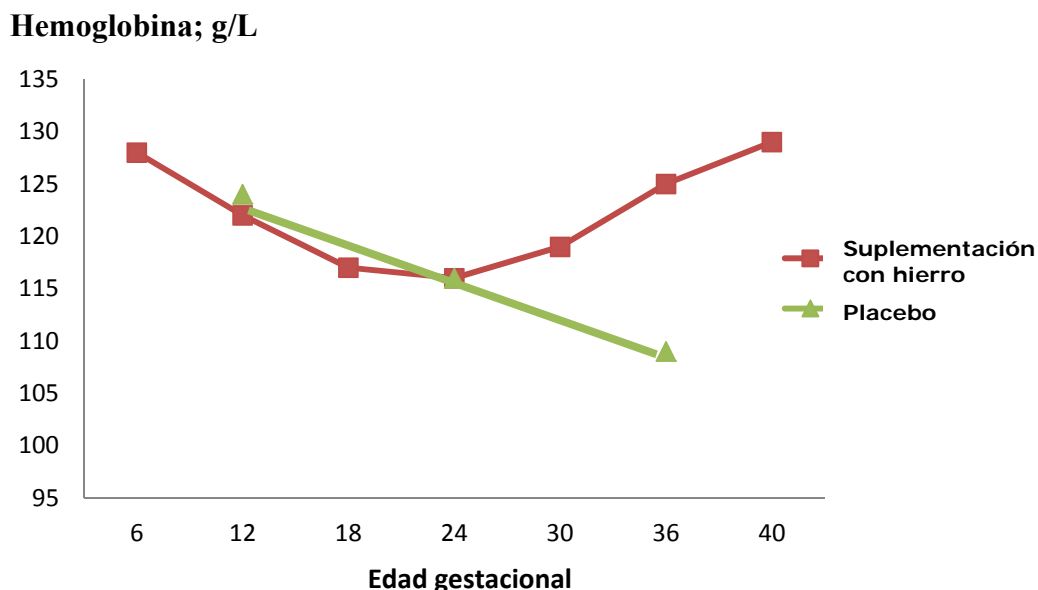


Figura 5. Evolución de la Hb durante la gestación de mujeres embarazadas suplementadas con hierro, datos extraídos de los Centers for Disease Control and Prevention (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

En las gestantes no suplementadas con hierro, los valores de Hb continúan cayendo hasta la semana 32 de gestación, debido probablemente a la falta de hierro para llevar a cabo la eritropoyesis y se mantiene más o menos estable aparte de un ligero incremento en el momento del parto, probablemente causado por una disminución de la hemodilución (Milman, 2008).

2.4.3.2 Puntos de corte de la Hb

La Hb se ha utilizado de forma frecuente como marcador del déficit de hierro, sin embargo, no es un indicador temprano de la carencia, ni es específico del estado en hierro ya que puede alterarse por otras causas (Simpson y cols., 2011). El criterio utilizado por la Organización Mundial de la Salud para definir la anemia, no tiene en cuenta la hemodilución que se produce a lo largo del embarazo, por lo que sugiere el mismo punto de corte para toda la gestación ($Hb < 110$ g/L) (World Health Organization, 2001). Sin embargo, otros autores sugieren utilizar puntos de cortes adaptados al trimestre de gestación (Centers for Disease Control and Prevention, 1998, Milman y cols., 2007). Los *Centers for Disease Control and Prevention* basándose en los datos agregados de 4 estudios Europeos de mujeres embarazadas suplementadas con hierro (Svanberg y cols., 1975, Sjostedt y cols., 1977, Puolakka y cols., 1980, Taylor y cols., 1982), estableció el rango de normalidad de los valores de Hb específicos para cada trimestre, así como los puntos de corte para la anemia considerando los valores de Hb inferiores a los del 5º percentil. Así pues, se definió anemia cuando los valores de Hb fueron menores de 110 g/L en el primer y tercer trimestre y en el parto y cuando fueron menores de 105 g/L en el segundo trimestre (Centers for Disease Control and Prevention, 1998). Posteriormente, Milman y colaboradores (2007) realizaron los mismos cálculos en una muestra de mujeres danesas también suplementadas con hierro y llegó a los mismos puntos de corte (Milman y cols. 2007).

Estos puntos de corte no se alejan demasiado del utilizado por la Organización Mundial de la Salud.

La Hb, sin embargo, también se ha utilizado como indicador de riesgo hemoconcentración durante el embarazo. En un reciente meta-análisis realizado por la Cochrane se definió como los valores de Hb superiores a 130 g/L en segundo, tercer trimestre y en el momento del parto (Peña-Rosas y Viteri, 2009).

2.5 SITUACIÓN DEL ESTADO EN HIERRO DE LAS EMBARAZADAS DE PAISES DESARROLLADOS.

2.5.1 Reservas exhaustas

Un importante porcentaje de mujeres europeas en edad fértil, que oscila entre el 11% y el 36% según el país, presenta reservas exhaustas de hierro definidas por $FS < 12 \mu\text{g/L}$ (Hallberg, 1995). En consecuencia, un elevado porcentaje de mujeres iniciará la gestación con reservas exhaustas.

Tal como se explica en el apartado 2.1, los requerimientos de hierro son desiguales durante el embarazo. La cantidad promedio de hierro absorbido requerido diariamente es de 0,8 mg en el primer trimestre (incluso menor que en la mujer no gestante), concentrándose la mayor parte de los requerimientos en los dos últimos trimestres, 4,4 mg en el segundo trimestre y 6,3 mg en el tercer trimestre en mujeres que comienzan su embarazo con depósitos ausentes o mínimos (FAO/WHO, 1988). Por otra parte, la absorción de hierro dietario es baja en el primer trimestre, para luego aumentar progresivamente a medida que declina la nutrición de hierro, llegando a triplicarse alrededor de la semana 36 de gestación (Hallberg, 1992).

Dada la dificultad de cubrir estas necesidades aumentadas, el porcentaje de embarazos con reservas exhaustas también se incrementa a medida que avanza la gestación (Mei y cols., 2011, Milman y cols., 2005, Walsh y cols., 2011) y disminuye ligeramente en el momento del parto por la desaparición de la hemodilución.

En la tabla 2 se pueden apreciar las frecuencias de reservas de hierro exhaustas de estudios recientes realizados en países desarrollados.

Tabla 2. Frecuencia de reservas de hierro exhaustas en las mujeres embarazadas de países desarrollados en función del trimestre de gestación.

Referencia	País	Mujeres (n)	Dosis de hierro (mg/día)	Reservas exhaustas (SF < 12µg/L)	
				Período	Frecuencia (%)
Cogswell y cols., 2003	Estados Unidos	110	30	3T	34,9
		86	Placebo		58,0
Mei y cols., 2011	Estados Unidos	1171	No especificado	1T	7,3
				2T	23,9
				3T	39,2
Makrides y cols., 2003	Australia	216	20	Parto	34,9
		214	Placebo		58,0
Milman y cols., 1994	Dinamarca	63	66	Parto	3,2
		57	Placebo		19,3
Milman y cols., 2005	Dinamarca	105	20	Semana 18	6,1
				Semana 32	50,0
				Semana 39	28,8
				Semana 18	9,0
				Semana 32	26,0
				Semana 39	11,1
				Semana 18	6,9
				Semana 32	16,9
				Semana 39	10,0
				Semana 18	10,8
Zhou y cols., 2009	Australia	59	20	3T	64,0
		61	40		65,0
		60	80		42,0
Walsh y cols., 2011	Irlanda	495	No especificado	1T	15,4
				2T	37,0
				3T	50,0

2.5.2 Anemia y anemia ferropénica

El hierro es un componente imprescindible para la producción de Hb, en consecuencia, si la suministración de hierro a la médula ósea es inadecuada, la producción de Hb fracasa y el número de células sanguíneas disminuye. Esto conduce a la aparición de anemia ferropénica. Una característica de esta situación es que se puede corregir mediante tratamiento con hierro, tanto de forma oral como intravenosa (Milman, 2011c).

En el marco de la anemia, la producida por déficit de hierro es la más importante, siendo la causa de aproximadamente el 75-80% de las anemias (Milman, 2011c; World Health Organization, 2007). Por ello, a menudo se ha utilizado el concepto de anemia como aproximación de los casos de anemia ferropénica (Morón y Viteri, 2009).

La Organización Mundial de la Salud, realizó una revisión sistemática de los datos de anemia recogidos y publicados durante el período 1993-2005 con el objetivo de realizar estimaciones a nivel global y regional (World Health Organization, 2008). En este documento se estimó que la prevalencia de anemia, sin especificar si la causa era por déficit de hierro, de las mujeres embarazadas de Europa fue del 25,1% y concretamente en España, fue del 17,6% (World Health Organization, 2008). Sin embargo, la propia OMS indica que los datos aportados incluyen valores de diferentes momentos de la gestación, sugiriendo la falta de precisión de las prevalencias estimadas en su informe.

A pesar de la gran importancia que la anemia tiene para la salud pública, aún hay muchos países sin datos nacionales sobre la prevalencia de este déficit (World Health Organization, 2008). Más escasos son los datos de anemia ferropénica en embarazadas en función de la semana de gestación. En la tabla 3 se pueden apreciar las frecuencias de anemia ferropénica de estudios recientes realizados en países desarrollados.

Tabla 3. Frecuencias de anemia ferropénica en países desarrollados.

Referencia	País	Mujeres (n)	Dosis de hierro (mg/día)	Anemia Ferropénica*	
				Período	Frecuencia (%)
Cogswell y cols., 2003	Estados Unidos de America	110	30	3T	12,7
		86	Placebo	3T	20,9
Makrides y cols., 2003	Australia	198	20	Parto	3,0
		185	Placebo	Parto	10,8
Milman y cols., 1994	Dinamarca	63	66	Parto	0,0
		57	Placebo	Parto	17,5
Milman y cols., 2005	Dinamarca	105	20	Semana 18	0,0
				Semana 32	1,3
		108	40	Semana 18	10,0
				Semana 39	1,9
		106	60	Semana 18	1,3
				Semana 32	4,5
		108	80	Semana 18	0,0
				Semana 39	0,0
		108	80	Semana 18	0,0
				Semana 39	0,0
Scholl, 2005	Estados Unidos de America		No especificado	1T	1,8
				2T	8,2
				3T	37,4
Scholl, 2011	Estados Unidos de America	997	No especificado	1T	0,9
				2T	3,0
				3T	17,0
Zhou y cols., 2009	Australia	59	20		30,0
		61	40	3T	22,0
		60	80		11,0
Walsh y cols., 2011	Irlanda	495	No especificado	1T	<2,0
				2T	12,0
				3T	20,0

* Anemia ferropénica: $SF < 12 \mu\text{g/L}$ y $Hb < 105 \text{ g/L}$ en el 2º trimestre o $Hb < 110 \text{ g/L}$ en el 1r, 3r trimestre y en el parto.

2.5.3 RIESGO DE HEMOCONCENTRACIÓN

La hemoconcentración se define como el aumento en el número de células sanguíneas, por una disminución del volumen de plasma o por un aumento de la producción de las mismas.

Un método para determinar la hemoconcentración sería valorar el agua del volumen plasmático (Stosur y cols., 2011), sin embargo esto no es muy usual en la práctica clínica por lo que se estima la hemoconcentración a partir de valores elevados de Hb.

Una reciente revisión Cochrane definió como riesgo de hemoconcentración a los valores de Hb superiores a 130 g/L tanto en el segundo-tercer trimestre como en el momento del parto (Peña-Rosas y Viteri, 2009). Sin embargo, otros autores sugieren que el punto de corte para el riesgo de hemoconcentración en el momento del parto debería ser ligeramente más elevado (Scanlon y cols., 2000, Aranda y cols., 2011) puesto que la hemodilución ya ha casi desaparecido.

No existen demasiados datos sobre las frecuencias de riesgo de hemoconcentración durante el embarazo. La reciente meta-análisis Cochrane recoge los datos de varios estudios realizados en países desarrollados, incluidos en la tabla 4, observando que las frecuencias de riesgo de hemoconcentración oscilan entre un 8.7% en Finlandia a un 42% en Noruega (Peña-Rosas y Viteri, 2009).

Aunque se ha sugerido que la suplementación con hierro no puede aumentar los niveles de Hb por encima de lo que es óptimo y que en consecuencia no debería ser contemplado como una de las causas de los valores elevados de Hb (Scanlon y cols., 2000), en la mayoría de los estudios se observa que a mayor dosis de hierro mayor riesgo de hemoconcentración (Peña-Rosas y Viteri, 2009, Zhou y cols., 2009).

Introducción

Tabla 4. Frecuencias de riesgo de hemoconcentración en mujeres embarazadas de países desarrollados.

Referencia	País	Mujeres (n)	Dosis de hierro (mg/día)	Riesgo de hemoconcentración *	
				Periodo	Frecuencia (%)
Cogswell y cols., 2003	Estados Unidos de America	110	30	3T parto	20,9 0,0
		86	Placebo	3T parto	20,9 19,4
Eskeland y cols., 1997	Noruega	24	27	2-3T Parto	50,0 33,3
		23	Placebo	2-3T	34,8
				Parto	0,0
Hemminki y Rimpelä, 1991	Finlandia	1336	>100	2-3T	11,0 11,9
		1358	Placebo	2-3T	6,5
				Parto	3,8
Makrides y cols., 2003	Australia	200	20	3T	40,2
				Parto	41,0
		193	Placebo	3T	15,6
				Parto	28,2
Zhou y cols., 2009	Australia	56	20		4,0
		58	40	3T	7,0
		54	80		15,0

*Hb>130 g/L en cualquier momento de la gestación.

2.6 CONSECUENCIAS DE UN ESTADO EN HIERRO DEFICITARIO DURANTE EL EMBARAZO

Cuando el aporte de hierro es insuficiente para cubrir los requerimientos se va produciendo la deficiencia en hierro con progresivos niveles de severidad. Primero se agotan las reservas de hierro (deficiencia latente) reflejándose en la disminución de la FS. Si el aporte insuficiente continúa, se compromete el aporte de hierro tisular (eritropoyesis deficiente en hierro) que se caracteriza precozmente por un aumento de los receptores de transferrina séricos y más tarde por una disminución de la ST y aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria. Finalmente, al persistir el balance negativo, se llega a la etapa más severa caracterizada por una anemia microcítica hipocroma (Olivares y cols., 2003).

Las manifestaciones de la carencia de hierro derivan de las propias de la anemia y de otras no hematológicas causadas por una malfunción de las enzimas dependientes del hierro. Se han descrito graves implicaciones tanto para la futura madre, como para el feto y el recién nacido. Las mujeres pueden tener síntomas generales de la anemia que incluyen fatiga, debilidad, dolor de cabeza, palpitaciones, capacidad reducida para trabajar, sensación de poca salud y además, síntomas típicos del déficit de hierro como habilidades cognitivas reducidas, inestabilidad emocional, depresión y piernas cansadas (Milman, 2011c).

En relación con los efectos sobre el recién nacido, numerosos estudios han encontrado una asociación clara entre los niveles de Hb y el parto prematuro (<37 semanas de gestación), el bajo peso de nacimiento (<2.500 g) y la morbi-mortalidad perinatal (Zhang y cols., 2009; Wahed y cols., 2010; Scanlon y cols., 2000; Scholl, 2005).

Hay evidencias que la asociación entre Hb baja y parto prematuro se da sólo en los dos primeros trimestres de gestación (Zhou y cols., 1998; Scanlon y cols., 2000). Por otra parte existe una relación entre la severidad de la anemia y el curso del embarazo. Zhou y colaboradores (Zhou y cols., 1998), demostraron en 829 embarazadas, una asociación entre la severidad de la anemia en el primer trimestre y el riesgo de bajo peso de nacimiento y de parto prematuro. El riesgo

Introducción

de parto prematuro aumentó 1,6 veces con una Hb entre 10 y 10,9 g/dl, 2,6 veces con una Hb entre 9 y 9,9 g/dl y 3,7 veces con una Hb entre 6 y 8,9 g/dl.

Aunque la deficiencia de hierro es la principal causa de la anemia en el embarazo, también puede deberse a otras condiciones tales como otras deficiencias nutricionales (folato, vitamina A y B12) o infecciones crónicas (World Health Organization, 2008). Los efectos perjudiciales de la anemia pueden deberse a la hipoxia resultante del déficit de hierro. Además, Scholl y colaboradores (1992), en un estudio prospectivo de cohortes realizado en 826 mujeres embarazadas, comparó el riesgo de partos prematuros y de bajo peso al nacer entre mujeres embarazadas con anemia ferropénica y gestantes con anemia por otras causas. Los resultados mostraron que la anemia ferropénica estaba asociada a un riesgo relativo 2,7 veces mayor de parto prematuro y de 3,1 veces mayor de bajo peso al nacimiento (Scholl y cols., 1992).

El mecanismo por el que el déficit de hierro puede incrementar el riesgo de partos prematuros y de bajo peso al nacer no está bien establecido. Allen sugirió 3 posibles vías por las que la anemia ferropénica podría aumentar estos riesgos: hipoxia, estrés oxidativo e infección (Allen, 2001).

La primera de las hipótesis es que el déficit de hierro, especialmente durante el embarazo cuando la demanda de oxígeno es especialmente elevada a causa del metabolismo incrementado tanto de la madre como del feto, puede conducir a una oxigenación insuficiente de los tejidos fetales. Esta hipoxia podría incrementar la concentración de norepinefrina, la cual es un fuerte estimulante para la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez está involucrada en la regulación del proceso del parto. Niveles elevados de CRH se podría relacionar con una disminución de la duración de la gestación y en consecuencia un mayor riesgo de partos prematuros y de bajo peso al nacer (Allen, 2001).

Por otra parte, el déficit de hierro incrementa el estrés oxidativo al afectar las enzimas que combaten la oxidación celular. El hierro es un cofactor de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa encargadas de inhibir los radicales

libres productores de la oxidación. Por lo que el déficit de hierro aminoraría esta función (Allen, 2001).

La tercera hipótesis hace referencia al sistema inmunológico reducido y al mayor riesgo de infecciones entre las mujeres con déficit de hierro, con la producción incrementada de citoquinas inflamatorias, secreción de CRH y producción de prostaglandinas (Allen, 2001).

2.7 CONSECUENCIAS DE LA HEMOCONCENTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Los valores de Hb entre 130 y 150 g/L tienen riesgo de hemoconcentración (Peña-Rosas y Viteri, 2009) y se ha sugerido que pueden inducir al estrés oxidativo y estar relacionados con la preeclampsia de la madre (Ziaiei y cols., 2007). De hecho, el hierro pertenece a los elementos de transición, ya que tiene la capacidad de aceptar y donar electrones fácilmente, intercambiándose entre las formas férricas y las ferrosas. Estos estados redox le permiten ser cofactores de enzimas, pero también le proporcionan características tóxicas cuando se encuentra en exceso. El hierro libre puede generar radicales libres a través de la reacción de Fenton, los cuales dañan componentes biológicos esenciales, como lípidos, proteínas y DNA (Olivares y cols., 2010).

Las concentraciones elevadas de Hb pueden indicar una expansión del volumen plasmático insuficiente, aumentando de esta manera el riesgo de restricción en el crecimiento fetal y de preeclampsia (Yip, 2000).

La hemoconcentración además se ha asociado a mayor riesgo de efectos adversos en el parto como partos prematuros o bajo peso al nacer (Von Tempelhoff y cols., 2008; Scholl, 2005; Yip, 2000).

El mecanismo por el que la hemoconcentración puede ser perjudicial no está bien descrito, pero el incremento de la viscosidad de la sangre podría afectar al flujo sanguíneo útero-placentario, hacer disminuir la perfusión tisular, placentaria y fetal e incrementar el riesgo de infarto placentario.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1 HIPÓTESIS

A pesar de que los organismos internacionales recomiendan una suplementación sistemática con dosis bajas de hierro de forma temprana, la pauta de suplementación preventiva aún no está clara; nosotros creemos que la prevención de la carencia depende, además, de los depósitos de hierro iniciales de la madre.

2 OBJETIVOS

Valorar el efecto del estado en hierro inicial y de las diferentes pautas de suplementación con hierro de la embarazada sobre la evolución de los parámetros bioquímicos del hierro en el embarazo y sobre la salud del recién nacido.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las frecuencias de los estados carenciales de hierro y del riesgo de hemoconcentración durante la gestación y el parto en embarazadas sanas.

1.1 Comparar el estado en hierro final en función de las reservas iniciales de la madre.

1.2 Comparar estas frecuencias en función de la suplementación con hierro.

2. Valorar el efecto de las reservas de hierro iniciales en gestantes no anémicas que toman una suplementación con hierro moderada sobre el peso del recién nacido.

Hipòtesis y Objetivos

3. Estudiar la eficacia de diferentes pautas de suplementación con hierro en la prevención de los estados carenciales y de exceso de hierro al final del embarazo, así como sus consecuencias sobre la salud del recién nacido.

3.1 Analizar el efecto de la suplementación con hierro temprana y tardía a dosis moderadas.

3.2 Analizar el efecto de la pauta de suplementación con hierro recomendada por las autoridades sanitarias españolas (30 mg/día, durante al menos 6 meses), para mujeres no anémicas al inicio de la gestación.

3.3 Evaluar el efecto de diferentes dosis de suplementación con hierro durante la gestación (no suplementación, baja, moderada y alta) sobre el estado en hierro de la madre y sus consecuencias sobre la salud del recién nacido.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



HYPOTHESIS AND AIMS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

HYPOTHESIS AND AIMS

1 HYPOTHESIS

Although international organizations recommend a regular low iron supplement dosage early in pregnancy, the pattern for preventive iron supplementation has not been well defined yet. In our opinion, the prevention of iron deficiency should depend on the mother's body initial iron stores as well.

2 AIMS

To assess the effect that the initial iron levels and the different pregnancy iron supplementation patterns have on the evolution of the iron biochemical parameters during pregnancy and on the newborn's health.

SPECIFIC AIMS

1. To describe the frequencies of iron deficiency states and the risk of hemoconcentration during pregnancy and partum in healthy pregnant women.

1.1 To compare the final iron status in relation to the mother's initial iron stores.

1.2 To compare these rates in relation to the iron supplementation.

2. To assess the effect of initial iron stores in non-anemic pregnant women who take a moderate iron supplementation have on the newborn's weight.

3. To study the effectiveness of different iron supplement dosages on the prevention of the iron deficiency states and iron excess in late pregnancy, as well as its effects on the newborn's health.

3.1 To analyze the effect of early and late iron supplementation in moderate doses.

Hypothesis and aims

3.2 To analyze the effect of the iron supplementation pattern recommended by Spanish health authorities (30 mg/day for at least 6 months) on non-anemic women from early pregnancy.

3.3 To evaluate the effect of different iron supplement dosages during pregnancy (no supplementation, low, moderate and high) on the future mother's iron status and its consequences on the newborn's health.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo realizado en 300 embarazadas residentes en la comarca del Baix Camp (Tarragona), reclutadas a lo largo de 4 años desde alrededor de la semana 10 de gestación y seguidas hasta el parto.

El estudio fue realizado por la Unidad de Salud Pública y Nutrición Comunitaria de la Universitat Rovira i Virgili en colaboración con el servicio de obstetricia y ginecología del Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital. Todas las madres participantes fueron debidamente informadas y firmaron el correspondiente consentimiento informado, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron: estar embarazada de no más de diez semanas de gestación y ser de raza caucásica; y los criterios de exclusión fueron: presentar un embarazo múltiple, ser menor de edad, tener alguna enfermedad crónica que pudiese afectar el estado nutricional materno o fetal, tener un aborto, dar a luz en un hospital diferente al Hospital Universitari Sant Joan de Reus, o bien que ninguno de los progenitores comprendiese el castellano para poder rellenar los cuestionarios.

En la Figura 6 se muestra esquemáticamente el diseño del estudio. Durante el embarazo se realizaron 4 visitas al obstetra, 4 extracciones sanguíneas (una para cada trimestre de gestación y otra en el momento del parto) y 2 encuestas de hábitos y estilos de vida en los que se preguntaba entre otras cosas por el consumo de tóxicos anterior y durante la gestación y por la adherencia a la suplementación con hierro prescrita por el ginecólogo. Estas encuestas se hicieron en formato entrevista en un despacho del hospital por un miembro del equipo investigador y en ausencia del ginecólogo, favoreciendo de esta manera la sinceridad de la información recogida en ellas.

Material y métodos

En la primera visita, realizada alrededor de la semana 10 de gestación, se recogieron los datos de contacto de la familia, así como de la historia clínica y obstétrica y se hizo la petición de la primera extracción sanguínea para determinar el estado en hierro, que corresponde a la extracción del 1r trimestre.

En la segunda visita, realizada entre la semana 13 y 15 de gestación, el obstetra prescribió a todas las mujeres una suplementación de 40 mg/día de hierro elemental.

En las siguientes visitas obstétricas, planificadas sobre las semanas 24 y 34, se pidieron nuevas extracciones sanguíneas, que corresponden al 2º y 3r trimestre respectivamente. Paralelamente a éstas, se comprobó la adherencia a la suplementación prescrita mediante las encuestas de estilos y hábitos de vida.

En el momento del parto se realizó otra extracción sanguínea y se recogió la edad gestacional y datos neonatales (sexo y peso del recién nacido y puntuación en el test APGAR).

VARIABLES ESTUDIADAS:

En este apartado se enumeran todas las variables utilizadas en el presente trabajo.

Variables maternas:

Sociodemográficas: Edad y nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico de la familia se valoró mediante el índice de Hollingshead (Hollingshead, 2011). Este índice permitió estimar el estatus social de los individuos mediante la categorización de sus ocupaciones en nueve categorías (de trabajo no cualificado a trabajo altamente cualificado) y su nivel de educación en siete (de educación primaria no finalizada a educación superior completa). La puntuación del estatus social se obtuvo multiplicando el valor de la escala de ocupación por cinco y el valor de la escala de educación por tres y luego combinando las dos puntuaciones. A partir del valor máximo posible, se

dividió entre tres para establecer las categorías: bajo, medio y alto nivel socioeconómico. Menos de un 10% de las mujeres del estudio presentaron un nivel socioeconómico bajo por lo que se unieron estos casos con el nivel socioeconómico medio, quedando finalmente 2 categorías: bajo-medio y alto nivel socioeconómico.

Índice de Masa Corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) de las mujeres se calculó en la primera visita como el peso en quilogramos (kg) dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

Adherencia al hábito tabáquico y a la suplementación con hierro

Tanto el hábito tabáquico como la adherencia a la suplementación con hierro se valoraron mediante una entrevista realizada por un profesional ajeno al personal sanitario del hospital a través de un cuestionario semiestructurado diseñado por los investigadores. En este cuestionario se registró el fármaco concreto (dosis, nº de pastillas), la semana de inicio, los meses de seguimiento de la suplementación, y el número de días a la semana que habitualmente tomaban el fármaco. Esta información permitió calcular la pauta de suplementación (momento de inicio y dosis de hierro total y diaria).

Se estableció como inicio de la suplementación con hierro temprana cuando fue antes de la semana 20 de gestación y tardía si fue posterior (Peña-Rosas y Viteri, 2009).

La dosis de hierro se calculó aplicando las siguientes fórmulas:

$\text{Mg de hierro total} = \text{mg de hierro del fármaco} \times \text{días a la semana que tomaba el fármaco} \times \text{n}^\circ \text{ de semanas de suplementación.}$

$\text{Mg de hierro/día} = \text{mg de hierro total} / \text{días de suplementación (desde el inicio de la suplementación hasta el momento del parto).}$

Parámetros bioquímicos del hierro: FS, ST y Hb

La FS se determinó mediante inmunoquimioluminiscencia (Gómez y cols., 2000), y la transferrina sérica (Biokit S.A., Barcelona, España) y el hierro sérico (ITC Diagnostics S.A, Barcelona, España), mediante espectrofotometría por métodos estándar.

Se calculó la ST mediante la siguiente fórmula:

$$ST (\%) = (\text{hierro sérico en } \mu\text{mol/L} \div \text{transferrina sérica en g/L}) \times 3,9$$

(Fairbanks y Klee, 1999).

A partir de las extracciones sanguíneas se determinó la Hb mediante el analizador Coulter GENS (Coulter, Hialeah, FL, USA).

Criterios utilizados de déficit de hierro y riesgo de hemoconcentración

Se definió "reservas de hierro exhaustas" cuando el valor de FS era inferior a 12 μ g/L en cualquier momento del embarazo

Se definió "anemia" cuando los valores de Hb fueron menores de 110 g/L en el primer y tercer trimestre y en el parto y cuando fueron menores de 105 g/L en el segundo trimestre (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

Se consideró como "anemia ferropénica" cuando se cumplieron de forma conjunta los criterios de anemia y de reservas de hierro exhaustas.

Se definió "riesgo de hemoconcentración" cuando los valores de Hb eran superiores a 130 g/L en el segundo y tercer trimestre de gestación y en el parto (Peña-Rosas y Viteri, 2009).

En presencia de inflamación, la FS puede dar falsos negativos en el diagnóstico de déficit de hierro. Por ello, puesto que la ST no aumenta en presencia de inflamación, se eliminaron del análisis a las mujeres con niveles de FS elevados (FS > 62 μ g/L) (Chen y cols., 2006) y niveles de ST bajos (ST < 16%).

Obstétricas: Paridad y durada de la gestación

Se definió como mujer "primípara" a aquella que estaba embarazada de su primer hijo y "multípara" a la que ya había tenido hijos.

Se definió como niños "pretérmino" a aquellos nacidos antes de la semana 37 de gestación.

Variables neonatales:

Peso y sexo del recién nacido y puntuación en el test APGAR.

El peso del recién nacido se midió en el momento del parto con una báscula electrónica SECA (Vogel y Halke GmbH & Co, Hamburg) con una precisión de 10 g. Se definió como "bajo peso al nacer" a los recién nacidos con un peso inferior a 2500 g (World Health Organization, 1993).

Se recogió la puntuación APGAR en el 1r, 5º y 10º minuto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 19.0. Las variables que siguieron una distribución normal se presentan como media e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y como porcentajes e IC 95%. Los valores de FS al no seguir una distribución normal se transformaron logarítmicamente y se presentaron como media geométrica e IC 95%.

La media geométrica se obtuvo mediante el anti-logaritmo de la media aritmética de la variable transformada logarítmicamente. El intervalo de confianza de la media geométrica se calculó mediante la siguiente fórmula:

Material y métodos

$$IC\ 95\% = Media\ geométrica \pm 1,96 * \frac{\text{Anti-logaritmo de la desviación estándar de la variable transformada}}{\sqrt{\text{Tamaño de la muestra}}}$$

Se estandarizaron los valores de Hb en función de la edad gestacional (zHb) para cada mujer, comparando los valores de Hb con los valores de referencia específicos para cada edad gestacional (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

$$zHb = \frac{\text{(Valor de la Hb de la mujer - valor de referencia para la edad gestacional)}}{\text{Desviación estándar de la distribución de referencia de la Hb}}$$

Al no disponer de datos sobre los valores de referencia en el momento del parto, se utilizó el valor de la última semana disponible (semana 40).

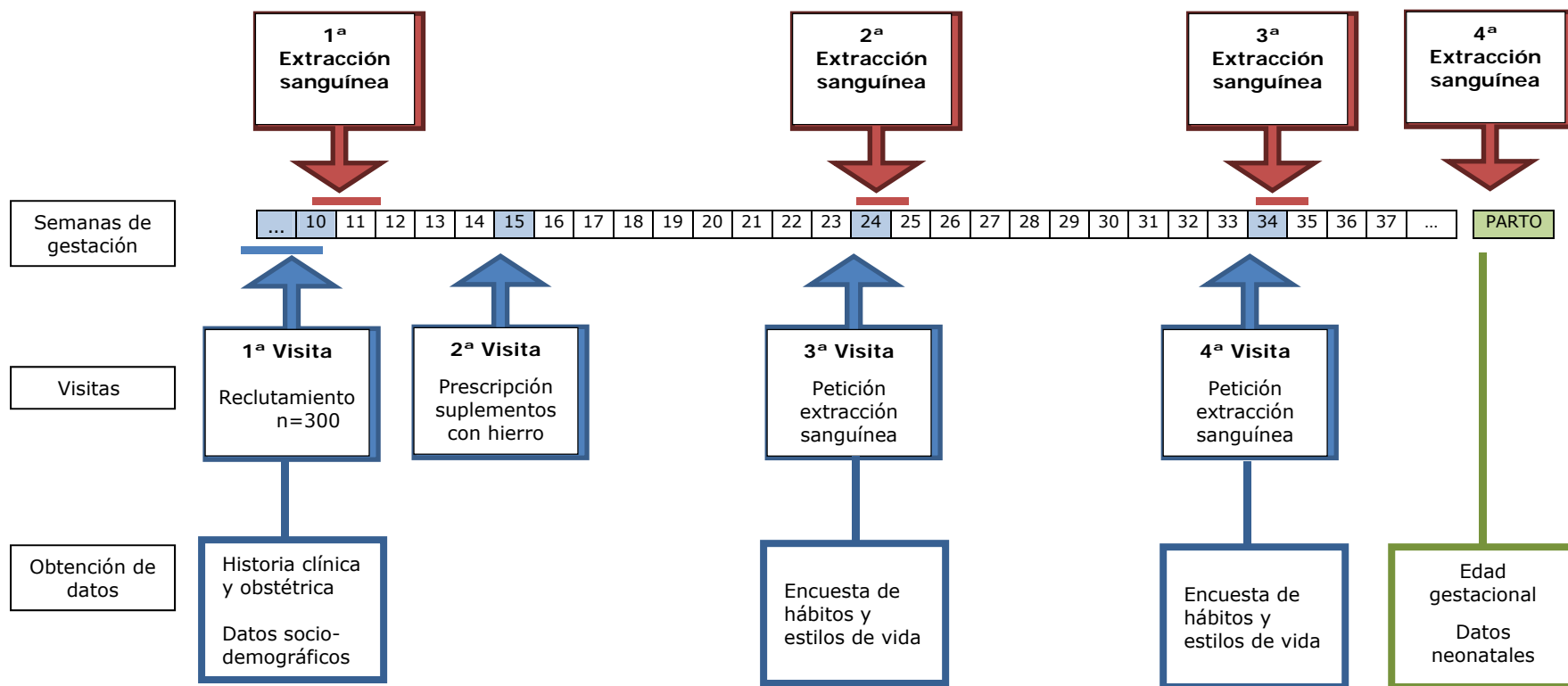
Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante los tests de la t de Student y análisis de la varianza, ajustando por Bonferroni cuando necesario.

Las comparaciones entre variables cualitativas de muestras independientes se realizaron mediante el chi-cuadrado y mediante el test de Mc-Nemar para muestras relacionadas.

Para analizar la relación entre el peso del recién nacido (variable dependiente) y las reservas iniciales de hierro de la madre, no exhaustas o exhaustas (variable independiente), se aplicaron dos modelos de regresión lineal múltiple (RLM). El primer modelo utilizó la FS como principal medida del estado en hierro de la madre y en el segundo se ajustó además por la ST<16% (no, sí) y por la Hb al inicio de la gestación. Se utilizó el método "Introducir o Enter" para las variables de ajuste de los modelos: edad de la madre (años), IMC de la madre en la primera visita (Kg/m²), paridad (primípara, múltipara), edad gestacional (semanas), sexo del recién nacido (niño, niña), hábito tabáquico (no, sí), nivel socioeconómico de la familia (bajo, medio, alto) y cantidad media diaria de suplementación con hierro durante el embarazo (mg/día).

En todos los casos se estableció el nivel de significación en p<0,05.

Figura 6. Diseño del estudio que se presenta en este trabajo.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

RESULTADOS

1. FRECUENCIAS DE LOS ESTADOS CARENCIALES DE HIERRO Y DEL RIESGO DE HEMOCONCENTRACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN Y EL PARTO



Frequency of iron deficiency and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation.

Victoria Arija, Blanca Ribot, Núria Aranda

Sometido a la revista *Public Health Nutrition*
(FI 2010: 2,075; 2Q Public Environmental & Occupational Health)

Arija V, Ribot B, Aranda N. Frequency of iron deficiency and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation. *Public Health Nutr* 2012. Submitted.

Resumen del artículo

El objetivo de este trabajo fue describir las frecuencias de reservas de hierro exhaustas, anemia ferropénica y de riesgo de hemoconcentración en cada trimestre de gestación y en el parto, en mujeres embarazadas de España, donde estas frecuencias están poco descritas. Además el objetivo también fue describir la influencia de la suplementación con hierro y la de las reservas iniciales de hierro (exhaustas o no exhaustas) sobre las anteriores frecuencias.

Los resultados obtenidos nos indican que las frecuencias de los estados carenciales en hierro son elevadas al final de la gestación, especialmente cuando se inicia el embarazo con reservas de hierro exhaustas y/o no se toman suplementos de hierro.

Los resultados obtenidos sobre el riesgo de hemoconcentración nos muestran que es superior en las mujeres que inician la gestación con buenas reservas de hierro y/o se suplementan con hierro.

Parecen necesarios más estudios para poder determinar el consejo nutricional más apropiado para las mujeres embarazadas.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

FREQUENCY OF IRON DEFICIENCY AND RISK OF HAEMOCONCENTRATION DURING PREGNANCY ACCORDING TO INITIAL IRON STORES AND IRON SUPPLEMENTATION.

IRON STATUS DURING PREGNANCY

Victoria Arija, Blanca Ribot, Núria Aranda

ABSTRACT

Objective: To describe the frequency of iron depletion (ID), iron deficiency anaemia (IDA) and risk of haemoconcentration during pregnancy and at delivery and to assess the influence of initial iron stores and iron supplementation.

Design: Longitudinal study

Setting: Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Reus, Spain).

Subjects: 285 pregnant women. Serum ferritin (SF) and Hb were measured in the first, second and third trimesters and at delivery. Women were classified according to: initial iron stores as ID or non-ID ($SF \geq 12 \mu\text{g/L}$) and as 'iron supplemented' or 'non-supplemented'.

Results: 16.2% had initial ID. At delivery, 45.7% had ID, 13.5% IDA and 13.3% risk of haemoconcentration. Initial ID had significantly more frequency of ID and IDA at delivery (70.8% and 25.0%) than the rest. Non-iron supplementation had significantly more frequency of ID at delivery (61.4%) than the rest. The women at higher risk of hemoconcentration are those who begin pregnancy with non-ID and/or those iron supplemented.

Conclusion: The frequency of ID and IDA in healthy, Spanish pregnant women is high in late pregnancy. Beginning pregnancy with non-iron depletion and/or taking moderate iron supplementation decreases the likelihood of iron deficiency at the end of pregnancy, but a group of women in this situation may be at risk of haemoconcentration.

Further research is necessary to determine the most appropriate nutritional advice for pregnant women.

INTRODUCTION

Pregnant women are at special risk of iron deficiency because iron requirements increase during pregnancy and are difficult to cover by diet alone⁽¹⁾. In addition, a significant percentage of between 11 and 36% of European women of childbearing age already have depleted iron stores even before becoming pregnant⁽²⁾. As a result of this negative iron balance, the prevalence of anaemia during pregnancy is around 25.1% in Europe⁽³⁾.

Although the prevalence of anaemia has been extensively evaluated in pregnant women from different countries, WHO reports that data on the prevalence of iron deficiency is scarce despite being considered the primary cause of anaemia⁽³⁾. Furthermore, there is also little data on the frequency of the risk of haemoconcentration, as defined by haemoglobin (Hb) > 130 g/L⁽⁴⁾, which may be produced by an excess in the iron supplementation.

However, both iron deficit and hemoconcentration during pregnancy are associated with adverse effects on the health of the mother and foetus⁽⁴⁻⁶⁾.

Recently, some authors have described the importance of iron stores in early pregnancy, suggesting that although high iron stores might prevent iron deficiency at the end of gestation⁽⁷⁻⁸⁾, they might increase the risk of haemoconcentration if pregnant women take iron supplements⁽⁹⁾. Furthermore, women supplemented with iron during pregnancy might present iron deficiency less often than women who are not.

Therefore, we aimed to assess the frequency of iron depletion, iron deficiency anaemia and risk of haemoconcentration in pregnant women in an industrialized country during each trimester of pregnancy and at delivery, and to describe the frequency in relation to initial iron stores of the mother and to iron supplementation.

MATERIAL AND METHODS

A longitudinal study carried out with pregnant women through to delivery. Pregnant women were recruited at the Unit of Obstetrics and Gynaecology at the reference clinical centre of *Hospital Universitari Sant Joan de Reus* (Catalonia, Spain) during their first prenatal care appointment (gestational week 10). The volunteers admitted to the study signed an informed consent, according to the Declaration of Helsinki. The hospital ethics committee approved the study.

Inclusion criteria were as follows: Caucasian, over 18 years of age, recruited between 8-12 weeks of gestation. Exclusion criteria were the presence of any chronic illness or a possible inflammation diagnosed when high serum ferritin levels ($SF > 62 \mu\text{g/L}$)⁽¹⁰⁾ and low transferrin saturation ($TS < 16\%$) occurred simultaneously, taking a higher iron supplement dose than recommended by the obstetrician ($> 80 \text{ mg/d}$) and having a multiple pregnancy (twins or triplets).

From a total of 300 pregnant women recruited, 12 were excluded for taking iron supplement doses over 80 mg/day and 3 had a possible inflammation that might have altered their biochemical parameters. The final study sample was $n=285$ women. Data was collected over 4 visits and at delivery.

At the first appointment with Obstetrics, around the 10th week of gestation, socio-economic status and the body mass index (BMI) were recorded, data was collected from the medical history and venous blood was extracted for further laboratory analyses. During the 2nd prenatal appointment, around weeks 13-15 of gestation, the obstetrician recommended an iron supplement of between 40 and 80 mg/d to all the women and recorded whether they had taken any previously. At subsequent appointments, during the 24th and 34th weeks of gestation and at delivery, further blood samples were taken. At the same time, using a semi-structured questionnaire designed by the researchers, a trained professional (not a member of the regular healthcare staff) recorded the initial and continuing supplementation month by month, as well as the number of days per week that the supplements were usually taken.

Medical record abstraction

The socio-economic level of the family was assessed using the Hollingshead index (Hollingshead, 1975, unpubl. observ.) and the results were grouped into three categories as 'low', 'medium' or 'high'.

Body mass index was calculated as: weight in kg divided by the square of height in metres (kg/m^2). The amount in mg of the total iron supplementation was calculated as: Total iron supplementation (mg) = [supplement iron content x days per week x number of weeks], and the daily iron supplementation in mg was calculated as:

Daily iron supplementation (mg) = [total iron supplementation / number of days between the beginning of the supplementation until delivery].

Resultados

Infant birth weight was measured with an electronic weighbridge SECA (Vogel & Halke GmbH & Co, Hamburg) within an accuracy of 10 g.

Laboratory analyses

From the blood samples, Hb values were immediately measured using a Coulter Gen-S analyzer (Coulter, Hialeah, FL, USA). Plasma was stored at -80°C in the hospital biobank. This allowed all of the samples to be analysed together using the same kit, thereby limiting the potential bias of the values obtained.

SF was determined by turbidimetric immunoassay as described⁽¹¹⁾; serum transferrin and serum iron by spectrophotometry (Biokit S.A., Barcelona, Spain and ITC Diagnostics S.A, Barcelona) using standard clinical chemistry techniques.

TS was calculated as: $TS (\%) = (\text{serum iron in } \mu\text{mol/L} \div \text{serum transferrin in g/L}) \times 3.9^{(12)}$.

Definitions

"Iron depletion" (ID) were defined as $SF < 12 \mu\text{g/L}$, "anaemia" as Hb values lower than 110 g/L in the first or third trimester and at delivery and Hb values lower than 105 g/L in the second trimester⁽¹³⁾. "Iron deficiency anaemia" (IDA) was defined as anaemia and $SF < 12 \mu\text{g/L}$ simultaneously, and the "risk of haemoconcentration" as Hb values higher than 130 g/L in the second or third trimester of gestation and at delivery⁽⁴⁾. "Preterm" was defined as babies born before the 37th week of gestation and "low birth weight" as babies weighing less than 2500 g.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed with SPSS software (version 19.0). All variables were checked for normality of distribution. All variables were normally distributed, except for the SF values, and are presented as percentages or as mean and 95% confidence interval (CI). SF values were log-transformed and are presented as geometric means and 95% CI. A Student's *t*-test was used to compare continuous data and a χ^2 test was used to compare categorical data.

In all cases, the level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Table 1 describes the general, obstetric and socio-economic characteristics of the women who participated in the study, as well as the characteristics of the newborn.

Table 1. General, socio-economic and obstetric characteristics of the participants and their newborns.

	Values	95% CI
MOTHERS		
Age in years	31.1	30.6-31.6
BMI at the first visit, Kg/m ²	23.3	22.8-23.7
Smoker, %	19.9	15.3-24.5
Socio-economic status of the family, %		
Low	9.4	6.0-12.8
Medium	44.8	39.0-50.6
High	45.9	40.1-51.7
Primipara, %	52.6	46.8-58.4
Gestation length, weeks	39.1	39.0-39.3
NEWBORNS		
Gender, % male	50.6	44.8-56.4
IBW, g	3217.7	3168.6-3266.7
IBW adjusted for gender and gestation week, g	3201.1	3173.2-3229.1
Low birth weight, %	5.5	2.9-8.1
Preterm, %	4.8	2.3-7.3

N=285

Values are presented as mean or percentage

Table 2 shows the frequency of iron deficiency states and of risk of haemoconcentration by trimester of gestation in a group of healthy pregnant women. The frequencies of all the iron states measured in the study increased as the pregnancy progressed and decreased at delivery by the reduction of haemodilution, except in the case of haemoconcentration, which continued to increase until delivery.

Resultados

Table 2. Frequency of iron deficiency states and risk of haemoconcentration in pregnant women.

	Values	IC 95 %
Baseline characteristics: mean		
Hb 10th week, g/L	125.7	124.8-126.7
SF 10th week, µg/L [§]	27.9	27.6-28.1
Iron depletion; %		
1st trimester	16.2 ^a	11.9-20.5
2nd trimester	52.3 ^b	46.5-58.1
3rd trimester	66.1 ^c	60.6-71.6
Delivery	45.7 ^d	39.9-51.5
Anaemia, %		
1st trimester (Hb<110 g/L)	3.2 ^a	1.2-5.2
2nd trimester (Hb<105 g/L)	12.9 ^b	9.0-16.8
3rd trimester (Hb<110 g/L)	27.5 ^c	22.3-32.7
Delivery (Hb<110 g/L)	18.8 ^d	14.3-23.3
Iron deficiency anaemia, %		
1st trimester	1.0 ^a	-0.2-2.0
2nd trimester	9.6 ^b	6.2-13.0
3rd trimester	21.5 ^c	16.7-26.3
Delivery	13.5 ^d	9.5-17.5
Hb>130 g/L, %		
2nd trimester	1.9 ^a	0.3-3.5
3rd trimester	4.2 ^b	1.9-6.5
Delivery	13.3 ^c	9.4-17.2

N=285

SF: serum ferritin; Iron depletion: SF <12 µg/L; Iron deficiency anaemia: Anaemia and iron depletion.

[§] Geometric Mean (95% Confidence Interval)

^{a,b,c,d} Non-identical superscript letters indicate significant differences (p<0.05) in percentages.

Table 3 shows the baseline characteristics of the participants according to their initial iron stores and according to whether they took iron supplements or not. It also shows the frequency of ID, IDA and haemoconcentration by trimester of gestation and at delivery.

Regarding the initial iron stores of the pregnant women, it is shown that a greater proportion of women with initially no-ID avoid anaemia and IDA than women with initially ID, although they are more likely to be at risk of haemoconcentration.

Of the women in the study, 78.6% (n=224) took iron supplements during pregnancy. Among the supplemented group of women, 7.3% took the iron supplements 1-3 days per week, 16.1% took them 4-5 days per week and the remaining 77.5% took them 6-7 days per week.

Women who took iron supplements had significantly lower frequency of ID at delivery than women who did not (41.4% vs. 61.4%, p=0.004), but had a significantly higher frequency of haemoconcentration (15.5% vs 4.7%, P = 0.034).

Table 3. Frequency of iron depletion, iron deficiency anaemia and haemoconcentration risk as a function of the initial iron stores and the iron supplementation of the subject.

	Initial Iron Stores					Iron supplementation				
	No-ID n=237		ID n=48		p- value	YES n=224		NO n=61		p- value
	Values	IC 95 %	Values	IC 95 %		Values	IC 95 %	Values	IC 95 %	
General characteristics; mean										
Hb 10th week, g/L	126.5	125.6-127.5	123.5	120.8-126.1	0.016	125.1	124.1-126.1	128.0	125.9-130.0	0.010
SF 10th week, µg/L [§]	36.3	36.1-36.5	7.1	6.7-7.5	<0.001	27.7	27.4-28.0	28.5	28.0-29.1	0.798
Starting week of supplementation, weeks	14.3	13.1-15.5	13.5	10.8-16.1	0.588	18.1	17.2-19.0	0	-	<0.001
Daily iron supplementation, mg	44.2	39.9-48.4	36.7	28.0-45.4	0.158	55.2	51.6-58.8	0	-	<0.001
Total iron supplementation, mg	6321	5691-6951	5543	4190-6896	0.323	8019	7468-8570	0	-	<0.001
Iron depletion, %										
1st trimester	0.0 ^a	-	100.0 ^a	-	<0.001	16.2 ^a	11.4-21.0	16.4 ^a	7.1-25.7	0.961
2nd trimester	46.4 ^b	40.1-52.7	83.3 ^b	72.7-93.9	<0.001	51.9 ^b	45.4-58.4	53.8 ^b	41.3-66.3	0.779
3rd trimester	63.9 ^c	57.8-70.0	81.3 ^{b,c}	70.3-92.3	0.019	63.2 ^c	56.9-69.5	76.9 ^c	66.3-87.5	0.038
Delivery	40.9 ^b	34.6-47.2	70.8 ^c	57.9-83.7	<0.001	41.4 ^d	34.9-47.4	61.4 ^b	49.3-73.7	0.004
Anaemia, %										
1st trimester (Hb<110 g/L)	2.0 ^a	0.2-3.8	6.3 ^a	-0.6-13.2	0.123	3.3 ^a	1.0-5.6	2.9 ^a	-1.3-7.1	0.847
2nd trimester (Hb<105 g/L)	11.7 ^b	7.6-15.8	20.8 ^b	9.3-32.3	0.087	13.4 ^b	8.9-17.9	11.4 ^b	3.4-19.4	0.667
3rd trimester (Hb<110 g/L)	25.8 ^c	20.2-31.4	39.6 ^c	25.8-53.4	0.052	26.8 ^c	21.0-32.6	30.0 ^c	18.5-41.5	0.596
Delivery (Hb<110 g/L)	16.5 ^b	11.8-21.2	31.3 ^{b,c}	18.2-44.4	0.017	16.7 ^b	11.8-21.6	25.7 ^c	14.7-36.7	0.091
Iron deficiency anaemia, %										
1st trimester	0.0 ^a	-	6.3 ^a	-0.6-13.2	0.004	0.8 ^a	-0.4-2.0	1.4 ^a	-1.5-4.3	0.533
2nd trimester	7.9 ^b	4.5-11.3	20.8 ^b	9.3-32.3	0.015	9.9 ^b	6.0-13.8	8.6 ^b	1.6-15.6	0.737
3rd trimester	19.5 ^c	14.5-24.5	35.4 ^c	21.9-48.9	0.022	19.4 ^c	14.2-24.6	28.6 ^c	17.3-39.9	0.101
Delivery	11.9 ^b	7.8-16.0	25.0 ^b	12.8-37.3	0.017	12.8 ^b	8.4-17.2	15.7 ^b	6.6-24.8	0.531
Hb>130 g/L, %										
2nd trimester	1.6 ^a	0.0-3.2	4.2 ^a	-1.5-9.9	0.252	1.7 ^a	0.0-3.4	2.9 ^a	-1.3-7.1	0.621
3rd trimester	4.8 ^b	2.1-7.5	2.1 ^a	-2.0-6.2	0.701	5.0 ^b	2.1-7.9	1.4 ^a	-1.5-4.3	0.311
Delivery	16.1 ^c	11.4-20.8	2.1 ^a	-2.0-6.2	0.010	15.5 ^c	10.8-20.2	5.7 ^b	-0.1-11.5	0.034

SF: serum ferritin, ID: SF <12 µg/L, Iron deficiency anaemia: Anaemia and ID.

Table 4 describes the characteristics of the participants with initially no-ID according to their risk of haemoconcentration at delivery. The pregnant women with this risk (16%) took more iron supplementation than the rest (55.7 mg vs 41.3 mg; p=0.014). Table 4 also summarises the characteristics of the iron supplemented pregnant women according to their risk of haemoconcentration at

Resultados

delivery. The ones with this risk began gestation with higher iron stores than the rest (36.3 µg/L vs 25.9 µg/L; $p=0.009$).

Table 4- Characteristics of the participants according their risk of Hb>130 g/L at delivery, taking into account their initial iron stores and the iron supplementation

	SF \geq 12 µg/L at early gestation					Iron supplemented				
	Hb>130 g/L at delivery n=38		Hb \leq 130 g/L at delivery n=199		p-value	Hb>130 g/L at delivery n=35		Hb \leq 130 g/L at delivery n=189		p-value
	Frequency	95 % CI	Mean	95 % CI		Frequency	95 % CI	Mean	95 % CI	
SF \geq 12 µg/L & Hb>130 g/L at delivery	16.0%	4.3-27.7	-	-	-	15.6%	3.6-27.6	-	-	-
Iron supplemented & Hb>130 g/L at delivery										
Hb 10th week, g/L	Mean	95 % CI	Mean	95 % CI	p-value	Mean	95 % CI	Mean	95 % CI	p-value
SF 10th week, µg/L [§]	130.3	127.7-132.9	125.8	124.8-126.8	0.001	130.3	127.7-132.8	124.2	123.2-125.3	<0.001
Daily iron supplementation, mg	39.5	38.9-40.0	35.5	35.2-35.7	0.287	36.3	35.6-36.9	25.9	25.6-26.2	0.009
Total iron supplementation, mg	55.7	44.9-66.6	41.3	36.7-45.9	0.014	63.1	53.0-73.2	53.7	49.9-57.5	0.063
Total iron supplementation, mg	7576.1	6135.2-9017.1	6097.1	5388.1-6806.1	0.093	8508.2	7208.0-9808.5	8019.8	7398.6-8641.0	0.535

[§] Geometric mean (95% Confidence Interval)

DISCUSSION

This study describes the frequency of ID and IDA in pregnancy, helping to describe these iron deficiencies in Spain, where they have been poorly studied. The frequency is very high in late pregnancy despite healthy pregnant women being from an industrialized country, especially when women start pregnancy with their iron levels already depleted and/or they do not take iron supplements during gestation. The frequency of risk of haemoconcentration is also described, showing that it is greater in pregnant women who have no-ID in early pregnancy and/or with iron supplementation.

All the women in the study were healthy (no obstetric pathology), Caucasian, of similar socio-economic status and smoking habits to the rest of our society and to other industrialised countries⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. The average infant birth weight and the percentage of babies born pre-term or with low birth weight were also similar to those found in other industrialised countries⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Adherence to iron supplementation was evaluated using a semistructured interview, administered by a member of the research team who was not involved in the health-care provision so that the responses of the women in the study might be more honest.

The assessment of the SF, TS and Hb were used to estimate the different stages of iron: iron stores by SF, the circulating level by TS, and the contribution of iron to the bone marrow by Hb.

Hb levels have frequently been used as a proxy for iron deficiency, although they are neither an early indicator of the absence of iron nor specific to iron status, which can be altered by other causes(18). SF is considered to be the best biochemical parameter for monitoring a deficient iron status in pregnancy because it identifies without error the subjects without iron stores and there are no false positives(19). However, a known limitation of SF is that it increases not only with the iron content of the organism but also with acute or chronic inflammation, malignancy or liver disease, even in women with iron deficiency(20). As TS does not increase in the presence of inflammation(20), some authors suggest that TS should also be measured(21-22) in order to detect inconsistent values (high SF and low TS) that could hide a possible inflammation with iron deficiency. Hence, women with low TS but with elevated SF values at any time during their pregnancy were excluded from the statistical analysis (n=3; 1%).

In the results of our study we describe the unfavourable evolution of ID, of IDA and also an increase of the women at risk of haemoconcentration.

Frequency of ID (SF < 12 µg/L)

The percentage of pregnant women who began gestation with ID (16.2%) was similar to that found in non-pregnant women in this country some years ago (20.1%)(23) and to those reported from a review of European countries, which ranged from 11 to 36%(2). There have been quite a lot of studies in industrialised countries on the prevalence of ID in pregnant women, the great majority showing similar results to those observed in our Mediterranean population, both at the beginning and most of them also at the end of gestation(19,24-25). However in some of the American studies and others from Denmark, lower frequencies were observed(7,26-27), related to differences from ours in the study designs, because they selected only non-anaemic pregnant women with much higher SF levels than those in our study (between 30 and 80 µg/L at week 18), and also related to differences in the iron fortification policies among countries.

In Spain there is not a systematic iron fortification of food unlike in the

Resultados

United States of America, where iron fortification contributes approximately in the 20% of total iron intake⁽²⁸⁾. In Denmark, the food fortification with iron is not mandatory, however it was compulsory until 1987, which may have contributed to a dynamic of greater food fortification despite not being compulsory. In Spain, iron intake of women of childbearing age⁽²⁹⁻³⁰⁾ is below the daily recommendations⁽³¹⁾ affecting the levels of iron found in a high percentage of women. Furthermore, in a previous study we observed that the intake does not significantly change from preconception through to the end of pregnancy⁽³²⁾.

However, all studies agree with ours in that there is a progressive increase in the frequency of ID as gestation progresses^(7,25-27).

At delivery, we can appreciate that the iron levels (SF and TS) increase slightly, possibly related to the disappearance of haemodilution in late pregnancy. During normal pregnancy, the increase in plasma volume (50%) exceeds the growth of the red cell mass (35%)⁽¹⁾, resulting in haemodilution. Because the increase in the blood plasma volume is produced from the beginning of pregnancy, and the red cell mass expansion is produced during the second half of pregnancy, it can be deduced that the degree of haemodilution may vary throughout. Haemodilution reaches its peak around week 16 and begins to decrease during the third trimester until delivery⁽³³⁾. Thus, the SF levels at delivery are more real and more explanatory of the women's iron status than at previous moments where there is more haemodilution. This would imply that a frequency of 66.1% of ID that we observed in the third trimester of pregnancy might be overestimated.

Frequency of IDA

The negative evolution in the iron stores during pregnancy also leads to a negative evolution in the levels of Hb.

Frequently, the term "anaemia" has been used as an approximation of IDA⁽³⁴⁾, which would overestimate its frequency. Indeed, this relationship between anaemia and IDA can be seen in our study and agrees with other studies^(7,25). The frequency of IDA increased markedly from 1% to 9.6% and to 21.5% in the three trimesters of pregnancy, respectively, and decreased to 13.5% at birth, possibly related to the decrease in haemodilution.

In a recent review, WHO estimated that during the period 1993-2005 the prevalence of anaemia in pregnant women, without specifying whether it was caused by iron deficiency or not, was around 25.1% in Europe⁽³⁾. However, WHO itself indicates that the data provided includes values measured at different moments of gestation, suggesting that estimates in the report are not very accurate.

In European countries and in Australia, the pregnant women who receive a similar iron supplementation pattern as in our study also have similar frequency of anaemia during pregnancy^(9,35-37).

Regarding anaemia at delivery, in a recent review conducted in developed countries, the prevalence of this deficiency is around 6.6%⁽³⁸⁾, in agreement with other studies^(9,39-40), but considerably lower than in our study (18.8 and 13.5% for anaemia and IDA, respectively). This lower prevalence might be due to a higher dosage of iron supplementation (> 100 mg/day)⁽⁹⁾, to a more strict criteria for defining iron deficiency anaemia⁽³⁹⁾ or to a higher average level of haemoglobin in early pregnancy (>130 mg/day) than in our study⁽⁴⁰⁾.

Frequency of risk of haemoconcentration

In our study, the percentage of women at risk of haemoconcentration increases from the second trimester (1.9%), reaching 4.2% in the third trimester and 13.3% at delivery. The cut-off value used was $Hb > 130$ g / L, which has been associated with adverse effects on the mother and the newborn^(36,41). Although haemodilution has gone at the time of delivery, experts have given an identical cut-off value as during pregnancy. Therefore, the frequency of risk of haemoconcentration at delivery might be overestimated.

A recent Cochrane meta-analysis described the frequency of the risk of haemoconcentration ($Hb > 130$ g/L) during the second or third term of pregnancy in developed countries as ranging from 8.7% in Finland to 42% in Norway⁽⁴⁾. The highest frequencies of haemoconcentration found in some studies included in the meta-analysis might be because they only selected subjects that were not anaemic at the beginning of their pregnancy and with higher values of Hb than in our study. For example, in a study conducted in Iran the mean initial Hb was 140 g/L.

Importance of the initial iron stores and of iron supplementation

In our study, we can compare pregnancy with similar general, obstetric and iron supplementation characteristics, differentiated only by the initial serum ferritin levels. This comparison allows us to support results of previous studies that report women who had no-ID in early pregnancy had a lower frequency of iron deficiency in late pregnancy^(8-9,42). In addition there is also a high percentage of women at risk of haemoconcentración at delivery (16.1%), coinciding with other studies⁽⁹⁾.

In the last few years, moderate to low iron supplementation doses have been prescribed in order to prevent oxidative stress caused by an excess of iron, which high doses can cause.

Regarding the effect of moderate doses (40-80 mg/d) against no supplements during pregnancy we found a lower frequency of ID and IDA at delivery, although there is a high percentage of women at risk of haemoconcentration at the end of gestation (15.5%). Other studies have found similar results⁽⁵⁾.

Despite the observed benefits of initial iron stores and iron supplementation on the prevention of iron deficiency, there is another, contrary, risk to health, which is the risk of haemoconcentration at the end of gestation.

Indeed, 16% of subjects in our study had good iron stores at the beginning of their pregnancy and had haemoconcentration at delivery. We note that this risk might be related to a higher iron supplementation in women with initially no-ID ($p=0.014$). In the same sense, 15.6% of those supplemented with iron presented haemoconcentration at delivery but related to higher iron stores at baseline ($p=0.009$). This has been also associated with an increased risk of adverse effects like preeclampsia, premature birth or low birth weight^(36,41).

The combination of good initial stores with moderate iron supplementation may be excessive in a group of pregnant women who would not benefit from extra iron intake. However, there are no conclusive studies on the best pattern of supplementation during pregnancy.

In conclusion, 45.7% of pregnant women reach delivery with ID, 13.5% with IDA and a 13.3% with a risk of haemoconcentration. Starting pregnancy without

ID and/or taking moderate supplementation decreases the likelihood of iron deficiency at the end of pregnancy, although a group of women in this situation seem at risk of haemoconcentration.

Regarding the iron deficiency frequencies and the risk of hemoconcentration observed, further studies seem necessary to determine the most appropriate nutritional advice to the needs of pregnant women.

REFERENCES

- 1- Bothwell TH (2000). Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 72, 257s-64s.
- 2- Hallberg L (1995). Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutrition Reviews* 53, 314-322.
- 3- World Health Organization (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on anaemia. Geneva: WHO.
- 4- Pena-Rosas JP & Viteri FE (2009) Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004736.
- 5- Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N et al. (2011). Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev* 87, 165-9.
- 6- Scanlon KS, Yip R, Schieve LA et al. (2000) High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 96, 741-8.
- 7- Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C et al. (2006) The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 194, 512-9.
- 8- Milman N, Byg KE, Bergholt T et al. (2006) Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy--should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol.* 85, 567-73.
- 9- Aranda N, Ribot B, Garcia E et al. (2011) Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum Dev* 87, 791-797.

Resultados

- 10- Chen X, Scholl TO & Stein TP (2006) Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* **29**, 1077-82.
- 11- Gomez F, Simo JM, Camps J et al. (2000) Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: Application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* **33**, 191-6.
- 12- Fairbanks VF& Klee GG (1999) Biochemical aspects of haematology. In *Tietz textbook of clinical chemistry* pp.1698-1705 [Burtis CA & Ashwood ER, editors]. Philadelphia: WB Saunders.
- 13- CDC (1998) Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* **47**, 1-29.
- 14- Río I, Castelló A, Jané M et al. (2010) [Reproductive and perinatal health indicators in immigrant and Spanish-born women in Catalonia and Valencia (2005-2006)]. *Gac Sanit* **24**, 123-7.
- 15- Carrillo SM, Pérez Guillén A, Hernández Hernández RA et al.(2010) Anthropometric nutritional evaluation of the pregnant women and its relation with the product of the gestation. *Nutr Hosp* **25**, 832-7.
- 16- Pueyo V, Güerri N, Oros D et al. (2011). Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum Dev* **87**, 331-4.
- 17- Reinold C, Dalenius K, Brindley P et al. (2011) *Pregnancy Nutrition Surveillance 2009 Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
- 18- Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K et al. (2011) Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part II—vitamin D, vitamin A, iron, zinc, iodine, essential fatty acids. *J Matern Fetal Neonatal Med* **24**, 1-24.
- 19- Walsh T, O'Broin SD, Cooley S et al. (2011) Laboratory assessment of iron status in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* **49**,1225-30.
- 20- Zimmermann MB (2008). Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* **99**, S2-9.

- 21- Muñoz M, García-Erce JA & Remacha ÁF (2011). Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* **64**, 287-96.
- 22- Rambod M, Kovesdy CP & Kalantar-Zadeh K (2008) Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**, 1691-701.
- 23- Bermejo B, Olona M, Serra M et al. (1996) [Prevalence of iron deficiency in the female working population in the reproductive age]. *Rev Clin Esp* **196**, 446-50.
- 24- Duffy EM, Bonham MP, Wallace JM et al.(2010) Iron status in pregnant women in the Republic of Seychelles. *Public Health Nutr* **13**, 331-7.
- 25- Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L et al. (2003). Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **78**, 773-81
- 26- Mei Z, Cogswell ME, Looker AC et al. (2011). Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr* **93**, 1312-20.
- 27- Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al. (2005) Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* **84**, 238-247.
- 28- Hurrell RF (1997) Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutr Rev* **55**, 210-22.
- 29- Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB et al. (2009) Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res* **53**.
- 30- Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G et al. (2007) Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr* **10**,1354-67.
- 31- Institute of Medicine (2001) Iron. In *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. pp. 290-393 Washington DC: National Academy Press.
- 32- Arijia V, Cucó G, Vila J et al. (2004) [Food consumption, dietary habits and nutritional status of the population of Reus: follow-up from preconception throughout pregnancy and after birth].[Article in Spanish] *Med Clin (Barc)*. **123**, 5-11.

Resultados

- 33- Roodenburg AJ (1995). Iron supplementation during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **61**, 65-71.
- 34- Morón C & Viteri FE (2009) Update on common indicators of nutritional status: food access, food consumption, and biochemical measures of iron and anemia. *Nutr Rev.* **67**, Suppl 1, S31-5.
- 35- Milman N (2008). Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* **87**, 949-59.
- 36- Scholl TO (2005). Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* **81**, 1218S-1222S.
- 37- Scholl TO (2011). Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev* **69**, Suppl 1, S23-9.
- 38- Yakoob MY & Bhutta ZA (2011). Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. *BMC Public Health* **11**, S21.
- 39- Milman N, Agger AO. & Nielsen OJ (1994) Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **73**, 200-204.
- 40- Makrides M, Crowther CA, Gibson RA et al (2003). Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* **78**, 145-53.
- 41- Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L et al. (2008) Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population-based study. *Clin Appl Thromb Hemost* **14**, 19-28.
- 42- Ribot B, Aranda N, Viteri F et al. (2012). Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron. *Hum Reprod* [in the Press]

2. EFECTO DE LAS RESERVAS DE HIERRO INICIALES SOBRE EL PESO DEL RECIÉN NACIDO



Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron.

Blanca Ribot, Núria Aranda, Fernando Viteri, Carmen Hernández-Martínez, Josefa Canals, Victoria Arija

Human Reproduction (FI 2010: 4,357; 1Q Obstetrics & Gynecology)

Ribot B, Aranda N, Viteri F, Hernández-Martínez C, Canals J, Arija V. Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron. Hum Reprod 2012; 27(5):1260-6.

Resumen del artículo

El objetivo de este artículo fue estudiar el efecto de las reservas iniciales de hierro (exhaustas o no exhaustas) sobre el estado en hierro materno al final de la gestación y sobre el peso del recién nacido, en mujeres inicialmente no anémicas que recibieron una suplementación con hierro moderada desde el primer trimestre de gestación.

Los resultados muestran que las frecuencias de reservas exhaustas y de déficit de hierro fueron superiores a lo largo de todo el embarazo en el grupo de mujeres que empezó la gestación sin reservas de hierro. Las mujeres de este grupo tuvieron bebés que pesaron de media unos 192g menos que las mujeres que iniciaron la gestación con buenas reservas de hierro.

Estos resultados nos permiten concluir que iniciar el embarazo con un buen estado en hierro es beneficioso tanto para el estado en hierro a lo largo de todo el embarazo como para el peso del recién nacido. Además, estos resultados, también permiten reafirmar la importancia de promover la salud para asegurar que las mujeres ya empiecen la gestación con unas reservas de hierro adecuadas.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron

B. Ribot¹, N. Aranda¹, F. Viteri², C. Hernández-Martínez³,
J. Canals³, and V. Arija^{1,4,*}

¹IISPV, Unidad de Nutrición y Salud Pública, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain ²Nutritional Sciences and Toxicology, University of California, Berkeley, and Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI), Oakland, CA, USA ³Research Center for Behavioral Assessment, CRAMC, Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain ⁴Institut d'Investigació en Atenció Primària, Jordi Gol i Gurina, Catalunya, Spain

*Correspondence address. Tel: +34-977-759334; Fax: +34-977-759322; E-mail: victoria.arija@urv.cat

Submitted on June 6, 2011; resubmitted on January 9, 2012; accepted on January 18, 2012

BACKGROUND: Gestational iron-deficiency anaemia has adverse pregnancy outcomes. Antenatal iron supplementation can be beneficial in anaemic women, but the effects in non-anaemic women are controversial. This observational study assessed the relationship of maternal iron stores (depleted or non-depleted) at gestational Weeks 8–12 with birthweight, in non-anaemic pregnant women following the guidelines of the Ministry of Health of Spain.

METHODS: Healthy, non-anaemic pregnant women ($n = 205$) were studied. At the first antenatal visit, a general clinical assessment was conducted, and basal blood taken. Women were classified as having non-depleted or depleted iron stores [serum ferritin (SF) $< 12 \mu\text{g/l}$]. Daily antenatal iron supplements (48 mg on average) were started at 17 (range: 16–18) weeks. Blood haemoglobin, SF and transferrin saturation (TS) were measured in each trimester.

RESULTS: Of the study sample, 20, 54 and 66% had SF $< 12 \mu\text{g/l}$ in the first, second and third trimesters, respectively. The prevalence of iron-depletion (SF $< 12 \mu\text{g/l}$) and iron-deficiency (SF $< 12 \mu\text{g/l}$ and TS $< 16\%$) was greater during the entire pregnancy in women with initial iron depletion versus no depletion (81.6 and 73.7% versus 61.7 and 55.4%, respectively, in the third trimester, $P < 0.05$). Women with initial iron-depletion delivered babies weighing on average 192 g less than that with initial iron stores, after adjusting for confounding variables ($P = 0.028$).

CONCLUSIONS: Beginning pregnancy with non-depleted iron stores is beneficial for the maternal iron status during pregnancy and infant birthweight. These findings reaffirm the importance of health promotion to ensure that women have adequate iron stores prior to, or early in, pregnancy when supplemented with moderate daily iron doses.

Key words: birthweight / iron stores / pregnancy / anaemia / iron supplementation

Introduction

Many women of child-bearing age have depleted iron stores. Throughout Europe and other industrialized countries between 11 and 45% of women of fertile age have been reported to have serum ferritin (SF) concentrations ranging between 10 and 17 $\mu\text{g/l}$ (Hallberg, 1995), indicating minimal or absent iron stores.

Iron requirements are higher during the second and third trimesters of pregnancy owing to growth of the foeto-placental unit and to expansion of the maternal erythrocyte mass. This implies a higher risk of iron deficiency in this group (Bothwell, 2000).

Iron-deficiency anaemia during pregnancy is linked to important adverse health effects for the mother and fetus, such as increased rates of premature birth, low infant birthweight (IBW; Rasmussen,

2001; Ronnenberg *et al.* 2004; Scholl, 2005) and delayed maturation and cognitive and motor capacity of the child (Hercberg *et al.*, 2000; Hernández-Martínez *et al.*, 2011).

Iron requirements during pregnancy are high and are difficult to achieve by diet alone (Bothwell, 2000). The situation is further complicated when the woman starts pregnancy with insufficient iron stores (World Health Organization, 2001). The World Health Organization (WHO) highlights the importance of starting iron supplementation early in pregnancy in order to prevent iron deficiency in mothers, and adverse effects on mother and child (World Health Organization, 2001, 2007). Starting pregnancy with good iron status can pre-empt these adverse effects.

The relationships between anaemia at the start of pregnancy and adverse effects on mother and child have received considerable attention (Scanlon *et al.*, 2000; Ronnenberg *et al.*, 2004). Anaemia with iron depletion early in pregnancy compared with anaemia by other causes has been associated with an increased risk of lower IBW (Scholl *et al.*, 1992). Having identified anaemia with iron depletion as a risk factor for adverse outcomes, we wished to assess whether iron depletion in women without anaemia early in pregnancy also impairs IBW.

Hence, in the present study we investigated IBW in relation to maternal iron stores (depleted or non-depleted, based on SF levels) early in pregnancy in non-anaemic pregnant women receiving antenatal moderate iron supplementation.

Materials and Methods

This is a longitudinal study based on pregnant volunteers recruited over 3 years (2005–2008). All were attending their first visit for antenatal care (at gestational Weeks 8–12) at the Unit of Obstetrics and Gynaecology of the Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Catalunya, Spain. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the Ethics Committee of our Hospital. Written informed consent was obtained from all subjects.

The inclusion criteria were Caucasian, healthy pregnant woman at 8–12 weeks of gestation and >18 years of age. The exclusion criteria were to have had a chronic illness or a possible inflammation (high SF levels, i.e. SF > 62 µg/l; Chen *et al.*, 2006) and low transferrin saturation (TS) levels (TS < 16%), which may affect the mother's nutritional status, and a multiple pregnancy (twins or triplets). For the purposes of the present study, the analysis included only women without anaemia at Weeks 8–12 [haemoglobin (Hb) < 110 g/l], who received a moderate dose iron supplementation (<100 mg/day) from before Week 30 of gestation, who complied with the scheduled clinical visits, who had had blood drawn at each clinical visit and who gave birth at the same hospital where the pregnancy was being monitored.

Out of a total of 300 pregnant women recruited, 205 women (68%) also complied with all the demands of the study. Of the 95 women excluded, 3 had a possible inflammation which could alter the biochemical parameters, 7 were anaemic (see below) at early pregnancy, 52 did not take iron supplements during pregnancy or took higher doses, 6 had a miscarriage and 27 were excluded for having incomplete data on the biochemical parameters.

The design of the study is shown schematically in Fig. 1. In the first visit, around the 10th week of gestation, clinical and obstetric histories of the mother were taken and venous blood was drawn for laboratory analyses, including Hb concentration. At the antenatal visit at the 15th week of gestation, the obstetrician recommended to all the women to consume daily

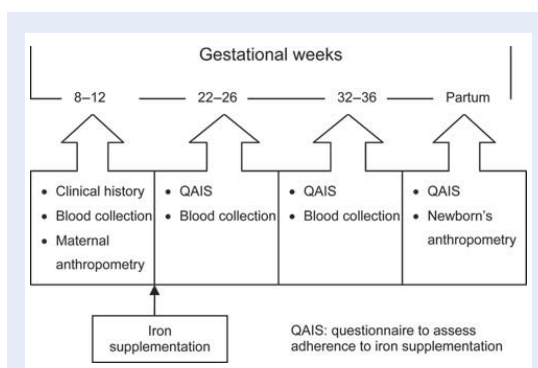


Figure 1 Design of study to assess the relationship between maternal iron stores (depleted or non-depleted) at 8–12 weeks gestation and infant birthweight in non-anaemic women.

antenatal supplements containing 40 mg of elemental iron, following the study protocol and the guidelines of the Ministry of Health of Spain (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006). All women were asked about the consumption of daily antenatal multivitamin/multimineral preparations as well as about any prior iron supplement intake. The iron compounds in the supplements taken varied and included ferric protein succinylate, ferrous sulphate, ferrimanitol and ovoalbumin iron and ferrous glycine sulphate. In the follow-up visits, planned for the 24th and 34th weeks of gestation, further blood samples were taken and adherence to the iron supplementation was recorded by a trained professional who was not part of the health-care provision team, using a semi-structured interview designed for this study by the researchers. From the interviews, the monthly iron and multivitamin–mineral supplementation at the start and at follow-up were recorded, as well as the frequency (number of days per week). From the iron and multivitamin–mineral supplements, the total supplementary iron and the daily average of iron supplementation during pregnancy were calculated as:

$$\begin{aligned} \text{Total iron supplementation (mg)} &= \text{Supplement iron content} \\ &\quad \times \text{days per week} \\ &\quad \times \text{number of weeks.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Daily iron supplementation (mg)} &= \\ &= \frac{\text{Total iron supplementation}}{\text{Number of days between the beginning of the supplementation until delivery}} \end{aligned}$$

The socioeconomic status of the family was assessed by the Hollingshead index (Hollingshead, unpublished working paper, Yale University, 1975). This index enables the subjects' social status to be estimated by assigning their occupations to nine categories (from unskilled labour to highly skilled work) and the level of education to seven categories (from non-completed primary education to completed tertiary education). The status score is calculated by multiplying the occupation scale value by a weighting of 5 and the education scale value by a weighting of 3 and then combining the two scores. In our study three socioeconomic status categories were established: low, medium and high.

We defined non-smokers as the women who had never smoked and who do not work or live in a smoking environment.

Hb concentrations were measured immediately at the clinical visits using a Coulter GENS analyzer (Coulter, Hialeah, FL, USA). Serum and plasma

were stored at -80°C in our Biobank and thawed immediately prior to batched analyses so as to reduce inter-batch variation in analysis.

SF, serum transferrin and serum iron were measured by standard methods in the Clinical Chemistry laboratories of Hospital Universitari de Sant Joan de Reus (Gómez et al., 2000).

The total iron-binding capacity (TIBC) was calculated using the measured serum transferrin value (Fairbanks and Klee, 1999) and, using this additional variable, the TS was calculated as $\text{TS} = (\text{serum iron}/\text{TIBC}) \times 100$ (Fairbanks and Klee, 1999).

We defined TS as 'low' when $<16\%$, 'iron depletion' when $\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$ (World Health Organization, 1993) and 'iron deficiency' when $\text{TS} < 16\%$ and $\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$ simultaneously (World Health Organization, 2001).

The women in the study were classified into two groups according to iron stores, as 'depleted' ($\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$) or 'non-depleted' ($\text{SF} \geq 12 \mu\text{g/l}$) at the start of pregnancy (Week 10 of gestation).

Anaemia was defined as Hb values $<110 \text{ g/l}$ in the first and third trimesters and $<105 \text{ g/l}$ in the second trimester (Centers for Disease Control and Prevention, 1998). Iron-deficiency anaemia was defined as anaemia and iron deficiency at the same time. Haemoconcentration was defined as Hb values $>130 \text{ g/l}$ in the second and third trimesters (Pena-Rosas and Viteri, 2009). At recruitment 7 'anaemic women' (Hb $< 110 \text{ g/l}$) were excluded from the study.

IBW was measured with an electronic weighbridge SECA (Vogel & Halke GmbH & Co, Hamburg) within an accuracy of 10 g. Low birthweight was defined as a weight $<2500 \text{ g}$ and fetal macrosomia as birthweight $>4000 \text{ g}$, according to the WHO criteria (World Health Organization, 1993). Preterm was defined as babies born before the 37th week of gestation.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (version 17.0) program. All variables were checked for normality of distribution. Variables that were normally distributed were presented as mean and 95% confidence interval (CI) and variables following a non-Gaussian distribution were log-transformed in all statistical analyses and presented as geometric means and 95% CI. The Student *t*-test was used to compare means, and the χ^2 test to compare proportions.

To analyse the relationship between birthweight (dependent variable) and the initial iron stores, non-depleted or depleted (independent variable), two multiple linear regression (MLR) models were applied: one model with SF as the main measure of iron status and the other with SF adjusting for $\text{TS} < 16\%$ (no, yes) at the start of pregnancy and Hb (g/l). TS and Hb were included as they measure different aspects of the iron status to the SF, i.e. SF assesses iron stores, TS the circulating iron and Hb the iron contribution to bone marrow. Pearson correlation coefficients were used to determine the relations between these three variables.

The MLR were adjusted using the ENTER method for the variables that were proved to have an effect on birthweight in previous studies: age of the mother (years); BMI (kg/m^2) at the first visit; parity (primipara, multipara); gestational age (weeks); gender of the baby; tobacco habit (no, yes); socioeconomic status of the family (low, medium, high) and average iron supplementation during the pregnancy (mg/day).

Total iron supplementation was not included as a variable because of its high correlation with the daily iron supplementation, and neither was the variable preterm because of its correlation with the gestational age.

In order to detect a difference of 192 g in birthweight between pregnant women who were initially iron depleted (IBW's SD of 402 g) or not iron depleted (IBW's SD of 380 g), and considering a ratio of 0.25 between groups, a 95% CI and a statistical power of 80%, a sample of 169 non-iron depleted and 42 iron-depleted pregnant women was needed.

The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The women excluded from the present analysis owing to lack of blood samples at some trimester of pregnancy ($n = 27$) were no different statistically from the women finally included in the analysis, regarding obstetric characteristics, biochemical parameters and newborn characteristics.

Table I summarizes the main characteristics of the study participants (and their newborns) classified into two groups according to iron stores as depleted ($\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$) or non-depleted ($\text{SF} \geq 12 \mu\text{g/l}$) at the start of pregnancy (Week 10 of gestation). Supplementation was continued until delivery, with an average dose of 48.3 mg/d; 78% of women were taking supplements on a daily basis, 16% on most days; 6% on an average of 2 days/week. The pregnant women took different iron supplements containing distinct iron compounds. A 72.2% ($n = 148$) took ferric protein succinylate, 12.7% ($n = 26$) ferrous sulphate, 12.2% ($n = 25$) ferrous glycine sulphate and the remaining 2.9% ($n = 6$) ferrimanitol and ovalbumin iron. There were no significant differences between the depleted and non-depleted groups. Seventy-eight per cent took folic acid supplements and 6.8% daily multivitamins before the first obstetric visit. Subsequently, only two women continued to take multivitamins until the end of gestation, and they were included in the non-depleted iron stores group. There were no significant differences between the groups with respect to weekly frequency of iron supplements or the quantity.

The IBW average was 3183 g (range: 1230–4690 g). There were 14 low birthweight babies (6.8%) and 5 babies (2.4%) were categorized as infant macrosomia.

Table II summarizes the maternal haematological and biochemical parameters of iron status at different weeks of pregnancy segregated according to iron stores (non-depleted or depleted) at 8–12 weeks of gestation. The SF levels decreased as pregnancy progressed only in the group with initial non-depleted iron stores ($P < 0.05$). The percentage of women with $\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$ at the end of pregnancy increased compared with the percentage of women presenting initially with depleted iron stores. In the group with initial non-depleted iron stores, the mean Hb concentrations decreased as pregnancy progressed (from 126.3 to 115.4 g/l) and, concomitantly, the percentage of women with a diagnosis of iron deficiency anaemia increased from 0 to 17.1% at Week 34.

Haemoconcentration levels increased during pregnancy but only in the group with non-depleted iron stores at 8–12 weeks.

Table III show a significant relation of iron stores (non-depleted versus depleted) with IBW assessed by two MLR models. The first model, which included the initial iron stores as the only parameter for assessing the iron status, showed that the mothers with $\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$ in the first trimester had an IBW of $\sim 148 \text{ g}$ (95% CI: $-296, -0.5$) less than newborns from mothers with initially non-depleted iron stores. This relation increased after additional adjustment for the initial Hb and $\text{TS} < 16\%$ at 8–12 week of gestation, showing that the mothers with depleted iron stores ($\text{SF} < 12 \mu\text{g/l}$) in the first trimester had an IBW of $\sim 192 \text{ g}$ (95% CI: $-363, -21$) less than newborns from mothers with initially non-depleted iron stores. Initial BMI and gestation length contributed positively and significantly to IBW ($+30.0$ and $+139.8 \text{ g}$, respectively), while smoking habit contributed negatively and significantly to IBW (-177.2 g).

Table 1 Characteristics of pregnant women and newborns according to depleted (SF < 12 µg/L) or non-depleted maternal iron stores (SF ≥ 12 µg/L) measured at 8–12-week gestation.

	Non-depleted iron stores (n = 164)	Depleted iron stores (n = 41)	P-value*	Total (n = 205)
Mothers				
Age of the mother (years) ^a	31.2 (30.5–31.8)	31.0 (29.4–32.6)	0.849	31.1 (30.5–31.7)
Socioeconomic status of the family (%) ^b				
Low	7.0 (3.1–10.9)	14.8 (3.9–25.7)	0.687	8.3 (4.5–12.1)
Medium	45.5 (37.9–53.1)	33.3 (18.9–47.7)		43.4 (36.6–50.2)
High	47.6 (40.0–55.2)	51.9 (36.6–67.2)		48.3 (41.5–55.1)
BMI at the first visit (kg/m ²) ^a	23.1 (22.5–23.7)	23.6 (22.4–24.8)	0.476	23.2 (22.7–23.7)
Non-smoker (%) ^b	56.0 (48.4–63.6)	65.8 (51.3–80.3)	0.039	58.0 (51.2–64.8)
Primipara (%) ^b	56.2 (48.6–63.6)	41.4 (26.3–56.5)	0.132	51.3
Gestation length (weeks) ^a	39.1 (38.8–39.4)	38.7 (38.2–39.2)	0.412	39.1 (38.8–39.3)
Daily iron supplementation (mg) ^a	48.9 (45.5–52.2)	45.6 (37.7–53.6)	0.425	48.3 (45.2–51.4)
Starting week of supplementation (weeks) ^a	17.2 (16.1–18.2)	17.2 (15.0–19.3)	0.999	17.2 (16.2–18.1)
Newborns				
IBW (g) ^a	3208 (3137–3279)	3067 (2930–3205)	0.095	3183 (3119–3246)
IBW adjusted for gestation week (g) ^a	3202 (3164–3240)	3140 (30674–3213)	0.163	3191 (3158–3225)
Gender (% male) ^b	50.6 (42.9–58.3)	43.9 (28.7–59.1)	0.418	49.3 (42.5–56.1)
Preterm (%) ^b	5.3 (1.9–8.7)	5.4 (–1.5–12.3)	0.816	5.4 (2.3–8.5)

*P-value using two-sample t-test for continuous variables, χ^2 test for categorical variables.

^aMean (95% CI).

^bPercentage (95% CI); IBW, infant birthweight; SF, serum ferritin.

Regarding those parameters that assess the iron status included in the MLR, TS was correlated with SF ($P < 0.001$) despite measuring a different aspect of iron level but Hb was not correlated with the SF ($P = 0.440$).

Discussion

The present longitudinal study assessed, in non-anaemic pregnant women at gestational Weeks 8–12, the relation between maternal iron stores (depleted or non-depleted) in the first trimester and birthweight of children, when antenatal daily iron supplementation, at moderate doses, was taken during pregnancy.

All the women in the study were healthy (with no obstetric pathology), Caucasian, of similar socioeconomic status and smoking habits to the rest of our society (Carrillo *et al.*, 2010; Río *et al.*, 2010; Pueyo *et al.*, 2011).

As far as we are aware, there are no studies in humans on the effect of early gestational depleted iron stores without anaemia on premature birth and low birthweight. In contrast, there are several important studies correlating the presence of iron-deficiency anaemia early in pregnancy with premature delivery (Scanlon *et al.*, 2000; Scholl, 2005). Also, there are studies that indicate the benefit of gestational iron supplementation when iron-deficiency anaemia is detected early in pregnancy (Madhavan Nair *et al.*, 2004; Bányhid *et al.*, 2011). Again, as far as we are aware, the impact of moderate iron antenatal supplementation on iron depleted stores without anaemia in early pregnancy has not been explored, and controversy surrounds the impact of moderate iron supplementation in the absence of gestational anaemia (Casaneva *et al.*,

2006; Prescrire Int, 2009 [editorial]). Current literature even suggests that high supplemental iron may have negative consequences on pregnancy outcomes (Pena-Rosas and Viteri, 2009). The women in the study received moderate dose iron supplements (mean: 48.3 mg/d, 95% CI: 45.2–54.4) and adherence to the supplementation regimen was carefully monitored by an investigator who was independent from the health-care provision personnel in the hospital. The participants were not aware of their iron status, which assured the validity of adherence, which was $92\% \pm 18$ and was similar for both groups.

SF at gestational Weeks 8–12 was used to classify the women because it is considered to be the best biochemical parameter for monitoring a deficient iron status in pregnancy (Walsh *et al.*, 2011). The SF measure identifies a deficient iron status earlier than other biomarkers, such as TS and Hb, identifying without error the subjects without iron stores as it does not have false negatives. However, a known limitation of SF is that it increases not only with the iron content of the organism but also with acute or chronic inflammation, malignancy or liver disease, even in women with iron deficiency (Zimmermann, 2008). As TS does not increase in the presence of inflammation (Zimmermann, 2008), some authors suggest that TS should also be measured (Rambod *et al.*, 2008; Muñoz *et al.*, 2011) in order to detect inconsistent values (high SF and low TS) that could hide a possible inflammation with iron deficiency. Hence, women with low TS but with elevated SF values at any time of pregnancy were excluded from the statistical analysis ($n = 3$; 1%) in order to pre-empt false positives of SF affecting the analyses.

In the present study, the group of women with non-depleted iron stores in early pregnancy had higher values for biochemical parameters

Table II Biochemical and haematological parameters of pregnant women according to their iron stores (non-depleted or depleted) as measured at 8–12-week gestation.

	Non-depleted iron stores (n = 164)	Depleted iron stores (n = 41)	P-value*	Total (n = 205)
SF ($\mu\text{g/l}$) [§]				
At Weeks 8–12	37.2 ^a (36.9–37.5)	7.5 ^{a,b} (7.1–8.0)	<0.001	28.0 ^a (27.7–28.3)
At Week 24	12.7 ^b (12.4–13.1)	6.5 ^a (5.9–7.1)	<0.001	11.3 ^b (11.0–11.6)
At Week 34	10.8 ^c (10.5–11.1)	7.9 ^b (7.4–8.5)	0.005	10.2 ^c (10.0–10.5)
TS (%) [†]				
At Weeks 8–12	28.0 ^a (26.5–29.5)	17.8 ^a (14.5–21.1)	<0.001	26.3 ^a (24.8–27.7)
At Week 24	16.4 ^b (15.3–17.6)	16.1 ^a (11.5–20.6)	0.884	16.4 ^b (15.1–17.6)
At Week 34	13.1 ^c (11.9–14.3)	11.0 ^b (8.7–13.2)	0.123	12.7 ^c (11.7–13.8)
Hb (g/L) [†]				
At Weeks 8–12	126.3 ^a (125.2–127.3)	124.9 ^a (122.8–127.1)	0.296	126.0 ^a (125.1–127.0)
At Week 24	113.4 ^b (112.3–114.6)	113.4 ^b (110.5–116.3)	0.999	113.4 ^b (112.3–114.5)
At Week 34	115.4 ^c (114.0–116.8)	113.6 ^b (110.4–116.9)	0.304	115.1 ^c (113.8–116.3)
SF < 12 $\mu\text{g/l}$ (%) [‡]				
At Weeks 8–12	0.0 ^a	100.0 ^a	<0.001	20.0 ^a (14.5–25.5)
At Week 24	47.6 ^b (40.0–55.2)	80.5 ^b (68.4–92.6)	<0.001	54.1 ^b (47.3–60.9)
At Week 34	61.7 ^c (54.3–69.1)	81.6 ^b (69.7–93.5)	0.017	65.8 ^c (59.3–72.3)
Iron deficiency (%) [‡]				
At Weeks 8–12	0.0 ^a	55.6 ^a (40.4–70.8)	<0.001	9.5 ^a (0.5–18.5)
At Week 24	37.7 ^b (30.3–45.1)	58.5 ^a (43.4–73.6)	0.026	42.0 ^b (35.2–48.8)
At Week 34	55.4 ^c (47.8–63.0)	73.7 ^b (60.2–87.2)	0.060	59.0 ^c (52.3–65.7)
Anaemia (%) [‡]				
At Weeks 8–12	0.0 ^a	0.0 ^a		0 ^a
At Week 24	11.6 ^b (6.7–16.5)	12.2 ^b (2.2–22.2)	0.871	11.7 ^b (7.3–16.1)
At Week 34	25.6 ^c (18.9–32.3)	31.7 ^c (17.5–45.9)	0.554	26.8 ^c (20.7–32.9)
Iron-deficiency anaemia (%) [‡]				
At Weeks 8–12 (Hb < 110 g/l)	0.0 ^a	0.0 ^a		0.0 ^a
At Week 24 (Hb < 105 g/l)	7.3 ^b (3.3–11.3)	9.8 ^b (0.7–18.9)	0.845	7.8 ^b (4.1–11.5)
At Week 34 (Hb < 110 g/l)	17.1 ^c (11.3–22.9)	26.8 ^c (13.2–40.4)	0.230	19.0 ^c (13.6–24.4)
Haemoconcentration (%) [‡]				
At Week 24 (Hb > 130 g/l)	1.8 ^a (–0.2–3.8)	2.4 ^a (–2.3–7.1)	0.705	2.0 (0.1–3.8)
At Week 34 (Hb > 130 g/l)	8.0 ^b (3.8–12.2)	0.0 ^a	0.132	6.3 (3.0–9.6)

SF, serum ferritin, TS, transferrin saturation Hb, haemoglobin.

Iron deficiency: SF < 12 $\mu\text{g/l}$ and TS < 16%.

Iron-deficiency anaemia: anaemia and iron deficiency.

*P-value using two-sample t-test for continuous variables, χ^2 -test for categorical variables.[†]Mean (95% CI); [‡]Percentage; [§]Geometric mean (95% CI).^{a,b,c}Non-identical superscript letters indicate significant differences ($P < 0.05$) in means of values contained in the cells in a column.

of iron status than women with depleted stores in early pregnancy. However, both groups reached the end of pregnancy with a high proportion of women with biochemical iron levels below the cut-off points of SF and TS simultaneously, indicative of iron depletion and iron deficiency (Table II). However, even though Hb concentrations also decreased, the mean value remained within normal limits in both groups. The incidence of anaemia, based on current cut-off points (Centers for Disease Control and Prevention, 1998), increased but was only mild (no cases < 80 g/l). These changes in biochemical and haematological parameters were similar to those observed in other studies in which supplementation with similar iron doses (Cogswell et al., 2003; Soares et al., 2010) or even five times higher doses

(Romslo et al., 1983) did not pre-empt this decline. The initial iron stores positively influence the final effect on the biochemical parameters, even when the iron dose supplementation is the same. In a study in the USA, which included non-anaemic women with good iron stores (SF mean of 40 $\mu\text{g/l}$), daily iron supplementation (30 mg) for 8 weeks commencing before Week 20 of gestation did not improve biochemical levels, and iron stores became depleted (mean SF of 7.4 $\mu\text{g/l}$) by late pregnancy (Cogswell et al., 2003). However, Siega-Riz et al. (2006) found that the same level of iron supplementation (30 mg) was sufficient to avoid ending pregnancy with depleted iron stores in a greater number of women when they had had high SF levels (~83 $\mu\text{g/l}$) in early pregnancy; the mean SF level

Table III Relation between IBW and the initial maternal iron stores.

		Model parameters
SF <12 µg/l (non-depleted/depleted)		
Unadjusted change in IBW	-140.4 ^a	$R_{c,100}^2 = 0.9$
95% CI	-305.3, 24.5	$F_{204,1} = 2.8$
P-value	0.095	$P = 0.095$
Adjusted change in IBW ^b	-148.2 ^a	$R_{c,100}^2 = 35.3$
95% CI	-296.0, -0.5	$F_{196,9} = 11.2$
P-value	0.049	$P < 0.001$
Adjusted change in IBW ^c	-192.4a	$R_{c,100}^2 = 35.4$
95% CI	-363.6, -21.2	$F_{194,11} = 9.3$
P-value	0.028	$P < 0.001$

^aDifferences in IBW (g) when iron stores are depleted versus non-depleted.

^bAdjusted for SF <12 µg/l at the start of pregnancy (no, yes); age of the mother; BMI at the first visit; parity; gestational age; gender; tobacco habit; socioeconomic status of the family and mean iron supplementation during the pregnancy in a linear regression model.

^cThis model was adjusted for all the variables in 'b' and additionally for TS < 16% at the start of pregnancy (no, yes) and initial Hb (g/l) in a linear regression model.

being around 21 µg/l at the end of gestation. These studies suggest, albeit not conclusively that, in healthy pregnant women, the presence of initial iron stores benefits IBW as well as the mother, provided the gestation period ends with a good iron status. In the current study, even though the initial mean iron stores in the non-depleted group were ~40 µg/l, this was not sufficient to prevent depletion of iron stores in most women later on in pregnancy.

In our population, the 20% of non-anaemic women with depleted iron stores in early pregnancy had a more pronounced risk of becoming iron deficient during pregnancy than their counterparts with higher early iron stores.

Regarding the outcomes of pregnancy, the IBW distributions were within the normal range (World Health Organization, 1993), with similar percentages of low birthweight (7%; <2500 g) and macrosomia (2%; >4000 g) as that reported in other studies conducted in healthy pregnant women in Spain (Valero De Bernabé et al., 2004; Agudelo-Suárez et al., 2009).

Our results also showed that non-anaemic women who commenced pregnancy with depleted iron stores delivered babies weighing ~148 g (95% CI: -296, -1) less than women with non-depleted iron stores in early pregnancy. This difference in the birthweight was reaffirmed and even increased to 192 g (95% CI: -364, -21) when adjusting for other parameters of iron status in pregnant women (initial Hb and TS < 16%) as well as for the other confounding variables, such as age of the mother, BMI at the first visit, length of pregnancy, gender of the baby, smoking habits, socioeconomic status of the family and iron supplementation.

IBW is negatively influenced by the smoking habit during pregnancy, as highlighted by Guzikowski and Pirogowicz (2008) and IBW is positively influenced by a higher maternal BMI in early pregnancy, as reported by Brynhildsen et al. (2009) and by a longer gestation period (Kramer, 1987).

Our study, however, cannot eliminate the influence of some non-included variables, such as stress, strenuous work, genetics of the mother or some other factors related to birthweight which, if distributed non-homogeneously in the study sample, might influence the IBW.

Several studies have shown an association between anaemia during pregnancy and a lower IBW (Scholl et al., 1992; Steer, 2000) but the current study is the first to show that iron depletion among non-anaemic women early in gestation (and receiving moderate supplemental iron) results in babies with a significantly lower birthweight.

Our conclusions, based on the results of the present study, are that non-anaemic pregnant women with depleted iron stores in early pregnancy have children who are smaller than those from women who begin pregnancy with non-depleted iron stores, even when both groups of women receive a moderate daily iron supplementation.

These findings reaffirm the importance of health promotion to insure that women of reproductive age, especially those who may become pregnant, have adequate iron stores.

The results from this study also contribute to the ongoing discussion in the literature on the effects of daily antenatal ingestion of various doses of iron supplements on the outcomes of pregnancy. In our study, optimal birthweight occurs when women who are non-smokers enter pregnancy with BMI between 22 and 26 kg/m², in a non-anaemic condition, with iron stores ideally >300 mg (reflected by SF >30 µg/l) and who receive antenatal supplements that provide moderate iron in the pregnancy, so as to maintain Hb levels between 95 and 125 g/l.

Acknowledgements

We thank the Clinical Chemistry Laboratories of the Hospital Sant Joan de Reus (Catalunya, Spain) for help with the blood analyses. Editorial assistance was by Dr Peter R. Turner of *t-SciMed* (Reus, Spain).

Authors' roles

B.R. assisted in the fieldwork, the analyses and interpretation of the data, and drafted the manuscript. N.A. assisted in the fieldwork, the analyses and interpretation of the data. F.V. contributed to the analyses and interpretation of the data, and critically revised the manuscript. C.H. assisted in the fieldwork. J.C. designed and conducted the study, and assisted in the fieldwork. V.A. designed and conducted the study, contributed to the analyses and interpretation of the data, and critically revised the final version of the manuscript. All authors have read and approved the manuscript.

Funding

This study was financially supported by a grant from the Instituto de Salud Carlos III, Fondo de investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, Spain (PI052462).

None of the authors had any financial or other potential conflicts of interests concerning this paper.

Conflict of interest

None declared.

References

- Non-anaemic pregnant women should not take iron supplements. *Prescrire Int* 2009;**18**:261–262. [Editorial].
- Agudelo-Suárez AA, Ronda-Pérez E, Gil-González D, González-Zapata LI, Regidor E. Relationship in Spain of the length of the gestation and the birth weight with mother's nationality during the period 2001–2005. *Rev Esp Salud Publica* 2009;**83**:331–337.
- Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 2011;**27**:65–72.
- Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;**72**:S257–S264.
- Brynhildsen J, Sydsjö A, Ekholm-Selling K, Josefsson A. The importance of maternal BMI on infant's birth weight in four BMI groups for the period 1978–2001. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;**88**:391–396.
- Carrillo SM, Pérez Guillén A, Hernández Hernández RA, Herrera Mogollón HA. Anthropometric nutritional evaluation of the pregnant women and its relation with the product of the gestation. *Nutr Hosp* 2010;**25**:832–837.
- Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loria A, Schnaas L, Valdés-Ramos R. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res* 2006;**37**:674–682.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998;**47**:1–29.
- Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: the Camden study. *Diabetes Care* 2006;**29**:1077–1082.
- Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;**78**:773–781.
- Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 1698–1705.
- Gómez F, Simó JM, Camps J, Clivillé X, Bertran N, Ferré N, Bofill C, Joven J. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2000;**33**:191–196.
- Guzikowski W, Pirogowicz I. Influence of tobacco smoking on newborn's birth weight—analysis of dates concerning births from maternity hospital named. Dr S. Mossor's in Opole city. *Przegl Lek* 2008;**65**:424–426.
- Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995;**53**:314–322.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Aissa M. Consequences of iron deficiency in pregnant women. *Clin Drug Investig* 2000;**19**:1–7.
- Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Ribot B, Escribano J, Arijia V. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev* 2011;**87**:165–169.
- Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;**65**:663–737.
- Madhavan Nair K, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ravinder P, Sesikeran B. Response of hemoglobin, serum ferritin, and serum transferrin receptor during iron supplementation in pregnancy: a prospective study. *Nutrition* 2004;**20**:896–899.
- Ministerio de Sanidad y consumo. *Guía para la prevención de defectos congénitos*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
- Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011;**64**:287–296.
- Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**4**:CD004736.
- Pueyo V, Güerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, González I, Ferrer C, Pablo LE. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum Dev* 2011;**87**:331–334.
- Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;**3**:1691–1701.
- Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality. *J Nutr* 2001;**131**:590S–601S.
- Río I, Castelló A, Jané M, Prats R, Barona C, Más R, Rebagliato M, Zurriaga O, Bolúmar F. Reproductive and perinatal health indicators in immigrant and Spanish-born women in Catalonia and Valencia (2005–2006). *Gac Sanit* 2010;**24**:123–127.
- 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**:101–107.
- Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, Guang W, Huang A, Wang L, Xu X. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr* 2004;**134**:2586–2591.
- Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;**96**:741–748.
- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;**81**:1218–1222.
- Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs. iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992;**55**:985–988.
- Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;**194**:512–519.
- Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;**89**:343–349.
- Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**:1285S–1287S.
- Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, Domínguez-Rojas V. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;**116**:3–15.
- Walsh T, O'Broin SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF, McMahon C, Geary M. Laboratory assessment of iron status in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2011;**49**:1225–1230.
- World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1993. http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10_2nd_ed_volume2.pdf (February 2012, date last accessed).
- World Health Organization (WHO). *Iron Deficiency Anemia Assessment Prevention and Control: A Guide for Program Managers*. Geneva: World Health Organization, 2001. http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf (February 2012, date last accessed).
- World Health Organization (WHO). *Iron and Folate Supplementation. Standards for Maternal and Neonatal Care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC)*. Geneva: World Health Organization, 2012. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a91272.pdf> (February 2012, last accessed).
- Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008;**99**:S2–S9.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

3. EFICACIA DE DIFERENTES PAUTAS DE SUPLEMENTACIÓN

3.1 Suplementación temprana versus tardía



Suplementación temprana o tardía: similar evolución del estado de hierro durante el embarazo

Blanca Ribot, Núria Aranda, Victoria Arija

Nutrición Hospitalaria

(FI 2010: 0,926; 4Q Nutrition & Dietetics)

Ribot B, Aranda N, Arija V. Suplementación temprana o tardía: similar evolución del estado de hierro durante el embarazo. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):219-226.

Resumen del artículo

El objetivo del presente trabajo fue comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro previene mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la misma suplementación administrada de forma más tardía.

Los resultados del presente estudio nos muestran que los niveles de hierro van disminuyendo en los 2 grupos de gestantes a medida que avanza la gestación, sin mostrar diferencias significativas entre los grupos de suplementación con hierro temprana y tardía. Más de la mitad de las gestantes finalizaron el embarazo con déficit de hierro y alrededor de un 20% con anemia por déficit de hierro en ambos grupos.

Estos resultados nos permiten concluir que, aunque en la gestación se recomienda iniciar la suplementación con hierro lo más pronto posible para prevenir los estados carenciales, no se observa ningún beneficio adicional respecto a iniciarla más tarde cuando se utiliza la misma dosis de hierro moderada.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

Original

Suplementación temprana o tardía: similar evolución del estado de hierro durante el embarazo

B. Ribot¹, N. Aranda¹ y V. Arija^{1,2}¹IISPV. Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública. Nutrició Comunitària. Universitat Rovira i Virgili. Reus. España.²Institut d'Investigació en Atenció Primària, Jordi Gol i Gurina. Catalunya. España.

Resumen

Las mayores necesidades de hierro durante el embarazo se sitúan en el tercer trimestre, no obstante se recomienda la suplementación preventiva con hierro desde fases más tempranas.

El objetivo del estudio fue comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro previene mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la más tardía. Participaron 184 mujeres embarazadas. Recibieron suplementos de hierro desde antes de la semana 20 de gestación o posteriormente. Se determinó ferritina sérica (FS), saturación de transferrina (ST) y hemoglobina (Hb) en cada trimestre de la gestación. Se calculó la hemoglobina estandarizada por la edad gestacional (zHb). El grupo de suplementación temprana tomó una media de $40,5 \pm 15,7$ mg/día y el de tardía $43,1 \pm 11,9$ mg/día. El déficit de hierro (FS y ST alteradas) y la anemia por déficit de hierro aumentaron al avanzar la gestación, sin diferencias significativas entre los grupos de suplementación temprana y tardía. Más de la mitad de las mujeres finalizaron el embarazo con déficit de hierro y cerca de un 20% con anemia por déficit de hierro.

En conclusión, aunque en la gestación se recomienda el inicio temprano de la toma de suplementos de hierro, no se observa mejor efecto preventivo sobre la caída de los niveles de hierro con la suplementación temprana respecto de la tardía, cuando se utilizan dosis de hierro moderadas.

(Nutr Hosp. 2011;27:219-226)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5419

Palabras clave: Embarazo. Hierro. Anemia. Déficit de hierro. Suplementación.

EARLY OF LATE SUPPLEMENTATION: SIMILAR EVOLUTION OF THE IRON STATUS DURING PREGNANCY

Abstract

The highest iron demands during pregnancy occur in the third trimester, although preventive iron supplementation is recommended from early stages of the pregnancy.

The aim of the study was to compare whether early supplementation with moderate iron doses better prevents the decrease of iron levels during gestation than the late supplementation. One hundred and eighty-four pregnant women participated. They received iron supplements before or after week 20 of pregnancy. At each quarter, serum ferritin (SF), transferrin saturation (TS) and hemoglobin (Hb) were determined. Gestational age-standardized hemoglobin (zHb) was calculated. The early supplementation group received a mean of 40.5 ± 15.7 mg/day and the late group 43.1 ± 11.9 mg/day. Iron deficiency (impaired SF and TS) iron deficiency anemia increased as pregnancy progressed without significant differences between the early and late supplementation groups. More than half of the women ended up their pregnancy with iron deficiency and more than 20% with iron deficiency anemia.

In conclusion, although early intake of iron supplements is recommended in pregnancy, no better preventive effect is observed on the decrease of iron levels with early supplementation as compared to late supplementation when moderate iron doses are used.

(Nutr Hosp. 2012;27:219-226)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5419

Key words: Pregnancy. Iron. Anemia. Iron-deficiency. Supplementation.

Correspondencia: Victoria Arija.
 Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública.
 Universitat Rovira i Virgili.
 C/ Sant Llorenç, 21.
 43201. Reus. España.
 E-mail: victoria.arija@urv.cat

Recibido: 24-IV-2011.
 1.ª Revisión: 30-VI-2011.
 2.ª Revisión: 22-VII-2011.
 Aceptado: 23-VII-2011.

Abreviaturas

FS: Ferritina sérica.

ST: Saturación de transferrina.

Hb: Hemoglobina.

zHb: Hemoglobina estandarizada por la edad gestacional.

IMC: Índice de masa corporal.

Kg: Kilogramos.

Introducción

El déficit de hierro es una de las carencias nutricionales más frecuente en el mundo, incluso en los países industrializados. Las mujeres en edad reproductiva son un grupo de riesgo para este déficit, encontrándose prevalencias entre el 11 y el 45% de mujeres con las reservas de hierro nulas¹⁻³. Esta deficiencia está relacionada con importantes problemas de salud para la madre y el feto, como el parto prematuro, el bajo peso al nacer^{4,5}, o el retraso madurativo y cognitivo del niño⁶.

Los requerimientos aumentados durante el embarazo no se pueden compensar únicamente por la dieta⁷, por lo que las organizaciones científicas internacionales y nacionales recomiendan la suplementación sistemática preventiva con dosis de hierro entre 30 y 60 mg⁸⁻¹⁰. La Organización Mundial de la Salud aconseja iniciar la suplementación de forma temprana para que pueda cubrir los últimos 6 meses de embarazo⁸. No obstante, un amplio porcentaje de mujeres no inicia la prescripción farmacológica preventiva de suplementos de hierro en el momento y pauta prescrita por el obstetra^{11,12}.

En la gestación, las mayores necesidades de hierro se sitúan principalmente en el tercer trimestre¹³. El metabolismo del hierro está regulado por múltiples mecanismos que intentan compensar el aumento de las necesidades de hierro o las situaciones de deficiencia con incrementos de la absorción intestinal de este mineral^{7,13}.

Dadas las mayores necesidades de hierro en el tercer trimestre de la gestación y a la actuación del metabolismo del hierro para compensar el riesgo de deficiencia¹³, es posible que el aporte de suplementos de hierro en este momento de máximas necesidades pueda conseguir un efecto similar al de la suplementación más temprana en la prevención de la caída de los niveles de hierro durante el embarazo.

Por tanto, se planteó el objetivo de comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro previene mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la suplementación más tardía, en embarazadas sanas de países industrializados.

Material y métodos

Estudio longitudinal de casos y controles en mujeres embarazadas, seguidas desde alrededor de la semana 10 hasta el parto. Las embarazadas fueron reclutadas a

lo largo de 3 años (entre 2005 y 2008) en la unidad de obstetricia y ginecología del Hospital Universitario de Sant Joan de Reus (Cataluña, España). El estudio fue aprobado por el comité de ética del mismo hospital. Todas las voluntarias admitidas en el estudio firmaron un consentimiento informado, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron: embarazadas caucásicas mayores de 18 años, reclutadas entre la semana 8-12 de gestación, suplementadas con hierro durante la gestación con dosis de 10 a 100 mg Fe/día, sin patología previa y que dieran a luz en el Hospital Sant Joan. Los criterios de exclusión fueron: padecer alguna patología durante el embarazo, presentar un embarazo múltiple, no haberse suplementado con hierro durante el embarazo o haberlo hecho con dosis superiores a 100 mg y presentar inflamación en algún momento del embarazo.

De las 285 mujeres seguidas durante el embarazo, se incluyeron en este análisis 184 mujeres que cumplieron los criterios al final del embarazo: 136 se suplementaron de forma temprana y 48 de forma tardía.

De las mujeres excluidas en el estudio, 8 dieron a luz en otro hospital, 6 sufrieron aborto espontáneo, 61 no se suplementaron con hierro, 11 se suplementaron con dosis superiores a 100 mg Fe/día, 12 se excluyeron por faltarles algún parámetro bioquímico y 3 por presentar una posible inflamación, que podría haber alterado los valores de la ferritina sérica, tal como se describe posteriormente.

El diseño del estudio se muestra en la figura 1. En la primera visita, realizada entre la semana 8-12 de gestación, se recogieron datos de la historia clínica y obstétrica de cada mujer y se realizó una extracción sanguínea para determinar el estado de hierro. En la segunda visita, realizada entre la semana 13-15 de la gestación, el obstetra prescribió a todas las mujeres suplementos farmacológicos de 40 mg/día de hierro y se registró la toma anterior de hierro farmacológico. En las siguientes visitas, planificadas en la semana 24 y 34 de gestación, el obstetra volvió a prescribir la toma de suplementos a las mujeres que no lo habían hecho y se realizaron nuevas extracciones sanguíneas. Independientemente de estas visitas, un profesional ajeno al personal sanitario del hospital realizó una entrevista para registrar la adherencia a la suplementación mediante un cuestionario semiestructurado diseñado por los investigadores. En este cuestionario se registró el fármaco concreto (dosis, nº de pastillas), el mes de inicio, los meses de seguimiento de la suplementación, y el número de días a la semana que habitualmente tomaban el fármaco, para calcular la pauta de suplementación (momento de inicio y dosis). Se clasificó suplementación temprana cuando se inició antes de la semana 20 de gestación y tardía cuando fue después⁹.

La dosis se calculó aplicando las siguientes fórmulas:

Mg de hierro total = mg de hierro del fármaco x días a la semana que toma el fármaco x nº de semanas de suplementación.

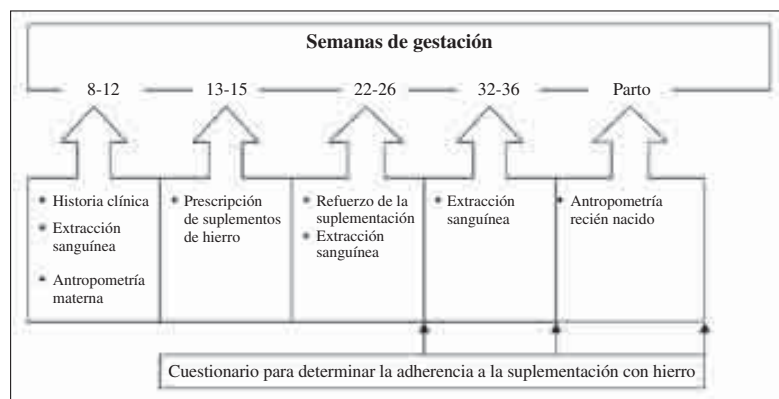


Fig. 1.—Diseño del estudio.

$\text{Mg de hierro/día} = \text{mg de hierro total/días de suplementación}$ (desde el inicio de la suplementación hasta el momento del parto).

El nivel socioeconómico de la familia se valoró mediante el índice de Hollingshead (Hollingshead, 1975, unpubl. observ.). Este índice permitió estimar el estatus social de los individuos mediante la categorización de sus ocupaciones en nueve categorías (de trabajo no cualificado a trabajo altamente cualificado) y su nivel de educación en siete categorías (de educación primaria no finalizada a educación superior completa). La puntuación del estatus social se obtuvo multiplicando el valor de la escala de ocupación por cinco y el valor de la escala de educación por tres y luego combinando las dos puntuaciones. A partir del valor máximo posible, se dividió entre tres para establecer las categorías: bajo, medio y alto nivel socioeconómico. Menos de un 10% de las mujeres del estudio presentaron un nivel socioeconómico bajo por lo que se unieron estos casos con el nivel socioeconómico medio, quedando finalmente 2 categorías: bajo-medio y alto nivel socioeconómico. El Índice de Masa Corporal (IMC) de las mujeres se calculó en la primera visita como el peso en kilogramos (kg) dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

La edad gestacional (semanas) y el peso del recién nacido se recogieron el día del parto. Se definió como “pretérminos” a los niños nacidos antes de la semana 37 de gestación. Se definió como “bajo peso al nacer” a los recién nacidos con un peso inferior a 2.500 g.

Se determinó la hemoglobina (Hb) a través del analizador Coulter GENS (Coulter, Hialeah, FL, USA), la ferritina sérica (FS) mediante inmunoquimioluminiscencia¹⁴, y la transferrina sérica (Biokit S.A., Barcelona, España) y el hierro sérico (ITC Diagnostics S.A., Barcelona, España), mediante espectrofotometría por métodos estándar.

Se calculó la saturación de transferrina (ST) mediante la fórmula siguiente:

$$\text{ST}(\%) = (\text{hierro sérico en } \mu\text{mol/L} \div \text{transferrina sérica en g/L}) \times 3,9^{15}$$

Debido a que los niveles de FS pueden encontrarse elevados a causa de un proceso inflamatorio dando lugar a falsos negativos de déficit de hierro, se excluyeron 3 casos que presentaban de forma conjunta FS elevada ($\text{FS} > 62 \mu\text{g/L}$)¹⁶ y niveles bajos de ST ($\text{ST} < 16\%$).

Se definió déficit de hierro cuando tenían $\text{FS} < 12 \text{ mg/L}$ y $\text{ST} < 16\%$ simultáneamente, anemia cuando los valores de Hb fueron menores de 110 g/L en el primer y tercer trimestre y menores de 105 g/L en el segundo trimestre²; y anemia ferropénica cuando se cumplían de forma conjunta los criterios de anemia y de déficit de hierro.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 17.0. Se examinaron todas las variables para comprobar que seguían una distribución normal y se presentaron como media \pm desviación estándar (DE). Los valores de FS al no seguir una distribución normal se transformaron logarítmicamente y se presentaron como media geométrica e Intervalo de confianza del 95%.

Se estandarizaron los valores de Hb en función de la edad gestacional (zHb) para cada mujer, comparando los valores de Hb con los valores de referencia específicos para cada edad gestacional¹⁷. $[\text{zHb} = (\text{valor de Hb de la mujer} - \text{valor de referencia para la edad gestacional}) / \text{DE de la distribución de referencia de la Hb}]$.

Se utilizó la prueba estadística t de Student-Fisher para la comparación de datos continuos y el test estadístico χ^2 para comparar datos categóricos.

En todos los casos se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

Resultados

Un 73,9% de las mujeres se suplementó de forma temprana y un 26,0% de forma tardía.

Tabla I
Características generales, socioeconómicas y de suplementación en hierro de las mujeres del estudio en función del momento del inicio de la suplementación

	Suplementación temprana (<i>< 20 semana</i>) <i>n = 136</i>	Suplementación tardía (<i>≥ 20 semana</i>) <i>n = 48</i>	<i>p-valor</i>
<i>Embarazadas</i>			
Semana inicial de la suplementación con hierro [‡]	13,4 (3,5)	25,6 (4,3)	< 0,001
mg hierro/día [†]	40,5 (15,7)	43,1 (11,9)	0,310
mg hierro total [†]	7.644,5 (3.499,8)	4.342,5 (1.773,9)	< 0,001
Edad de la madre; años [‡]	31,8 (4,4)	29,3 (4,1)	0,001
Nivel socioeconómico [‡]			
Bajo-Medio	55,0 (46,6-63,4)	57,7 (43,7-71,7)	0,802
Alto	45,0 (36,6-53,4)	42,3 (28,3-56,3)	
IMC en la primera visita [†]	22,9 (3,2)	23,9 (4,4)	0,121
Primipara [‡]	47,0 (38,6-55,4)	57,4 (43,4-71,4)	0,217
Fumadora [‡]	16,9 (10,6-23,2)	22,9 (11,0-34,8)	0,357
Edad gestacional; semanas [‡]	38,9 (1,7)	39,2 (1,5)	0,181
<i>Recién nacidos</i>			
Sexo; niño [‡]	52,6 (44,2-61,0)	38,3 (24,5-52,1)	0,091
Peso; g [†]	3.180,8 (452,0)	3.177,7 (494,3)	0,978
Peso ajustado; g [†]	3.165,1 (272,8)	3.201,0 (254,2)	0,432
Bajo peso al nacer [‡]	6,8 (2,6-11,0)	4,3 (-1,4-10,0)	0,537
Pretérminos [‡]	6,8 (2,6-11,0)	4,3 (-1,4-10,0)	0,537

Peso ajustado: peso ajustado por sexo y edad gestacional.

[†]Media (Desviación estándar);

[‡]Porcentaje (Intervalo de confianza del 95%).

En la tabla I se describen las características generales, socioeconómicas y de suplementación en hierro de las participantes en el estudio, así como las características del recién nacido, en función del momento de inicio de la suplementación.

El valor medio de inicio de la suplementación con hierro en el grupo de inicio temprano fue la semana 13,4 con una amplitud de la 0 a la 15 semana y en el grupo de suplementación tardía fue a la semana 25,6 con una amplitud de la 20 a las 32 semanas. La cantidad de hierro suplementada en el primer y segundo trimestre es significativamente diferente, pero no en el tercer trimestre.

El 7,9% de las mujeres se suplementó con una frecuencia de 1-3 días a la semana, el 17,1% con una frecuencia de 4-5 días a la semana y el 75,0% restante con una frecuencia de 6-7 días a la semana, siendo similar entre los grupos de suplementación con hierro temprana y tardía.

En la tabla II se muestra la evolución de los parámetros bioquímicos y hematológicos relacionados con el hierro en función del momento de inicio de la suplementación. En general se puede apreciar que la FS y la ST fueron disminuyendo a medida que iba avanzando el embarazo, finalizando con valores medios por debajo del punto de corte de normalidad. Los valores

absolutos de Hb también fueron disminuyendo de la semana 10 a la 24 en ambos grupos y remontaron entre la semana 24 y 34, siendo este aumento significativo en el grupo de suplementación temprana, de 112,8 g/L a 114,8 g/L ($p < 0,05$), aunque el valor medio de la Hb no fue significativamente diferente al del grupo de suplementación tardía, con valor medio de 114,1 ($p = 0,696$). Además, cuando se valoró la evolución de la zHb, se observó una disminución entre la semana 24 y 34 en ambos grupos.

En la tabla III se observan incrementos significativos en el porcentaje de mujeres con déficit de hierro, anemia y anemia por déficit de hierro a lo largo del embarazo en el grupo de suplementación temprana. Respecto a la suplementación tardía, se observó similar incremento, aunque entre la semana 24 y 34 no se incrementó de forma significativa. No obstante, no se observaron diferencias entre la frecuencia de déficit de hierro, anemia y anemia por déficit de hierro entre ambos grupos.

Discusión

Durante el embarazo se recomienda el aporte de suplementos de hierro de forma preventiva. Sin embargo, no

Tabla II
Parámetros bioquímicos y hematológicos de las mujeres embarazadas en función del momento de inicio de la suplementación

	Suplementación temprana (< 20 semana) $n = 136$	Suplementación tardía (≥ 20 semana) $n = 48$	<i>p</i> -valor
<i>Ferritina Sérica; $\mu\text{g/L}^{\dagger}$</i>			
Semana 10	28,0 (27,6-28,4) ^a	29,9 (29,2-30,6) ^a	0,654
Semana 24	10,5 (10,2-10,8) ^b	13,2 (12,5-13,9) ^b	0,122
Semana 34	9,2 (8,9-9,5) ^c	10,9 (10,4-11,3) ^c	0,101
<i>Saturación de Transferrina; %[†]</i>			
Semana 10	26,5 (10,4) ^a	26,3 (12,4) ^a	0,874
Semana 24	16,0 (8,2) ^b	18,1 (12,1) ^b	0,190
Semana 34	12,2 (7,6) ^c	12,7 (8,7) ^c	0,686
<i>Hemoglobina; g/L^{\dagger}</i>			
Semana 10	125,2 (7,8) ^a	124,7 (8,2) ^a	0,523
Semana 24	112,8 (8,6) ^b	113,3 (8,7) ^b	0,764
Semana 34	114,8 (9,9) ^c	114,1 (9,3) ^b	0,696
<i>zHb[†]</i>			
Semana 10	0,4 (0,9) ^a	0,3 (0,9) ^a	0,523
Semana 24	-0,4 (1,0) ^b	-0,3 (1,0) ^b	0,764
Semana 34	-1,1 (1,1) ^c	-1,2 (1,0) ^c	0,696

zHb: Hemoglobina estandarizada por la edad gestacional.

[†]Media (Desviación estándar).

^{a-c}Media Geométrica (Intervalo de confianza 95%).

^{a-c} Los valores medios dentro de la misma columna de datos con letras distintas indican que las diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0,05$).

existe en la actualidad un consenso sobre la pauta de suplementación con hierro más adecuada para evitar el déficit de hierro y la anemia por déficit de hierro y sus consecuencias para salud materno-filial. En este sentido, se planteó el objetivo de comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro prevenía mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la tardía, en mujeres sanas de un país industrializado. Para ello se realizó un estudio longitudinal de casos y controles, seleccionando al final del embarazo a las mujeres que recibieron suplementación con hierro.

En este estudio participó una muestra de mujeres caucásicas sin ninguna patología conocida y la mayoría con un nivel socioeconómico medio-alto. En global, las características antropométricas y obstétricas de las mujeres y el peso de sus bebés fueron similares a las observadas en otros países desarrollados^{11,17-19}.

La dosis de hierro prescrita, de 40 mg/día, concuerda con las recomendaciones actuales de organismos internacionales y nacionales para prevenir el déficit de hierro^{8,10} y evita el efecto negativo que dosis > 60 mg/día puedan tener sobre aparición de hemoconcentración y estrés oxidativo en un importante porcentaje de embarazadas^{9,20}.

Se comprobó el inicio y la adherencia a la toma de hierro durante y hasta el final de la gestación mediante una entrevista semiestructurada, realizada por un profesional diferente del personal sanitario, para favorecer

la sinceridad de las respuestas. Esta información permitió detectar al grupo de gestantes que tomó suplementos de hierro y clasificarlas en el grupo de suplementación temprana (antes de la semana 20) o tardía (igual o posterior a la semana 20). La adherencia a la suplementación observada fue similar a la de otros estudios^{11,12}.

El grupo de suplementación temprana, suplementado durante más tiempo, tomó en total unos 7.645 mg de hierro, 3.302 mg más que el grupo de suplementación tardía, aunque en el tercer trimestre, considerado a partir de la semana 27, la cantidad de hierro fue similar en los 2 grupos (3.830,4 vs 3.636,1 mg; $p = 0,420$).

A pesar de la diferente cantidad de hierro tomada por las embarazadas del estudio durante el embarazo, los niveles de FS, ST y zHb fueron disminuyendo desde la semana 10 a la 34 del embarazo en ambos grupos de forma similar, independientemente del distinto momento de inicio, y de la diferente cantidad total de hierro recibida. Esta evolución en los niveles de hierro parece indicar que ninguna de las dos pautas de suplementación impidió la caída de los niveles de hierro valorados por tres parámetros; la FS que estima a las reservas de hierro, la ST al hierro circulante y la Hb al aporte de hierro a la médula ósea. En ambos grupos los niveles de FS y de ST llegaron a niveles inferiores a la normalidad en la semana 34. Los niveles de FS inferiores a 12 $\mu\text{g/L}$ indican depleción de las reservas de hierro corporal.

Tabla III
Porcentaje de déficit de hierro y anemia en función del momento de inicio de la suplementación

	Suplementación temprana (< 20 semana) $n = 136$	Suplementación tardía (≥ 20 semana) $n = 48$	<i>p</i> -valor
Déficit de hierro[†]			
Semana 10	9,6 ^a (4,6-14,6)	8,5 ^a (0,6-16,4)	1
Semana 24	42,6 ^b (34,3-50,9)	39,6 ^b (25,8-53,4)	0,711
Semana 34	62,2 ^c (54,1-70,3)	54,2 ^b (40,1-68,3)	0,328
Anemia[‡]			
Semana 10 (Hb < 110 g/L)	2,2 ^a (0,0-4,7)	4,3 ^a (-1,4-10,0)	0,463
Semana 24 (Hb < 105 g/L)	12,6 ^b (7,0-18,2)	14,9 ^b (4,8-25,0)	0,688
Semana 34 (Hb < 110 g/L)	27,4 ^c (19,9-34,9)	27,7 ^b (15,0-40,4)	0,973
Anemia ferropénica[‡]			
Semana 10	0,7 ^a (0,0-2,1)	2,1 ^a (-2,0-6,2)	1
Semana 24	8,9 ^b (4,1-13,7)	12,5 ^b (3,1-21,9)	0,660
Semana 34	21,5 ^c (14,6-28,4)	16,7 ^b (6,1-27,3)	0,476
Anemia por déficit de hierro[‡]			
Semana 10	0,7 ^a (-0,7-2,1)	2,1 ^a (-2,0-6,2)	1
Semana 24	7,4 ^b (3,0-11,8)	10,4 ^b (1,8-19,0)	0,719
Semana 34	19,4 ^c (12,8-26,0)	16,7 ^b (6,1-27,3)	0,676

Déficit de hierro: Ferritina Sérica < 12 μ g/L y Saturación de Transferrina $< 16\%$; Anemia ferropénica: Anemia y Ferritina Sérica < 12 μ g/L; Anemia por déficit de hierro: Anemia y Déficit de hierro.

[†]Porcentaje (Intervalo de confianza del 95%).

^{a,b,c}Los valores medios dentro de la misma columna de datos con letras distintas indican que las diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0,05$).

Una posible explicación de la disminución de estos valores en los 2 grupos estudiados podría ser la hemodilución descrita en la gestación²¹. Sin embargo, se ha descrito que aunque esta pueda tener un pequeño efecto, el factor más responsable de la caída del estado en hierro es la ingesta insuficiente de hierro¹².

En otras investigaciones recientes también se ha observado que dosis moderadas entre 30 y 60 mg/día no evitan la disminución de los niveles de FS al avanzar la gestación en mujeres sanas de países desarrollados, tanto en prescripciones tempranas^{11,19} como tardías^{3,12}. Sin embargo, a diferencia del presente estudio, ninguno de ellos ha valorado los tres trimestres del embarazo, con tres parámetros bioquímicos, ni ha comparado las dos pautas de suplementación en su muestra.

Sólo se encontró un estudio realizado en embarazadas de Korea que comparase la efectividad de la suplementación temprana o tardía sobre el estado bioquímico y hematológico ($n = 131$)²²; en el cual, partiendo de niveles de FS similares a los de las mujeres del presente trabajo, los valores de FS en el tercer trimestre fueron significativamente mayores en el grupo de suplementación temprana. En cambio, coincidiendo con los resultados aquí mostrados, los niveles de Hb no fueron significativamente mayores ni en el segundo, ni en el tercer trimestre de la gestación entre el grupo de suplementación temprana y tardía, independientemente de la dosis de hierro suplementada (30 o 60 mg

de hierro). La existencia de escasa información sobre la eficacia de la pauta de suplementación temprana en relación a la tardía indica la necesidad de encontrar mayores evidencias.

Referente a la Hb, se pudo apreciar la diferente evolución de la Hb en valores absolutos respecto a los de la zHb. Los valores de Hb absolutos parecían incrementarse del segundo al tercer trimestre de forma significativa en el grupo de suplementación temprana (de 112,8 a 114,8 g/L) y no se incrementaban en el tardío. Este aparente aumento se observó también en otros estudios que valoraron la evolución de la Hb con datos absolutos^{12,22,23}. Sin embargo, cuando se utilizó la zHb, se contribuyó a aminorar el efecto de la hemodilución sobre sus valores, pudiendo corregir este tipo de error. Efectivamente, si no se estandarizan los valores de Hb, la comparación de ellos entre los trimestres del embarazo se ve condicionada al cambiante grado de hemodilución a lo largo del embarazo, lo cual dificulta la interpretación. Solamente se tiene constancia de un estudio que valore la relación entre el déficit de zHb y la salud del recién nacido, pero no estima la evolución del estado en hierro durante el embarazo¹⁷.

Por tanto, en el presente estudio podemos apreciar que la zHb continuó disminuyendo también en el tercer trimestre de forma similar en los dos grupos, al igual que los niveles de FS y de ST, aun habiendo recibido al final del embarazo cantidades de hierro diferentes.

Como es conocido, los mecanismos de regulación del metabolismo del hierro se activan para evitar situaciones de riesgo de deficiencia, incrementando la absorción intestinal de hierro⁷. En el tercer trimestre del embarazo, cuando las necesidades de hierro son ostensiblemente superiores¹³, es cuando los dos grupos tomaron la misma cantidad de hierro y por tanto podrían llegar a cubrir los requerimientos de hierro de forma similar.

La frecuencia de anemia y anemia por déficit de hierro en las mujeres estudiadas se incrementó desde porcentajes inferiores al 1% en el primer trimestre a máximos de 27,7% en el tercer trimestre, coincidiendo con el incremento de las necesidades de hierro. Dicha evolución, fue similar a la observada en otros estudios realizados en países desarrollados^{18,24}. La Organización Mundial de la Salud (2008) estimó para la población embarazada de España, una prevalencia de anemia de alrededor del 17,6% (IC 95: 4,9-46,9), utilizando como punto de corte Hb < 110 g/L para cualquier momento del embarazo²⁴. Un estudio reciente que también analizó el estado de hierro en los 3 trimestres de la gestación es el realizado por Reinold y col. en mujeres caucásicas embarazadas de EEUU¹⁸. Los porcentajes de anemia fueron del 7,1% en el primer trimestre, del 11,5% en el segundo trimestre y entre el 20-27,7% en el tercer trimestre, y aunque no se especificó si las mujeres tomaron suplementación con hierro, sus resultados son muy similares a los del presente estudio.

Si bien se observó una evolución desfavorable de los niveles de hierro similar en los grupos de suplementación temprana y tardía, existen entre ellos pequeñas diferencias de la semana 24 a la 34. En el grupo de suplementación temprana se incrementó de forma significativa el porcentaje de déficit de hierro y de anemia por déficit de hierro hasta la semana 34, mientras en el grupo de suplementación tardía se observó también esta tendencia al aumento, pero sin ser estadísticamente significativa entre la semana 24 y 34. La absorción intestinal de hierro aumenta al final del embarazo para compensar las mayores necesidades del tercer trimestre¹³, es posible que dicha absorción sea incluso un poco mayor en el grupo de suplementación tardía puesto que en los trimestres previos no se suplementó y podría tener los mecanismos de regulación del metabolismo del hierro ya activados.

En la actualidad, la evidencia científica no parece suficiente para determinar la pauta de suplementación preventiva más adecuada, y aunque algunos organismos recomiendan algunas pautas, como es el caso de la suplementación temprana, sus beneficios no parecen observarse de forma consistente en los estudios realizados, ni tampoco en el presente trabajo. Esta falta de consistencia científica puede deberse a situaciones individuales y por ello recientemente, algunos autores indican la importancia de realizar la pauta de suplementación en hierro atendiendo a las características

personales de la mujer embarazada, como es la consideración previa de su FS²⁵.

En conclusión, aunque organismos internacionales aconsejan el inicio temprano de la suplementación con dosis moderadas de hierro en la gestación, no se observa mejor efecto de la suplementación temprana respecto a la tardía sobre la prevención del déficit de hierro y de la anemia por déficit de hierro. La dosis moderada de hierro parece insuficiente en un porcentaje elevado de mujeres sanas de un país desarrollado. Es necesario realizar más estudios que ayuden a definir la pauta de suplementación más óptima durante la gestación, posiblemente teniendo en cuenta las características individuales de cada embarazada.

Referencias

- Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995; 53: 314-22.
- World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment prevention and control: a guide for program managers. Geneva, Switzerland: WHO, 2001.
- Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy-should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol* 2006; 85: 567-73.
- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218S-1222S.
- Shah PS, Ohlsson A. Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E99-E108.
- Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Ribot B, Escribano J, Arijia V. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev* 2011; 87: 165-9.
- Hallberg L. Perspectives on nutritional iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 1-21.
- World Health Organisation. Iron and Folate Supplementation. Standards for Maternal and Neonatal Care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC). WHO: Geneva, 2006.
- Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folate supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004736.
- Ministerio de Sanidad y consumo. Guía para la prevención de defectos congénitos. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid, 2006.
- Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 773-81.
- Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P et al. Iron prophylaxis during pregnancy-how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 238-47.
- Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 257s-64s.
- Gomez F, Simo JM, Camps J, Clivillé X, Bertran N, Ferré N, et al. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: Application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2000; 33: 191-6.
- Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, ed. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders 1999: 1698-1705.
- Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1077-82.

17. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 741-8.
18. Reinold C, Dalenius K, Smith B, Brindley P, Grummer-Straw L. Pregnancy Nutrition Surveillance 2007 Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
19. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 512-9.
20. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003; 133: 1700S-1708S.
21. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 492S-501S.
22. Lee JI, Lee JA, Lim HS. Effect of time of initiation and dose of prenatal iron and folic acid supplementation on iron and folate nutriture of Korean women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 843-9.
23. Roodenburg AJ. Iron supplementation during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 65-71.
24. World Health Organization (WHO). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on anaemia. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
25. Milman N, Hertz J. Pregnancy and iron prophylaxis—how and how much? *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 433-6.

3.2 Suplementación recomendada por las autoridades sanitarias españolas.



Efectividad de la pauta de suplementación con hierro recomendada en España a embarazadas sin anemia al inicio de la gestación.

Blanca Ribot, Núria Aranda, Victoria Arijá

Revista española de Nutrición Comunitaria

(FI 2010: 0,122; 4Q Nutrition & Dietetics)

Ribot B, Aranda N, Arijá V. Efectividad de la pauta de suplementación con hierro recomendada en España a embarazadas sin anemia al inicio de la gestación. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. En prensa.

Resumen del artículo

El objetivo del presente trabajo es analizar el porcentaje de éxito de la suplementación con hierro recomendada por las autoridades sanitarias españolas para las mujeres no anémicas al inicio del embarazo en la prevención del déficit de hierro al final de la gestación.

La pauta de suplementación recomendada a las gestantes no anémicas actualmente es de 30 mg de hierro durante al menos 6 meses.

Los resultados obtenidos indican que la pauta de suplementación con hierro recomendada no evita que más de un 50% de las gestantes finalice el embarazo con las reservas de hierro exhaustas y que más de un 15% lo haga con anemia ferropénica.

Estos elevados porcentajes sugieren la necesidad de revisar la dosis de hierro recomendada en este grupo de población, pues parece no ser suficiente.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

Manuscrito número: **NUT_RENC-D-12-00003R**

Bilbao, 29 de marzo de 2012

Estimada Victoria Arija,

En primer lugar me gustaría agradecer su interés y confianza en Revista Española de Nutrición Comunitaria como vehículo para dar a conocer el manuscrito titulado:

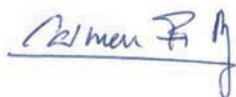
“Efectividad de la pauta con suplementación con hierro recomendada en España a embarazadas sin anemia al inicio de la gestación”.

firmado por.

Blanca Ribot, Núria Aranda, Victoria Arija.

Finalizado el proceso de revisión por pares de su trabajo, me complace informarle que el artículo ha sido aceptado para su publicación en la revista.

Reciba un cordial saludo,



Dra. Carmen Pérez Rodrigo
Directora
Revista Española de Nutrición Comunitaria

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

EFFECTIVIDAD DE LA PAUTA DE SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO RECOMENDADA EN ESPAÑA A EMBARAZADAS SIN ANEMIA AL INICIO DE LA GESTACIÓN.

Effectivity of the iron supplementation pattern recommended in Spain for pregnant women without anemia at the beginning of pregnancy.

Blanca Ribot, Núria Aranda, Victoria Arija

RESUMEN

Fundamentos: Las autoridades sanitarias españolas aconsejan suplementar con 30 mg/día de hierro de forma temprana a las embarazadas no anémicas. Nuestro objetivo es analizar el porcentaje de éxito en la prevención del déficit de hierro al final del embarazo con la pauta de suplementación recomendada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Métodos: Estudio longitudinal realizado en 120 embarazadas sin anemia inicial, suplementadas con hierro (20-40 mg/día). Se valora: historia clínica y obstétrica. Durante los tres trimestres y parto se determinan: Hemoglobina, Ferritina sérica, Saturación de transferrina.

Resultados: El estado en hierro evoluciona negativamente durante la gestación, recuperándose ligeramente al final del embarazo. El 17,9% de las embarazadas inicia la gestación sin reservas de hierro. En el momento del parto, un 53,4% presentó las reservas de hierro exhaustas y un 16,2%, anemia ferropénica.

Conclusiones: La pauta de suplementación con hierro aconsejada en España a las mujeres embarazadas sin anemia inicial, no previene los estados carenciales en hierro al final de la gestación en un porcentaje elevado de mujeres de nuestra población. Son necesarias más evidencias que contribuyan a definir la pauta de suplementación con hierro más efectiva para prevenir la anemia en la mujer embarazada.

Palabras clave: Embarazo, suplementación con hierro, anemia, déficit de hierro

ABSTRACT

Background: Health authorities in Spain recommended supplementing the initially non-anemic pregnant women with 30 mg of iron per day from early gestation. The aim of the study was to analyze the rate of success in preventing iron deficiency in late pregnancy with the supplementation pattern recommended by the SMH.

Methods: Longitudinal study conducted in 120 pregnant women without initial anemia and taking iron supplementation (20-40 mg/day). Clinical and obstetric histories were collected. Blood haemoglobin, serum ferritin and transferrin saturation were measured in each trimester and at delivery.

Results: Iron status decreases during pregnancy and recovers slightly in late pregnancy. A 17.9% of pregnant women start pregnancy without iron stores. At the time of delivery, 53.4% had exhausted iron stores and 16.2% presented iron deficiency anemia.

Conclusions: The iron supplementation pattern recommended in Spain to pregnant women without initial anemia does not prevent iron-deficiency states at the end of gestation in a high percentage of women in our population. More evidence is needed to help to define the more effective pattern of iron supplementation in order to prevent anemia in pregnant women.

Key words: Pregnancy, dietary supplements, Anemia, iron-deficiency

INTRODUCCIÓN

El déficit de hierro es una de las carencias nutricionales más frecuente en el mundo, incluso en los países industrializados. Las mujeres embarazadas constituyen un grupo especial de riesgo de este déficit ya que durante la gestación, aumentan sus necesidades de hierro con el objetivo de cubrir la expansión de la masa eritrocitaria y las necesidades del feto. Estas necesidades son difícilmente cubiertas a través únicamente de la dieta habitual¹.

Un importante porcentaje de mujeres europeas en edad fértil, que oscila entre el 11% y el 36% según el país, presenta reservas exhaustas de hierro². A consecuencia de este estado de hierro previo y del balance negativo de hierro propio del embarazo, la prevalencia de anemia en las mujeres embarazadas se ha estimado que es del 25,1% en las mujeres europeas y del 17,6% en las mujeres españolas³.

Los estados deficitarios de hierro se han relacionado con importantes problemas de salud para la madre y el feto, como el parto prematuro, el bajo peso al nacer^{4,5}, o el retraso madurativo y cognitivo del niño⁶. Para evitar estas situaciones perjudiciales, los organismos internacionales recomiendan la suplementación sistemática con hierro durante el embarazo con diferentes dosis que oscilan entre 30 y 120 mg/día según el país⁷⁻⁹, aunque coinciden en recomendar las dosis inferiores cuando se inicia la suplementación de forma temprana.

Durante los últimos años, y debido a que se ha relacionado el exceso de hierro con el estrés oxidativo y la hemoconcentración, estas dosis de hierro recomendadas han ido disminuyendo^{4,10}.

En este contexto, las autoridades sanitarias españolas recomiendan, a las gestantes sin anemia, una suplementación con hierro sistemática de 30 mg al día para prevenir la anemia durante el embarazo durante al menos 6 meses⁹.

La suplementación actual recomendada podría no ser suficiente para prevenir la anemia al final del embarazo en las mujeres de nuestra población, por ello en el presente estudio, nuestro objetivo es analizar el porcentaje de éxito en la prevención de la anemia al final de la gestación con la pauta de suplementación con hierro recomendada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo realizado en mujeres embarazadas residentes en la ciudad de Reus (Tarragona) y seguidas desde alrededor de la semana 10 hasta el parto.

El estudio fue realizado por la unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública de la "Universitat Rovira i Virgili" en colaboración con la unidad de obstetricia y ginecología del Hospital Universitario de Sant Joan de Reus (Cataluña, España). Todos los análisis hematológicos y bioquímicos se realizaron en los laboratorios clínicos de dicho hospital (ISO 9001-2008).

El estudio fue aprobado por el comité de ética del propio hospital. Todas las voluntarias admitidas en el estudio firmaron un consentimiento informado, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron embarazadas caucásicas mayores de 18 años, reclutadas entre la semana 8-12 de gestación, suplementadas entre 20 y 40 mg de hierro al día, que hayan iniciado la suplementación antes de la semana 20, con embarazo único, sin patología previa y que dieran a luz en el Hospital Sant Joan de Reus. Los criterios de exclusión de nuestro estudio fueron tener anemia al inicio de la gestación, no haberse suplementado con hierro durante el embarazo o haberlo hecho con dosis superiores a 40 mg, la presencia de una enfermedad crónica que pudiese afectar la salud de la mujer o una posible inflamación diagnosticada por la presencia conjunta de ferritina sérica (FS) elevada ($FS > 62 \mu\text{g/L}$)¹¹ y niveles bajos de saturación de transferrina (ST) ($ST < 16\%$).

De las 300 mujeres reclutadas durante el embarazo, 7 presentaron anemia al inicio de la gestación, 8 dieron a luz en otro hospital, 6 sufrieron aborto espontáneo, 61 no se suplementaron con hierro, 47 se suplementaron con dosis superiores a 40 mg Fe/día, 48 empezaron a suplementarse después de la semana 20 de gestación y 3 presentaban signos de una posible inflamación que podría haber alterado los valores de la ferritina sérica. Finalmente, el estudio se realizó sobre 120 mujeres.

Las mujeres embarazadas realizaron cuatro visitas al obstetra. En la primera visita, realizada entre la semana 8-12 de gestación, se recogieron datos de la historia clínica y obstétrica (que incluía el hábito tabáquico y las características

sociodemográficas) y se realizó una extracción sanguínea para determinar el estado de hierro. En la segunda visita, realizada entre la semana 13-15 de la gestación, el obstetra prescribió a todas las mujeres suplementos de 40 mg/día de hierro y se registró la toma anterior de hierro farmacológico. En las siguientes visitas, planificadas sobre las semanas 24 y 34 de gestación, se realizaron nuevas extracciones sanguíneas y se comprobó la adherencia a la suplementación con hierro.

En el momento del parto se realizó una extracción sanguínea y se recogió la edad gestacional y el peso del recién nacido.

La adherencia a la suplementación con hierro se valoró mediante una entrevista realizada por un profesional ajeno al personal sanitario del hospital y a través de un cuestionario semiestructurado diseñado por los investigadores. En este cuestionario se registró el fármaco concreto (dosis, nº de pastillas), la semana de inicio, los meses de seguimiento de la suplementación, y el número de días a la semana que habitualmente tomaban el fármaco, para calcular la pauta de suplementación (momento de inicio y dosis). La dosis se calculó aplicando las siguientes fórmulas:

$$\text{Mg de hierro total} = \text{mg de hierro del fármaco} \times \text{días a la semana que toma el fármaco} \times \text{n}^\circ \text{ de semanas de suplementación.}$$

$$\text{Mg de hierro/día} = \text{mg de hierro total} / \text{días de suplementación (desde el inicio de la suplementación hasta el momento del parto).}$$

El nivel socioeconómico de la familia se valoró mediante el índice de Hollingshead¹². Este índice permitió estimar el estatus social de los individuos mediante la categorización de sus ocupaciones en nueve categorías (de trabajo no cualificado a trabajo altamente cualificado) y su nivel de educación en siete (de educación primaria no finalizada a educación superior completa). La puntuación del estatus social se obtuvo multiplicando el valor de la escala de ocupación por cinco y el valor de la escala de educación por tres y luego combinando las dos puntuaciones. A partir del valor máximo posible, se dividió entre tres para establecer las categorías: bajo, medio y alto nivel socioeconómico. Menos de un 10% de las mujeres del estudio presentaron un nivel socioeconómico bajo por lo que se unieron estos casos con el nivel socioeconómico medio, quedando finalmente 2 categorías: bajo-medio y alto nivel socioeconómico.

Resultados

El Índice de Masa Corporal (IMC) de las mujeres se calculó en la primera visita como el peso en quilogramos (kg) dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

A partir de las extracciones sanguíneas se determinó la hemoglobina (Hb) mediante el analizador Coulter GENS (Coulter, Hialeah, FL, USA) y se estandarizó en función de la edad gestacional (zHb) tal y como se explica en el apartado de estadística.

La ferritina sérica (FS) se determinó mediante inmunoquimioluminiscencia¹³, y la transferrina sérica (Biokit S.A., Barcelona, España) y el hierro sérico (ITC Diagnostics S.A, Barcelona, España), mediante espectrofotometría por métodos estándar.

Se calculó la saturación de transferrina (ST) mediante la fórmula siguiente:

$$\text{ST (\%)} = (\text{hierro sérico en } \mu\text{mol/L} \div \text{transferrina sérica en g/L}) \times 3,9^{14}.$$

Se definió "reservas de hierro exhaustas" cuando el valor de FS era inferior a $12\mu\text{g/L}$,

"déficit de hierro" cuando encontramos de forma simultanea a la FS inferior a $12\mu\text{g/L}$ y la ST inferior a 16% y "anemia" cuando los valores de Hb fueron menores de 110 g/L en el primer y tercer trimestre y en el parto y cuando fueron menores de 105 g/L en el segundo trimestre¹⁵. Se definió "Anemia ferropénica" cuando se cumplieron de forma conjunta los criterios de anemia y de déficit de hierro.

Finalmente se definió como niños "pretérmino" a aquellos nacidos antes de la semana 37 de gestación y como "bajo peso al nacer" a los recién nacidos con un peso inferior a 2500 g.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 19.0. Las variables que siguieron una distribución normal se presentan como media e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de FS al no seguir una distribución normal se transformaron logarítmicamente y se presentaron como media geométrica (IC 95%).

Se estandarizaron los valores de Hb en función de la edad gestacional (zHb) para cada mujer, comparando los valores de Hb con los valores de referencia específicos para cada edad gestacional¹⁵. $[\text{zHb} = (\text{valor de Hb de la mujer} - \text{valor$

de referencia para la edad gestacional) / Desviación estándar de la distribución de referencia de la Hb]. Al no disponer de datos sobre los valores de referencia en el momento del parto, se utilizó el valor de la última semana disponible (semana 40).

Se utilizó el test de Student-Fisher para muestras apareadas para comparar los parámetros bioquímicos y hematológicos entre las diferentes semanas de gestación, y el test de McNemar para comparar las frecuencias de los estados carenciales.

En todos los casos se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se describen las características generales, socioeconómicas y de suplementación con hierro de las mujeres participantes del estudio, así como las características de los recién nacidos.

Resultados

Tabla 1. Características generales, socioeconómicas, de suplementación en hierro y obstétricas de las embarazadas y sus hijo

Embarazadas	
Edad de la madre (años) †	31,8 (31,0 ; 32,7)
IMC en la primera visita (Kg/m ²) †	23,1 (22,4 ; 23,7)
Fumadora (%) ‡	17,5 (10,7 ; 24,3)
Nivel socioeconómico (%) ‡	
Bajo-Medio	55,8 (46,9 ; 64,7)
Alto	44,2 (35,3 ; 53,1)
Semana inicial de la suplementación con hierro (semanas) †	13,6 (13,1 ; 14,2)
Suplementación diaria con hierro (mg/día) †	35,8 (34,3 ; 37,3)
Suplementación con hierro total (mg) †	6601,6 (6294,9 ; 6908,4)
Primípara (%) ‡	48,3 (39,4 ; 57,2)
Edad gestacional (semanas) †	39,0 (38,7 ; 39,3)
Recién nacidos	
Sexo (% niño) ‡	51,3 (42,4 ; 60,2)
Peso (g) †	3179,3 (3102,2 ; 3256,4)
Bajo peso al nacer (%) ‡	6,0 (1,8 ; 10,2)
Pretérminos (%) ‡	6,8 (2,3 ; 11,3)

N=120. † Media (Intervalo de confianza del 95%); ‡ Porcentaje (Intervalo de confianza del 95%).

La cantidad media de hierro suplementada fue de 35,8 mg de hierro al día con un rango de 20 a 40 mg/día. Todas las mujeres del estudio iniciaron la suplementación con hierro antes de la semana 15 de gestación (media de 13,6 semanas). El 9,3% de las mujeres se suplementó con una frecuencia de 1-3 días a la semana, el 12,7% con una frecuencia de 4-5 días a la semana y el 77,9%

restante lo hizo con una frecuencia de 6-7 días la semana. El 22,5% de las gestantes se suplementó con una dosis inferior a 30 mg de hierro al día.

En la tabla 2 se puede apreciar la evolución de los parámetros bioquímicos y hematológicos relacionados con el hierro desde el inicio de la gestación hasta el momento del parto.

Tanto la FS, como la ST van disminuyendo significativamente desde el inicio de la gestación hasta el tercer trimestre, pero aumentan ligeramente en el momento del parto. En el caso de la Hb, los valores disminuyen significativamente entre la semana 10 y la 24 de gestación, pero empiezan a remontar significativamente desde antes de la semana 34. Los valores de zHb en cambio disminuyen significativamente a lo largo de toda gestación hasta el momento del parto. Esto nos permite apreciar que mientras que la mayor disminución de la Hb en valores absolutos se produce entre las semanas 10 y 24, la zHb disminuye en la misma proporción durante toda la gestación.

En la tabla 3 se describen las frecuencias de reservas exhaustas, anemia y anemia ferropénica a lo largo de la gestación y en el momento del parto.

El 17,9% de las gestantes de este estudio, iniciaron la gestación con reservas exhaustas de hierro (aunque sin anemia). El porcentaje de mujeres con reservas exhaustas aumenta significativamente durante el embarazo hasta alcanzar el 72,9% en el tercer trimestre y disminuye en el momento del parto llegando a representar al 53,4% de las mujeres.

Las frecuencias de anemia y de anemia ferropénica también fueron aumentando significativamente durante la gestación hasta alcanzar los máximos valores en la semana 34 (26,9 y 20,5% respectivamente). En el momento del parto ambas frecuencias también disminuyeron ligeramente aunque no de forma significativa.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos y hematológicos de las mujeres embarazadas del estudio.

Ferritina Sérica ($\mu\text{g/L}$)[§]	
Semana 10	28,7 ^a (27,9 ; 29,6)
Semana 24	10,5 ^b (9,8 ; 11,3)
Semana 34	8,8 ^c (8,1 ; 9,5)
Parto	12,1 ^d (11,4 ; 12,8)
Saturación de Transferrina (%)[†]	
Semana 10	26,2 ^a (24,3 ; 28,1)
Semana 24	15,7 ^b (14,3 ; 17,1)
Semana 34	11,9 ^c (10,6 ; 13,3)
Parto	12,9 ^c (11,5 ; 14,2)
Hemoglobina (g/L)[†]	
Semana 10	126,3 ^a (125,1 ; 127,6)
Semana 24	113,2 ^b (111,6 ; 114,8)
Semana 34	114,8 ^c (113,0 ; 116,6)
Parto	117,3 ^d (115,2 ; 119,4)
zHb[†]	
Semana 10	0,5 ^a (0,3 ; 0,6)
Semana 24	-0,3 ^b (-0,5 ; -0,1)
Semana 34	-1,1 ^c (-1,3 ; -0,9)
Parto	-1,3 ^d (-1,5 ; -1,0)

N=120.

zHb: hemoglobina estandarizada por la edad gestacional;

[†] Media (Intervalo de confianza del 95%); [§] Media Geométrica (Intervalo de confianza 95%)

^{a,b,c,d} Las letras distintas indican diferencias significativas entre los valores comparados (P<0,05).

Tabla 3. Evolución de los estados carenciales de hierro a lo largo de la gestación.

Reservas exhaustas (%) ‡	
Semana 10	17,9 ^a (11,0 ; 24,8)
Semana 24	59,3 ^b (50,5 ; 68,1)
Semana 34	72,9 ^c (64,9 ; 80,9)
Parto	53,4 ^b (44,5 ; 62,3)
Anemia (%) ‡	
Semana 10 (Hb<110 g/L)	0.0 ^a
Semana 24 (Hb<105 g/L)	11,8 ^b (6,0 ;17,6)
Semana 34 (Hb<110 g/L)	26,9 ^c (19,0 ; 34,8)
Parto (Hb<110 g/L)	21,0 ^c (13,7 ; 28,3)
Anemia ferropénica (%) ‡	
Semana 10	0.0 ^a
Semana 24	6,8 ^b (2,3 ; 11,3)
Semana 34	20,5 ^c (13,3 ; 27,7)
Parto	16,2 ^c (9,6 ; 22,8)

N=120

Reservas exhaustas: Ferritina Sérica <12 µg/L; Anemia: Hb<110 g/L en la semana 10, 34 y en el parto y Hb<105 g/L en la semana 24; Anemia ferropénica: Anemia, ferritina sérica<12 y saturación de transferrina<16% simultáneamente.

‡ Porcentaje (Intervalo de confianza del 95%).

^{a,b,c,d} Las letras distintas indican diferencias significativas entre los valores comparados (P<0,05).

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos observado que las mujeres que inician la gestación sin anemia y se suplementan con hierro con la pauta recomendada por las autoridades sanitarias españolas finalizan la gestación con un elevado porcentaje de reservas de hierro exhaustas (53,4%) y/o anemia ferropénica

Resultados

(16,2%). Estos elevados porcentajes sugieren la necesidad de revisar las dosis de hierro recomendadas en este grupo de población, ya que parecen no ser suficientes.

En este estudio han participado mujeres caucásicas no anémicas con características generales y obstétricas similares a las de otros países industrializados¹⁶⁻¹⁹. El peso medio del recién nacido y el porcentaje de niños pretérmino y de bajo peso al nacer también fueron similares a los encontrados en estos países¹⁶⁻¹⁷.

El obstetra recomendó una suplementación con hierro de 40 mg al día desde el inicio de la gestación. Esta dosis es ligeramente superior a la recomendada por las autoridades sanitarias debido a que actualmente no se comercializa en España ningún suplemento que contenga únicamente 30 mg de hierro. La adherencia a los suplementos de hierro se valoró mediante una entrevista semiestructurada, realizada por un profesional entrenado ajeno al personal sanitario para favorecer la sinceridad de las respuestas. Esta información permitió establecer que la dosis de hierro media suplementada fue de 35,8 mg al día, algo superior que la recomendada por las autoridades sanitarias, con un grado de adherencia del 89,5% a la pauta recomendada por el obstetra.

Incluir en el análisis las mujeres suplementadas entre 20 y 40 mg al día, nos permite observar que la intención de tratar con 40 mg de hierro acaba siendo de 35,8 mg una vez que hemos observado su adherencia.

La valoración del estado nutricional en hierro se realizó mediante los tres parámetros bioquímicos FS, ST y Hb, que estiman los diferentes estadios del hierro, utilizando la metodología analítica aceptada a nivel internacional. Estos parámetros valoran las reservas de hierro, el nivel circulante y el aporte de hierro a la médula ósea, respectivamente.

La Hb se ha utilizado de forma frecuente como marcador del déficit de hierro, sin embargo, no es un indicador temprano de la carencia, ni es específico del estado en hierro ya que puede alterarse por otras causas²⁰. La FS se considera el mejor parámetro bioquímico para detectar un estado deficitario en hierro durante el embarazo por valorar la deficiencia de forma temprana sin presentar falsos positivos²¹. No obstante, una limitación de la FS es que aumenta en presencia de inflamación o por una afección hepática, pudiendo ocasionar falsos negativos en

las mujeres con déficit de hierro²². Debido a que la ST no aumenta en presencia de inflamación, algunos autores han sugerido que ésta también debe ser valorada para detectar valores contradictorios entre la FS y la ST²³⁻²⁴. Por este motivo, las mujeres con niveles de FS altos y ST bajos fueron excluidas del análisis (n=3; 2,5%), ya que podría indicar presencia de inflamación.

Para definir anemia se utilizaron los puntos de corte de los *Centers of Disease Control and Prevention*¹⁵ porque tienen en cuenta el grado de hemodilución que afecta a cada trimestre de gestación, a diferencia de los de la OMS⁷ que define anemia cuando el valor de Hb es inferior a 110g/L en cualquier momento de la gestación.

En nuestros resultados observamos que los valores de FS y de ST disminuyen a medida que avanza la gestación. Esta evolución negativa es similar a la observada por otros estudios realizados tanto en mujeres con suplementación similar a la nuestra²⁵⁻²⁹, como en mujeres con suplementación muy superior (100-200 mg)³⁰⁻³².

En el parto, observamos que los niveles de hierro (FS y ST) aumentan ligeramente, posiblemente relacionado con la desaparición de la hemodilución al final del embarazo. Durante un embarazo normal, el incremento del volumen plasmático (50%) excede al crecimiento de la masa eritrocitaria (35%)¹, produciendo hemodilución. Debido a que el aumento del volumen de plasma sanguíneo se produce desde el inicio del embarazo y que la expansión de la masa eritrocitaria se produce a partir de la segunda mitad del embarazo, se deduce que el grado de hemodilución variará a lo largo de la gestación. La hemodilución llega a su punto máximo alrededor de la semana 16 de gestación y empieza a disminuir durante el tercer trimestre hasta el parto³³.

Aunque las mujeres de nuestro estudio iniciaron la gestación sin anemia, un elevado porcentaje inició con las reservas de hierro exhaustas (17,9%). En otros países industrializados se han observado porcentajes similares de reservas de hierro exhaustas al inicio del embarazo previo a la suplementación con hierro a los encontrados en esta investigación^{21,25,34,35}.

Este déficit está relacionado con la inferior ingesta de hierro observada en las mujeres en edad fértil³⁶⁻³⁸ respecto a la cantidad recomendada⁸. Además, en un estudio previo hemos observado que la ingesta no cambia significativamente desde el momento preconcepcional hasta el final del embarazo³⁹.

Resultados

A medida que avanza la gestación, el porcentaje de reservas exhaustas aumenta hasta llegar al 72,9% en la semana 34 y al 53,4% en el momento del parto. Estos elevados porcentajes en el agotamiento de las reservas nos indica que la suplementación con hierro prescrita no ha sido suficiente. Estudios realizados en EEUU, con similar diseño al nuestro, realizados en mujeres no anémicas y suplementadas con la misma dosis de hierro, observaron porcentajes similares, encontrando un 56% de mujeres con reservas exhaustas en la semana 38²⁵⁻²⁶. Los estudios realizados en Europa también muestran frecuencias de reservas exhaustas muy similares al final de la gestación excepto en Dinamarca que encuentran frecuencias bastante inferiores a pesar de recibir la misma suplementación con hierro^{21,28-29,40}. Estos últimos estudios no son comparables con el nuestro ya que, las mujeres de dichos estudios inician la gestación con niveles de FS muy superiores (31,6 en la semana 18) a las mujeres de nuestro estudio y a las de la población general de Dinamarca³⁵.

La evolución negativa de las reservas de hierro durante la gestación conduce a una evolución también negativa de los niveles de Hb. Podemos observar que van disminuyendo hasta el segundo trimestre y empiezan a aumentar en la semana 34, un poco antes que la FS, debido probablemente a que la suplementación recupera antes los niveles de hierro circulante que las reservas. La evolución en forma de U de los niveles de hemoglobina a lo largo de la gestación se observa en la mayoría de los estudios en mujeres embarazadas suplementadas con hierro^{15,28,33,41}.

En nuestro estudio se estandarizaron los valores de Hb en función de la semana de gestación (ZHb) según los valores de referencia descritos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹⁵. Estos estándares se establecieron a partir de 4 estudios europeos de embarazadas suplementadas con dosis elevadas de hierro. Al observar los valores de zHb, se constata que al inicio de la gestación, las mujeres de nuestro estudio presentaban valores similares a los de referencia tanto en la semana 10 como en la 24 y menores en la semana 34 y el parto, ahondando en la insuficiente dosis de hierro recomendada.

Al final de la gestación un 26,9% de las gestantes de nuestro estudio presentaron anemia y un 20,5% anemia ferropénica. En la revisión realizada por la OMS entre 1993-2005 sobre la anemia en embarazadas, sin especificar si era

ferropénica, fue del 25,1% en Europa y del 17,6% en España³ y aunque no se especifique la pauta de suplementación con hierro coincide con nuestros resultados. En países de Europa y Australia observan que las embarazadas, que reciben una suplementación similar a las de España, presentan anemia a lo largo del embarazo con la misma frecuencia que la encontrada en el presente trabajo⁴². En cambio podemos observar, en esta revisión previa y en otros estudios, que dosis superiores de hierro suplementado conducen a frecuencias menores de anemia al final de la gestación^{28,32,42-44}.

A pesar de que una suplementación con hierro más elevada parece prevenir mejor los estados carenciales de hierro durante el embarazo, no se conoce la pauta más adecuada para todas las mujeres y posiblemente se debería prescribir en función de las características individuales, principalmente de los depósitos de hierro iniciales^{32,45-46}. En este sentido, las gestantes con depósitos de hierro exhaustos al inicio de la gestación, aún sin presentar anemia, podrían necesitar dosis de hierro más altas para prevenir la anemia ferropénica al final de la gestación.

De momento, a la vista de los resultados, concluimos que en mujeres que inician la gestación sin anemia, la suplementación temprana con 30 mg/día de hierro, no es suficiente para prevenir la depleción de las reservas de hierro en un 53,4% de gestantes, ni la anemia ferropénica en un 16,2% al final de la gestación.

Parece necesario revisar la pauta de suplementación con hierro recomendada actualmente por las autoridades sanitarias para mujeres embarazadas.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257s-64s.
2. Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev.* 1995;53:314-22.
3. World Health Organization (WHO). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on anaemia. Geneva, WHO, 2008.

Resultados

4. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004736.
5. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218S-1222S.
6. Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Ribot B, Escribano J, Arija V. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev* 2011;87:165-9.
7. World Health Organization (WHO). Iron and Folate Supplementation. Standards for Maternal and Neonatal Care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC). Geneva, World Health Organization, 2006. (<http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a91272.pdf>, último acceso Febrero 2012)
8. Institute of Medicine. Iron. En: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington DC, National Academy Press, 2001; pp 290–393.
9. Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección. Guía de prevención de defectos congénitos. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
10. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loría A, Schnaas L, et al. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res* 2006;37:674-682
11. Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006;29:1077-82.
12. Hollingshead AB. Four Factor Index of Social Status. *Yale Journal of Sociology*, 2011(8): 21-52. Accesible en: http://www.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf
13. Gómez F, Simo JM, Camps J, Clivillé X, Bertran N, Ferré N, et al. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: Application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2000;33:191-6.

14. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. En: Burtis CA, Ashwood ER (dirs) Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia, WB Saunders, 1999; pp 1698-1705.
15. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;38:400-4.
16. Río I, Castelló A, Jané M, Prats R, Barona C, Más R, et al. Indicadores de salud reproductiva y perinatal en mujeres inmigrantes y autóctonas residentes en Cataluña y en la Comunitat Valenciana (2005-2006). Gac Sanit 2010;24:123-7.
17. Carrillo SM, Pérez Guillén A, Hernández Hernández RA, Herrera Mogollón HA. Anthropometric nutritional evaluation of the pregnant women and its relation with the product of the gestation. Nutr Hosp. 2010;25:832-7.
18. Pueyo V, Güerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, González I, et al. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. Early Hum Dev. 2011;87:331-4.
19. Reinold C, Dalenius K, Brindley P, Smith B, Grummer-Strawn L. *Pregnancy Nutrition Surveillance 2009 Report*. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
20. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part II—vitamin D, vitamin A, iron, zinc, iodine, essential fatty acids. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1-24.
21. Walsh T, O'Broin SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF, et al. Laboratory assessment of iron status in pregnancy. Clin Chem Lab Med 2011;49:1225-30.
22. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. Br J Nutr 2008;99:S2-9.
23. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol 2011;64:287-96.
24. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1691-701.

Resultados

25. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:773-781.
26. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:512-519.
27. Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:343-349.
28. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, Hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:238-247.
29. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy--should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann. Hematol* 2006;85:567-573.
30. Svanberg B, Arvidsson B, Norrby A, Rybo G, Solvell L. Absorption of supplemental iron during pregnancy - a longitudinal study with repeated bone-marrow studies and absorption measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1975;48:87-108.
31. 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;90:101-107.
32. Aranda N, Ribot B, Garcia E, Viteri FE, Arijia V. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum Dev* 2011;87:791-797.
33. Roodenburg AJ. Iron supplementation during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61: 65-71.
34. Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cusick SE, Lacher DA, et al. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1312-20.

35. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996;63:103-35.
36. Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res.* 2009;53.
37. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, Plasencia A. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr* 2007;10:1354-67.
38. Aranceta J. Dietary guidelines for the Spanish population Spanish food patterns. *Public Health Nutr* 2001;4:1399-1402.
39. Arija V, Cucó G, Vila J, Iranzo R, Fernández-Ballart J. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus en la etapa preconcepcional, el embarazo y el posparto. *Med Clin (Barc).* 2004;123:5-11.
40. Barroso F, Allard S, Kahan BC, Connolly C, Smethurst H, Choo L et al. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159:99-105.
41. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-748.
42. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008;87:949-59.
43. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:183-90.
44. Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. *BMC Public Health.* 2011;11:S21.
45. Milman N, Hertz J. Pregnancy and iron prophylaxis--how and how much? *Ugeskr Laeger* 2010;172:433-6
46. Ribot B, Aranda N, Viteri F, Hernández-Martínez C, Canals J, Arija V. Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased

risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron.

Hum Reprod [en prensa]

3.3 Efecto de diferentes dosis de suplementación.



Effect of different doses of iron supplementation during pregnancy on maternal and infant health

Blanca Ribot, Núria Aranda, Montserrat Giralt, Marta Romeu, Albert Balaguer, Victoria Arija

Sometido a la revista *BMC Pregnancy and Childbirth*.

Ribot B, Aranda N, Giralt M, Romeu M, Balaguer A, Arija V. Effect of different doses of iron supplementation during pregnancy on maternal and infant health. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012. Submitted.

Resumen del artículo

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de diferentes dosis de suplementación con hierro durante la gestación, incluyendo la no suplementación, sobre la evolución del estado en hierro de la madre a lo largo del embarazo y sobre la salud del recién nacido.

Los resultados nos indican que los niveles de hierro fueron disminuyendo a medida que avanzaba la gestación independientemente de si las mujeres tomaron suplementos o no. No obstante, las mujeres que se suplementaron con más de 60 mg de hierro al día tuvieron un mejor estado en hierro al final de la gestación y mayores beneficios para el recién nacido (menor frecuencia de niños prematuros y mayor peso al nacer) que las no suplementadas. Dosis de hierro superiores a 100 mg de hierro al día aportaron los anteriores beneficios, sin embargo también presentaron más riesgo de hemoconcentración al final del embarazo.

Estos resultados nos permiten concluir que en poblaciones como la nuestra, donde las mujeres inician la gestación con reservas de hierro cercanas al déficit, la suplementación con 60-100 mg de hierro al día parece ser la más beneficiosa para la salud de la madre y el recién nacido.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

Effect of different doses of iron supplementation during pregnancy on maternal and infant health

Blanca Ribot, Núria Aranda, Montserrat Giralt, Marta Romeu, Albert Balaguer, Victoria Arija

Abstract

Background: Currently, there is no consensus regarding the optimum iron supplementation during pregnancy. The aim of this study is to evaluate the effect of different iron supplementation doses (including no supplementation) during pregnancy on the iron status of the mother and on the health of the neonate.

Methods: Two longitudinal studies with the same design were combined. 358 pregnant women and their newborns were the final sample. Mothers were classified as non-supplemented, low iron-supplemented (<60 mg/d), moderate iron-supplemented (between 60 and 100 mg/d) or high iron-supplemented (>100 mg/d). General clinical and obstetric histories, haemoglobin (Hb), serum ferritin (SF) and transferrin saturation were evaluated in the 1st, 2nd, 3rd trimesters, and at partum.

"Iron depletion" was defined as SF<12µg/L, "anaemia" as Hb values <110 g/L in the 1st and 3rd trimester, and at partum; and as Hb values <105 g/L in the 2nd trimester. "Iron deficiency anaemia" was defined as anaemia and SF<12µg/L simultaneously, and "risk of haemoconcentration" as Hb values >130 g/L in the 2nd and 3rd trimester of gestation or at partum.

"Preterm" was defined as babies born before the 37th week of gestation.

Results: SF and Hb decreased less sharply in the iron supplemented groups compared to the non-supplemented group. The higher the doses of iron supplementation the lower the percentages of iron depletion at partum ($p<0.001$), iron deficiency anaemia ($p<0.001$) and preterm deliveries ($p=0.009$) as well as a higher birth weight of the newborn. However, the group with high

Resultados

supplementation had a greater percentage (27.6%) of women at risk of haemoconcentration at partum.

Conclusions: Our Mediterranean women began gestation with iron stores close to deficit (SF: 28.1 μ g/L; 95% CI: 27.9-28.4). With these iron stores, supplementation with iron at daily doses of between 60-100 mg appears to be the most beneficial for the health of mother and child. These findings need to be confirmed in further randomised clinical trials.

Keywords: dietary supplements; iron; premature birth; pregnancy; iron-deficiency anaemia; haemoconcentration.

Background

Iron requirements during pregnancy increase to cover the expansion of the erythrocyte mass (principally during the 2nd trimester) and to enable placenta and foetal growth, especially in the 3rd trimester [1]. These requirements do not appear to be compensated-for by diet alone [2] and, as such, the pregnant woman is at risk of iron deficit and its consequences. Iron deficiency is associated with significant problems of health for the mother and the foetus, such as maternal anaemia and increase in the rates of preterm birth, lower birth weight [3-5] or delayed maturation and cognitive development of the child [6].

To avoid iron deficit, international scientific organizations recommend prophylactic prenatal iron supplementation. There are wide differences in the recommended daily iron dose, varying between 30 and 120 mg [7,8] according to whether or not anaemia is present during the pregnancy.

Although several studies in the developed world (especially in the USA and northern Europe) have evaluated the effect of iron supplementation during pregnancy on the biochemical levels of iron over the long term of pregnancy [3,9-10], equivalent studies have not been conducted in European women of the Mediterranean countries. Further, there is no consensus regarding the best level of iron supplementation during pregnancy for the prevention of iron deficit in the mother, nor has there been conclusive evidence of reduction in adverse clinical effects not only for the mother but also for the newborn in terms of preterm births or low birth weight infants [9].

Therefore we proposed to evaluate, in Caucasian Mediterranean women, the effect of different iron supplementation doses during pregnancy, including non-supplementation, on the evolution of iron status in the mother and on the health of the neonate.

Materials and methods

Two longitudinal studies were conducted on pregnant women, as described previously [5,11]. Both studies had the same design, which is explained below, and were performed by the same research team in the same hospital.

Pregnant women were followed-up from their 1st prenatal care appointment (gestational week 10) until delivery at the Obstetrics and Gynaecology Unit of the Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Catalonia, Spain). Both studies were

Resultados

approved by the ethics committee of the hospital. All the volunteers who entered into the study provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

The criteria for inclusion were: Caucasian pregnant women between the 8th and 10th week of gestation, and >18 years of age. The exclusion criteria were: to have a multiple pregnancy (more than 1 foetus), the presence of any chronic illness that could affect the overall health of the woman, a possible inflammation diagnosis based on high SF levels (SF >62µg/L) [12] and low TS levels (TS <16%), and giving birth at a different hospital to where the pregnancy was being monitored.

Out of a total of 390 pregnant women recruited, 358 complied with all the requirements of the study. Of the 32 women excluded, 8 gave birth at a different hospital, 6 had aborted, 3 had a possible inflammation, and 15 had incomplete biochemical data.

In both studies the data were collected at 4 outpatient visits, and at partum. At the 1st visit around week 10 of gestation, clinical-obstetric history was taken, as well as a fasting blood sample for laboratory analyses. Body mass index (BMI) was calculated at the 1st clinic visit as weight in kg ÷ height in m² (kg/m²). The socioeconomic status of the family was evaluated according to the Hollingshead index [13]. The index enables the status of the individual to be determined using 9 categories of the individual's occupation (ranging from unemployed to highly qualified skilled work) and the individual's educational level categorised into 7 levels ranging from non-completed primary education up to completed tertiary level (university of equivalent). The status score was obtained by multiplying the value on the work scale by 5 and the value on the education scale by 3 and then combining the two scores. The highest possible score was divided by 3 with the aim of establishing 3 socioeconomic categories: low, medium and high. Based on this calculation, <5% of the women in our study sample had a socioeconomic category described as "low". For statistical purposes, these women were combined into the "medium" group and, hence, the study sample was segregated into 2 socioeconomic categories: low-medium vs. high.

In the 2nd visit, between weeks 13-15 of gestation, the obstetrician advised all the women to take an iron supplement of 120 mg/d in the form of iron sulphate in the 1st study and of 40 mg/d in the 2nd. Another fasting blood

sample for biochemical analyses was taken at visits 3 (week 24), 4 (week 34) and at partum.

A researcher not associated with the health-care personnel of the obstetrics team applied a semi-structured questionnaire designed by the research team to evaluate adherence to recommendations of iron supplementation. The interviewer recorded the initiation and continuance of oral iron supplementation, as well as the number of days per week that the supplements were usually taken. From this information, the total supplementary iron and the daily average of iron supplementation during pregnancy were calculated as:

Total iron supplementation (mg) = supplementary iron content x days per week x number of weeks

Daily iron supplementation (mg) = total iron supplementation / number of days between the beginning of the supplementation until delivery

Not all the pregnant women followed the recommendations; as such, 4 sub-groups were defined as a function of the type of iron supplementation taken during the pregnancy: no iron supplementation (17%), low iron supplemented (<60 mg/d) [9] (47,2%), moderate iron supplemented (between 60 and 100 mg/d) (10,6%) and high iron supplemented (>100 mg/d) (25,1%).

The blood samples were used to measure: Hb measured immediately with a Coulter GENS analyser (Coulter, Hialeah, FL, USA); serum ferritin (SF) by turbidimetric immunoassay as described [14]; serum transferrin (ST) and serum iron (SI) by spectrophotometry (Biokit S.A., Barcelona, Spain and ITC Diagnostics S.A, Barcelona) using standard clinical chemistry techniques. Transferrin saturation (TS) was calculated [15] as: TS (%) = (serum iron in $\mu\text{mol/L}$ \div serum transferrin in g/L) x 3.9.

"Iron depletion (ID)" was defined as SF<12 $\mu\text{g/L}$, "anaemia" as Hb values <110 g/L in the 1st and 3rd trimester, and at partum; and as Hb values <105 g/L in the 2nd trimester [16]. "Iron deficiency anaemia (IDA)" was defined as anaemia and SF<12 $\mu\text{g/L}$ simultaneously and "risk of haemoconcentration" as Hb values >130 g/L in the 2nd and 3rd trimester of gestation or at partum [9,17].

The gestational age (weeks), weight of the newborn, and the Apgar scores at the 1st, 5th and 10th minute of life were recorded. "Preterm" was defined as babies born before the 37th week of gestation and "low birth weight" (LBW) as the newborn weighing <2,500 g.

Resultados

Adjusted birth weight was the birth weight adjusted by gestational age and gender of the baby.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed with the SPSS package (version 19.0). All variables were examined for kurtosis (normal or skewed distributions) and all were observed to follow Gaussian distributions (except the values of SF) and were expressed as mean and 95% confidence interval (CI). The distributions of SF values were observed to be non-Gaussian, and were log transformed and presented as geometric mean and 95% CI.

Analysis of variance (ANOVA) was applied, together with adjustment with the Bonferroni correction when comparing continuous variables. The χ^2 test was used for comparing categorical variables.

Results

The women excluded from the present analysis owing to lack of blood samples at some trimester of pregnancy (n=15) were no different statistically from the women finally included in the analysis, regarding obstetric characteristics, biochemical parameters and newborn characteristics.

Table 1 summarises the general characteristics, socioeconomic status and iron supplementation in the women participating in the study. Of the women in the study, 83% (n=297) took iron supplementation during pregnancy and 17% (n=61) did not. Among the supplemented group of women, 8% took the iron supplements with a frequency of 1-3 days per week, 19% with a frequency of 4-5 days per week and the remaining 73% with a frequency of 6-7 days per week. The weekly frequency of iron supplement intake did not differ between groups (p >0.05).

Table 1. General characteristics, socioeconomic status and iron supplementation as a function of the type of supplementation

	No supplement ¹	Low supplement ²	Moderate supplement ³	High supplement ⁴	Adjusted p
	n=61	n=169	n=38	n=90	
Daily iron supplement; mg [†]	-	36.7 (35.3, 70.3)	74.0 (70.3, 77.7)	138.8 (128.8, 148.7)	*** (1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4)
Total iron supplement; mg [†]	-	6004 (5649.6, 6358.9)	10503 (8865.3, 12140.9)	15397 (13947.5, 16847.4)	*** (1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4)
Maternal age; years [‡]	32.1 (30.8, 33.3)	31.3 (30.5, 32.0)	30.6 (29.3, 31.9)	30.2 (29.4, 30.9)	
Socioeconomic status; high [‡]	44.3 (31.8, 56.8)	44.1 (36.6, 51.6)	45.0 (29.2, 60.8)	64.0 (54.1, 73.9)	
Socioeconomic status; low-medium [‡]	55.7 (43.2, 68.2)	55.9 (48.4, 63.4)	55.0 (39.2, 70.8)	36.0 (26.1, 45.9)	
BMI at 1 st visit [‡]	23.3 (22.5, 24.2)	23.2 (22.6, 23.8)	22.8 (21.7, 23.8)	22.8 (22.2, 23.4)	
Primipara [‡]	49.1 (36.6, 61.6)	50.6 (43.1, 58.1)	56.8 (41.1, 72.5)	62.5 (52.5, 72.5)	
Smoker during pregnancy [‡]	13.1 (4.6, 21.6)	20.1 (14.1, 26.1)	13.2 (2.4, 24.0)	23.3 (14.6, 32.0)	
Gestational age; weeks [‡]	38.6 (38.2-39.1)	38.9 (38.7, 39.2)	39.7 (39.0, 40.3)	39.8 (39.5, 40.1)	* (1-3) *** (1-4) (2-4)

BMI: body mass index; [†] Mean (SD); [‡] percentage; Adjusted p: p-value adjusted with Bonferroni correction; * p<0.05; *** p <0.001

Table 2 summarises the measured biochemical and haematological parameters related to iron as a function of the iron supplementation taken. In general, the mean biochemical values decreased in the course of the pregnancy and increased at partum. Although the women of the 4 groups (none, low, moderate and high dose) commenced pregnancy with similar SF and Hb values, these values at partum were significantly lower in the low iron supplemented and in the non-supplemented groups than in the other 2 groups.

Resultados**Table 2.** Biochemical and haematological parameters of the pregnant women as a function of type of iron supplement

	No supplement ¹ n=61	Low supplement ² n=169	Moderate supplement ³ n=38	High supplement ⁴ n=90	Adjusted p
Serum ferritin (SF); µg/L[§]					
Week 10	28.6 ^a (27.8, 29.4)	29.2 ^a (28.2, 30.1)	26.4 ^a (25.6, 27.2)	26.7 ^a (25.9, 27.5)	
Week 24	10.3 ^b (9.5, 11.0)	10.9 ^b (10.1, 11.7)	13.7 ^b (12.9, 14.5)	15.9 ^b (15.1, 16.7)	** (1-4, 2-4)
Week 34	7.7 ^c (7.1, 8.3)	9.3 ^c (8.6, 10.0)	13.2 ^b (12.6, 13.8)	14.9 ^b (14.2, 15.6)	*** (1-3, 1-4, 2-4) ** (2-3)
Partum	10.7 ^b (10.1, 11.3)	12.6 ^d (11.9, 13.4)	17.6 ^c (16.9, 18.3)	22.5 ^c (21.7, 23.2)	*** (1-4, 2-4) ** (1-3);* (2-3)
Transferrin saturation (TS); %[†]					
Week 10	28.7 ^a (25.8, 31.6)	26.5 ^a (24.7, 28.2)	26.0 ^a (22.4, 29.5)	24.0 ^a (21.8, 26.2)	
Week 24	15.5 ^b (13.4, 17.6)	16.2 ^b (14.8, 17.7)	17.2 ^b (14.4, 19.9)	17.7 ^b (16.1, 19.3)	
Week 34	13.7 ^b (10.8, 16.7)	12.0 ^c (10.9, 13.2)	14.0 ^c (10.9, 17.0)	14.9 ^c (13.7, 16.1)	* (2-4)
Partum	14.0 ^b (11.3, 16.7)	12.8 ^c (11.7, 13.9)	13.9 ^c (11.5, 16.3)	16.9 ^c (15.1, 18.7)	** (2-4)
Hb; g/L					
Week 10	125.1 ^a (123.4, 126.7)	125.2 ^a (123.9, 126.4)	124.7 ^a (122.2, 127.1)	123.9 ^a (122.3, 125.6)	
Week 24	115.0 ^b (112.8, 117.2)	112.6 ^b (111.2, 113.9)	114.4 ^b (111.6, 117.2)	113.6 ^b (111.9, 115.2)	
Week 34	111.7 ^c (108.5, 113.8)	114.1 ^c (112.5, 115.6)	116.7 ^c (113.9, 119.6)	114.5 ^b (112.6, 116.3)	
Partum	114.2 ^b (111.8, 116.6)	117.1 ^d (115.3, 118.9)	123.9 ^a (120.2, 127.6)	124.0 ^a (121.8, 126.3)	*** (1-4, 1-3, 2-4) ** (2-3)

Adjusted p: p-value adjusted with Bonferroni correction; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001; † Mean (95% CI); ‡ Percentage (95% CI); § Geometric mean (95% CI)

a,b,c,d Mean values within the same data column with different superscripts indicate that the differences are statistically significant

Table 3 summarises the frequencies of iron deficiency states and of risk of haemoconcentration by trimester of gestation, and at partum, according to the dose of iron taken. The frequencies of ID and IDA increased as pregnancy advanced in all the groups and decreased at partum. At higher doses of iron supplementation there were significant inverse linear associations with lower frequencies of ID ($p<0.001$), anaemia (<0.001) and IDA ($p=0.001$) at partum.

There was a significant direct linear relationship towards a higher risk of haemoconcentration at higher doses of iron supplementation ($p<0.001$).

Table 3. Frequency of iron depletion, iron deficiency anaemia and haemoconcentration risk as a function of type of iron supplement

	No supplement ¹	Low supplement ²	Moderate supplement ³	High supplement ⁴	Adjusted p	Linear-by-linear association p-value
	n=61	n=169	n=38	n=90		
ID: %						
Week 10	16.1 ^a (6.9, 25.3)	17.8 ^a (12.0, 23.6)	11.4 ^{bc} (1.3, 21.5)	15.5 ^a (8.0, 23.0)		
Week 24	58.5 ^b (46.1, 70.9)	59.4 ^b (52.0, 66.8)	38.9 ^{bc} (23.4, 54.4)	31.8 ^b (22.2, 41.4)	* (1-4, 2-4)	<0.001
Week 34	81.5 ^c (71.8, 91.2)	70.3 ^b (63.4, 77.2)	47.2 ^b (31.3, 63.1)	37.6 ^b (27.6, 47.6)	* (1-3, 1-4, 2-3, 2-4)	<0.001
Partum	60.4 ^b (48.1, 72.7)	49.7 ^b (42.2, 57.2)	25.0 ^c (11.2, 38.8)	18.8 ^a (10.7, 26.9)	* (1-3, 1-4, 2-3, 2-4)	<0.001
Anaemia: %						
Week 10 (Hb<110g/L)	3.3 ^a (-1.2, 7.8)	3.6 ^a (0.8, 6.4)	2.8 ^{bc} (-2.4, 8.0)	1.1 ^a (-1.1, 3.3)		
Week 24 (Hb<105 g/L)	13.1 ^b (4.6, 21.6)	13.9 ^b (8.7, 19.1)	8.6 ^{abc} (-0.3, 17.5)	9.2 ^b (3.2, 15.2)		
Week 34 (Hb<110 g/L)	34.4 ^c (22.5, 46.3)	29.1 ^b (22.3, 35.9)	16.7 ^b (4.8, 28.6)	32.2 ^c (22.5, 41.9)		
Partum (Hb<110 g/L)	34.4 ^c (22.5, 46.3)	20.0 ^b (14.0, 26.0)	5.6 ^c (-1.7, 12.9)	9.2 ^b (3.2, 15.2)	* (1-3, 1-4)	<0.001
IDA: %						
Week 10	1.8 ^a (-1.5, 5.1)	1.2 ^a (-0.4, 2.8)	0.0 ^a	0.0 ^a		
Week 24	11.3 ^b (3.4, 19.2)	9.8 ^b (5.3, 14.3)	8.6 ^{bb} (-0.3, 17.5)	6.1 ^b (1.2, 11.0)		
Week 34	35.2 ^c (23.2, 47.2)	22.2 ^b (15.9, 28.5)	11.4 ^{bc} (1.3, 21.5)	14.6 ^c (7.3, 21.9)	* (1-4)	0.005
Partum	22.6 ^c (12.1, 33.1)	16.0 ^b (10.5, 21.5)	2.9 ^{bc} (-2.4, 8.2)	6.1 ^b (1.2, 11.0)	* (1-4)	0.001
Haemoconcentration risk: %						
Week 24 (Hb >130 g/L)	0.0 ^a	2.4 ^a (0.1, 4.7)	0.0 ^a	1.1 ^a (-1.1, 3.3)		
Week 34 (Hb >130 g/L)	0.0 ^a	5.5 ^a (2.1, 8.9)	2.8 ^{bc} (-2.4, 8.0)	3.4 ^a (-0.3, 7.1)		
Partum (Hb>130 g/L)	4.9 ^a (-0.5, 10.3)	11.5 ^b (6.7, 16.3)	19.4 ^b (6.8, 32.0)	27.6 ^c (18.4, 36.8)	* (1-4, 2-4)	<0.001

ID: serum ferritin <12 µg/L; IDA: Anaemia and ID. Adjusted p: p-value adjusted with Bonferroni correction.

^{a,b,c,d} Mean values within the same data column with different superscripts indicate that the differences are statistically significant at P<0.05

Table 4 summarises the characteristics of the newborn as a function of maternal iron supplementation. There were no differences with regard to birth weight. However, the birth weight adjusted for gestational age and gender of the baby was significantly greater in the high and moderate iron supplementation groups compared to the non-supplemented group (3310 and 3280 vs. 3115 g; p <0.050). There were no statistically significant differences in the frequencies of low birth weight and preterm newborns between groups. However, in the case of the preterm infants, a higher iron supplementation was significantly associated with a lower frequency of preterm births (p=0.009).

Resultados

Table 4. Characteristics of the newborns as a function of the type of iron supplement

	No supplement ¹	Low supplement ²	Moderate supplement ³	High supplement ⁴	Adjusted p	Linear-by-linear association p-value
	n=61	n=169	n=38	n=90		
Gender; male †	42.4 (30.0, 54.8)	49.1 (41.6-56.6)	47.4 (31.5, 63.3)	51.7 (41.4, 62.0)		
Newborn birth weight; g ‡	3195.7 (3071.3, 3320.1)	3159.3 (3091.6-3227.1)	3255.5 (3069.8, 3441.3)	3305.9 (3215.8, 3396.0)		
Adjusted birth weight; g ‡	3115.1 (3048.6, 3181.6)	3169.9 (3169.10 (3129.3, 3210.5)	3280.3 (3183.9, 3376.7)	3309.5 (3260.3, 3358.7)	* (1-3) *** (1-4, 2-4)	
Low birth weight †	6.9 (0.5, 13.3)	7.3 (3.4, 11.2)	2.6 (-2.5, 7.7)	4.5 (0.2, 8.8)		
Preterm ‡	10.2 (2.6, 17.8)	6.7 (2.9, 10.5)	2.6 (-2.5, 7.7)	1.1 (1.1, 3.3)		0.009
APGAR 1 st minute	8.8 (8.5, 9.1)	8.9 (8.7, 9.10)	8.9 (8.5, 9.2)	9.0 (9.0, 9.0)		
APGAR 5 th minute	9.8 (9.5, 10.0)	9.9 (9.8, 10.0)	9.9 (9.5, 10.0)	9.7 (9.3, 10.0)		
APGAR 10 th minute	10.0 (10.0, 10.0)	10.0 (10.0, 10.0)	10.0 (10.0, 10.0)	9.9 (9.7, 10.0)		

Adjusted newborn birth weight: weight of the newborn adjusted for gestational age and gender

† Mean (SD); ‡ Percentage. Adjusted p: p-value adjusted with Bonferroni correction

Discussion

We observed that iron status decreased during pregnancy in all groups, whether or not supplemented with iron. However, the women receiving moderate-dose supplements had a better iron status at the end of gestation and greater benefits for the newborn (less preterm and higher weight) than the non-supplemented. With high-dose supplementation, although the same benefits as the moderate-supplementation were observed, there was a greater risk of haemoconcentration at the end of the pregnancy.

Combining the data of the two studies performed by members of the same research team using the same study design and methodology enabled us to compare the group of pregnant women to whom high-dose iron had been prescribed [5] relative to the more recent study [11] for whom lower-dose iron had been prescribed. The different doses of iron resulted from changes over time in expert guidelines and recommendations of iron dose prescription for pregnant women. Both studies contained homogenous samples of Mediterranean women with no known pathology, and with a medium-high socioeconomic status. Very few women (4.9%), by our calculation, had a low socioeconomic status. Overall,

the anthropometric and obstetric data of the women are similar to that observed in pregnant women in other developed countries [18-19]. The average infant birth weight and the percentage of preterm or low birth weight were also similar to those found in industrialised countries [20-21].

We checked the adherence to the obstetrician's recommendations of iron supplementation. We used a questionnaire administered by a member of the research team who was not involved in the health-care provision, so that the responses of the women in the study were more sincere (or less influenced by the presence of the care-giver). Not all the pregnant women followed the guidelines; 17% did not take any iron supplementation, 47.2% continued with a low iron dose, and the remaining 35.7% took a higher dose (10.6% took moderate iron supplementation and 25.1% took higher doses). From these data we were able to classify the study sample as a function of the iron supplementation dose.

Iron status was assessed with a battery of parameters recommended by international scientific organizations; variables that can be systematically assessed in standard, non-specialist, clinical practice.

Haemoglobin levels are often used as a proxy for iron deficiency in populations, despite not being either specific or sensitive indicators of iron status [22]. SF was used because it is considered to be the best biochemical parameter for monitoring iron status deficiency in pregnancy [23]. SF unequivocally identifies subjects without iron stores since this measure does not produce false positive results. However, a known limitation of SF is that it increases not only with the iron content of the organism but also with acute or chronic inflammation, malignancy or liver disease, even in women with iron deficiency [24]. Since TS does not increase in the presence of inflammation [24], some authors suggest that TS should also be measured [25-26] in order to resolve inconsistencies (high SF and low TS) such as an iron deficiency masked by inflammation. Hence, in our study, women with low TS but with elevated SF values at any time of the pregnancy were excluded from the statistical analysis (n=3; 1%) in order to pre-empt false negatives of iron deficiency affecting the statistical analyses.

In our study we observed that SF and TS values decreased as pregnancy progressed in all groups, as observed in the majority of studies performed in

Resultados

pregnant women of industrialised countries, not only in the non-iron supplemented women [3,10,27-28] but also in women with low iron supplementation [3,10,29-30], moderate (60-80 mg/d) [27,30,31] and even higher doses (100-200 mg/d) [5,28,32].

However, in the current study, this decrease was less sharp among the moderate- and high-dose supplemented women, showing significantly lower percentages of ID at the end of pregnancy and partum than the groups with low iron and no supplementation, which are very high. This would indicate a greater effectiveness in the prevention of ID as a result of moderate- and high-dose supplementation with iron.

A study conducted in Denmark with 427 pregnant women, in whom different doses of iron supplementation were evaluated (20, 40, 60, 80 mg/Fe), concluded that the supplementation with 40 mg would be sufficient to avoid ID in 90% of the women at the end of pregnancy (week 39), without there being significant differences with respect to the higher doses of iron supplementation [30]. Probably, low-dose iron supplementation is sufficient in the populations of northern Europe since they begin pregnancy with a low percentage having ID (<10%) [30] as compared to our study in which this percentage was higher (16.2%). This could explain our observation of greater benefits of moderate- and high-dose supplementation compared to low-dose. This further highlights the importance of initial iron status of the mother at the start of pregnancy and, as well, the effect of moderate- and high-dose supplementation in the course of the pregnancy.

The Hb concentrations decreased between the 10th and 24th gestational week in all the groups, but tended to increase in the 34th gestational week in the iron supplemented groups. This coincides with the findings of the Roodenburg *et al* (1995) study in which the decline in the haemoglobin levels reaches its lowest point at week 16 of gestation, and starts to recover during the 3rd trimester [33]. This change is also observed in the majority of studies with pregnant women receiving iron supplements [18,30]. Conversely, in women without supplements in our study, the levels of haemoglobin continue to fall during the 3rd trimester. At delivery, the resultant disappearance of haemodilution induces a rise in circulating haemoglobin in all the groups.

The change in the levels of haemoglobin described (above) in all the groups is reflected with the frequencies of anaemia and IDA which increase over the long term of pregnancy and decrease at partum. However, the groups taking higher iron supplements have significantly lower frequency of anaemia and IDA at partum, and which indicates that they are the groups in which the iron deficiency is best prevented. In a recent review of studies conducted in developed countries, the prevalence of anaemia at partum is calculated as 2.6% in women receiving iron supplements and 10.6% in women not receiving supplements [34]. These frequencies are considerably lower to those observed in our study in the non-supplemented group and in those with low-dose supplementation. We believe that the lower prevalence observed in the studies included in the review may be due to the better initial iron status of these pregnant women than in our study. This highlights again the importance of initial iron status in pregnancy.

Although several authors have highlighted that anaemia during pregnancy is associated with a decrease in the gestational age, a higher risk of preterm deliveries and a decrease in the birth weight [18,35-37], the detrimental effect could be due to the hypoxia that results from iron deficiency. In addition, Scholl *et al.* (1992), in a prospective cohort study involving 826 pregnant women, compared the risk of preterm deliveries between pregnant women with IDA and women with anaemia from other causes. They found that the relationship between anaemia and preterm deliveries was specific to IDA [38].

The mechanism by which iron deficiency may increase the risk of preterm deliveries is not well established. A possible hypothesis is that iron deficiency, especially during pregnancy when the oxygen demands are particularly high because of the increased metabolism of the mother and foetus, may lead to an insufficient oxygenation of foetal tissues. This hypoxia could increase the norepinephrine concentration, which is a strong stimulus for the release of the corticotropin-releasing hormone (CRH), which is involved in the regulation of the process of delivery. High levels of CRH early in pregnancy could be related to a decrease in the gestational length and consequently to a higher risk of preterm delivery [39]. Therefore, in order to pre-empt preterm deliveries, iron deficiency during pregnancy should be prevented with iron supplementation.

Although some authors have recommended low-dose iron supplementation (<60 mg/d) instead of higher iron doses [9,30], in our study we were able to

Resultados

observe that, of the 3 levels of supplementation, the low-dose supplementation was not recommendable since this was associated with poorer levels of SF and of haemoglobin not only in the 3rd trimester but also at partum and was associated with a higher percentage of preterm births.

The low iron supplementation and the non-supplementation groups of our study did not show any significant differences with respect to biochemical levels of iron in the mother and with respect to the newborn. This coincides with the observations in 2 recent reviews highlighting that women taking low-dose iron supplementation during gestation had similar percentages of preterm deliveries as non-iron supplemented pregnant women [9,40]. The only study with low-dose iron supplementation (30 mg/d) which showed a lower frequency of preterm deliveries compared to a group receiving placebo (7.5 vs. 13.9%, $p=0.05$), was the study conducted in Cleveland [10] with non-anaemic iron-replete pregnant women (geometric mean concentration of SF of 75 $\mu\text{g/L}$). The study was very similar to another study [3] also conducted in Cleveland also with non-anaemic pregnant women but with lower initial iron stores (SF geometric mean of 47 $\mu\text{g/L}$) and with low-dose iron supplementation (30 mg/d) in early pregnancy. However both groups in the study (iron supplemented and non-iron supplemented) completed the gestation period with similar percentages of iron deficiency and preterm deliveries. Low iron supplementation seems to have a protective effect on preterm deliveries only when the initial iron stores are high. Therefore, moderate iron doses could be more appropriate than low iron supplementation when serum ferritin is in the lower ranges, and reinforces the importance of supplementation guidelines as a function of the initial iron status of the mother.

With respect to the risk of haemoconcentration, our results indicate that a higher supplementation has significantly higher risk of haemoconcentration at partum ($p<0.001$). These findings coincide with those of other studies [9,17]. However, Scanlon *et al.* (2000) suggest that iron supplementation cannot increase the Hb levels beyond what is optimal for a given person and, thus, cannot be regarded as one of the causes of high Hb levels [18]. Previous studies have described adverse effects from haemoconcentration during pregnancy related to increased oxidative stress and blood pressure [41] as well as risk of low birth weight and preterm deliveries [17,37,42]. The mechanism by which

haemoconcentration may be detrimental is not fully understood, but increased blood viscosity could impair uteroplacental blood flow, decrease placental perfusion and increase placental infarction. Supplementation with high-dose iron presents a slightly increased risk of haemoconcentration at partum than moderate-dose supplementation (27.6 vs. 19.4%) and does not present significantly better benefits in the prevention of IDA at the end of pregnancy (6.1 vs. 2.9%). Hence, the moderate-dose supplementation (60-100 g/d) would be more recommendable than high dose.

One of the limitations of the study is that the women included in the present analysis form part of two different studies. However, these 2 groups of women are from the same geographic zone and were treated according to the same methodology and the biochemical analyses were performed by the same hospital laboratory. Combining the data from the 2 groups of women enabled us to compare the recommended doses of iron supplementation which, currently, is higher than that recommended in the past. Another limitation is that, being an observational study, the women did not commit themselves to exact, and consistent, doses of iron as would be expected in a well-regulated clinical trial. Nevertheless, since we believe that pregnant women do not always adhere exactly to the recommendations, we applied a questionnaire to determine the exact dose taken during pregnancy. In addition, our study design cannot eliminate the influence of some non-controlled variables such as maternal stress during pregnancy, strenuous work, or some other factors related to preterm births which, if distributed non-homogeneously in the study sample, might influence the incidence of preterm deliveries.

Conclusions

In summary, we can conclude that, in all the women, the levels of iron decreased over the course of advancing pregnancy despite iron supplementation. At high-dose supplementation, the women had higher iron levels, lower percentage of ID and IDA at the end of gestation as well as better gestational age, lower percentage of preterm infants and better infant birth weight, having initiated gestation with reserves of iron of around 28.1 µg/L. However, high-dose supplementation significantly increased the risk of haemoconcentration; a condition associated with detrimental effects for the mother and the newborn

such as pre-eclampsia, oxidative stress, preterm deliveries and low birth weight infants. Hence, in women who begin pregnancy with iron reserves close to ID, a supplementation of between 60 and 100 mg appears recommendable. These findings need to be confirmed in clinical trials.

Acknowledgements

This study was financially supported by a grant (PI052462) from the Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain) [*Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo*].

The authors would like to thank all the participating pregnant women for their enthusiastic collaboration.

We thank the Clinical Chemistry Laboratories of the *Hospital Sant Joan de Reus* (Catalunya, Spain) for help with the blood analyses.

We thank Fernando Viteri, iron expert, professor emeritus at the University of California, Berkeley, and research scientist at the Children's Hospital Oakland Research Institute, for his expert assistance with the study.

References

1. Bothwell TH: **Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them.** *Am J Clin Nutr* 2000, **72**(Suppl 1):257S-264S.
2. Hallberg L: **Perspectives on nutritional iron deficiency.** *Annu Rev Nutr* 2001, **21**:1-21. 10. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME: **The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial.** *Am J Obstet Gynecol* 2006, **194**:512-519.
3. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM: **Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial.** *Am J Clin Nutr* 2003, **78**:773-781.
4. Shah PS, Ohlsson A. Knowledge Synthesis Group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births: **Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis.** *CMAJ* 2009, **180**:E99-108.

5. Aranda N, Ribot B, Garcia E, Viteri FE, Arija, V: **Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight.** *Early Hum Dev* 2011, **87**:791-797.
6. Hernandez-Martinez C, Canals J, Aranda N, Ribot B, Escribano J, Arija V: **Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy.** *Early Hum Dev* 2011, **87**:165-169.
7. Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección: **Guía de prevención de defectos congénitos.** Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
8. World Health Organization: Iron and Folate Supplementation. *Standards for Maternal and Neonatal Care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC).* Geneva; 2006.
9. Pena-Rosas JP, Viteri FE: **Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **4**:CD004736.
10. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME: **The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial.** *Am J Obstet Gynecol* 2006, **194**:512-519.
11. Ribot B, Aranda N, Viteri F, Hernández-Martínez C, Canals J, Arija V: **Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron.** *Hum. Reprod* 2012, **27**:1260-1266.
12. Chen X, Scholl TO, Stein TP: **Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study.** *Diabetes Care* 2006, **29**:1077-1082.
13. Hollingshead AB: **Four Factor Index of Social Status.** *Yale Journal of Sociology* 2011, **8**:21-52. [http://www.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf]
14. Gomez F, Simo JM, Camps J, Cliville X, Bertran N, Ferre N, Bofill C, Joven J: **Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: application to patients participating in an autologous blood transfusion program.** *Clin Biochem* 2000, **33**:191-196.

Resultados

15. Fairbanks VF, Klee GG: **Biochemical aspects of haematology**. In *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Edited by Burtis CA, Ashwood ER. Philadelphia PA: WB Saunders; 1999: 1698-1705.

16. Centers for Disease Control and Prevention: **Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States**. *MMWR Recomm. Rep* 1998, 47:1-29.

17. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loria A, Schnaas L, Valdes-Ramos R: **Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women**. *Arch Med Res* 2006, 37:674-682.

18. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME: **High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age**. *Obstet Gynecol* 2000, 96:741-748.

19. Reinold C, Dalenius K, Smith B, Brindley P, Grummer-Straw L: **Pregnancy Nutrition Surveillance 2007 Report**. Atlanta: Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention; 2009.

20. Carrillo SM, Pérez Guillén A, Hernández Hernández RA, Herrera Mogollón HA: **Anthropometric nutritional evaluation of the pregnant women and its relation with the product of the gestation**. *Nutr Hosp* 2010, 25:832-837.

21. Ríó I, Castelló A, Jané M, Prats R, Barona C, Más R, Rebagliato M, Zurriaga O, Bolúmar F: **[Reproductive and perinatal health indicators in immigrant and Spanish-born women in Catalonia and Valencia (2005-2006)]**. *Gac Sanit* 2010, 24:123-127.

22. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W: **Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part II—vitamin D, vitamin A, iron, zinc, iodine, essential fatty acids**. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011, 24:1-24.

23. Walsh T, O'Broin SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF, McMahon C, Geary M: **Laboratory assessment of iron status in pregnancy**. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49:1225-30.

24. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status: *Br J Nutr* 2008, 99(Suppl 3):S2-9.

25. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF: **Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload.** *J Clin Pathol* 2011, **64**:287-96.
26. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: **Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**:1691-701.
27. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ: **Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, **73**:200-204.
28. Svanberg B, Arvidsson B, Norrby A, Rybo G, Solvell L: **Absorption of supplemental iron during pregnancy - a longitudinal study with repeated bone-marrow studies and absorption measurements.** *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1975, **48**:87-108.
29. Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR: **Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy.** *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010, **89**:343-349.
30. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, Hertz J: **Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women.** *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005, **84**:238-247.
31. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM: **Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy--should the iron dose be adjusted according to serum ferritin?** *Ann. Hematol* 2006, **85**:567-573.
32. 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**:101-107.
33. Roodenburg AJ. **Iron supplementation during pregnancy:** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995, **61**:65-71.
34. Yakoob MY, Bhutta ZA: **Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy.** *BMC Public Health* 2011, **13**(Suppl 3):S21.

Resultados

35. Zhang Q, Ananth CV, Li Z, Smulian JC: **Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study.** *Int J Epidemiol* 2009, **38**:1380-1389.

36. Wahed F, Latif SA, Nessa A, Bhuiyan MR, Hossain MB, Akther A, Mahmud MM: **Gestational anemia.** *Mymensingh Med J* 2010, **19**:462-468.

37. Scholl TO: **Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant.** *Am J Clin Nutr* 2005, **81**:1218S-1222S.

38. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW: **Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study.** *Am J Clin Nutr* 1992, **55**:985-988.

39. Allen LH: **Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth.** *J Nutr* 2001, **131**(Suppl 2):581S-589S.

40. Macedo A, Cardoso S: **Routine iron supplementation in pregnancy.** *Acta Med Port* 2010, **23**:785-792.

41. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E: **A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin > or = 13.2 g/dl.** *BJOG* 2007, **114**:684-8.

42. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J: **Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population-based study.** *Clin Appl Thromb Hemost* 2008, **14**:19-28.

Tabla 5. Frecuencia de reservas de hierro exhaustas, anemia ferropénica, riesgo de hemoconcentración y características del recién nacido de las gestantes de nuestro entorno.

Población gestante	FS inicial (µg/L)	Supl con hierro (mg/d)	Reservas de hierro exhaustas (%)		Anemia Ferropénica (%)		Riesgo de HC (%)	Peso Recién nacido (g)	Pretérminos (%)	Bajo peso al nacer (%)
			3r T	Parto	3r T	Parto	Parto			
Global <i>n=285</i>	27,9 (27,6-28,1)	42,5 (38,7-46,2)	66,1 (60,6-71,6)	45,7 (39,9-51,5)	21,5 (16,7-26,3)	13,5 (9,5-17,5)	13,3 (9,4-17,2)	3218 (3169-3267)	4,8 (2,3-7,3)	5,5 (2,9-8,1)
Según las reservas iniciales de hierro:										
No Exhaustas <i>n= 237</i>	36,3 (36,1-36,5)	44,2 (39,9-48,4)	63,9 (57,8-70,0)	40,9 (34,6-47,2)	19,5 (14,5-24,5)	11,9 (7,8-16,0)	16,1 (11,4-20,8)	3237 (3180-3295)	3,6 (1,2-6,0)	5,6 (2,7-8,5)
Exhaustas <i>n= 48</i>	7,1 (6,7-7,5)	36,7 (28,0-45,4)	81,3 (70,3-92,3)	70,8 (57,9-83,7)	35,4 (21,9-48,9)	25,0 (12,8-37,3)	2,1 (-2,0-6,2)	3129 (3011-3246)	4,3 (-1,4-10,0)	4,3 (-1,4-10,0)
Sin anemia inicial, según las reservas iniciales de hierro:										
No Exhaustas <i>n= 164</i>	37,2 (36,9-37,5)	48,9 (45,5-52,2)	61,7 (54,3-69,1)	37,1 (29,7-44,5)	17,1 (11,3-22,9)	11,4 (6,5-16,3)	17,7 (11,9-23,5)	3208 (3137-3279)	5,3 (1,9-8,7)	6,4 (2,7-10,1)
Exhaustas <i>n= 41</i>	7,5 (7,1-8,0)	45,6 (37,7-53,6)	81,6 (69,7-93,5)	71,1 (57,2-85,0)	26,8 (13,2-40,4)	23,7 (10,7-36,7)	7,9 (-0,4-16,2)	3067 (2930-3205)	5,4 (-1,5-12,3)	8,1 (-0,3-16,5)
Según la suplementación con hierro:										
No supl <i>n= 61</i>	28,6 (27,8-29,4)	0	81,5 (71,8-91,2)	60,4 (48,1-72,7)	35,2 (23,2-47,2)	22,6 (12,1-33,1)	4,9 (-0,5-10,3)	3196 (3071-3320)	10,2 (2,6-17,8)	6,9 (0,5-13,3)
Supl <60 mg/d <i>n= 169</i>	29,2 (28,2-30,1)	36,7 (35,3-70,3)	70,3 (63,4-77,2)	49,7 (42,2-57,2)	22,2 (15,9-28,5)	16,0 (10,5-21,5)	11,5 (6,7,16,3)	3159 (3092-3227)	6,7 (2,9-10,5)	7,3 (3,4-11,2)
Supl (60-100 mg/d) <i>n= 38</i>	26,4 (25,6-27,2)	74,0 (70,3-77-7)	47,2 (31,3-63,1)	25,0 (11,2-38,8)	11,4 (1,3-21,5)	2,9 (-2,4-8,2)	19,4 (6,8-32,0)	3256 (3070-3441)	2,6 (-2,5-7,7)	2,6 (-2,5-7,7)
Supl >100 mg/d <i>n=90</i>	26,7 (25,9-27,2)	138,8 (128,8-148,7)	37,6 (27,6-47,6)	18,8 (10,7-26,9)	14,6 (7,3-21,9)	6,1 (1,2-11,0)	27,6 (18,4-36,8)	3306 (3216-3396)	1,1 (1,1-3,3)	4,5 (0,2-8,8)

FS: Ferritina sérica; Reservas exhaustas: FS<12µg/L; HC: Hemoconcentración; Supl: suplementación con hierro

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

DISCUSIÓN

Este estudio valora los niveles de hierro en cada trimestre del embarazo y en el momento del parto, contribuyendo a describir la evolución del estado en hierro de la gestante, información que no se tenía en España. Las frecuencias de reservas de hierro exhaustas y de anemia ferropénica son muy elevadas sobre todo en el tercer trimestre de embarazo, a pesar de ser mujeres embarazadas sanas de un país industrializado, y son mayores cuando las mujeres ya inician el embarazo sin reservas de hierro y/o no se suplementan con hierro. También se describe una alta frecuencia de riesgo de hemoconcentración especialmente en presencia de buenas reservas iniciales de hierro de la madre y/o suplementación con hierro.

Por otra parte, este estudio también describe el efecto negativo del déficit de hierro previo a la anemia de la madre sobre el peso del recién nacido.

Además, en este trabajo se revisa la pauta de suplementación con hierro prescrita en España, encontrando que el momento de inicio de la suplementación (temprano o tardío) no tiene efecto sobre la prevención de los estados carenciales de hierro al final de la gestación y que la dosis de hierro prescrita es insuficiente en un elevado porcentaje de mujeres.

Por último, en este trabajo también se comparan diferentes dosis de suplementación con hierro (no suplementación, baja, moderada y alta) permitiendo establecer que la mejor pauta de suplementación para la prevención del déficit de hierro y partos prematuros en nuestra población (donde las reservas iniciales de hierro son cercanas al déficit), son las dosis de suplementación con hierro moderadas (60-100 mg/día), que presentan menor riesgo de hemoconcentración que dosis más altas.

El estudio se ofreció a todas las gestantes caucásicas de habla hispana que se presentaron a la visita del obstetra antes de la semana 10 de gestación. Estas mujeres tenían mayoritariamente un buen nivel cultural y económico, lo cual aporta una visión novedosa puesto que muchos de los estudios que se han hecho para valorar el estado en hierro de la mujer y sus efectos sobre el recién nacido

se han realizado en poblaciones de bajo nivel socioeconómico o en países en vías de desarrollo.

Las participantes tenían características similares en relación a la edad, IMC, características obstétricas y de estilos de vida que las de otros países industrializados (Río y cols., 2010a; Pueyo y cols., 2011; Reinold y cols., 2011). Además, el peso medio de los recién nacidos y los porcentajes de niños prematuros o de bajo peso al nacer también fueron similares a los encontrados en otros estudios españoles y de otros países desarrollados (Carrillo y cols., 2010; Río y cols., 2010b; Scanlon y cols., 2000).

El obstetra prescribió a todas las gestantes una suplementación con 40 mg/día de hierro desde el inicio de la gestación. Esta dosis es ligeramente superior a la recomendada por las autoridades sanitarias españolas (30 mg/día) (Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección, 2006) debido a que actualmente no se comercializa en España ningún suplemento que contenga únicamente 30 mg de hierro. La dosis prescrita concuerda con las recomendaciones actuales de organismos internacionales para prevenir el déficit de hierro (Institute of Medicine, 2001; World Health Organization, 2006) y evita el efecto negativo que dosis excesivas puedan tener sobre la aparición de hemoconcentración y estrés oxidativo en un importante porcentaje de mujeres embarazadas (Peña-Rosas y Viteri, 2009; Casanueva y Viteri, 2003).

El inicio y la adherencia a la suplementación con hierro recomendada por el obstetra fueron valorados fuera de la consulta mediante una entrevista semiestructurada por un profesional entrenado ajeno al personal sanitario, hecho que favoreció la sinceridad de las respuestas. A partir de esta entrevista se obtuvo información sobre: el momento de inicio de la suplementación, la dosis diaria de suplementación y el número de veces a la semana en las que las mujeres se tomaban los suplementos. Esta información permitió clasificar a las mujeres según la pauta de suplementación con hierro seguida en: suplementación temprana/tardía, en no suplementación/suplementación con hierro, y en no suplementación/suplementación a dosis bajas/moderadas/altas. La adherencia a la suplementación con hierro fue similar a la encontrada en otros estudios (Cogswell y cols., 2003; Milman y cols., 2005).

La valoración del estado nutricional en hierro se realizó mediante la determinación de los niveles de FS, ST y Hb. Estos parámetros, que se determinaron según la metodología analítica aceptada a nivel internacional, indican los niveles de depósitos de hierro, hierro circulante y aporte de hierro a la médula ósea, respectivamente.

Se utilizó la FS puesto que es el mejor parámetro bioquímico para detectar un estado deficitario en hierro al identificar sin error a las personas con reservas de hierro exhaustas sin presentar falsos positivos (Walsh y cols., 2011). Sin embargo, la FS aumenta no sólo por un aumento del contenido en hierro sino también a causa de procesos inflamatorios tanto agudos como crónicos o por enfermedades hepáticas, incluso en mujeres con déficit de hierro (Zimmermann, 2008). La saturación de transferrina en cambio no aumenta en presencia de inflamación (Zimmermann, 2008), por este motivo algunos autores sugieren la necesidad de medirla conjuntamente con la FS para detectar valores contradictorios (FS alta y ST baja) que pueden enmascarar situaciones de inflamación con déficit de hierro (Muñoz y cols., 2011; Rambod y cols., 2008). Por este motivo, las mujeres con valores bajos de ST pero con valores elevados de FS en cualquier momento de la gestación fueron excluidas del presente análisis (n=3; 1%).

La Hb se utiliza para definir a la anemia y de forma frecuente se ha utilizado como marcador del déficit de hierro, sin embargo, no es un indicador temprano de la carencia, ni es específico del estado en hierro, ya que puede alterarse por otras causas (Simpson y cols., 2011) conduciendo a falsos negativos del déficit de hierro. En consecuencia, utilizar solo la Hb es una limitación.

Durante un embarazo normal, el incremento del volumen plasmático (50%) es superior al que se produce en la masa eritrocitaria (35%) conduciendo a lo que se conoce como hemodilución (Bothwell, 2000). Dado que dichos incrementos no se producen simultáneamente, el grado de hemodilución variará en función de la semana de gestación. Por ello, para definir a la anemia se utilizó el criterio recomendado por los *Centers for Disease Control and Prevention* que tienen en cuenta la hemodilución que se produce durante la gestación y utiliza puntos de corte adaptados a cada trimestre (Centers for Disease Control and Prevention, 1998) a

Discusión

diferencia de la Organización Mundial de la Salud que utiliza el mismo punto de corte para toda la gestación (World Health Organization, 2006). Por tanto, se definió como anemia a los valores de Hb inferiores a 110 g/L en el primer y tercer trimestre de gestación y en el parto y a los valores de Hb inferiores a 105 g/L durante el segundo trimestre (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

Con el objetivo de identificar los casos de anemia causada por déficit de hierro se definió como anemia ferropénica a la anemia acompañada por reservas de hierro exhaustas ($SF < 12 \mu\text{g/L}$).

Se definió como riesgo de hemoconcentración a los valores de Hb superiores a 130 g/L en cualquier momento de la gestación y en el momento del parto (Peña-Rosas y Viteri, 2009).

Frecuencia de los estados carenciales de hierro y del riesgo de hemoconcentración durante la gestación y el parto

En este trabajo hemos estudiado la evolución de los niveles de hierro de la mujer embarazada durante la gestación y en el momento del parto, y la hemos comparado en función de las reservas iniciales de hierro y de si las mujeres tomaron suplementos de hierro durante el embarazo. La mayoría de estudios realizados en los países desarrollados se centran en los países del norte de Europa (Duffy y cols., 2010; Milman y cols., 2005; Walsh y cols., 2011) y en Estados Unidos (Cogswell y cols., 2003; Mei y cols., 2011; Reinold y cols., 2011; Scholl, 2005; Siega-Riz y cols., 2006) y pocos tienen datos, tanto de anemia como de reservas exhaustas, y aún menos por cada trimestre de gestación, por lo que este estudio aporta información muy completa de los estados deficitarios de hierro y del riesgo de hemoconcentración en una zona de España, donde hasta el momento no hay estudios.

En relación a la frecuencia de **reservas de hierro exhaustas**, un 16,2% de las mujeres embarazadas iniciaron la gestación con reservas exhaustas, porcentaje similar al encontrado en mujeres no embarazadas también de España hace ya algunos años (20,1%) (Bermejo y cols., 1996) y a las encontradas en una

antigua revisión de países europeos que oscilan entre un 11 y un 36% (Hallberg, 1995). Hay muchos estudios en países desarrollados que miran de forma puntual la prevalencia de reservas de hierro exhaustas en mujeres embarazadas, y la gran mayoría muestra resultados similares a los encontrados en nuestra muestra mediterránea tanto al inicio como al final de la gestación (Cogswell y cols., 2003; Duffy y cols., 2010; Walsh y cols., 2011). No obstante, en algunos estudios americanos y en algunos de Dinamarca, las frecuencias son menores a las nuestras (Mei y cols., 2011; Milman y cols., 2005; Siega-Riz y cols., 2006), posiblemente debido a que los criterios de inclusión fueron diferentes a los nuestros, seleccionando solo a gestantes no anémicas con niveles de FS más elevados (entre 30 y 80 $\mu\text{g/L}$) (Milman y cols., 2005; Siega-Riz y cols., 2006) y probablemente también relacionado a las diferencias entre las políticas de fortificación con hierro de cada país.

En España no hay una fortificación sistemática con hierro de los alimentos a diferencia de Estados Unidos donde la fortificación contribuye en aproximadamente el 20% del consumo total de hierro (Hurrell y cols., 1997). En Dinamarca, la fortificación con hierro no es obligatoria desde 1987, cuando pasó a ser opcional, sin embargo es posible que la dinámica de fortificación aún esté presente. En España, la ingesta de hierro de las mujeres adultas (10,3 mg/día) (Flynn y cols., 2009, Serra-Majem y cols., 2007) está por debajo de las recomendaciones (Institute of Medicine, 2001), por lo que la fortificación con hierro que se aplica en otros países podría ser una buena opción para incrementar el aporte (Hernández y cols., 2010).

En nuestros resultados se aprecia que los niveles de FS van disminuyendo a lo largo de la gestación y en consecuencia el porcentaje de mujeres con reservas de hierro exhaustas va aumentando desde un 16,2% en el primer trimestre hasta un 66,1% en el tercer trimestre, sin embargo durante el parto los niveles de FS aumentan respecto al 3er trimestre, posiblemente por la disminución de la hemodilución que tiene lugar en este periodo de gestación (Milman, 2011b). Dado que el punto de corte para definir las reservas de hierro exhaustas es el mismo para todo el embarazo, parece prudente pensar que en el momento del parto, al disminuir la hemodilución, el porcentaje de mujeres sin reservas de hierro (45,7%) es más próximo a la realidad.

Discusión

En relación a la frecuencia de **anemia ferropénica**, cabe destacar que la evolución negativa de las reservas de hierro a lo largo del embarazo también conduce a una evolución negativa de los niveles de Hb y en consecuencia a un aumento de la frecuencia de anemia.

A menudo se ha utilizado el concepto de anemia como aproximación de los casos de anemia ferropénica (Morón y Viteri, 2009), lo cual la sobrestima. De hecho, la relación entre anemia y anemia ferropénica observada en nuestro estudio es similar a la encontrada en otras investigaciones (Cogswell y cols., 2003, Siega-Riz y cols., 2006).

En una reciente revisión realizada por la Organización Mundial de la Salud se estimó, que durante el período 1993-2005, la prevalencia de anemia sin especificar si la causa era por déficit de hierro de las mujeres embarazadas de Europa fue del 25,1% y concretamente en España, fue del 17,6% (World Health Organization, 2008). Sin embargo, la propia Organización Mundial de la Salud indica que los datos aportados incluyen valores de diferentes momentos de la gestación, sugiriendo la falta de precisión de las prevalencias estimadas en su informe. En países industrializados, las gestantes que reciben dosis suplementación con hierro similares a las de nuestro estudio presentan frecuencias de anemia a lo largo de la gestación parecidas a las de nuestro trabajo (Milman, 2008; Scholl, 2005; Scholl, 2011).

La frecuencia de anemia ferropénica en las mujeres del presente estudio, aumentó ostensiblemente del 1% al 9,6 y al 21,5% en los tres trimestres del embarazo respectivamente, y disminuyó al 13,5% en el momento del parto relacionado posiblemente con la disminución de la hemodilución.

En una reciente revisión sobre las frecuencias de anemia en el momento del parto realizada sobre 18 países desarrollados, la prevalencia de esta carencia se sitúa en alrededor de un 6,6% (Yakoob y Bhutta, 2011), coincidiendo con otros estudios (Aranda y cols., 2011; Makrides y cols., 2003; Milman y cols., 1994), pero considerablemente inferior a la de nuestro estudio (13,5%). Esta menor frecuencia puede deberse a una mayor dosis de hierro suplementado (>100 mg/día) (Aranda y cols., 2011), criterios más estrictos para definir la anemia

ferropénica (Milman y cols., 1994) o bien el inicio de la gestación con valores de Hb medios de 130 g/l que al ser superiores a los del presente estudio (125,7 g/L) justificarían la menor frecuencia de anemia en el momento del parto (Makrides y cols., 2003).

En relación a la **hemoconcentración**, ésta se ha asociado a riesgo de efectos adversos en el parto como preeclampsia, estrés oxidativo, partos prematuros o bajo peso al nacer (Scholl, 2005; von Tempelhoff y cols., 2008). En nuestro estudio se puede apreciar que el porcentaje de mujeres a riesgo de hemoconcentración aumenta a partir del segundo trimestre (1,9%), llegando a 4,2% en el tercer trimestre y al 13,3% en el parto. Sin embargo, aunque en el momento del parto ha desaparecido la hemodilución, los expertos utilizan un valor de punto de corte idéntico al que se utiliza durante el embarazo (Hb>130 g/L) (Peña-Rosas y Viteri, 2009). Por tanto, las frecuencias de riesgo de hemoconcentración en el momento del parto pueden estar sobrestimadas.

En un reciente meta-análisis de la colección Cochrane se describen las frecuencias de riesgo de hemoconcentración durante el segundo o tercer trimestre de embarazo y en el parto en países desarrollados que oscilan entre un 8,7% en Finlandia y un 42% en Noruega (Eskeland y cols., 1997; Hemminki y Rimpelä, 1991; Peña-Rosas y Viteri, 2009). En algunos de los estudios incluidos en el anterior meta-análisis, las frecuencias de riesgo de hemoconcentración durante el segundo o tercer trimestre son mayores que las de nuestro estudio debido a que los estudios incluidos seleccionaron solo a mujeres no anémicas al inicio de la gestación y a que en la mayoría de ellos los valores medios de Hb son superiores a los de nuestro estudio (Makrides y cols., 2003; Ziaei y cols., 2007). En cambio en el momento del parto las frecuencias encontradas en el meta-análisis son parecidas a las nuestras (13,3%) oscilando entre un 7,8% en Estados Unidos y un 28,2% en Australia (Cogswell y cols., 2003, Makrides y cols., 2003; Peña-Rosas y Viteri, 2009). Dado que en el momento del parto los valores de Hb no están tan disminuidos por la hemodilución, podemos deducir que las mujeres de esos estudios probablemente finalizan el embarazo con similar estado de hierro a las mujeres de nuestro entorno.

Discusión

A pesar de encontrar prevalencias de déficit de hierro y de riesgo de hemoconcentración similares a otros países desarrollados (Cogswell y cols., 2003; Duffy y cols., 2010; 2003, Makrides y cols., 2003; Siega-Riz y cols., 2006; Walsh y cols., 2011), las frecuencias de reservas de hierro exhaustas y de anemia ferropénica encontradas en nuestro estudio son muy elevadas al final de la gestación e incluso en el momento del parto, cuando la hemodilución ha disminuido, sugiriendo que es un problema de salud pública aún no resuelto. Nos planteamos valorar si existen diferencias en función del estado inicial en hierro de las mujeres y de si toman suplementación con hierro.

En general, los estudios que inician el embarazo con reservas de hierro elevadas tienen mejores resultados hematológicos y bioquímicos al final del embarazo que los estudios realizados en embarazadas con menores reservas al inicio de la gestación (Cogswell y cols., 2003; Milman y cols., 2006a; Siega-Riz y cols., 2006).

En nuestro estudio comparamos grupos de mujeres con similares características generales, obstétricas y de suplementación con hierro, pero diferenciadas por los niveles de FS inicial, y observamos significativamente menor frecuencia de reservas de hierro exhaustas al final del embarazo en el grupo sin depleción de los depósitos de hierro al inicio.

Solamente conocemos un estudio que compara la evolución del estado de hierro durante el embarazo en función de las reservas iniciales (Milman y cols., 2006a), y, coincidiendo con nuestro estudio, observa mejores resultados hematológicos y bioquímicos al final del embarazo en las mujeres con buenos depósitos de hierro cuando se comparan con reservas iniciales bajas o nulas y se suplementan en las mismas dosis de hierro. También se ha observado este efecto a partir de las reservas de hierro previas al embarazo (Aranda y cols., 2011).

A pesar del beneficio observado de unas buenas reservas iniciales, en nuestro estudio se observa un riesgo de hemoconcentración mayor en las mujeres con reservas de hierro no exhaustas al inicio de la gestación y que reciben suplementación con hierro. Posiblemente la conjunción de buenas reservas iniciales junto a una suplementación con hierro pueda ser excesiva en un grupo de gestantes, las cuales no se beneficiarían de un aporte de hierro

extra. Para valorar la necesidad o no de suplementos de hierro se necesitan estudios en grupos de embarazadas con buenas reservas de hierro. No conocemos ningún estudio previo que haya valorado este efecto.

Respecto al efecto de tomar suplementación con hierro frente a la no suplementación durante el embarazo hemos observado significativamente menor frecuencia de reservas exhaustas de hierro en el grupo suplementado tanto en el tercer trimestre (63,2% vs 76,9%, $p=0,038$) como en el momento del parto (41,4% vs 61,4%, $p=0,004$). En cambio, las diferencias entre los dos grupos no llegan a afectar al porcentaje de mujeres con anemia ferropénica al final del embarazo. Esto parece indicar que la dosis de hierro aportada es más efectiva para mejorar los estados carenciales de hierro previos a la anemia, que para evitar significativamente la anemia ferropénica.

Por lo tanto, a partir de nuestros resultados, se confirmó la hipótesis de que las mujeres que no presentan unas reservas de hierro exhaustas al inicio de la gestación y/o se suplementan con hierro tienen menor frecuencia de déficit de hierro al final del embarazo, valorado por las reservas de hierro y por la anemia ferropénica, que las mujeres con reservas de hierro nulas al inicio de la gestación y/o las que no se suplementan con hierro. Estos resultados refuerzan los encontrados en otros estudios de diseño similar (Aranda y cols., 2011; Milman y cols., 2006a; Peña-Rosas y Viteri, 2009).

Efecto de las reservas de hierro iniciales de la madre sobre el peso del recién nacido.

En relación a la salud del recién nacido, es bien sabido que la anemia durante la gestación se ha asociado a una disminución de la edad gestacional, mayor riesgo de niños prematuros y a una disminución del peso del recién nacido (Murphy y cols., 1986; Rasmussen, 2001; Ronnenberg y cols., 2004; Steer, 2000). Sin embargo, Scholl y colaboradores (1992) concretaron que los efectos perjudiciales asociados a la anemia eran específicos de la anemia por déficit de hierro y no de la derivada por otras causas (Scholl y cols., 1992). La anterior afirmación sugiere que el déficit de hierro puede ser el causante de estos efectos perjudiciales, no

Discusión

obstante éste es el primer estudio que valora el efecto del déficit de hierro sin anemia sobre el peso del recién nacido en mujeres inicialmente no anémicas.

El peso del recién nacido no solo puede verse influido por el déficit de hierro sino que los hábitos de la madre y su entorno también juegan un papel fundamental y deben tenerse en cuenta para poder estimar el efecto aislado que tiene el estado en hierro de la madre. De hecho, es bien sabido que el hábito tabáquico tiene una influencia negativa sobre el feto (Chelchowska y cols., 2011; Guzikowski y Pirogowicz, 2008; Pavić y cols., 2011; Titova y cols., 2012), mientras que el IMC de la madre al inicio de la gestación (Brynhildsen y cols., 2009; Dubé y cols., 2012; Tsai y cols., 2011), un buen nivel socioeconómico (Davies y cols., 2011; Demestre y cols., 2009), la suplementación con hierro durante el embarazo (Alwan y cols., 2011; Bánhid y cols., 2009; Cogswell y cols., 2003; Palma y cols., 2008) y la edad gestacional del bebé (Feleke y Enquoselassie, 1999; Kramer, 1987) influyen positivamente sobre la salud del recién nacido, reflejándose en un mayor peso al nacimiento.

Por ello, el segundo objetivo de este estudio fue valorar si el estado nutricional en hierro previo a la anemia al inicio de la gestación, valorado por las reservas de hierro, afecta al peso del recién nacido teniendo en cuenta otras variables confusoras.

Para valorar el efecto del déficit de hierro sobre el peso del recién nacido, se seleccionó a las mujeres inicialmente no anémicas y que tomaron suplementos de hierro a dosis moderadas y se las clasificó en función de las reservas de hierro iniciales (exhaustas o no exhaustas). La conclusión que se extrajo a la vista de los resultados fue que las gestantes no anémicas al inicio del embarazo y con reservas de hierro exhaustas tenían peor estado en hierro a lo largo de todo el embarazo e hijos unos 192 g más pequeños que las mujeres con reservas de hierro no exhaustas al inicio de la gestación, a pesar de que ambos grupos tomaron la misma suplementación con hierro. En este sentido se reafirma la hipótesis de la importancia de iniciar la gestación con unas buenas reservas de hierro.

Eficacia de diferentes pautas de suplementación con hierro.

En relación a la suplementación con hierro, hay evidencia que es de gran utilidad en la prevención del déficit de hierro en comparación con la no suplementación (Peña-Rosas y Viteri, 2009). Sin embargo, no hay evidencia del momento idóneo para iniciarla ni de cual es la mejor dosis de suplementación con hierro.

En relación al momento en que se debería comenzar la suplementación con hierro se ha sugerido que cuanto antes mejor (Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección, 2006; Institute of Medicine, 2001; World Health Organization, 2006), permitiendo que, a igual dosis diaria de hierro, la cantidad total ingerida al final de la gestación sea superior que si la suplementación se inicia más tarde. En este sentido los organismos internacionales, e incluso los nacionales, recomiendan dosis diarias de hierro más bajas si se inicia la suplementación de forma temprana que si se inicia más tarde de la segunda mitad del embarazo (Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección, 2006; Institute of Medicine, 2001; World Health Organization, 2006).

La anterior recomendación sugiere que las dosis de hierro aconsejadas al inicio de la gestación, al ser más bajas, no serían suficientes para prevenir los estados carenciales de hierro en el caso de iniciarlas durante el segundo trimestre. Para comprobar la anterior hipótesis, se clasificó en 2 grupos a las gestantes que se suplementaron con la misma dosis diaria de hierro en función del momento de inicio de la suplementación: suplementación temprana y suplementación tardía.

Aunque el grupo de suplementación temprana tomó en total cerca del doble de hierro que el otro grupo (7.644,5 vs 4.342,5 mg), los parámetros bioquímicos fueron disminuyendo a lo largo de la gestación de forma similar en ambos grupos, coincidiendo con los resultados del único estudio que hemos encontrado que compara la efectividad de la suplementación temprana o tardía sobre el estado bioquímico y hematológico (Lee y cols., 2005). Lee y colaboradores observaron que en gestantes de Corea que iniciaron la gestación con niveles de FS similares a los de nuestro estudio, al final de la gestación los niveles de hierro

Discusión

no se diferenciaron, independientemente del momento de inicio de la gestación y de la dosis de hierro suplementada (30 o 60 mg de hierro al día).

Como es conocido, existen mecanismos de regulación del metabolismo del hierro que producen un aumento de la absorción intestinal del hierro para evitar situaciones de riesgo de deficiencia (Hallberg, 2001). Durante el tercer trimestre de embarazo, las necesidades de hierro son ostensiblemente superiores (Bothwell, 2000), por lo que la absorción de hierro también está aumentada. Sin embargo, como dicha absorción viene regulada por las reservas de hierro y, en nuestro estudio, éstas eran similares en ambos grupos, posiblemente la absorción también haya sido parecida conduciendo a frecuencias de déficit de hierro al final de la gestación sin diferencias significativas. Sin embargo, la existencia de escasa información sobre la mayor eficacia de la pauta de suplementación temprana frente a la tardía indica la necesidad de encontrar mayores evidencias.

A pesar de encontrar que ambas pautas de suplementación con hierro presentan la misma efectividad, las frecuencias de déficit de hierro y de anemia ferropénica son muy elevadas al final de la gestación (aproximadamente 60% y 19%, respectivamente) por lo que independientemente del momento de inicio de la suplementación, se necesita revisar también la dosis.

Las autoridades sanitarias españolas aconsejan a las gestantes inicialmente no anémicas una suplementación preventiva con hierro de 30 mg/día al menos 6 meses (Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección, 2006), sin embargo este es el primer estudio que revisa la efectividad de esta dosis en la prevención de los estados deficitarios en hierro en población española. Para ello se seleccionaron a las mujeres de nuestro estudio que al inicio de la gestación no presentaban anemia, y que empezaron a suplementarse antes de la semana 20 con 20-40 mg de hierro al día. La dosis de hierro media fue de 35,8 mg/día, ligeramente superior a la recomendada debido a que actualmente no se comercializa en España ningún suplemento que contenga únicamente 30 mg de hierro. A la vista de los resultados, se observa que las mujeres que inician la gestación sin anemia y se suplementan con dosis cercanas a las recomendadas finalizan la gestación con un elevado porcentaje de reservas de hierro exhaustas (53,4%; IC95%: 44,5-62,3) y/o anemia ferropénica

(16,2%; IC95%: 9,6-22,8). Estos elevados porcentajes sugieren que la dosis de hierro recomendada en este grupo de población parece ser insuficiente.

Con la finalidad de valorar diferentes dosis de hierro, se combinaron los datos del presente trabajo con los de un estudio previo realizado por el mismo equipo de investigación (Aranda y cols., 2011), en el que se prescribió una suplementación con hierro más elevada (>100 mg/día). Ambos estudios se llevaron a cabo en el mismo hospital y su diseño fue el mismo (4 visitas obstétricas, extracciones sanguíneas en las semanas 10, 24, 34 y en el momento del parto, prescripción de suplementos de hierro en la semana 15 de gestación, un cuestionario semiestructurado para valorar la adherencia a la suplementación con hierro y recolección de datos del recién nacido), además también se utilizó la misma metodología en la obtención de las determinaciones bioquímicas ya que se hicieron en el mismo laboratorio.

Las diferencias entre las dosis de hierro prescritas son el resultado de los cambios a lo largo del tiempo que han tenido las guías y recomendaciones de hierro para el embarazo. Estas diferencias permitieron clasificar a las mujeres en 4 grupos en función de la suplementación con hierro en: no suplementación (17%), suplementación baja (<60 mg/día) (47,2%), suplementación moderada (entre 60-100 mg/día) (10,6%) y suplementación alta (>100 mg/día) (25,1%).

Los niveles de hierro de las gestantes fueron disminuyendo a medida que avanzaba la gestación en todos los grupos, sin embargo esta disminución no fue tan acusada en los grupos con suplementación con hierro moderada y alta, coincidiendo con los resultados de otros estudios (Cogswell y cols., 2003; Milman y cols., 2005; Siega-Riz y cols., 2006; Soares y cols., 2010; Svanberg y cols., 1975).

Algunos autores recomiendan dosis de suplementación con hierro bajas (<60 mg/día) en vez de dosis más altas (Milman y cols., 2005; Peña-Rosas y Viteri, 2009), sin embargo en nuestro estudio observamos que la suplementación baja sigue una evolución similar a la no suplementación llegando al momento del parto con valores medios de FS de 12,1 µg/L y de Hb de 116,3 g/L, los cuales son significativamente menores a los obtenidos mediante la suplementación moderada y la alta (FS: 21,0 µg/L y Hb: 124,0 g/L). En consecuencia, las dosis de suplementación con hierro superiores a 60 mg/día evitan en un mayor

Discusión

porcentaje de mujeres finalizar la gestación con reservas de hierro exhaustas (52,5% vs 20,6%) y/o con anemia ferropénica (17,8% vs 5,2%) y también presentan un menor porcentaje de niños prematuros (7,6% vs 1,5%).

En relación a la prevención de los estados carenciales de hierro a lo largo de la gestación, en un estudio realizado en Dinamarca en donde se compararon también diferentes dosis de suplementación con hierro (20, 40, 60, 80 mg) se concluyó que la dosis mínima más efectiva era la de 40 mg/día mientras que las dosis superiores no aportaban ningún beneficio adicional (Milman y cols., 2005). Posiblemente, esta dosis más baja es suficiente en poblaciones con frecuencias de déficit de hierro menores a las de la población española, y explicaría también los mayores beneficios encontrados en nuestro estudio con las suplementaciones superiores a 60 mg/día, realzando la importancia de las reservas de hierro iniciales de la madre.

A pesar de que las dosis de hierro más altas son protectoras frente a los estados carenciales de hierro pueden suponer un riesgo de hemoconcentración al final de la gestación (Casanueva y cols., 2006; Peña-Rosas y Viteri, 2009), condición que se ha asociado a efectos perjudiciales para la madre y el recién nacido, como pre-eclampsia, estrés oxidativo, partos prematuros y niños de bajo peso al nacer (Lund y Donovan, 1967). En nuestros resultados, vemos un mayor riesgo de hemoconcentración con la dosis más alta de hierro (>100 mg/día) en comparación con las dosis más bajas (27,6% vs 11,1%). Por ello, en mujeres que inician la gestación con reservas de hierro cercanas al déficit (<30 µg/L), la suplementación moderada con hierro (60-100 mg/día) parece ser la más recomendable.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La población estudiada son voluntarias caucásicas y que en su mayoría tenían un buen nivel socioeconómico, por lo cual no representan a todas las clases socioeconómicas ni raciales de nuestra sociedad. No obstante, forman un grupo con características bastante homogéneas y mayoritarias de nuestro entorno. Además, dado que la mayoría de estudios se han realizado en población de bajo nivel socioeconómico, aspecto asociado al crecimiento fetal

(Demestre y cols., 2009), este estudio permite confirmar las relaciones, también en grupos socialmente más favorecidos.

En relación a los parámetros bioquímicos del hierro, aunque se ha utilizado una amplia batería de parámetros que valoran todos los estadios del estado en hierro, existen marcadores emergentes, como el receptor soluble de transferrina, que aporta mayor especificidad para el déficit de hierro tisular y una baja sensibilidad para la inflamación (Ferguson y cols., 1992). Además, en las embarazadas tiene especial interés el índice: receptor soluble de transferrina/logaritmo de la FS, al no poderse ver afectado por las fluctuaciones del volumen plasmático que se producen en el embarazo, (Cook 2003, Walsh y cols., 2011), aunque otros autores sean cautos en la valoración de la validez de este índice (Wheeler, 2000). Sin embargo, en nuestro estudio no se determinó este marcador por su elevado coste, y porque en mujeres embarazadas con muy baja frecuencia de procesos inflamatorios, la FS es considerada un excelente indicador de déficit de hierro (Walsh y cols, 2011). Por este motivo, en nuestro estudio fueron excluidos del análisis los posibles casos de inflamación, comparando los valores de ST, que no aumentan en presencia de inflamación, con los valores de FS.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

CONCLUSIONES

- 1.** Los estados de hierro alterados durante el embarazo son muy frecuentes en las mujeres españolas sanas, a las que se prescribe 40 mg/día de hierro de forma temprana.
 - a.** En el momento del parto encontramos un 45,7% (IC95%: 39,9-51,5%) de las mujeres con reservas de hierro exhaustas y un 13,5% (IC95%: 9,5-17,5%) con anemia ferropénica.
 - b.** El riesgo de hemoconcentración en el parto es del 13,3% (IC95%: 9,4-17,2%) en este grupo de población gestante.

- 2.** Un 21,4% de las gestantes no sigue la prescripción con hierro.
 - a.** En este grupo de mujeres los estados carenciales de hierro son significativamente más elevados: en el momento del parto un 60,4% (IC95%: 48,1-72,7%) presenta reservas de hierro exhaustas y un 22,6% (IC95%: 12,1-33,18%) anemia ferropénica.
 - b.** Y menor el riesgo de hemoconcentración: 4,9% (IC95%: 0,0-10,3%).

- 3.** Un 16,2% de mujeres inicia la gestación con reservas de hierro exhaustas.
 - a.** En este grupo, los estados carenciales son significativamente más elevados: en el momento del parto un 70,8% (IC95%: 57,9-83,7%) tiene reservas de hierro exhaustas y un 25,0% (IC95%: 12,8-37,3%) anemia ferropénica.
 - b.** El riesgo de hemoconcentración es significativamente menor: 2,1% (IC95%: 0,0-6,2%).

- 4.** Las mujeres con déficit de hierro sin anemia al inicio de la gestación tienen hijos unos 192 g (IC95%: 21-364) más pequeños que las mujeres con reservas de hierro no exhaustas al inicio de la gestació

Conclusiones

5. A pesar de que organizaciones internacionales recomiendan una suplementación con hierro temprana durante la gestación, no observamos diferencias con la suplementación tardía en los niveles de hierro, ni en las frecuencias de déficit, cuando las dosis diaria de hierro suplementadas son similares.

6. La pauta de suplementación recomendada en España a las gestantes sin anemia inicial (30 mg/día de hierro, durante al menos 6 meses), no previene el déficit de hierro en el momento del parto: 53,4% (IC95%: 44,5-62,3%) presenta reservas de hierro exhaustas y un 16,2% (IC95%: 9,6-22,8%) anemia ferropénica.

7. Teniendo en cuenta que las embarazadas de nuestra población empiezan la gestación con reservas de hierro relativamente bajas (ferritina sérica: 28,1 µg/L; IC95%: 27,9-28,4%), la suplementación con hierro moderada, de 60 a 100 mg/día,
 - a. Conduce en el momento del parto a un menor porcentaje de mujeres con reservas de hierro exhaustas (25,0% IC95%: 11,2-38,8%) y/o con anemia ferropénica (2,9% IC95%: 0,0-8,2%) que las mujeres suplementadas a dosis más bajas.
 - b. Disminuye la frecuencia de prematuridad que en dosis más bajas (2,6%, IC95%: 0,0-7,7%).
 - c. Aunque tiene un elevado riesgo de hemoconcentración (19,4%, IC95%: 6,8-32,0%), este es inferior que en dosis más elevadas (27,6%, IC95%: 18,4-36,8)

La evolución de los parámetros bioquímicos del hierro depende tanto de las reservas iniciales como de la dosis de suplementación con hierro. Sugerimos que la pauta de suplementación de la embarazada debería ajustarse en función de las reservas iniciales de hierro para evitar tanto los perjuicios del déficit como del exceso de hierro.

Son necesarios ensayos clínicos para poder consensuar la mejor pauta de suplementación con hierro en función del estado en hierro inicial de la gestante.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

CONCLUSIONS

1. Altered iron states are very common in healthy Spanish women during pregnancy, to whom an early iron supplementation of 40 mg/day has been prescribed.

- a) At delivery, a 45,7% (95%CI: 39,9-51,5%) of the pregnant women have exhausted iron stores and a 13,3% (95%CI: 9,5-17,5%) suffer from iron deficiency anemia.
- b) The risk of hemoconcentration in late pregnancy is of 13.3% (95% CI 9.4 to 17.2%) in this group of pregnant population.

2. A 21.4% of pregnant women do not follow any iron prescriptions.

- a) In this group of women the iron deficiency states are significantly higher: at partum a 60.4% (95% CI: 48.1 to 72.7%) have exhausted iron stores and a 22.6% (95% CI: 6.6 to 24.8%) suffer from iron deficiency anemia.
- b) And a lower risk of hemoconcentration: 4.9% (95% CI 0.0 to 10.3%).

3. A 16.2% women begin pregnancy with exhausted iron stores.

- a) In this group, deficiency states are significantly higher: at partum a 70.8% (95% CI: 57.9 to 83.7%) have exhausted iron stores and a 25.0% (95% CI: 12.8-37.3%) experience iron deficiency anemia.
- b) The risk of hemoconcentration is significantly lower: 2.1% (95% CI: 0.0 to 6.2%).

4. Women who have iron deficiency without anaemia in early pregnancy have children around 192 g (95% CI: 21 to 364 g) smaller than women without iron depletion at early pregnancy.

5. Even though international organizations recommend an early iron supplementation during pregnancy, we observed no differences with late iron supplementation regarding the iron levels, or deficit iron frequencies when women were iron supplemented with similar daily doses.

Conclusions

6. The iron supplementation pattern recommended to Spanish non-anemic pregnant women at early gestation (30 mg / day of iron for at least 6 months), does not prevent iron deficiency at partum: a 53.4% (95% CI: 44.5 to 62.3%) have exhausted iron stores and a 16.2% (95% CI 9.6 to 22.8%) have iron deficiency anemia.

7. Given that our population of pregnant women begin pregnancy with relatively low iron stores (serum ferritin: 28.1 µg/L, 95% CI: 27.9 to 28.4%), the moderate iron supplementation, of between 60 to 100 mg/day,

- a) Leads to a lower percentage of women with exhausted iron stores at partum (25.0%, 95% CI: 11.2-38.8%) and/or with iron deficiency anemia (2.9%, 95% CI: 0.0-8.2%) than women supplemented with low iron doses.
- b) Decreases the frequency of preterm deliveries than lower iron doses (2.6%, 95% CI: 0.0-7.7%).
- c) Even if it has a high risk of haemoconcentration (19.4%, 95% CI: 6.8-32.0%), it is lower than with higher iron doses (27.6%, 95% CI: 18.4-36.8%).

The evolution of the iron biochemical parameters depends both, on the initial iron stores and on the iron supplement dosage. We suggest that the pattern of iron supplementation during pregnancy should be adjusted in line with the initial iron stores of every woman in order to avoid the harmful effects of deficit or iron excess.

Clinical trials are needed to reach a consensus on the best iron supplementation pattern based on the initial iron status of the pregnant woman.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

LÍNEAS DE FUTURO

Este trabajo nos ha permitido obtener una visión general del efecto del estado en hierro al inicio del embarazo sobre la salud materno-fetal, sin embargo este estado puede venir condicionado por la genética de cada mujer. En este sentido, recientemente hemos determinado las mutaciones en el gen HFE de las mujeres de nuestro estudio. Estas mutaciones están relacionadas con un aumento de la absorción de hierro y en consecuencia con niveles de hierro más elevados. Nuestra hipótesis es que las mujeres con estas mutaciones posiblemente iniciaran la gestación con mejores reservas de hierro, lo cual hemos visto que tiene un efecto beneficioso tanto para la evolución de los parámetros bioquímicos de la madre como para el peso del recién nacido, aunque la suplementación con hierro pueda conducir a un exceso de hierro que a su vez es perjudicial. Para demostrar esta hipótesis nuestro grupo ha redactado un artículo titulado: *Early haemoglobin levels, HFE gene mutations and haemoconcentration risk in pregnant women supplemented with moderate iron doses. Effect on Low birth weight*, enviado a la revista Human Reproduction.

Por otra parte, estamos analizando el efecto del hábito tabáquico durante la gestación, tanto activo como pasivo, sobre el peso del recién nacido, ajustando por el efecto del déficit de hierro. En este análisis estamos observado que el efecto perjudicial de las fumadoras es similar o mayor que en las fumadoras.

Los datos de nuestro estudio participan en un análisis epidemiológico multinacional con embarazadas de Bangladesh, China, Guatemala, Indonesia, Méjico, Tailandia y Vietnam; con la finalidad de describir el estado en hierro en embarazadas a nivel mundial. Esta colaboración es fruto de mi estancia en el Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) en Oakland (California).

Como continuación de este estudio, nuestro grupo de investigación ha diseñado un Ensayo Clínico Aleatorizado en una muestra más amplia de gestantes no anémicas de todas las clases sociales y grupos étnicos, a las que se les prescribirá diferentes dosis de suplementación con hierro en función del estado de hierro inicial de la embarazada, ya que creemos que según estos valores, relacionados con su carga genética en el gen HFE la suplementación con hierro debería ser diferente.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

BIBLIOGRAFÍA

Agte V, Jahagirdar M, Chiplonkar S. Apparent absorption of eight micronutrients and phytic acid from vegetarian meals in ileostomized human volunteers. *Nutrition* 2005; 21: 678-685.

Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001; 131: 581S-589S

Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-1995.

Andrews NC. Understanding Heme Transport. *N Engl J Med* 2005; 353: 2508-2509.

Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Soluble transferrin receptor: longitudinal assessment from pregnancy to postlactation. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 260-266.

Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, McArdle HJ, Godfrey KM, Cade JE. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Hum Reprod* 2011; 26: 911-919.

Aranda N, Ribot B, Garcia E, Viteri FE, Arijia V. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum Dev* 2011; 87: 791-797.

Arijia V, Cucó G, Vila J, Iranzo R, Fernández-Ballart J. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus en la etapa preconcepcional, el embarazo y el posparto. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 5-11.

Armah CN, Sharp P, Mellon FA, Pariagh S, Lund EK, Dainty JR, Teucher B, Fairweather-Tait SJ. L-alpha-glycerophosphocholine contributes to meat's enhancement of nonheme iron absorption. *J Nutr* 2008; 138: 873-877.

Arroyo E, Vaquero MP. Detección de mutaciones y su implicación en estados patológicos del metabolismo del hierro. En: Vaquero P. Genética, nutrición y enfermedad. Madrid: EDIMSA, 2008; pp. 189-198.

Ashford KB, Hahn E, Hall L, Rayens MK, Noland M, Ferguson JE. The effects of prenatal secondhand smoke exposure on preterm birth and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010; 39: 525-535.

Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of deficiency anemia. *Am J Med* 1964; 37: 62-70.

Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 2011; 27: 65-72

Bermejo B, Olona M, Serra M, Carrera A, Vaqué J. Prevalencia de ferropenia en la población laboral femenina en edad fértil. *Rev Clin* 1996; 196: 446-450.

Bloem MW. Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc Nutr Soc* 1995; 54: 501-508.

Bothwell TH, Charlton RW, Cook J, Finch C. Iron metabolism in man. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications, 1979.

Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: S257-S264

Britton RS, Ramm GA, Olynyk J, Singh R, O'Neill R, Bacon BR. Pathophysiology of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 239-253.

Brynhildsen J, Sydsjö A, Ekholm-Selling K, Josefsson A. The importance of maternal BMI on infant's birth weight in four BMI groups for the period 1978-2001. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 391-396

Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992; 31: 333-367

Carrillo SM, Pérez A, Hernández, RA, Herrera HA. Anthropometric nutritional evaluation of the pregnant women and its relation with the product of the gestation. *Nutr Hosp* 2010; 25: 832-837.

Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003; 133: 1700S-1708S.

Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loría A, Schnaas L, Valdés-Ramos R. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res* 2006; 37: 674-682.

Cavill I. Iron and erythropoiesis in normal subjects and in pregnancy. *J Perinat Med* 1995; 23: 47-50.

Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. The effect of tobacco smoking during pregnancy on plasma oxidant and antioxidant status in mother and newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 132-136.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-29.

Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1077-1082.

Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 773-781.

Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107: 353-361.

Conrad M, Umbreit J. Iron Absorption and Transport- An Update. *Am J Hematol* 2000; 64: 287-298.

Conrad M, Umbreit J. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 336-355.

Cook JD, Skikne BS. Serum ferritin: a possible model for the assessment of nutrients stores. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1180-1185.

Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359-3364.

Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4737-4745.

Davies HR, Visser J, Tomlinson M, Rotherham-Borus MJ, Leroux I, Gissane C. An Investigation into the Influence of Socioeconomic Variables on Gestational Body Mass Index in Pregnant Women Living in a Peri-Urban Settlement, South Africa. *Matern Child Health J* 2011 [en prensa].

De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, Phillips JD, Ajioka RS, Kay MS, Kushner JP, Ganz T, Ward DM, Kaplan J. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell Metab* 2008; 8: 146-156.

Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005; 106: 3979-3984.

DeMaeyer EM. Preventing and Controlling Iron Deficiency Anaemia through Primary Health Care. A Guide for Health Administrators and Programme Managers. Geneva: World Health Organization, 1989.

Demestre X, Raspall F, Vila C, Sala P, Elizari MJ, Martínez-Nadal S, Pallás R. Influencia de los factores socioeconómicos en el peso, la longitud y el perímetro occipitofrontal de los recién nacidos entre 35 y 42 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 241-252.

Diaz M, Rosado JL, Allen LH, Abrams S, Garcia OP. The efficacy of a local ascorbic acid-rich food in improving iron absorption from Mexican diets: a field study using stable isotopes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 436-440.

Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección. Guía de prevención de defectos congénitos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.

Dubé MC, Morisset AS, Tchernof A, Weisnagel SJ. Impact of a Mother's Weight History on Her Offspring. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 34-38.

Duffy EM, Bonham MP, Wallace JM, Chang CK, Robson PJ, Myers GJ, Davidson PW, Clarkson TW, Shamlaye CF, Strain JJ. Iron status in pregnant women in the Republic of Seychelles. *Public Health Nutr* 2010; 13: 331-337.

Eskeland B, Malterud K, Ulvik RJ, Hunskaar S. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 822-828.

Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. En: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders, 1999; pp. 1698-1705.

Falahi E, Akbari S, Ebrahimzade F, Gargari BP. Impact of prophylactic iron supplementation in healthy pregnant women on maternal iron status and birth outcome. *Food Nutr Bull* 2011; 32: 213-217.

FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *Food and Nutrition Series No. 23*. Rome: FAO/WHO, 1988; pp. 1-107.

Feleke Y, Enquoselassie F. Maternal age, parity and gestational age on the size of the newborn in Addis Ababa. *East Afr Med J* 1999; 76: 468-471.

Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD & Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anèmia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385-390.

Fly AD, Czarnecki-Maulden GL. Iron bioavailability from hemoglobin and hemin in chick, rat, cat, and dog: a comparative study. *Nutr Res* 2000; 20: 237-248.

Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, Szponar L, Tetens I, Turrini A, Fletcher R, Wildemann T. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res* 2009; 53.

Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues?. *Blood Cell Molec Dis* 2003; 30: 288-297.

Forrellat M, Gautier du Défaix H, Fernández N. Metabolismo del Hierro. *Rev Cubana Hematol inmunol Hemoter* 2000; 16: 149-160.

Gaitán D, Olivares M, Arredondo M, Pizarro A F. Biodisponibilidad de hierro en humanos. *Rev chil nutr [revista en Internet]* 2006 [acceso 9 de Marzo 2012]; 33: 142-148. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182006000200003&lng=es.

Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 394-400.

García-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128: 646-650.

García-Casal MN. Carotenoids increase iron absorption from cereal-based food in the human. *Nutr Res* 2006; 26: 340-344.

Gillooly M, Bothwell TH. Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br J Nutr* 1984; 51: 37-39.

Ghosh S, Hevi S, Chuck SL. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood* 2004; 103: 2369-2376.

Gómez F, Simó JM, Camps J, Clivillé X, Bertran N, Ferré N, Bofill C, Joven J. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: Application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2000; 33: 191-196.

Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, Finch C, Layrisse M. Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med* 1968; 45: 336-353.

Guix P, Parera M, Castro JA, Picornell A, Ramón MM, Obrador A. Aspectos moleculares de la absorción duodenal de hierro. Papel del gen HFE. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 86-93.

Guzikowski W, Pirogowicz I. Influence of tobacco smoking on newborn's birth weight--analysis of dates concerning births from maternity hospital named. Dr S. Mossor's in Opole city. *Przegl Lek* 2008; 65: 424-426.

Hallberg L, Rossander L, Skauberg AB. Phytates and the morbidity effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 988-996.

Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1047-1058.

Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hultén L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 112-119.

Hallberg L. Iron balance in pregnancy and lactation. En: Fomon SJ, Zlotkin S, eds. *Nutritional anemias*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Vevey/New York: Nestec/Raven Press, 1992; pp. 13-28.

Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993; 85: 787-798.

Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995; 53: 314-322.

Hallberg L. Perspectives on nutritional iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 1-21.

Hemminki E, Rimpelä U. A randomized comparison of routine versus selective iron supplementation during pregnancy. *J Am Coll Nutr.* 1991; 10: 3-10.

Hernández M, Panizo C, Navas-Carretero S, Martínez JA. Anemia ferropénica: estrategias dietéticas para su prevención. *Actividad Dietética* 2010;14(2):67-71.

Hollingshead AB. Four Factor Index of Social Status. *Yale Journal of Sociology* 2011; 8: 21-52. Disponible en: http://www.yale.edu/sociology/yjs/yjs_fall_2011.pdf

Huh EC, Hotchkiss A, Brouillette J, Glahn RP. Carbohydrate fractions from cooked fish promote iron uptake by Caco-2 cells. *J Nutr* 2004; 134: 1681-1689.

Hunt JR, Zito CA, Johnson LK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1792-1798.

Hurrell RF. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J Nutr* 2003; 133: 2973S-2977S.

Hurrell RF, Reddy MB, Juillerat M, Cook JD. Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *J Nutr* 2006; 136: 2808-2812.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. En: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Washington: National Academy Press, 2001.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulphate. Washington: National Academy Press, 2005.

Kildahl-Andersen O, Dahl IM, Thorstensen K, Sagen E. Iron deficiency anemia in a patient with excessive urinary iron loss. *Eur J Haematol* 2000; 64: 204-205.

Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 663-737.

Langini SH, Fleischman S, López LB, Moratal L, Lardo MM, Ortega CR, Pita Martin de Portela ML. Utilidad de la ferritina sérica para evaluar depósitos de hierro maternos en el post parto inmediato. *Acta bioquím clín latinoam [revista en Internet]* 2004 [acceso 13 Marzo 2012]; 38: 173-179. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572004000200005&lng=es.

Layrisse M, Martinez-Torres C. Food iron absorption: iron supplementation of food. *Prog Haematol* 1971; 7: 137-160.

Lee JI, Lee JA, Lim HS. Effect of time of initiation and dose of prenatal iron and folic acid supplementation on iron and folate nutriture of Korean women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 843-849

Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, Chiarpotto E, Camandola S, Vogel S, dargel R, Poli G. The lipid peroxidation end product 4-hydroxyl-2, 3-nonenal up regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997; 11: 851-857.

Lönnerdal B. Soybean ferritin: implications for iron status of vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: S1680-S1685.

Lund CJ, Donovan CJ. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 394-403.

Lynch S. Case studies: iron. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 673S-678S.

Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 145-153

Mckie AT. The role of Dcytb in iron metabolism: an update. *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 1239-1241.

Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cusick SE, Lacher DA, Grummer-Strawn LM. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1312-1320.

Milman N, Ibsen KK, Christensen JM. Serum ferritin and iron status in mothers and newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987; 66: 205-211.

Milman N, Agger OA, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* 1991; 38: 471-476

Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 200-204.

Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, Hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 238-247.

Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy--should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol* 2006a; 85: 567-573.

Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol* 2006b; 85: 559-565.

Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007; 79: 39-46.

Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 87:949-959.

Milman N. Iron in pregnancy: how do we secure an appropriate iron status in the mother and child? *Ann Nutr Metab* 2011a; 59: 50-54.

Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011b; 90: 1247-1253.

Milman N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol* 2011c; 90: 369-377.

Morón C, Viteri FE. Update on common indicators of nutritional status: food access, food consumption, and biochemical measures of iron and anemia. *Nutr Rev* 2009; 67: S31-S35.

Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011; 64: 287-296.

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; 1: 992-995.

Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093.

Olivares M, Walter T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev chil nutr [revista en Internet]* 2003 [acceso 2 de marzo 2012]; 30: 226-233. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182003000300002&lng=es.

Olivares M, Arredondo M, Pizarro F. Hierro. En: Gil A. Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. 2nd ed. Madrid: Ed Médica Panamericana, 2010; pp. 670-686.

Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62: 120-124.

Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36: 77-82.

Patterson JK, Rutzke MA, Fubini SL, Glahn RP, Welch RM, Lei X, Miller DD. Dietary inulin supplementation does not promote colonic iron absorption in a porcine model. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 5250-5256.

Pavić I, Dodig S, Jurković M, Krmek T, Spanović D. The influence of mother's active smoking during pregnancy on body mass index of newborns. *Coll Antropol* 2011; 35: 1149-1154.

Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004736.

Perez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. homeostasis del hierro, mecanismos de absorcion, captacion celular y regulacion. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005; 39: 301-314.

Petersen KM, Parkinson AJ, Nobmann ED, Bulkow L, Yip R, Mokdad A. Iron deficiency anemia among Alaska Natives may be due to fecal loss rather than inadequate intake. *J Nutr* 1996; 126: 2774-2783.

Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Hcpidin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 538-551.

Pueyo V, Güerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, González I, Ferrer C, Pablo LE. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum Dev* 2011; 87: 331-334.

Puolakka J, Jänne 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 Suppl* 1980; 95: 43-51.

Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1691-1701.

Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality. *J Nutr* 2001; 131: 590S-601S.

Reinold C, Dalenius K, Brindley P, Smith B, Grummer-Strawn L. Pregnancy Nutrition Surveillance 2009 Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

Río I, Castelló A, Barona C, Jané M, Más R, Rebagliato M, Bosch S, Martínez E, Bolúmar F. Caesarean section rates in immigrant and native women in Spain: the importance of geographical origin and type of hospital for delivery. *Eur J Public Health* 2010a; 20: 524-529.

Río I, Castelló A, Jané M, Prats R, Barona C, Más R, Rebagliato M, Zurriaga O, Bolúmar F. Indicadores de salud reproductiva y perinatal en mujeres inmigrantes y autóctonas residentes en Cataluña y en la Comunitat Valenciana (2005-2006). *Gac Sanit* 2010b; 24: 123-127.

Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, Guang W, Huang A, Wang L, Xu X. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr* 2004; 134: 2586-2591.

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: 101-107.

Roodenburg AJ. Iron supplementation during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 65-71.

Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001; 85: S181-S185.

Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 741-748.

Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs. iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 985-988.

Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218-1222.

Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev* 2011; 69: S23-S29

Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, Plasencia A. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr* 2007; 10: 1354-1367.

Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4716-4724.

Sharp PA. Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010; 80: 231-242.

Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and

birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 512-519.

Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part II—vitamin D, vitamin A, iron, zinc, iodine, essential fatty acids. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1-24.

Sjostedt JE, Manner P, Nummi S, Ekenved G. Oral iron prophylaxis during pregnancy: a comparative study on different dosage regimens. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1977; 60: 3-9.

Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 343-349.

South PK, Lei X, Miller DD. Meat enhances nonheme iron absorption in pigs. *Nutr Res* 2000; 20: 1749-1759.

Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1285S-1287S

Stosur S, Liu N, Rodrigues S, Sandoval-Herrera C, Mundt L, Garon J. Serum water analysis in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Lab Sci* 2011; 24: 99-104.

Svanberg B, Arvidsson B, Norrby A, Rybo G, Sölvell L. Absorption of supplemental iron during pregnancy - a longitudinal study with repeated bone-marrow studies and absorption measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1975; 48: 87-108.

Tako E, Glahn RP, Welch RM, Lei X, Yasuda K, Miller DD. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine. *Br J Nutr* 2008; 99: 472-480.

Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 1011-1017.

Theil EC. Iron homeostasis and nutritional iron deficiency. *J Nutr* 2011; 141: S724-S728.

Theil EC, Chen H, Miranda C, Janser H, Elsenhans B, Núñez MT, Pizarro F, Schümann K. Absorption of iron from ferritin is independent of heme iron and ferrous salts in women and rat intestinal segments. *J Nutr* 2012; 142: 478-483.

Titova OE, Ayvazova EA, Bichkaeva FA, Brooks SJ, Chumakova GN, Schiöth HB, Benedict C. The influence of active and passive smoking during pregnancy on umbilical cord blood levels of vitamins A and E and neonatal anthropometric indices. *Br J Nutr* 2012; 3: 1-5.

Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010; 25: 350-365.

Trygg K, Lund-Larsen K, Sandstad B, Hoffman HJ, Jacobsen G, Bakketeig LS. Do pregnant smokers eat differently from pregnant non-smokers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9: 307-319.

Tsai IH, Chen CP, Sun FJ, Wu CH, Yeh SL. Associations of the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in Taiwanese women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21: 82-87.

Tsimbos C, Verropoulou G. Demographic and socioeconomic determinants of low birth weight and preterm births among natives and immigrants in Greece: an analysis using nationwide vital registration micro-data. *J Biosoc Sci* 2011; 43: 271-283.

van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103: 817-824.

Van Dokkum. The concept of mineral bioavailability. En: Vaquero MP, García-Arias T, Carbajal A, Sánchez-Muniz FJ. Bioavailability of minerals and minor dietary components. Metabolic and technological aspects. Trivadrum: Research Signpost, 2003; pp. 1-18.

Vidal MC, Farré R. Evaluación antropométrica del estado nutricional y estimación de las ingestas de hierro y de vitamina C de mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 45 años. Nutr Hosp 2001; 15: 162-169.

von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J. Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population-based study. Clin App Thromb Hemost 2008; 14: 19-28.

Wahed F, Latif SA, Nessa A, Bhuiyan MR, Hossain MB, Akther A Mahmud MM. Gestational anemia. Mymensingh Med. J 2010; 19: 462-468.

Walsh T, O'Broin SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF, McMahon C, Geary M. Laboratory assessment of iron status in pregnancy. Clin Chem Lab Med 2011; 49: 1225-1230.

Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. J Clin Pathol 1973; 26: 770-772.

Weinstein D, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implication for the anemia chronic disease. Blood 2002; 100: 3776-3781.

Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. Proc Nutr Soc 2008; 67: 437-450.

World Health Organization (WHO). Iron deficiency anemia assessment prevention and control: a guide for program managers. Geneva: WHO, 2001.

World Health Organization (WHO). Iron and folate supplementation. Standards for maternal and neonatal care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC). Geneva:WHO, 2006; pp. 1-6.

World Health Organization (WHO). Assessing the iron status of populations. Geneva: WHO, 2007. Disponible en: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_efficiency/9789241596107.pdf.

World Health Organization (WHO). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO, 2008. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf

Worwood M. Laboratory determination of iron status. En: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW. Iron metabolism in health and disease. London: Saunders, 1994; pp. 449–476.

Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. BMC Public Health 2011; 11:S21

Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. Am J Clin Nutr 2000; 72: 272S-279S.

Zhang Q, Ananth CV, Li Z, Smulian JC. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study. Int J Epidemiol 2009; 38: 1380-1389.

Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. Eur J Clin Nutr 2009; 63: 183-190.

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.

Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin $>$ or $=$ 13.2 g/dl. BJOG 2007; 114: 684-8.

Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. Br J Nutr 2008;
99: S2-9.

Zúñiga-Cabrera A, Orera-Clemente MA. Genética de las sobrecargas férricas.
An Med Interna 2002; 19: 195-201.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



OTRAS PUBLICACIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



Contents lists available at ScienceDirect

Early Human Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/earlhumdevPre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight [☆]Nuria Aranda ^a, Blanca Ribot ^a, Elena Garcia ^a, Fernando E. Viteri ^b, Victoria Arija ^{a,c,*}^a IISPV, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat Rovira i Virgili (URV), Spain^b Nutritional Sciences and Toxicology, Morgan Hall, University of California, Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) Oakland, USA^c Institut de Investigació Jordi Gol (IDIAP), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 February 2011

Received in revised form 6 June 2011

Accepted 7 June 2011

Keywords:

Pregnancy

Iron supplements

Birth-weight

Haemoconcentration

ABSTRACT

Background: Early iron supplementation in women with sufficient reserves could provoke iron excess resulting in haemoconcentration and low infant birth weight (IBW).**Aim:** To clarify the influence of early iron supplementation on maternal iron status and the IBW, taking into account pre-pregnancy iron deposits.**Study design:** Longitudinal, prospective study.**Subjects:** Healthy women volunteers (n = 82) intending to become pregnant.**Outcome measures:** Women were grouped as a function of their pre-pregnancy (low or present) iron stores (serum ferritin (SF) < or ≥ 20 µg/L) and time of commencement of iron supplementation during pregnancy; "early" (<20 weeks) or "late" (≥20 weeks). Obstetric and clinical history, smoking habit, dietary intake and iron biochemical parameters were obtained at pre-pregnancy as well as at 1st, 2nd and 3rd trimesters. Haemoglobin, MCV, SF and transferrin saturation (TS) were measured.**Results:** Overall, 36% of the women had low iron stores at pre-pregnancy. The mean early supplementation with iron was 140.7 mg/d and the mean of late supplementation was 99.01 mg/d. Early supplementation improves the biochemical status of the mother and does not provoke a significant increase in haemoconcentration relative to late supplementation independently of the pre-pregnancy iron levels.Supplemental iron had a positive effect on birth weight among women with pre-pregnancy low iron stores ($\beta = 4.37$; SE = 1.8; $p = 0.038$) and did not affect birth weight among women with present iron stores ($\beta = -0.008$; SE = 3.03; $p = 0.998$).**Conclusion:** Early iron supplementation with doses ~ 100 mg/d improves the biochemical status of the mother independently of her pre-pregnancy iron status. Supplementation with iron improves newborn birth weight in those women who start pregnancy with iron deficiency, and makes no significant difference to those women who are not iron deficient.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Iron deficiency is the world's most common nutritional deficiency and is the major cause of iron deficiency anaemia in pregnancy [1]. The World Health Organisation (WHO) reported anaemia in an aver-

age of 18% of pregnant women in industrialised countries [1,2]. Most of these women were anaemic prior to conception.

More than 30% of fertile women in developed countries do not have adequate iron stores [2–7]. This situation carries risks for mothers during pregnancy, and for newborns. Further, iron deficiency and iron deficiency anaemia during pregnancy increase the risk of premature birth, and are associated with low birth weight together with delayed maturation, and low cognitive and motor capacity of the child [2,8,9].

In this context, the WHO recently recommended preventive weekly iron-folic acid supplementation where the prevalence of anaemia is above 20% among women of reproductive age and where mass fortification programs of staple foods with iron and folic acid are unlikely to be implemented within 1–2 years [10]. This complements the WHO's recommendation for antenatal supplementation with iron for all pregnant women to ensure their adequate iron supply and to

Abbreviations: BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; Hb, haemoglobin MLR, multiple linear regression; SF, serum ferritin; TS, transferrin saturation; VCM, mean corpuscular volume; WHO, world health organisation.

[☆] Authorship: V.A. and F.V. designed research; V.A. conducted research; N.A. and B.R. analyzed data; N.A. and E.G. wrote the paper; N.A., V.A. and F.V. interpreted data; V.A. and F.V. had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

* Corresponding author at: Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, 43201 Reus, Spain. Tel.: +34 977 75 9334; fax: +34 977 759322.

E-mail address: victoria.arija@urv.cat (V. Arija).

avoid iron deficiency and its consequences for mother and child as pregnancy advances [1,2].

The overall quantity of iron necessary during pregnancy is high due to increases in the red cell mass; mostly in the 2nd trimester, accompanied by 50% expansion of the plasma volume and by the requirements of the growing foetus and placenta [11–13]. Even though mobilization of the iron deposits and increased iron absorption [14] occur during pregnancy, iron requirements are difficult to cover by diet alone [11], especially when the supplement is provided late or when the woman commences pregnancy with an iron deficiency risk (serum ferritin <20 µg/l) [15–17]. Hence it is important that the women commence gestation in a good iron status so as to avoid the risks produced by high antenatal doses of iron, even if considered preventive or therapeutic [18,19].

The benefit of the early iron supplementation in women with insufficient reserves is well documented [20,21] but there is contradictory evidence regarding the effect of iron supplementation during gestation in women who are not iron deficient. While some authors have observed that the supplementation with iron in these women is beneficial for the newborn [22–24], others have indicated that it could provoke an excess of iron which can induce oxidative stress and haemoconcentration; factors that can negatively influence the health of the mother and the development of the foetus [7,16,25–33].

Hence, we proposed analysing the relationships between iron supplementation administered early or late in gestation, the haematological and biochemical parameters of the mother during pregnancy and the weight of the newborn. The relationships were assessed as a function of iron reserves (present or low) at the pre-pregnancy stage.

2. Materials and methods

This is a longitudinal and prospective study conducted in a group of healthy women volunteers who were intending to become pregnant soon, and who were between 18 and 35 years of age. They were residents of Reus, a city on the Mediterranean coast of Catalonia in North-Eastern Spain. This study was conducted in the Unit of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Rovira i Virgili University in collaboration with the Unit of Obstetrics and Gynaecology of the St Joan Hospital, Reus. All the haematological and biochemical analyses were done in the clinical laboratories of the Hospital (Laboratory Certification ISO 9001-2008).

The exclusion criteria included: if the woman was suffering from any chronic illness (chronic anaemia included) that would alter her nutritional or inflammation status, needing specific dietary/nutritional treatment, and multiple pregnancy (pregnancies with more than a single foetus). The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital *Universitari Sant Joan de Reus*. All the individuals signed

informed consent according to the requirements of the Helsinki Declaration.

There were 141 women recruited into the study and they were scheduled for 3 assessments over 9 months. There were 29 women who did not conceive within that period and were referred to the infertility clinic; 16 decided not to continue with the study mainly because of a change in gynaecologist, delivery in another hospital or change of address; 13 were excluded by the investigators for having incomplete biochemical data and 1 for having twins. Hence, complete data from pre-pregnancy to delivery were obtained in 82 women. Socioeconomic data were similar among these women and those who had been excluded from the study. All women had a socioeconomic level typical of the “middle class”.

The design of the study is shown schematically in Fig. 1. At the first pre-pregnancy clinical visit, the volunteers filled-in a general clinical history. Information recorded included medications, smoking habit and socio-demographic characteristics. They were also asked to maintain a 7-day dietary history before each pre-pregnancy visit. Blood was taken for biochemical analyses in all the pre-pregnancy visits (every three months until pregnancy was achieved, but for no more than one year) and the clinical visits at gestational weeks 8, 20, 32 and at birth. Smoking habit and dietary intake data were obtained at gestational weeks 6, 10, 26 and 38. Birth weight and gestational age were recorded at delivery.

Blood analyses included haemoglobin, mean corpuscular volume (MCV) using Beckman Coulter analyzer (Fullerthorn S.A, California, USA), serum ferritin (SF) by immunoassay as described [34] and serum iron and transferrin by standard methods (ITC Diagnostics S.A and Biokit S.A. respectively, Barcelona, Spain). The transferrin saturation (TS) index was calculated as reported [35].

All the samples were measured in duplicate, and the means were used in the statistical analyses.

Since inflammation and infection can elevate SF levels, we analyzed C-reactive protein levels (CRP) (Biokit S.A., Barcelona, Spain) which was considered a potentially confounding variable in the statistical analyses.

Presence of iron stores at pre-pregnancy was defined as SF levels >20 µg/L and low iron stores as SF <20 µg/L [36].

Iron deficiency was defined as two or more of the following parameters being altered: depleted iron stores (serum ferritin levels ≤12 µg/L), low TS (<16%) and mean corpuscular volume (<80 fl) [1,2].

Anaemia was defined as Hb <12 g/dL at pre-pregnancy, Hb <10.5 g/dL at week 20 and Hb <11 g/dL at weeks 8, 32 and at birth [1]. Haemoconcentration was defined as Hb >13 g/dL at the 2nd and 3rd trimesters and as Hb >13.5 g/dL at term [33].

At the 10th week visit, the obstetrician recorded if the patient had taken any type of supplement, and recommended to all the women an iron supplementation of between 60 and 120 mg/d ferrous sulphate.

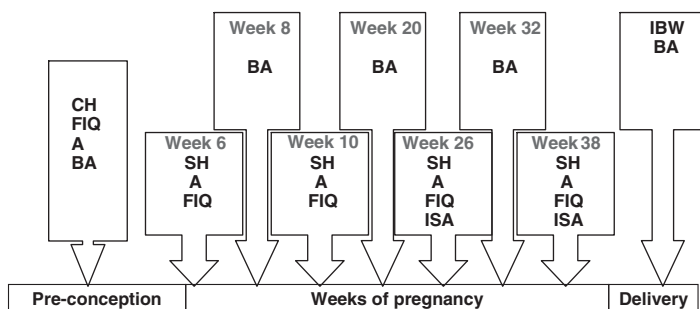


Fig. 1. Study design. CH = clinical history; SH = smoking habit; FIQ = food intake questionnaire; A = anthropometry; BA = biochemical analyses; IBW = infant birth weight; ISA = iron supplementation adherence.

Adherence to this regimen was recorded at gestational weeks 26 and 38 by non-health-care personnel away from the clinic using a semi-structure interview designed specifically for this study by the investigators. Information was solicited regarding commencement and continuation (in months) of the supplementation, as well as the number of days per week that the medication was usually taken. From this information, together with the dose of the prescribed medication, we calculated the iron intake (mg per day) and total iron intake over the period of the pregnancy.

“Early supplementation” was defined as women taking iron supplements before the 20th week of gestation and “later supplementation” when they took supplements the 20th week [33].

Based on the pre-pregnancy iron reserves (present or low) and the beginning of iron supplementation (early or late) the women were classified into four groups: a) Present iron stores with early supplementation; b) Present iron stores with late supplementation; c) Low iron stores with early supplementation; d) Low iron stores with late supplementation.

Food intake was evaluated using the 7-day dietary recall method. The recall included a weekend or holiday in each of the phases. The subject's habitual consumption of food items, energy and nutrients was calculated [37–40] using a French food composition table [41] complemented with a Spanish food composition table [42].

Pre-pregnancy body mass index (BMI) was calculated as weight (in kg) ÷ height (in m²). Pregnancy weight gain was also measured over the gestation period. Maternal education was coded according to the classification of the Spanish Society of Epidemiology [43].

2.1. Statistical analyses

The Student *t*-test or Mann–Whitney *U* test with the Bonferroni correction to solve the multiple testing problems was used for comparison of continuous data and Pearson's chi-square or Fisher's test to

compare categorical data. Log transformed SF and ST values were used in the statistical analyses because of their non-Gaussian distributions.

Normally distributed data were presented as means (standard deviation, SD) and non-normally distributed data as geometric means (antilog SD).

To analyse the effects of iron supplementation during pregnancy, multiple linear regression (MLR) models were applied in the overall study group of women, as well as in the group of women with low iron stores at the start of pregnancy, and in the group with present iron stores. Infant birth weight was the dependent variable. The following variables were introduced with the “enter” method: iron supplementation (mg/d), age (years), gender of the newborn (female, male), pre-pregnancy BMI (kg/m²), weight increase during pregnancy (kg), parity (no, yes), gestation (days), smoking habit (cigarettes/d), alcohol intake (g/d) and the dietary variables related to iron metabolism: energy (Kcal/d), iron (mg/d), proteins (g/d), fibre (g/d), calcium (mg/d) and vitamin C (mg/d). In the analysis of the combined group of women, the variable “low iron stores at pre-pregnancy (no, yes)” was introduced.

Statistical analyses were performed using SPSS program for Windows (version 17). In all cases the level of significance was set at *p* < 0.05.

3. Results

Table 1 summarises the general, socioeconomic, dietary and iron supplement intake variables in the women grouped with respect to the pre-pregnancy iron reserves and, within these groups, by the commencement (early/late) of iron supplementation.

Of the total, 61% of women were primipara. A greater percentage of multipara women started pregnancy with low iron stores than the primipara women (44% vs.78%, respectively). Of the total, 6.1% had pre-pregnancy haemoglobin (Hb) <12 g/dL; 36% of women began

Table 1
Characteristics of the population studied.

	Iron stores present at pre-conception				Low iron stores at pre-conception				Adj. p ⁽¹⁻²⁾	Adj. p ^(a-c)	Adj. p ^(b-d)
	n = 52 ⁽¹⁾		Iron supplementation		n = 30 ⁽²⁾		Iron supplementation				
	Early ^(a) n = 28	Late ^(b) n = 24	Adj. p ^(a-b)	Early ^(c) n = 17	Late ^(d) n = 13	Adj. p ^(c-d)					
Age; years	29.6 (2.8)	29.2 (3.2)	29.9 (2.3)	1.00	29.4 (2.6)	29.6 (2.7)	29.2 (2.6)	1.00	1.00	1.00	
Education, %											
≤Primary school	18	18.5	16.7	1.00	31	29.4	33.3	1.00	1.00	1.00	
Secondary	66	81.5	50	0.57	62.1	70.6	50	1.00	1.00	1.00	
University	16	0	33.3	0.015	6.9	0	16.7	1.00	1.00	1.00	
Diet ^(*)											
Energy; Kcal/d	1938.6 (249.8)	1912.5 (255.9)	1976.1 (241.5)	1.00	1999.1 (281.4)	2079.6 (246.4)	1905 (300.5)	0.585	1.00	0.26	
Iron; mg/d	8.05 (1.6)	7.7 (1.7)	8.4 (1.4)	0.955	8.4 (1.8)	8.5 (1.4)	8.3 (2.3)	1.00	1.00	0.9	
Proteins; g/d	77.1 (11.2)	74.3 (11.8)	80.4 (9.5)	0.315	81.4 (13.3)	84.1 (12.7)	78.3 (13.8)	1.00	0.815	0.115	
Calcium; mg/d	827.1 (214.8)	812.6 (161.8)	850.2 (261.6)	1.00	819.9 (196.4)	871.6 (201.7)	759.6 (179.4)	0.755	1.00	1.00	
Fibre; g/d	16.7 (3.8)	15.9 (3.5)	17.7 (3.9)	0.53	17.1 (3.6)	18 (3.2)	15.9 (3.9)	0.76	1.00	0.355	
Vit C; mg/d	105.6 (39.8)	101.1 (41.6)	111.1 (36.9)	1.00	99.8 (26.8)	97.7 (23.3)	102.2 (31.2)	1.00	1.00	1.00	
Smoking pre-pregnancy; %											
No	60.8	60.7	62.5	1.00	73.3	88.2	53.8	0.45	1.00	0.3	
1–5 cig/day	13.7	17.9	8.4	1.00	6.7	0	15.4	1.00	1.00	0.87	
5–10 cig/day	13.7	17.8	8.3	1.00	3.3	0	7.7	1.00	1.00	0.86	
>10 cig/day	11.8	3.6	20.8	0.655	16.7	11.8	23.1	1.00	1.00	1.00	
Smoking in pregnancy; %											
No	74.5	82.2	66.7	1.00	76.7	88.2	61.5	1.00	1.00	1.00	
1–5 cig/day	17.6	10.7	25	1.00	16.7	11.8	23.1	1.00	1.00	1.00	
5–10 cig/day	7.8	7.1	8.3	1.00	6.7	0	15.4	1.00	1.00	1.00	
>10 cig/day	–	0	0	–	–	0	0	–	–	–	
BMI pre-pregnancy (kg/m ²)	23 (2.7)	23.1 (3.2)	22.9 (2.2)	1.00	23.4 (3.2)	22.7 (2.9)	24.4 (3.3)	0.75	1.00	1.00	
Primigravida, %	78	66.7	87.5	1.00	44	41.2	50	1.00	0.045	1.00	
Iron, supplement; mg/d <10th week	–	0	0	–	–	0	0	–	–	–	
Iron, supplement; mg/d 10–20th week	54.5 (69)	101.5 (62.3)	0	<0.001	77.3 (83.4)	136.4 (63.6)	0	<0.001	0.945	0.475	
Iron supplement, mg/d >20th week	114.3 (78)	133.8 (78.7)	89.4 (70.6)	0.15	144.4 (97.8)	165.5 (78.5)	116.8 (115.9)	0.905	0.66	1.00	

Values are means (SD) or percent. ^(*) Mean of all pregnancy; BMI: Body Mass Index. Adj.p: Bonferroni-adjusted p-value.

pregnancy at risk of iron deficiency and 13.4% woman had pre-pregnancy iron deficiency. Also, all the women had values of CRP within the laboratory reference range (<1.0 mg/L) and, as such, none of the women were excluded because of this variable.

None of the women was taking iron supplements pre-pregnancy and before the 10th gestational week, nor any medication during pregnancy that could interfere with iron absorption.

Although the prescribed dose by the obstetrician was 60–120 mg/d, a larger amount of iron supplementation was detected in some women via the iron supplementation adherence questionnaire. The mean early supplementation with iron was 140.7 mg/d and the mean of late supplementation was 99.01 mg/d.

Table 2 presents the haematological and biochemical data from pre-pregnancy to delivery, as well as birth weight, segregated with respect to pre-pregnancy iron stores and iron supplementation regimen. Early iron supplementation increases SF at week 32 in the group

with present iron stores and increases TS at delivery in the group with low iron stores.

Supplementation with an average dose between 99.01 mg/d and 140.7 mg/d improves the weight of the newborn in the women who began gestation with low iron stores compared to women who began gestation with present iron stores (3399.7 g, SD: 423.3 vs. 3122.5, SD: 432.7; adjusted $p=0.03$), especially in those who start early (3511.7 g, SD: 328.7 vs. 3098.5 g, SD: 460.2; adjusted $p=0.015$).

Of the women in the study, 18% had haemoconcentration at the end of pregnancy (Hb ≥ 13.5 g/dL). We observed no significant differences in the newborn birth weight between the women with and those without haemoconcentration at term (3114.5 g, SD: 476.9 vs. 3254.3 g, SD: 322; $p=0.343$) nor in the percentage of low birth weight infants (9.1% vs. 3.9% $p=0.961$).

Table 3 summarises the results of a MLR model on birth weight. The model was applied to all women and, as well, to women grouped

Table 2
Iron status from pre-pregnancy to gestation conclusion, gestational characteristics and the newborn.

	Stages of pregnancy	Iron stores present at pre-conception				Low iron stores at pre-conception				Adj. $p^{(1-2)}$		Adj. $p^{(a-c)}$		Adj. $p^{(b-d)}$	
		n = 52 ⁽¹⁾	Iron supplementation		Adj. $p^{(a-b)}$	n = 30 ⁽²⁾	Iron supplementation		Adj. $p^{(c-d)}$						
			Early ^(a) n = 28	Late ^(b) n = 24			Early ^(c) n = 17	Late ^(d) n = 13							
Haemoglobin, g/dL	Pre-pregnancy	13.4 (0.7)	13.3 (0.7)	13.5 (0.6)	1.00	13.1 (0.9)	12.8 (1)	13.3 (0.7)	0.465	0.195	0.23	1.00			
	8 week	12.5 (0.7)	12.4 (0.8)	12.6 (0.6)	1.00	12.6 (0.9)	12.4 (0.7)	12.8 (0.9)	0.65	1.00	1.00	1.00			
	20 week	11.6 (0.7)	11.3 (0.8)	11.8 (0.6)	0.18	11.7 (0.8)	11.4 (0.7)	12.1 (0.8)	0.105	1.00	1.00	1.00			
	32 week	11.5 (0.8)	11.7 (0.9)	11.3 (0.5)	0.805	11.7 (0.8)	11.6 (0.7)	11.8 (0.9)	1.00	1.00	1.00	0.395			
	Delivery	12.6 (1.1)	12.7 (1.3)	12.6 (0.9)	1.00	12.6 (1)	12.4 (1.3)	12.7 (0.6)	1.00	1.00	1.00	1.00			
MCV, fl	Pre-pregnancy	91.9 (4)	92.5 (3.7)	91.3 (4.3)	1.00	89.2 (4.8)	88.7 (4.6)	89.8 (5.1)	1.00	0.04	0.025	1.00			
	8 week	91.2 (4.3)	91.4 (4.3)	90.8 (4.3)	1.00	89.7 (4.8)	89.4 (4.4)	89.9 (5.3)	1.00	0.83	0.815	1.00			
	20 week	92.3 (4.2)	92.1 (3.8)	92.6 (4.8)	1.00	91.6 (3.9)	91.2 (4.3)	92.2 (3.6)	1.00	1.00	1.00	1.00			
	32 week	92.8 (4.5)	94.2 (3.9)	91.2 (4.8)	0.245	94.2 (4.3)	94.6 (4.2)	93.9 (4.5)	1.00	1.00	1.00	0.62			
	Delivery	92.8 (4.9)	93.7 (3.7)	91.7 (6)	1.00	93.3 (4.5)	94.7 (4)	91.7 (4.8)	0.475	1.00	1.00	1.00			
^(#) Serum Ferritin, µg/L	Pre-pregnancy	36.7 (1.6)	36.6 (1.7)	30.1 (1.6)	0.73	13.71 (2.07)	12.7 (1.7)	15.2 (2.5)	1.00	<0.001	<0.001	0.15			
	8 week	32.97 (1.8)	31.4 (2.2)	37.1 (1.6)	1.00	20.6 (2.4)	18.9 (2.5)	22.8 (2.3)	1.00	0.07	0.22	0.67			
	20 week	21.14 (2)	22.5 (1.9)	19.9 (2.3)	1.05	15.6 (2)	15.9 (1.9)	15.4 (2.1)	1.00	0.315	0.19	1.00			
	32 week	15.46 (1.8)	18.1 (1.7)	13.7 (1.9)	0.04	15.2 (1.7)	15.8 (1.8)	14.4 (1.7)	1.00	1.00	1.00	1.00			
	Delivery	21.17 (1.7)	25.7 (1.7)	20.9 (1.7)	1.00	21.1 (2.3)	25.1 (2.4)	16.4 (2.2)	1.00	1.00	1.00	1.00			
^(#) Transferrin Saturation, %	Pre-pregnancy	26.62 (1.3)	27.4 (1.3)	26.1 (1.3)	1.00	14.3 (1.6)	13.4 (1.7)	15.5 (1.5)	1.00	<0.001	<0.001	<0.001			
	8 week	27.3 (1.4)	27.6 (1.4)	27.9 (1.4)	1.00	25.4 (1.4)	24.9 (1.3)	26.0 (1.4)	1.00	1.00	0.83	1.00			
	20 week	20.7 (1.6)	21.7 (1.4)	21.1 (1.8)	1.00	19.4 (1.6)	19.5 (1.7)	19.3 (1.5)	1.00	1.00	1.00	1.00			
	32 week	17 (1.7)	17.6 (1.8)	14.9 (1.4)	0.635	17.9 (1.4)	19.6 (1.4)	15.9 (1.5)	0.725	0.86	1.00	1.00			
	Delivery	17.7 (1.5)	18.4 (1.3)	15.3 (1.7)	0.73	18.8 (1.6)	23.6 (1.2)	13.5 (1.8)	0.075	1.00	1.00	1.00			
Iron Deficiency, %	Pre-pregnancy	0	0	0	–	36.7	35.3	38.5	1.00	<0.001	0.01	0.015			
	8 week	2.1	0	0	–	3.6	6.7	0	1.00	1.00	1.00	–			
	20 week	4.3	0	9.5	0.97	20.7	18.8	23.1	1.00	0.305	0.245	1.00			
	32 week	26.8	13	44.4	0.24	22.2	14.3	30.8	1.00	1.00	1.00	1.00			
	Delivery	2.9	0	6.7	1.00	16	0	36.4	0.13	0.955	–	0.41			
Anaemia, %	Pre-pregnancy	0	0	0	–	16.7	23.5	7.7	1.00	0.055	0.09	1.00			
	8 week	0	0	0	–	0	0	0	–	–	–	–			
	20 week	4.3	7.7	0	1.00	0	0	0	–	1.00	1.00	–			
	32 week	19	20.8	16.7	1.00	18.5	21.4	15.4	1.00	1.00	1.00	1.00			
	Delivery	5.6	10	0	1.00	7.7	14.3	0	1.00	1.00	1.00	–			
Haemoconcentration, %	20 week	4.3	3.8	4.8	1.00	6.9	0	15.4	0.96	1.00	1.00	1.00			
	32 week	4.8	8.3	0	1.00	7.4	0	15.4	1.00	1.00	1.00	0.84			
	Delivery	22.2	28.6	18.8	1.00	11.5	14.3	8.3	1.00	1.00	1.00	1.00			
Weight increase, kg	10.6 (2.8)	10.4 (2.4)	10.8 (3.2)	1.00	10.7 (3.2)	10.6 (2.5)	10.7 (4.1)	1.00	1.00	1.00	1.00				
Gestation, days	278.3 (11.3)	276.7 (11.2)	280.1 (11.3)	1.00	281.1 (12.4)	282.6 (11.5)	279 (13.8)	1.00	1.00	0.515	1.00				
Pre-term deliveries <37 weeks, %	8	3.7	12.5	1.00	3.4	0	8.3	1.00	1.00	1.00	1.00				
Placenta weight; g	623.2 (136.7)	639.2 (149.8)	605.8 (121.7)	1.00	650 (109.8)	684.7 (82.2)	600.8 (127.8)	0.245	1.00	1.00	1.00				
IBW, g	3122.5 (432.7)	3098.5 (460.2)	3149.5 (407.7)	1.00	3399.7 (423.3)	3511.7 (328.7)	3253.1 (497.9)	0.49	0.03	0.015	1.00				
LBW <2500 g, %	5.9	11.1	0	0.7	3.3	0	7.7	1.00	1.00	1.00	1.00				
Male, %	51	46.4	54.2	1.00	56.7	76.5	30.8	0.08	1.00	0.3	0.775				

Values are means (SD), percent or geometric mean (antilog SD) ^(#); MCV = mean corpuscular volume; LBW = low birth weight; IBW = infant birth weight; Adj.p: Bonferroni-adjusted p-value.

with respect to pre-pregnancy iron stores. The variables that increase newborn weight in all the women are gestational age and parity. Supplemental iron had a positive effect on birth weight among women with pre-pregnancy low iron stores ($\beta=4.37$; $SE=1.8$; $p=0.038$) and did not affect birth weight among women with present iron stores ($\beta=-0.008$; $SE=3.03$; $p=0.998$).

4. Discussion

This study evaluated the relationship between the haematological and iron biochemical parameters prior to and during pregnancy, the iron supplementation, and the weight of the newborn.

The variables such as socioeconomic status, age, education level, work activity, pre-pregnancy BMI, dietary intake and smoking habits of the women in this study were similar to those of women who become pregnant in our society [44,45]. Further, the group of 59 women who were initially part of the study group but who were not included in the current analyses (data not shown; see methods section) was similar to the group of women who were included in the study, with respect to socioeconomic status, education level, BMI, dietary intake and smoking habits at pre-pregnancy stage.

Haemoglobin levels are often used as a proxy for iron deficiency in populations although they are neither specific nor sensitive indicators of iron status [17,30]. On the other hand, SF in non-pregnant women is the better indicator of iron reserves [46] and, given that it is the first parameter that is affected in iron deficiency [47–49], we used a cut-off value of SF 20 $\mu\text{g/L}$ [36] to classify the women in the study as having sufficient or insufficient iron deposits for pregnancy. SF is an acute phase reactant and can be increased under inflammatory conditions. Hence we measured C-reactive protein (CRP), as well, in order to eliminate falsely elevated SF values. All the women in the study had values of CRP within the laboratory reference range.

During pregnancy, iron status was evaluated using SF, TS and MCV of red blood cells. This last test, however, was consistently normal in the women in the study and, as such, failed to contribute to the estimation of iron status [2].

Food intake was evaluated using the 7-day dietary recall method. This method has high validity and precision in the evaluation of alimentation in population groups [37], especially in motivated volunteers such as women who want to become pregnant [50]. As has been reported by other authors [51,52], the reported mean dietary energy intakes were below recommended levels and remained unchanged throughout pregnancy, but pregnancy weight gain was within normal limits [53]. Dietary iron, fibre and calcium intakes were significantly lower than recommended, while protein and vitamin C intakes were high, favouring iron absorption. Although these nutrients affect the bioavailability of iron, we did not encounter differences

in their intake as a function of the pre-pregnancy iron reserves. Unfortunately we were unable to study the intake of phyates because the food composition tables we had used did not include this constituent.

Unfortunately, smoking habit was present in many of women pre-pregnancy and persisted in a significant percentage of women during pregnancy, primarily among the women that started antenatal supplementation late in gestation.

The clinical history notes confirmed that none of the women had taken iron supplements before the 10th week. This is usual in our pregnant population while, conversely, the taking of folic acid supplements is usual, as demonstrated in a pre-conception study.

In our study, the obstetricians advocated iron supplementation to all women at gestational week 10, with doses between 60 and 120 mg/d. Despite the recommendation being for early supplementation, not all the women followed these indications, and some began the supplementation much later. This enabled us to classify the women as a function of timing of the supplementation (early or late).

To observe the adherence to the iron supplementation recommendation, we designed a semi-structured questionnaire which, although not having been validated previously, consisted of very simple questions. The questionnaire was applied away from the clinic by an assistant who was not part of the health-care personnel so as to favour sincerity of the participant's response. The interviews were conducted in weeks 26 and 38 and related to the intake in the previous weeks. We were not able to ascertain these data before week 26 because the patients' clinical visits had been scheduled by the gynaecologist.

Importantly, 36.5% of women had low iron stores at pre-pregnancy and, as such, are women who are at risk of having iron deficiency during pregnancy. This finding is congruent with the worldwide experience that most women enter pregnancy with inadequate iron reserves [4,7].

In general, as highlighted by the bivariate analyses and independent of pre-pregnancy iron status, we observed that the early supplementation with iron improved the biochemical parameters of the mother during pregnancy, relative to those who had late supplementation. For instance, all the women with early supplementation ended gestation without iron deficit, independently of supplementary iron dose.

Within the group of women who had early supplementation, women with low iron stores in the pre-pregnancy stage obtained greater improvement in the biochemical parameters, than the group of women with iron stores in the pre-pregnancy stage. This is probably due to a greater iron absorption described in subjects with low deposits [14,54].

Also, in our study, women who start pregnancy with low iron stores tended to adhere better to the supplementation recommendation i.e. we observed that they had a higher supplemented iron (mg/d) intake.

Table 3

Gestation factors that affect birth weight of the newborn, segregated according to the maternal pre-pregnancy iron deposit status.

	Parameters	Birth weight (g)			Model
		B	SE	p value	
All women [#]	Iron supplement, mg/d	2.01	2.07	0.337	$R^2c = 30.4 F_{76,15} = 12.1 p = 0.001$
	Gestation, days	15.59	7.12	0.033	
	Parity (primipara, multipara)	375.04	132.03	0.006	
	BMI at last pre-pregnancy visit, kg/m^2	3.84	19.73	0.846	
Present iron stores at pre-pregnancy	Iron supplement, mg/d	-0.008	3.03	0.998	$R^2c = 31.2 F_{46,14} = 5.5 p = 0.003$
	Gestation, days	26.5	9.7	0.01	
	Parity (primipara, multipara)	388.7	158.5	0.019	
	BMI at last pre-pregnancy visit, kg/m^2	26.5	9.7	0.024	
Low iron stores at pre-pregnancy	Iron supplement, mg/d	4.37	1.8	0.038	$R^2c = 59.7 F_{25,14} = 6.8 p = 0.006$
	Gestation, days	6.85	7.2	0.062	
	Parity (primipara, multipara)	303.8	149.8	0.048	
	BMI at last pre-pregnancy visit, kg/m^2	-69.8	23.48	0.141	

Enter method for supplemental iron (mg/day), age (years), days of gestation, pre-pregnancy BMI (kg/m^2), weight gain during pregnancy (kg), parity (no, yes), sex of baby (0: girl; 1: boy), smoking habit (cigarettes/day), dietary intakes of proteins (mg/d), iron (mg/d), vitC (mg/d), calcium (mg/d), fibre (mg/d), alcohol (g/d)[#] and low iron stores at pre-pregnancy (no, yes). Only shown are those variables that appear significant in any of the groups.

In the group of women with low iron stores, we observed an increase in the levels of serum ferritin and transferrin saturation at week 8. This may be due, possibly, to the greater increase in iron absorption as a compensatory mechanism resulting from two situations: the low levels of iron and the increase in the needs of the foetus. This phenomenon warrants more detailed investigation.

We observed that the late supplementation in women who start pregnancy with low iron stores is insufficient for the prevention of iron deficiency, as documented by the observation that 36.4% ended gestation with iron deficiency compared to 6.7% of the women who also started supplementation late in pregnancy but who had iron reserves in the pre-pregnancy stage. MCV remained within the laboratory reference range (80–100 fl) throughout gestation, indicating that there were no severe deficiencies in our study group.

An increase in the biochemical parameters of iron status in pregnant women taking iron supplements has not always been observed. It appears only when the guidelines of iron supplementation were elevated and/or when the levels of iron in the mother at the start of pregnancy were within the normal limits [10,22,24]. However, none of these studies had evaluated the effect of iron status in the pre-pregnancy stage. There has been considerable interest recently in developed, as well as developing, countries with regard to the effect of routine supplementation (with ≥ 60 mg/day) of iron on the weight of the newborn, particularly in non-anaemic women (based on WHO cut-off points). Some studies observed a prejudicial effect on the birth weight in women with higher, compared to lower, iron status and this was attributed to the greater risk of oxidative stress and haemoconcentration that routine high-dose iron supplementation can provoke [29,33,55–59]. Possibly, increased blood viscosity can reduce placental perfusion and, thereby, the nutrition of the foetus. However, this effect has yet to be unequivocally documented [26,60].

The high variability in the guidelines and doses of supplementation in different studies makes it difficult to compare and interpret previous studies. Nevertheless, as has been suggested by other authors [9,13,29,56,60], we observed the greater percentage of haemoconcentration at delivery in the group of women with the presence of iron reserves at pre-pregnancy, and who had early supplementation. However, these differences were not statistically significant due, probably, to the low numbers of study subjects. Further, these women had babies with significantly lower weight than those who commenced pregnancy with risk of iron deficiency.

To confirm the results of the bivariate analyses, we applied MLR models to enable us to isolate the effect of iron supplementation on birth weight. The MLR models, adjusted for confounding variables, confirmed the benefit iron supplementation on birth weight only in those women who began pregnancy with low iron deposits. In the group of women who began pregnancy with iron deposits, although we did not observe any prejudicial effect with the supplementation, neither did we observe a benefit on the newborn's birth weight.

Probably in this group, and as has been suggested by other authors, it would be necessary to decrease the iron doses, or administered a weekly schedule instead of the daily intake if the benefit of the iron supplementation is to be observed [9,33].

The iron doses prescribed by physicians in the present study were higher than those currently recommended. The Institute of Medicine [36] recommended low-dose iron supplement (30 mg/d of iron) to all the women with risk of iron deficiency (FS 12–20 $\mu\text{g/L}$) not only in the pre-pregnancy stage but also during pregnancy (independently of the levels of haemoglobin), and doses of 60–120 mg/d for the treatment of ferropenic anaemia (Hb < 10.9 g/dL and low FS < 12 $\mu\text{g/L}$). Further, in Spain, the Ministry of Health recommended the supplementation with 30 mg/d of iron to all pregnant women with good iron deposits but whose dietary iron ingestion is insufficient (as occurs in the majority of pregnant women).

The principal contribution of our study is to have evaluated the iron status of women prior to pregnancy i.e. in women who intended

becoming pregnant soon, thus enabling us to observe the importance of their haematological and iron nutritional status and iron supplementation throughout pregnancy up to parturition, and the effect on the newborn.

Of note is that commonly accessible parameters recommended by international scientific bodies for evaluating these crucial maternal characteristics can be used clinically in a systematic manner in standard clinical practice for the benefit and safety of pregnant women and their progeny. The number of women in this present study, and in most other clinical studies, is small. A large multi-centred (multi-ethnic) prospective study is needed in order to define the optimal nutritional status of iron and of other micronutrients, as well as methods to achieve them safely and effectively.

Antenatal supplementation with routine doses above 100 mg/d of iron during pregnancy has been used by physicians relatively recently in Spain. This has enabled us to observe the effect of these iron doses (whether taken early or late in pregnancy) and their relationship with haemoconcentration and the weight of the newborn. However, the principal limitation of our study is the small sample size.

In conclusion, our results highlight the interaction between pre-pregnancy iron stores in women intending to become pregnant and variations in antenatal iron supplementation on the outcome of pregnancy. Of note is the importance of individualising the pattern of iron supplementation. In women with low iron stores at pre-pregnancy, early iron antenatal supplementation at the prescribed doses appears to benefit the biochemical estimators of iron status and birth weight. Nevertheless, in women who begin gestation with iron deposits, this supplementation did not affect the birth weight of the newborn. Further studies with more cases are needed to clarify the current controversies regarding the pattern of prenatal iron supplementation on safety and efficiency based on pre-pregnancy haematological and iron reserves status.

Conflict of interest statement

The authors do not have any conflict of interest to disclose.

Acknowledgement

Editorial assistance was by Dr. Peter R. Turner of t-SciMed (Reus, Spain).

References

- [1] WHO World Health Organization.. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* 2008;12:444–54. doi:10.1017/S1368980008002401.
- [2] WHO World Health Organization, UNU UNICEF. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf?2001 (accessed April 2008).
- [3] Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995;53:314–22.
- [4] Perry GS, Yip R, Zyrkowski C. Nutritional risk factors among low-income pregnant US women: the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pregnancy Nutrition Surveillance System, 1979 through 1993. *Semin Perinatol* 1995;19:211–21.
- [5] Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359–64. doi:10.1182/blood-2002-10-3071.
- [6] Viteri FE, Berger J. Importance of pre-pregnancy and pregnancy iron status: can long-term weekly preventive iron and folic acid supplementation achieve desirable and safe status? *Nutr Rev* 2005;63:65–76.
- [7] Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L. Side effects of oral prophylaxis in pregnancy—myth or reality? *Acta Haematol* 2006;115:53–7. doi:10.1159/000089466.
- [8] Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000;130:443–7.
- [9] Peña-Rosas JP, Viteri F. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004736.
- [10] WHO World Health Organization. Weekly iron–folic acid supplementation (WIFS) in women of reproductive age: its role in promoting optimal maternal and child health. Position statement. Geneva: World Health Organization; 2009 http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/weeklyiron_folicacid.

- [11] Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257–64.
- [12] Mungen E. Iron supplementation in pregnancy. *J Perinat Med* 2003;31:420–6, doi:10.1515/jpm.2003.065.
- [13] Rioux FM, LeBlanc CP. Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of current practices? *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:282–8, doi:10.1139/h07-012.
- [14] Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do erythrocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis* 2003;30:288–97.
- [15] Kaufer M, Casanueva E. Relation of pregnancy serum ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:709–15.
- [16] Casanueva E, Viteri F. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003;133:1700–8.
- [17] Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part II—vitamin D, vitamin A, iron, zinc, iodine, essential fatty acids. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1–24, doi:10.3109/14767051003678226.
- [18] Williamson C. Drugs in pregnancy. Gastrointestinal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:937–52, doi:10.1053/beog.2001.0239.
- [19] Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose–response trial. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:183–90, doi:10.1038/sj.ejcn.1602926.
- [20] Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:985–8.
- [21] Banhidry F, Acs N, Puhó E, Czeidel A. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 2011;27:65–72, doi:10.1016/j.nut.2009.12.005.
- [22] Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:773–81.
- [23] Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birth weight in pregnant women without anaemia: a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:120–4, doi:10.1136/jech.2006.052985.
- [24] Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:512–9, doi:10.1016/j.ajog.2005.08.011.
- [25] Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741–8.
- [26] Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1285–7.
- [27] Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loría A, Schnaas L, et al. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanaemic pregnant women. *Arch Med Res* 2006;37:674–82, doi:10.1016/j.arcmed.2005.11.011.
- [28] Emamghorashi F, Heidari T. Iron status of babies born to iron-deficient anaemic mothers in an Iranian hospital. *East Mediterr Health J* 2004;10:808–14.
- [29] Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218s–22s.
- [30] Milman N. Iron and pregnancy a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85:559–65, doi:10.1007/s00277-006-0108-2.
- [31] Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual prophylaxis in pregnancy—should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol* 2006;85:567–73, doi:10.1007/s00277-006-0141-1.
- [32] Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, et al. Iron prophylaxis during pregnancy—how much iron is needed? A randomized dose response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:238–47, doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x.
- [33] Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD004736.
- [34] Gómez F, Simó JM, Camps J, Clivillé X, Bertran N, Ferré N, et al. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2000;33:191–6.
- [35] Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 1698–705.
- [36] Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection and management among U.S. children and women of childbearing age. Washington DC: National Academy Press; 1993.
- [37] Bingham S, Nelson M. Assessment of food consumption and nutrient intake. In: Margetts, Nelson M, editors. *Design concepts in nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1991.
- [38] Bingham SA, Gill C, Welch A, Day K, Cassidy A, Khaw KT, et al. Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records, 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. *Br J Nutr* 1994;72:619–43.
- [39] Thompson FE, Byers T. *Dietary assessment resource manual*. J Nutr 1994;124:2245–317.
- [40] Persson V, Winkvist A, Ninuk T, Hartini S, Greiner T, Hakimi M, et al. Variability in nutrient intakes among pregnant women in Indonesia: implications for the design of epidemiological studies using the 24 h recall method. *J Nutr* 2001;131:325–30.
- [41] Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire général des aliments. Table de composition. Paris: TEC & DOC Lavoisier-INRA; 1997.
- [42] Mataix J. Tabla de composición de alimentos española. Granada, Spain: servicio de publicaciones de la universidad de Granada; 1995.
- [43] Domingo-Salvany A, Regidor E, Alonso J, Alvarez-Dardet C. Proposal for a social class measure. Working Group of the Spanish Society of Epidemiology and the Spanish Society of Family and Community Medicine. *Aten Primaria* 2000;25:350–63.
- [44] Arijia V, Salas Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumption, dietary habits and nutritional status of the Reus (IX) population. Evolution of food consumption, energy and nutrient intake and relationship with the socioeconomic and cultural level, 1983–1993. *Med Clin (Barc)* 1996;106:174–9.
- [45] Más R, Escrivà V, Colomer C. Who quits smoking during pregnancy? *Scand J Soc Med* 1996;24:102–6.
- [46] Cook JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of the iron status of a population. *Blood* 1976;48:449–55.
- [47] Van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998;103:817–24.
- [48] 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.
- [49] Rasmussen S, Bergsjø P, Jacobsen G, Haram K, Bakkeiteig L. Haemoglobin and serum ferritin in pregnancy—correlation with smoking and body mass index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:27–34, doi:10.1016/j.ejogrb.2005.02.012.
- [50] Buzzard M. 24-Hour dietary recall and food record methods. In: Willett W, editor. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 50–73.
- [51] Trygg K, Lund-Larsen K, Sandstad B, Hoffman HJ, Jacobsen G, Bakkeiteig IS. Do pregnant smokers eat differently from pregnant non-smokers? *Pediatr Perinat Epidemiol* 1995;9:307–19.
- [52] Derbyshire E, Davies GJ, Costarelli V, Dettmar PW. Habitual micronutrient intake during and after pregnancy in Caucasian Londoners. *Matern Child Nutr* 2009;5:1–9, doi:10.1111/j.1740-8709.2008.00152.x.
- [53] Arijia V, Cucó G, Vila J, Iranzo R, Fernández-Ballart J. Food consumption, dietary habits and nutritional status of the population of Reus: follow-up from pre-conception throughout pregnancy and after birth. *Med Clin (Barc)* 2004;123:5–11.
- [54] Wessling-Resnick M. Iron transport. *Annu Rev Nutr* 2000;20:139–51, doi:10.1146/annurev.nutr.20.1.129.
- [55] Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* 2000;72:265–71.
- [56] Favier M, Hininger-Favier I. Is systematic iron supplementation justified during pregnancy? *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:245–50, doi:10.1016/j.gyobfe.2004.01.002.
- [57] Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin >or= 13.2 g/dl. *Br J Obstet Gynaecol* 2007;114:684–8, doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01325.x.
- [58] Bhatia N, Kaul N, Lal N, Kriplani A, Agarwal N, Saxena R, et al. Comparison of effect of daily versus weekly iron supplementation during pregnancy on lipid peroxidation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:438–45, doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00972.x.
- [59] Anetor JJ, Ajose OA, Adeleke FN, Olaniyani-Taylor GO, Fasola FA. Depressed antioxidant status in pregnant women on iron supplements: pathologic and clinical correlates. *Biol Trace Elem Res* 2010;136:157–70, doi:10.1007/s12011-009-8534-3.
- [60] Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995;310:489–91.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012



Contents lists available at ScienceDirect

Early Human Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/earlhumdev

Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy

Carmen Hernández-Martínez^a, Josefa Canals^a, Nuria Aranda^b, Blanca Ribot^b,
Joaquín Escribano^c, Victoria Arija^{b,*}

^a Universitat Rovira i Virgili, Research Centre for Behavioral Assessment (CRAMC), Department of Psychology, Ctra. Valls S/N, 43007 Tarragona, Spain

^b Universitat Rovira i Virgili, Department of Preventive Medicine and Public Health, C/ Sant Llorenç, 21, 43201 Reus, Spain

^c Sant Joan of Reus University Hospital, Unit of Pediatrics, C/Sant Joan, 1, 43201 Reus, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2010

Received in revised form 7 December 2010

Accepted 11 December 2010

Keywords:

Pregnancy

Iron deficiency

Neonatal behavior

ABSTRACT

Animal and human studies have shown that prenatal and postnatal iron deficiency is a risk factor for behavioral, emotional and cognitive development. The aim of this study was to determine the associations between iron status of pregnant women and the behavior of their newborn, taking into account the timing in which the deficit occurs. This study was conducted in Spain (developed country) where: the general population is well-nourished; during pregnancy routine obstetrical checks are carried out; and pregnant women are systematically iron supplemented. A total of 216 healthy and well-nourished pregnant women and their term, normal weight newborn participated in this study. The neonatal behavior was assessed by the Neonatal Behavior Assessment Scale (NBAS). The results showed that in the first and second trimesters of pregnancy, iron deficiency was a weak and significant predictor of the NBAS autonomous nervous system cluster score, and in the third trimester, this condition predicted the NBAS motor and state organization clusters score and the NBAS robustness and endurance supplementary item. In conclusion, iron deficiency during pregnancy is related to the neonate's general autonomous response, motor performance and self regulation capabilities.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

There are several insults that may occur during pregnancy and can affect the course of fetal development (birth weight, cranial perimeter, length, prematurity, etc). These insults may be either biological or psychosocial in nature and often constitute the focus when identifying neurodevelopmental risk factors. In addition to genetic factors, the nutrition, consumption of toxins (such as nicotine) and emotional states (such as anxiety) of pregnant women and their socioeconomic status may also affect the development of the Central Nervous System (CNS) [1–4], one of the most vulnerable organs of the body to environmental insults during pregnancy [5,6]. Prenatal maternal nutrition is an important and controllable factor that may impact on fetal brain development and later neurodevelopmental outcomes [7]. While general under-nutrition may have devastating effects on fetal brain development, specific vitamin, mineral and macronutrient deficiencies may be equally damaging [7,8]. All nutrients are important for neuronal cell growth and development, but some appear to have greater effects during the late fetal and neonatal time periods. These include protein, iron, zinc, selenium, iodine, folate and vitamin A, choline and long-chain polyunsaturated

fatty acids [9–11]. Nutrients can alter neurochemistry, including changes in neurotransmitter synthesis, receptor synthesis and neurotransmitter reuptake mechanisms [12–14]. In our research, we focused on iron deficiency (ID) during pregnancy and its effect on neonatal behavior as a sign of fetal neurodevelopment.

ID is the most common and widespread nutritional disorder in the world, and is the only nutrient deficiency which is also significantly prevalent in virtually all industrialized nations [14]. During pregnancy the prevalence of ID ranges from 18% to 40% in developed countries and from 30% to 70% in developing countries [14]. This is so because during this period iron requirements are higher due to fetal growth and the expansion of the maternal erythrocyte mass. This implies a greater risk of ID [15]. During fetal development iron is essential for hemoglobin synthesis and, in the CNS, is an important factor that contributes to neuronal synapse formation, myelination and the synthesis of certain neurotransmitters. Hence, ID has been related to adverse outcomes such as low birth weight, preterm delivery and behavioral, emotional and cognitive outcomes [1,9,10,14,16]. Most non-anemic individuals may be sufficiently iron deficient to be exposed to the risk of adverse functional consequences [17]. Animal studies have shown that iron deprivation during pregnancy has effects on the offspring's behavioral, emotional and cognitive outcomes. In infant rhesus monkeys this deprivation has been related to less fear, less behavioral inhibition and less activity in the offspring [18,19] and in rats, it has been related to less spontaneous activity [20]

* Corresponding author. Tel.: +34 977 75 93 34; fax: +34 977 75 93 52.
E-mail address: Victoria.arija@urv.cat (V. Arija).

and poor performance in several cognitive and behavioral tasks [21]. However, although Gloub et al. [18] suggested that the effect on behavior and the emotional state of iron status in pregnancy can be a new and potentially valuable finding in human population, it is poorly studied in infants. In this sense, some studies have assessed the effect of the maternal pregnancy nutritional intake on the behavior of their newborns. Cucó et al. [22] studied how micronutrient intake during pregnancy affects neonatal behavior, assessed by the Neonatal Behavior Assessment Scale (NBAS), and found that intake of Vitamin B1, B6 and iron was a predictor of the motor performance of the neonate at 3 days postpartum; and Oyemade et al. [23] found that nutritional variables during pregnancy were associated with NBAS habituation, motor, orientation, reflex score and autonomic scores which indicated that there was impairment in neurodevelopment. However, there are no studies that show the effect of maternal pregnancy iron status (assessed by biochemical parameters) on neonatal behavior in developed countries and in well-nourished women who underwent gynecological control and micronutrients (including iron) supplementation during pregnancy.

Another important issue is that consequences for the offspring of inadequate maternal nutrition may depend on timing during gestation, reflecting critical windows for fetal development [22,24]. As Georgieff [25] suggests, the effect of any nutrient deficiency or overabundance on brain development will be governed by the principle of timing, dose and duration. However, there is a lack of understanding of which periods in brain development are affected by ID and whether the consequences are reversible or permanent [18]. On balance, the brain's vulnerability to nutritional insults depends on its plasticity, which explains why early nutritional insults result in irreversible brain dysfunction not only while the nutrient is in deficit but also after repletion [25]. Late pregnancy (between 24 and 42 weeks) is another period vulnerable to nutritional insults because the rapid trajectory of several neurologic aspects, including synapse formation and myelination [9–11,26,27] and the rapid increase of the brain volume in this period (increases of up to 260% in the third trimester and more than double in the first year of life) [28].

According to all these knowledge, we hypothesized that, in a Spanish (developed country) sample of well-nourished pregnant women with low psychosocial risk and whose pregnancies were controlled by routine obstetrical visits, the ID may comport neurobehavioral consequences and these may be different depending on the stage of pregnancy. Then, the aim of this paper was to study the relations between maternal iron status at different stages of pregnancy and neonatal behavior.

2. Material and Methods

2.1. Design

This is a prospective study in which we followed pregnant women from week 13 of gestation to childbirth. These women were volunteers and the recruitment was carried out over 4 years, (from 2004 to 2008) by the Unit of Obstetrics and Gynaecology of St Joan University Hospital of Reus.

The inclusion criteria for the study were: a healthy, pregnant Caucasian woman older than 18 years with a gestational week from 10 to 13. The exclusion criteria were the presence of a chronic illness which may affect the nutritional status of the woman and having a multiple pregnancy.

The study was approved by the Ethics Committee of the St Joan Hospital of Reus. Women admitted to the study were recruited during their first visit for prenatal care (at gestational week ≤ 15) and they were asked to sign an informed consent form in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Participants

A total of 299 well-nourished Spanish, pregnant women were recruited, of which 27.8% were excluded by the researchers for having incomplete biochemical parameters or for having gone to another hospital to give birth. The psychosocial and sociodemographical characteristics of the excluded women were similar to those of the final sample. Hence, the final sample was composed of 216 mothers aged from 18 to 43 years and their neonates (107 boys and 109 girls). At week 15, the obstetrician prescribed 40–60 mg/day of iron and the mothers filled-in a questionnaire to assess adherence to iron supplementation. All the mothers included in the analysis were systematically iron supplemented from about week 15 and the mean of pharmacological iron supplementation was 48.9 mg/day (SD=26.6). The mean gestational age was 39.3 weeks (SD=1.36) and the mean birth weight was 3223.9 g (SD=407.51). None of the children had medical problems. One hundred and sixty-seven mothers (77.3%) did not smoke during pregnancy. One hundred and fourteen mothers were primiparous (52.8%) and 139 had a normal delivery (64.4%). The level of trait anxiety was moderate and the socioeconomic level of the families was: low, 17 subjects (7.9%); medium, 107 subjects (49.5%) and high, 92 subjects (42.6%). The simple characteristics are shown in Table 1.

We have calculated the statistical power of our results according to the sample size, standards deviations of the NBAS scores and the percentage of women with and without ID. Our results have a statistical power of 94.4% to estimate differences of 0.5 in NBAS scores.

2.3. Measures

Blood analyses measured Serum Ferritin (SF) as described in Gómez et al [29], serum transferrin (Biokit S.A., Barcelona, Spain) and serum iron (ITC Diagnostics S.A., Barcelona) by standard methods. The percentage of Transferrin Saturation (% TS) was calculated using the measured serum iron and serum transferrin as reported in Fairbanks [30] ((serum iron $\mu\text{mol/L}$ /serum transferrin g/L) * 3.9). To define ID we used the Transferrin Saturation (TS) and SF parameters since these markers had been described by the World Health Organization

Table 1
Sample characteristics.

	Mean (SD)
Mother's age (years)	31.6 (4.3)
Trait anxiety	15.6 (7.9)
Iron dose of suppl (mg/day)	48.9 (26.6)
Birth weight (g)	3223.9 (407.5)
Gestational age (weeks)	39.3 (1.36)
1-min APGAR score	9.8 (2.7)
5-min APGAR score	9.8 (0.4)
	% (n)
Gender	
Boys	49.5 (107)
Girls	50.5 (109)
Parity	
Primiparous	52.8 (114)
Multiparous	47.2 (102)
Mode of delivery	
Normal	64.4 (139)
Difficult	35.6 (77)
Socio economic status	
Low	7.9 (17)
Medium	49.5 (107)
High	42.9 (92)
Smoking habits	
Non smoker pregnant	77.3 (167)
Smoker pregnant	22.7 (49)

(WHO) [14,31] as great values in comparison with serum iron and Transferrin Iron Binding Capacity (TIBC); and we established three levels of ID. At the first level, we considered depleted iron stores when the SF was lower than 12 µg/L; at the second level, we considered diminished circulating iron levels when the TS was lower than 16%; and at the third level, we defined ID as TS<16% and SF<12 µg/L [14,31,32]. Levels of SF may be high due to an inflammation process, which may result in cases of ID remaining undetected. To prevent this situation, we excluded from the analyses two cases with high SF levels (SF>62µg/L) and low TS levels (TS<16%).

Neonatal behavior was assessed using the *Neonatal Behavior Assessment Scale* (NBAS) [33]. The NBAS assesses the behavior of the newborn within the dynamic context of the infant-caregiver relationship. The NBAS contains 28 behavioral items scored for optimal performance on a 9-point scale; 7 supplementary items, also scored on a 9-point scale; and 18 reflex items that are designed to identify gross neurological abnormalities and which are scored on a 4-point scale. Behavioral items are classified into six clusters: habituation, which evaluates the neonate's ability to respond to and inhibit discrete stimuli while asleep (4 items); social-interactive, which evaluates the neonate's ability to attend to visual and auditory stimuli and the quality of overall alertness (7 items); the motor system, which evaluates neonate motor performance, quality of movement and muscular tone (5 items); state organization, which evaluates infant arousal and state liability (4 items); state regulation, which evaluates the neonate's ability to regulate his or her state when faced with increasing levels of stimulation (4 items); and the autonomic system, which records signs of stress related to homeostatic adjustments in the central nervous system (3 items). The following supplementary items assess several aspects of overall infant behavior during assessment: alert quality, effort to keep attention, examiner facilitation, general irritability, robustness and endurance, state regulation, examiner's emotional response.

The emotional state of the women was assessed using the Spanish version of the *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) [34]. This self-report questionnaire contains 40 items that assess the state anxiety, which is the level of transient and situational anxiety; and the trait anxiety, the level of dispositional and stable trait anxiety. For this work we used the trait anxiety as a confounding variable.

The socio-demographic data was determined by the *Hollingshead index* (Hollingshead, 1975, unpubl. observ.). This index allows the subjects' social status to be estimated by categorizing their occupations into nine categories (from unskilled work to highly skilled work) and their level of education into seven categories (from non-completed primary education to completed higher education). The status score is estimated by multiplying the occupation scale value by a weight of five and the education scale value by a weight of three and then combining the two scores.

Gestational age was verified by ultrasound in obstetrical examinations and the anthropometric data of the newborns (neonatal birth weight) was collected at birth in the hospital.

2.4. Procedure

Blood samples were taken to analyze the iron status of the mother at around 10–15, 24–27 and 33–34 weeks of gestation. All blood samples were collected from the subjects at 8:30 a.m. after an overnight fast. The information from the clinical history of the mother such as age, smoking habits, previous pregnancies and iron supplementation was taken at the routine gynecological visits. Data about delivery and the newborn's, socioeconomic status and maternal emotional data was taken in the immediate postpartum and neonatal behavior was assessed at 48–72 hours postpartum.

The design of the study is shown schematically in Fig. 1.

2.5. Statistical analysis

We used the Chi Square statistical test to study if the iron deficiency significantly changed through pregnancy.

We applied multiple linear regression models, using the stepwise method for the selection of variables, for each NBAS cluster and supplementary items, for each period of pregnancy and for the three stadium of ID to study whether iron status at the first, second and third trimester of pregnancy are significant predictors of neonatal behavior. The candidate variables to enter in the models were mother age, child gender, gestational age at birth, mode of delivery, birth weight, smoking during pregnancy, iron supplementation during pregnancy, trait anxiety and socioeconomic level.

3. Results

3.1. Descriptive data of maternal iron status during pregnancy

The mean ID prevalence for the three trimesters of pregnancy was 38.8% (CI 95%: 32.3–45.3). The prevalence in the first trimester was 8.3% (CI95%: 5.0–12.8), in the second trimester 42.6% (CI95%: 36.0–49.2) and in the third trimester 62.5% (CI95%: 56.0–69.0). Levels of altered SF, TS and ID increased significantly as the pregnancy progressed (Table 2).

3.2. Descriptive data of neonatal behavior

Descriptive data of Neonatal Behavior Assessment Scale clusters and supplementary items are shown in Table 3.

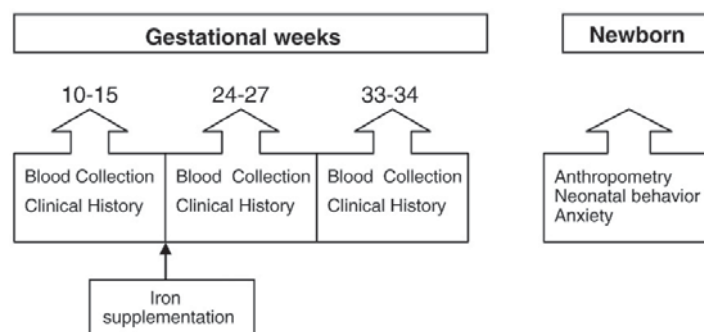


Fig. 1. Study design.

Table 2

Prevalence of the two steps of iron deficiency during pregnancy.

Steps of iron deficiency	1st trimester		2nd trimester		3rd trimester		p
	% (CI95%)	n	% (CI95%)	n	% (CI95%)	n	
Ferritin (Altered Ferritin <12ug/l)	17.6 (12.5–22.7)	38	57.4 (20.8–64.0)	124	70.8 (64.8–76.9)	153	**
Transferrin Saturation (Altered TS <16%)	12.0 (7.7–16.4)	26	55.6 (48.9–62.2)	120	73.1 (67.2–79.1)	158	**
Iron deficiency (TS <16% and Ferritin <12ug/l)	8.3 (5.0–12.8)	18	42.6 (36.0–49.2)	92	62.5 (56.0–69.0)	135	**

** p < 0.0001.

3.3. Prediction of neonatal behavior by maternal iron status

Regression models have shown that in the first trimester of the pregnancy, altered Transferrin Saturation significantly explained 4% of the variance of the Autonomous Nervous System Cluster and ID accounted for 2.6% of it. In the second trimester of pregnancy this NBAS cluster also was significantly predicted by altered level of ferritin (accounts for 3.1% of autonomous stability variance) and by the ID, which accounts for 2.7% of its variance. In the third trimester of pregnancy Transferrin Saturation and neonatal birth weight were significant predictors of the Motor Cluster, accounting for 5.9% of its variance and the same variables significantly explained 11.6% of the Robustness and Endurance supplementary item variance. Finally, the altered level of ferritin and ID in the third trimester significantly predicted 2.8% and 2.6% respectively of the State Organization Cluster variance. These results are shown in Table 4.

4. Discussion

We carried out a longitudinal study of a population of well-nourished pregnant women to analyze the effect of iron status in the three trimesters of pregnancy on neonatal behavior. To define ID, we take into account markers of circulating levels of iron (TS) and iron stores (SF) according to recommendations of the WHO [14]. To assess neonatal behavior we used the NBAS, which is the only instrument that assesses the early behavior of children in an interactive context. The NBAS scores make it possible to assess the capacity of children to manage their physiological system in response to external manipulation [33].

Our results showed a percentage of ID similar to those reported by WHO [14] for industrialized countries. In addition, and as expected, due to fetal nutrients requirement caused by growth, as the pregnancy progressed, ID also increased.

Table 3

Descriptive data of neonatal behavior.

	Mean (S.D.)	Min–Max
NBAS CLUSTERS		
Habituation (n = 127)	7.5 (1.4)	3.0–9.0
Orientation (n = 188)	5.7 (1.7)	1.0–9.0
Motor (n = 205)	5.3 (0.9)	3.0–7.2
State organization (n = 216)	3.8 (1.0)	1.0–5.3
State regulation (n = 216)	5.7 (1.5)	1.0–8.7
Autonomic stability (n = 216)	7.1 (1.1)	1.7–8.5
NBAS supplementary items		
Alert Quality (n = 216)	5.2 (2.3)	1.0–9.0
Effort to keep attention (n = 216)	5.7 (1.9)	1.0–9.0
Examiner facilitation (n = 216)	5.3 (2.2)	1.0–9.0
General irritability (n = 216)	5.6 (2.3)	1.0–9.0
Robustness and endurance (n = 216)	5.5 (2.4)	1.0–9.0
State regulation (n = 216)	6.1 (2.3)	1.0–9.0
Examiner's emotional response (n = 216)	6.0 (2.2)	1.0–9.0

We found a relation between ID and neonatal behavior. In the first and second pregnancy trimesters, all the iron deficiency parameters (SF, TS and ID) were associated with neonatal autonomic response and in the third trimester, TS was related to motor performance and to the endurance and robustness of the neonate. Also, in the third trimester, SF and ID were predictors of the neonatal state organization cluster. Moreover, these results also show that SF and ST are less powerful than ID when explaining the variance in neonatal behavior, and this may be because both parameters (SF and TS) are altered in a woman with ID with the result that her ID is more serious and will probably a greater effect. Parts of these results are similar to those found by Oyemade et al. [23]. These authors showed that some aspects of nutritional status of pregnant women in the second trimester of pregnancy were related to ANS cluster of the NBAS. Another part of the results coincide with those obtained by Cucó et al. [22] inasmuch as these authors found a positive relation between iron intake at the end of the pregnancy and neonatal motor activity. Our data also show a relationship between ID and the neonatal state organization

Table 4

Prediction of neonatal behavior by iron status during pregnancy.

1st Trimester			
ANS cluster	B	t	Parameters of the model
Transferrin Saturation ^a	-.595	-2.811**	R ² ₁₀₀ = 4.0; F _{1,193} = 7.90**
Iron Deficiency ^b	-.580	-2.272*	R ² ₁₀₀ = 2.6; F _{1,193} = 5.16*
2nd trimester			
ANS cluster	B	t	Parameters of the model
Ferritin ^c	-.340	-2.462*	R ² ₁₀₀ = 3.1; F _{1,193} = 6.06*
Iron deficiency ^b	-.330	-2.329*	R ² ₁₀₀ = 2.7; F _{1,193} = 5.42*
3rd trimester			
Motor cluster	B	t	Parameters of the model
Birth weight	.001	2.873**	R ² ₁₀₀ = 5.9; F _{2,184} = 5.75**
Transferrin Saturation ^a	-.308	-2.087*	
State organization cluster			
	B	t	Parameters of the model
Ferritin ^c	-.351	-2.346*	R ² ₁₀₀ = 2.8; F _{1,193} = 5.51*
Iron Deficiency ^b	-.294	-2.116*	R ² ₁₀₀ = 2.3; F _{1,192} = 4.47*
Robustness and endurance			
	B	t	Parameters of the model
Birth weight (g)	.002	4.548**	R ² ₁₀₀ = 11.6; F _{1,187} = 12.182**
Transferrin Saturation ^a	-.903	-2.388*	

Candidate variables to enter in the regression models: Gestational age at birth (weeks), neonatal birth weight (g), neonatal age (hours), parity (0:primiparous; 1:multiparous), type of delivery (0:normal; 1:difficult), smoking habits during pregnancy (0:no; 1:yes), iron supplementation during pregnancy (mg/day); trait anxiety score, socioeconomic level score.

^a Transferrin Saturation (0:Normal; 1:Deficient).^b Iron deficiency (0:Normal; 1:Deficient).^c Ferritin (0:Normal; 1:Deficient).

* p < 0.05.

** p < 0.001.

capability. These results are important because several studies have shown that neonatal behavior is an important predictor of temperament and psychological problems in high-risk and low-risk neonates throughout their childhood. Thus, motor cluster has been related to difficult temperament at 4 months [35], to a higher risk of behavioral problems in childhood [36] and has also proven to be a good predictor of externalizing problems at 6 years old [37]. Moreover, the neonatal difficulties in the organization of the child's own state have been related to more behavioral problems and to a greater risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder [38]. To determine whether these effects are or not irreversible, follow-up studies are needed to measure prenatal iron levels in blood samples and their effects on infant behavioral, emotional and cognitive development correcting by postnatal iron levels.

Regarding the suggestions made by Georgieff [25] in relation to the effect of the timing during gestation of any nutrient deficiency on brain development, our results show that early ID has more general effects on brain responses to stressful situations because there is an altered autonomous response to assessment stimulations indicating brain immaturity (more trembling, jumpiness and altered skin color response). When the ID occurs at the end of pregnancy, aspects of motor maturity and self-regulation are altered. These results seems to be congruent with data obtained by animal deprivation studies, which found associations between late pregnancy iron deprivation results and alterations in metabolism, neurotransmission and myelination [39].

In summary, we can conclude that in our population, which is from a developed country where the process of pregnancy is carefully controlled and pregnant women are systematically supplemented with iron and sometimes other nutrients, ID during pregnancy is related to some aspects of neonatal behavior and these associations are different depending on the time of gestation. During the initial stages of pregnancy, ID is related to the general autonomous response of the neonate, whereas during the later stages of pregnancy, ID is also related to neonatal motor maturity and self-regulation. Therefore, our results could support the idea that iron supplementation is necessary for those pregnant women who have ID at some time during pregnancy, but to state whether these effects are irreversible, further research is needed and currently, we are making a 3 year follow-up of these children assessing their cognitive, behavioral and psychological characteristics at different stages of their development.

References

- Allen LH. Iron deficiency anemia increases risk of preterm delivery. *Nutr Rev* 1993;51:49–52.
- Hernández-Martínez C, Arijia V, Balaguer A, Cavallé P, Canals J. Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behavior? *Early Hum Dev* 2008;84:745–50.
- Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, Massawe S, Nystrom L. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J* 2009;99:98–102.
- Mulder E, Robles de Medina PG, Huizink AC, Ven den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70:3–14.
- Carlson B. *Embriología humana y biología del desarrollo*. Madrid: Harcourt; 2001.
- Ellison PT. Fetal programming and fetal psychology. *Inf Child Dev* 2010;19:6–20.
- Massaro AN, Rothbaum R, Aly H. Fetal brain development: the role of maternal nutrition, exposures and behaviors. *J Pediatr Neurol* 2006;4:1–9.
- Sanghvi T, Ross J, Heymann H. Part 1: why is reducing vitamin and mineral deficiencies critical for development? *Food Nutr Bull* 2007;1(Suppl):S167–73.
- Georgieff MK, Rao R. The role of nutrition in cognitive development. In: Nelson CA, Luciana M, editors. *Handbook in developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press; 2001. p. 491–504.
- Rao R, Georgieff MK. Early nutrition and brain development. In: Nelson CA, editor. *The effects of early adversity on neurobehavioral development*. Minnesota Symposium on Child Psychology. Vol 31. Hillsdale, NJ: Erlbaum Associates; 2000. p. 1–30.
- Dobbing J. Vulnerable periods in the developing brain. In: Dobbing J, editor. *Brain, behaviour and iron in the infant diet*. London, United Kingdom: Springer; 1990. p. 1–25.
- Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr* 2003;23:31–58.
- Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003;133:3215–21.
- World Health Organization. *Iron deficiency anemia assessment prevention and control: a guide for program managers*; 2001. Geneva, Switzerland.
- Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):257S–64S.
- Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: early brain development. *Am Psychol* 2001;56:5–15.
- Yip R. Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. *J Nutr* 1994;124:1479S–90S.
- Golub MS, Hogrefe GE, Germann SL, Capitanio JP, Lozoff B. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2005;28:3–17.
- Golub MS, Hogrefe GE, Germann SL. Iron deprivation during fetal development changes the behaviour of juvenile Rhesus Monkeys. *J Nutr* 2007;137:979–84.
- Pinerio D, Jones B, Beard J. Variations in dietary iron alter behavior in developing rats. *J Nutr* 2001;131:311–8.
- Bourque SL, Iqbal U, Reynolds JN, Adams MA, Nakatsu K. Perinatal iron deficiency affects locomotor behavior and water maze performance in adult male and female rats. *J Nutr* 2001;138:931–7.
- Cucó G, Fernández-Ballart J, Arijia V, Canals J. Effect of B1-, B6- and iron intake during pregnancy on neonatal behavior. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75:320–6.
- Oyemade UJ, Cole OJ, Johnson AA, Knight EM, Westney OE, Laryea H, et al. Prenatal predictors of performance on the Brazelton neonatal behavioural assessment scale. *J Nutr* 1994;124(suppl):1000S–5S.
- Moore VM, Davies MJ. Diet during pregnancy, neonatal outcomes and later health. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:341–8.
- Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85(suppl):614S–20S.
- Kretschmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition on the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996;63(suppl):997S–1001S.
- Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: early brain development. *Am Psychol* 2001;56:5–17.
- Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 1973;48:757–67.
- Gomez F, Simo JM, Camps J, Cliville X, Bertran N, Ferrer N, et al. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2003;33:191–6.
- Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders; Philadelphia; 1999. p. 1698–705.
- World Health Organization. *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005*. Public Health Nutr 2008;12(4):444–54.
- Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359–64.
- Brazelton TB, Nugent JK. *Escala de Evaluación del comportamiento Neonatal*. Barcelona: Paidós; 1997.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo*. Madrid: TEA Ediciones; 1994 (Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero).
- Tirosh E, Harel J, Abadi J, Berger A, Cohen A. Relationship between neonatal behavior and subsequent temperament. *Acta Paediatr* 1992;81:829–31.
- Ohgi S, Takahashi T, Nugent JK, Arisawa K, Akiyama T. Neonatal behavioral characteristics and later behavioral problems. *Clin Pediatr* 2003;42:679–86.
- Canals J, Esparó G, Fernández-Ballart JD. Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1412–7.
- Auerbach JC, Landau R, Berger A, Arbelles S, Faroy M, Karplus M. Neonatal behaviour of infants at familial risk of ADHD. *Infant Behav Dev* 2005;28:220–4.
- Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioural problems in childhood. *Eur J Nutr* 2008;47(suppl 3):38–50.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO DE HIERRO DE LA MADRE EN RELACIÓN CON SUS NIVELES INICIALES Y LA PAUTA DE
SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO. EFECTO SOBRE LA SALUD MATERNO-FILIAL

Blanca Ribot Serra

Dipòsit Legal: T.1295-2012