

# Profilaxis de las anemias carenciales durante la gestación

José Tamarit Bau\*

Rafael de Llano Beneyto\*\*

## RESUMEN

Se intenta poner de manifiesto la necesidad de la administración sistemática de suplementos hematínicos desde el primer trimestre de la gestación.

Los resultados obtenidos en cincuenta gestantes seguidas por nosotros nos viene a reafirmar esta necesidad.

Pretendemos con ello mejorar la SALUD durante la gestación y puerperio.

## SUMMARY

The need of routine administration of hematinic compounds since the first months of pregnancy. Results of the follow-up of 50 pregnant women confirm this need in order to increase health level during pregnancy and puerperal periods.

*Las anemias gravídicas (aquellas que ocurren durante la gestación) las podemos clasificar en anemias carenciales y anemias gestósicas.*

*El objeto de nuestro trabajo será las anemias carenciales. Para su justificación nos será suficiente citar algunos autores que se han preocupado por este tema, que nos harán ver la magnitud y la importancia del mismo:*

*Botella, 1981 (2): «Las anemias carenciales constituyen el 95% de las anemias gravídicas».*

*Jenson, 1974 (17): «Los déficits de hierro y folatos son los problemas que se plantean con gran frecuencia, sobre todo en los grupos social y económicamente débiles».*

*Cook y cols., 1971 (6): Realizan un estudio referente a la anemia alimenticia en el tercer trimestre del embarazo. Empleando los criterios de la OMS «encontraron una gran proporción de sujetos anémicos».*

*Wallerstein, 1974 (33): «La falta de hierro es la causa más frecuente de anemia durante la gestación».*

*Cooper, 1974 (7): «El folato en los eritrocitos está más disminuido en la mujer gestante a término que en los sujetos normales».*

*Chanarin, 1969 (9): «Las dietas con alimentos ricos en folatos no proporcionan folatos en la cantidad suficiente para satisfacer los requerimientos mínimos».*

*Nos proponemos hacer una breve revisión del tema, así como ver los resultados por nosotros obtenidos en las gestantes que nos consultan directamente o nos son remitidas por el Servicio de Tología para la detección de su posible anemia durante el embarazo, realizando controles analíticos periódicos, así como profilaxis y/o tratamiento.*

*Hemos de señalar que para su valoración seguiremos los CRITERIOS enunciados por la OMS, que considera que existe anemia cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 11 g/dl en mujeres gestantes; a 12 g/dl en mujeres no gestantes e inferior a 13 g/dl en varones.*

*Así como que TODAS las gestantes por nosotros controladas analíticamente han recibido los suplementos necesarios durante toda la gestación; eso por lo menos ha sido nuestra indicación.*

## ETIOPATOGENIA

### 1. FACTORES ETIOLÓGICOS

De entre las causas que pueden desencadenar una anemia carencial durante la gestación encontramos:

- 1.1. Las modificaciones del volumen sanguíneo.
- 1.2. El hierro.
- 1.3. El ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub>.
- 1.4. La vitamina C.
- 1.5. Las proteínas.

### 1.1. MODIFICACIONES DEL VOLUMEN SANGUÍNEO

El volumen PLASMÁTICO empieza a aumentar muy pronto durante la gestación. En el primer trimestre aumenta con relativa lentitud, pero el ritmo de aumento se acelera durante el segundo trimestre. Este ritmo de au-

\* Capitán Médico.

\*\* Comandante Médico.

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Militar Central «Gómez Ulla».  
Madrid

## DISTRIBUCION Y METABOLISMO DEL HIERRO ORGANICO

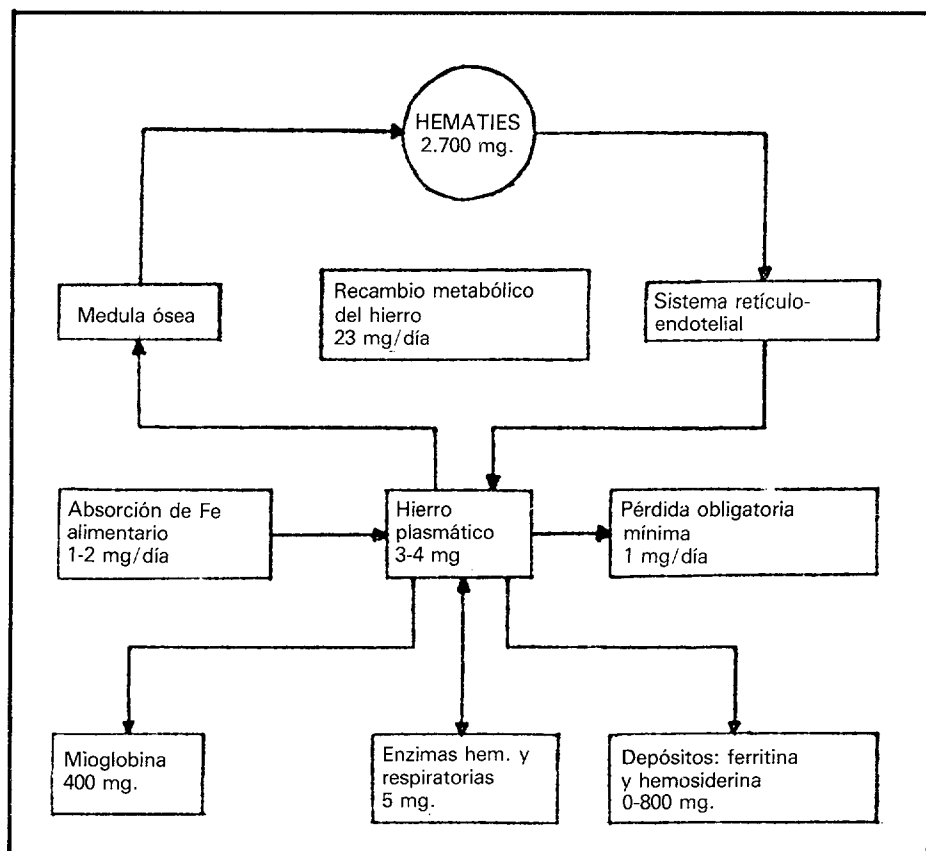


Fig. 1.

mento es más lento durante el tercer trimestre.

En conjunto, hay aumento en el volumen plasmático de alrededor de 1.000 ml. cuando la gestación es única, y de unos 1.500 ml. cuando la gestación es gemelar.

Mediante análisis por computadora se ha deducido una ecuación para predecir el volumen plasmático en la última mitad de la gestación: Ecuación de Smith y Yarbrough, 1967 (32).

$$VP = 673 + 32,9 \times S + 1857,2 \times MC.$$

VP = Volumen plasmático.

S = Semanas de gestación.

MC = Superficie corporal en m<sup>2</sup>.

No se sabe por qué aumenta el volumen plasmático, aunque se supone que la aldosterona y otras hormonas esteroides y no esteroides, así como la placenta, actúan como una posible derivación arteriovenosa (Burwell y Metcalfe, 1958) (4).

Experimentalmente, puede provocarse una hipervolemia creando un corto circuito arteriovenoso (Pritchard, 1965) (28).

Se sabe que durante la gestación los estrógenos están presentes en cantidades progresivamente crecientes, y cuando se inyectan, se observa que aumenta el volumen sanguíneo (Burwell y Metcalfe, 1958) (4).

Este aumento del volumen sanguíneo inducido por los estrógenos se asocia probablemente con un aumento en el volumen plasmático, ya que los estrógenos ejercen un efecto depresor sobre la eritropoyesis (Piliro y cols., 1968) (27).

El volumen ERITROCITARIO total durante la gestación normal aumenta, de tal modo que, al llegar el embarazo a término, se observa un aumento aproximado de 300 ml.; sin embargo, al comienzo del embarazo (Berlin, 1953) (1) observan una disminución del volumen eritrocitario absoluto, lo cual indica la existencia de anemia.

La mayoría de los investigadores han informado de la existencia de un

aumento casi seguro del volumen eritrocitario total.

Lund y Donovan, 1967 (22), expresando los resultados en mililitros por kilogramo más bien que como volumen total, observan que el valor para el volumen eritrocitario total se mantiene bastante constante durante la gestación.

Los mecanismos que explican el aumento del volumen eritrocitario total durante la gestación son constantes:

— Un factor considerado como importante es el aumento de la producción de eritropoyetina.

— Otros son la capacidad de la médula ósea para responder a estímulos apropiados. Una médula ósea normal puede aumentar su capacidad funcional aproximadamente de cuatro a seis veces su estado normal. Pero en caso de suministro inadecuado de sustancias nutrientes, la capacidad de la médula ósea puede quedar limitada. La disponibilidad de hierro constituye un factor limitador importante.

Por tanto, a un nivel de hierro en el plasma de 50 a 100 mg/dl., la eritropoyesis tendrá lugar a un ritmo 1,5 veces sobre el ritmo basal del paciente (Hillman, 1971) (14).

Según se ha demostrado, algunas hormonas y otros agentes farmacoló-

gicos *aumentan* la producción de eritropoyetina: andrógenos, ACTH, esteroides adrenocorticales, TSH, STH, prolactina, angiotensina, noradrenalina, vasopresina, prostaglandinas (Fisher, 1972) (12).

*Disminuyen* la producción de eritropoyetina: estrógenos, diuréticos (mercuriales, trianterene), clorambucil, tiotepa, actinomicina D y radiaciones ionizantes. (Fisher, 1972) (12).

Los niveles de eritropoyetina en plasma de gestantes a término (Maus, 1964) (23) presenta valores del 30-35% más elevado que en las no gestantes y que su actividad disminuye intensamente después del parto. Ya se encuentran valores elevados durante las semanas 13 a 19.

Durante el embarazo aparece una anemia fisiológica, ya que existe un aumento desproporcionado del volumen plasmático en comparación con el aumento en la masa eritrocitaria total.

Durante la gestación aumenta el gasto cardíaco, y en consecuencia hay una normal circulación renal con una buena oxigenación hística que actuaría como mecanismo inhibitorio de la eritropoyetina. Sin embargo, más adelante en el curso del embarazo, la placenta vascular con su aumento del flujo sanguíneo puede ejercer efecto similar a la

## COMPARTIMENTALIZACION DEL HIERRO

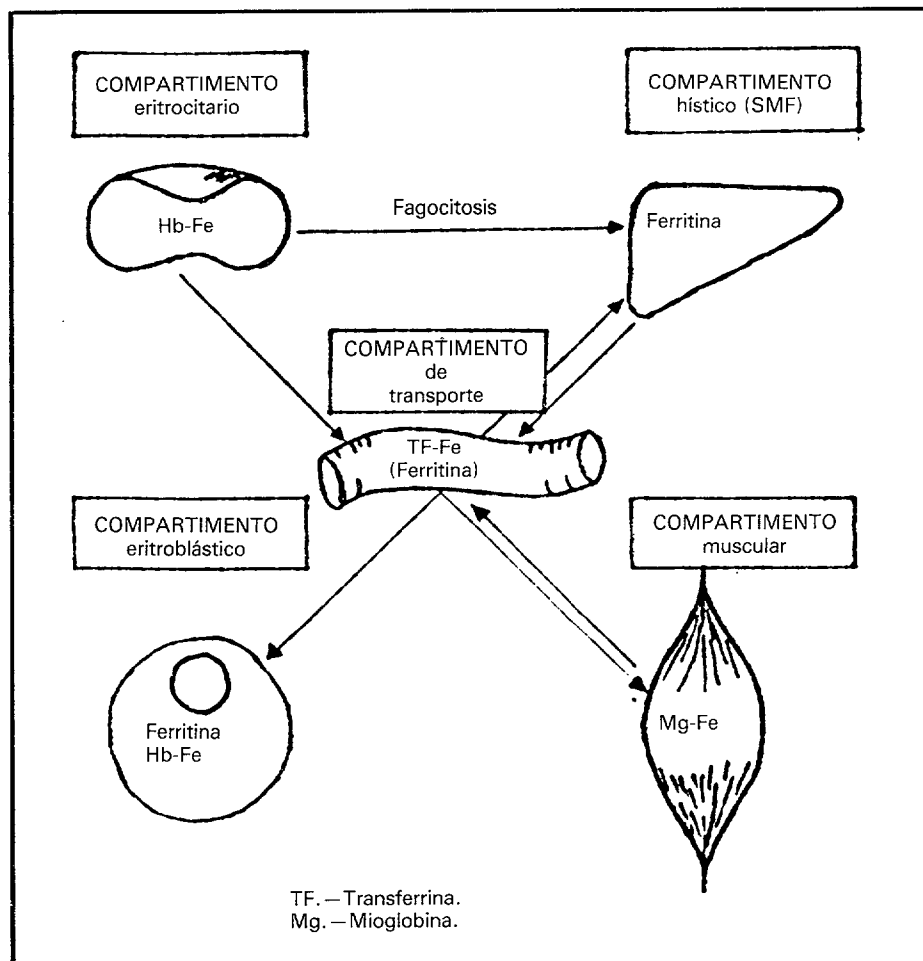


Fig. 1.—Compartimentalización del hierro.

fístula arteriovenosa, que junto a la reducción del flujo sanguíneo puede provocar hipoxia renal que lleve un aumento en la producción de eritropoyetina.

En el volumen TOTAL de sangre debido al aumento del volumen plasmático y del volumen eritrocitario hay un aumento del volumen sanguíneo total, que alcanza los 1.600 ml., pero este volumen no está circulante, puesto que supondría un gran esfuerzo para el corazón (aumento de tamaño del útero, aumento de mamas, venas pelvianas).

La importancia del aumento del volumen sanguíneo es para proteger a la madre de las pérdidas durante el parto.

Estas pérdidas de sangre alcanzan los 500 ml. en un parto normal de un solo feto y de 900 ml. en los partos gemelares (Pritchard, 1965) (28).

Inmediatamente después del parto, el líquido intersticial aumenta debido a un incremento en el volumen plasmático y, como consecuencia, desciende el hematocrito.

Alrededor del cuarto día (Pritchard, 1965) (28) observa que desciende el volumen plasmático y aparece hemoconcentración.

Gracias al aumento del volumen sanguíneo, la mujer con una gestación normal no complicada puede perder grandes cantidades de sangre sin graves trastornos.

### Anemia del embarazo:

Teniendo en cuenta que el aumento de volumen plasmático es mayor que el incremento del volumen eritrocitario total, en el embarazo normal hay una disminución del hematocrito (de 41 a 37,5 %) (Pritchard, 1965) (28), y esto conduce a la llamada anemia fisiológica de la gestación.

Dado que hay grandes variaciones en el aumento del volumen plasmático (Liley, 1970) (19) estima que una gestante sometida a una buena dieta suplementaria con hierro, una baja concentración de hemoglobina o del hematocrito indica más un aumento del volumen plasmático que una deficien-

cia de los hematíes. El déficit de hierro tiene mayor importancia como causa de anemia.

Los autores creen que es mucho más significativo definir como anémicos a aquellos sujetos que muestran una mejoría en los valores de hemoglobina al corregir el déficit nutritivo. Esto destaca una vez más el hecho de que no debe emplearse un solo parámetro (hematocrito) para diagnosticar una anemia.

### 1.2. EL HIERRO

El organismo reutiliza constantemente el hierro de sus reservas, por lo que normalmente está sometido a un movimiento constante entre los diversos compartimentos. (Fig. 1.)

La cantidad total de hierro en un organismo adulto sano es aproximadamente de unos 4 g., con ligeras variaciones. (Tabla I.)

Haremos un breve recuerdo del metabolismo normal del hierro para posteriormente ver las particularidades durante la gestación.

### Necesidades diarias:

La mayor parte del hierro se utiliza en las síntesis de hemoglobina.

Las necesidades diarias de hierro oscilan entre 20-25 mg. (1 ml. de hematíes necesita 1 mg. de hierro).

Casi la totalidad (95-98 %) se obtiene de los tejidos de reserva (hígado, médula ósea, bazo), lo que nos indica que se reutiliza constantemente el propio hierro.

El resto 2-5% restante proviene de la absorción intestinal (alimentos) y es suficiente para cubrir las pérdidas fisiológicas diarias (descamación cutánea, intestinal, orina, sudor), aproximadamente 1 mg/día.

Existe un equilibrio entre las necesidades del organismo y la cantidad de hierro que se absorbe por intestino, siendo la anemia ferropénica la expresión de la alteración de este equilibrio.

Una de las causas más frecuentes que puede llegar a romper este equilibrio es el AUMENTO fisiológico de las necesidades de hierro durante la gestación.

## DISTRIBUCION DEL HIERRO EN EL ORGANISMO

	Cantidad (g.)	Porcentaje aproximado (%)
<b>Hierro hemínico</b>		
Hemoglobina	1,3-3	57,6
Mioglobina	0,4	8,9
Citocromos y catalasa	0,022	0,5
<b>Hierro NO hemínico</b>		
Plasma	0,003-0,004	0,1
Tejidos	1,2-2	33
<b>HIERRO TOTAL</b>	<b>3-5</b>	<b>100</b>

*Tabla 1*

	Pérdidas día	Requerimientos extra	Requerimientos totales
Mujer fértil <sup>a</sup>	1	0,5-1,5	1,5-2,5
Mujer gestante <sup>b</sup>	1	3-4	4-5

<sup>a</sup> Contando con pérdida menstrual 80 ml.  
<sup>b</sup> Ultimo trimestre.

sintetizada por el hígado y el hierro interviene activamente en la regulación de su síntesis, de modo que la disminución de la concentración intrahepática de hierro aumenta la síntesis de transferrina.

Una pequeña parte de hierro circula por el plasma como ferritina, que proviene de los macrófagos hísticos o tejidos de reserva. La ferretinemia constituye un buen reflejo del nivel de hierro en los depósitos hísticos. (Fig. 2.)

La penetración de hierro en los eritroblastos se admiten en dos formas:

— Mediante la transferrina, que se une a la membrana del eritroblasto a nivel de receptores específicos que facilitan por un mecanismo desconocido la penetración de hierro o del complejo ferritina-hierro hacia el interior del citoplasma.

— Mediante transferencia directa de ferritina desde macrófagos medulares a los eritroblastos por Rofeocitosis.

La administración terapéutica de sales ferrosas, por vía oral, es el único tratamiento eficaz.

### Absorción:

El hierro se absorbe a lo largo de todo el tubo digestivo, especialmente a nivel del duodeno y primera porción del intestino delgado (yeyuno) por las condiciones de pH y potencial oxidoreductor.

La dieta mixta normal contiene 10-20 mg. de hierro, de los cuales se absorbe un 10% (1-2 mg.). Para su absorción se requiere que se halle en estado libre y reducido Fe<sup>++</sup>.

En los alimentos se halla en forma de complejos férricos, de los que es liberado por la acción del ácido clorhídrico gástrico y reducido en el yeyuno por efecto del pH y sustancias reductoras (ácido ascórbico) presente en los alimentos.

El hierro atraviesa la membrana de la célula intestinal por mecanismo de transporte activo y en el citoplasma es reoxidado (Fe<sup>+++</sup>). Parte del Fe<sup>+++</sup> entra directamente en la sangre y otra parte permanece en el citoplasma de la célula y se une a la apoferritina para formar ferritina.

El mecanismo por el que sólo se absorba un 10% del hierro ingerido y que la absorción aumente en los estados de ferropenia se atribuye a la célula intestinal, pero su naturaleza es desconocida.

Durante el embarazo aumenta el porcentaje de absorción de hierro (10 %). La absorción media en el se-

gundo trimestre es de hasta un 30% y en el último trimestre, de un 40% (Hahn, 1951) (13a).

### Transporte:

El hierro plasmático se une a la transferrina, que a través de su unión a receptores específicos de la membrana del eritroblasto parece intervenir en el proceso de penetración del hierro en el citoplasma de estas células.

Cada molécula de transferrina puede fijar un máximo de dos iones férricos, pero no siempre se hallan saturados (1/3 de la transferrina plasmática se halla saturada).

La mayor parte de la transferrina es

	Favorecen absorción	Disminuyen absorción
ALIMENTOS	Acido ascórbico Cítricos Aminoácidos Alcohol Carne Pescado	Fitatos Fosfatos Huevos Té Alcalis
ESTOMAGO	Acido Mucopolisaca	Aclorhidria
DUODENO	Acido ascórbico de la bilis	Bicarbonato

## MECANISMO DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO

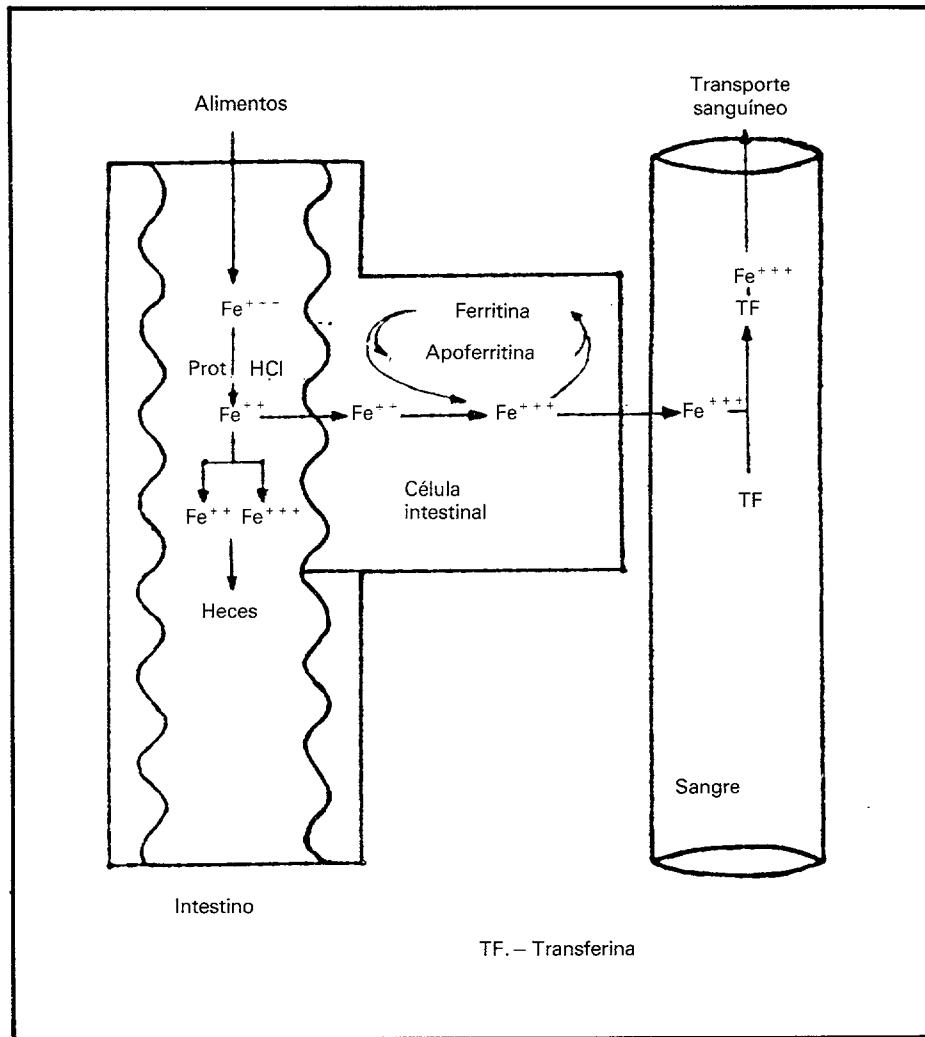


Fig. 2.—Mecanismo de la absorción intestinal del hierro.

### Transporte placentario del hierro:

El hierro requerido por el feto es transferido desde la sangre materna a través de la placenta.

El hierro materno, unido a la Transferrina, va a las vellosidades placentarias y el hierro entra en la placenta a través del epitelio coriónico. La transferrina no atraviesa la placenta y retorna a la circulación materna (Larkin, 1970) (18).

El hierro es almacenado en el corión como ferritina y hemosiderina o transportado por la transferrina fetal al hígado del feto, donde es utilizado para la producción de hemoglobina.

El transporte de hierro es unidireccional, de la madre al feto, y tiene lugar merced a la existencia de un gradiente de concentración (Bothwell, 1958) (3).

Los niveles séricos de hierro del RN son considerablemente más elevados que los maternos, suelen oscilar normalmente de 145 a 240  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

La transferrina está casi más saturada (50-80 %) en comparación con la sangre de la madre (10-20 %).

El hierro es transferido incluso de madres con déficit de hierro y bajos valores de hemoglobina, en contraste con los valores normales en el cordón del RN (Pritchard, 1969) (29).

### Hierro en la gestación:

Incluyendo el aumento del volumen eritrocitario, los requerimientos de la gestación son de 950 mg. como promedio, con un coste neto aproximado de

500 mg. de hierro (equivalente a dos donaciones de sangre). (Tabla II.)

Fácilmente reemplazable en pocos meses con una dieta bien equilibrada. Una madre con escasos depósitos de hierro (debido a pérdidas menstruales aumentadas) puede ser incapaz de aumentar el volumen eritrocitario, lo cual se reflejará en una anemia a menudo normocrómica normocítica.

### «COSTE» EN HIERRO DE UN EMBARAZO NORMAL

(Moore, 1964)<sup>25</sup>

	mg.
Hierro para el feto .....	201-372
Hierro en la placenta y cordón .....	34-170
Hierro en la sangre del parto .....	100-250
Hierro en la leche seis meses lactancia .....	100-180
<b>TOTAL</b> .....	<b>435-972</b>
Hierro conservado quince meses amenorrea .....	(480-240)
<b>COSTE NETO APROXIMADO</b> .....	<b>0-700</b>

Tabla II

### Diagnóstico de anemia ferropénica durante el embarazo:

Los criterios tradicionales de clasificación morfológica de las anemias por los parámetros de Wintrobe cuando se aplica a la gestante no es exacta, puesto que hay anemias macrocíticas hipocromas.

El hierro sérico está característicamente bajo y la transferrina elevada. La ferritina sería otro de los pará-

metros a emplear que nos daría una medida indirecta del nivel de las reservas.

El criterio más seguro para diagnóstico del déficit de hierro y que valora los depósitos de hierro medulares sería la tinción de Perls en médula ósea. En la anemia por déficit de hierro, el hierro teñible se encuentra siempre ausente de la médula, pero está presente en casi todas las demás anemias.

#### **Pronóstico:**

Es bueno durante el embarazo, ya que desaparece por completo con el tratamiento marcial.

#### **Tratamiento:**

Cuando la causa de la ferropenia es un aumento de las necesidades fisiológicas de hierro, la administración terapéutica de sales ferrosas es el único tratamiento.

El preparado de hierro oral utilizado es el sulfato ferroso (tabletas 0,2 g., que contienen 60 mg. de Fe elemento) tres tabletas al día después de las comidas (así se tolera mejor).

La absorción máxima total diaria es del 25% (en el tercer trimestre, 40 %), o sea, 45 mg. de Fe, lo que permite la síntesis de 90 ml. de sangre.

Una dosis de una a tres tabletas diarias de sulfato ferroso es suficiente para satisfacer las necesidades maternas y fetales, sobre todo en el tercer trimestre.

Las mujeres en edad fértil, debido a la menstruación, pueden tener unas pérdidas de 1 a 5 mg./día, que está por encima de la cantidad que puede ser absorbida a partir de una dieta normal.

En cierto modo hay una compensación de estas excesivas pérdidas por un aumento en la absorción a partir de los alimentos y disminución de la pérdida de hierro celular (descamación intestinal).

Aunque estos mecanismos compensadores pueden ser suficientes para mantener una concentración de hemoglobina relativamente normal, no son suficientes para conservar el hierro almacenado. Como resultado de esto, muchas mujeres jóvenes que presentan niveles normales de hemoglobina carecen de depósitos de hierro sin presentar propiamente anemia.

Un estudio de la médula ósea en 114 mujeres mostró la falta de hierro en un 24% y niveles muy disminuidos en otro 24% (Scott, 1967) (31).

Ya que los parámetros periféricos no nos dicen nada sobre las reservas (podría determinarse sistemáticamente la ferritina) y pensando que generalmente están mermadas las reservas, es por lo que pensamos que es necesario administrar sulfato ferroso ya desde el principio de la gestación, con lo cual cuando las demandas aumenten se encontrarán con unas buenas reservas férricas, así como el suplemento necesario para mantener una correcta síntesis de hemoglobina.

### **1.3. EL ACIDO FOLICO Y LA VITAMINA B<sub>12</sub>**

El ácido fólico y sus formas coenzimáticas se hallan implicadas en numerosas e importantes reacciones de las células vivas (Blakley, 1969) (5).

Debido a que estas reacciones son necesarias para la síntesis de las nucleoproteínas, metabolismo de aminoácidos y otros, hace suponer que el metabolismo de esta vitamina sea vital para el desarrollo del feto.

El suministro de folatos al feto tiene que quedar asegurado, y no es sorprendente que el déficit de folatos al feto provoque trastornos que afectan más a la madre que al feto.

Los efectos adversos de esta deficiencia sobre el feto pueden limitarse a las alteraciones secundarias al proceso clínico inducido en la madre.

La vitamina B<sub>12</sub> es necesaria como coenzima en el metabolismo de los folatos (Herbert, 1971) (15) y quizá para su transporte al interior de las células (Herbert y cols., 1972) (16).

Los efectos del déficit de vitamina B<sub>12</sub> en la gestación puede reducirse a su efecto sobre el transporte y metabolismo de los folatos, aunque el desarrollo del feto resulta muy afectado cuando hay un grave déficit de vitamina B<sub>12</sub> en la madre.

#### **Metabolismo normal del folato:**

El ácido fólico se halla tanto en los alimentos de origen animal (hígado, ri-

ñones) como vegetal (legumbres, verduras frescas), siendo más abundante en estos últimos.

Las necesidades de folato oscilan entre los 50 y 100 µg./día, y una alimentación mixta normal contiene entre 500 y 800 µg. de folatos, predominantemente bajo la forma de poliglutamatos (heptaglutamatos) en sus diferentes formas activas, entre las que destacan el <sup>5</sup>N-metil-THF y <sup>10</sup>N-formil-THF.

#### **Absorción del folato:**

La absorción de folato tiene lugar a nivel del duodeno e intestino delgado (porción proximal principalmente), donde las células mucosas poseen un enzima denominado folato conjugasa que hidroliza los poliglutamatos alimenticios y los transforma en monoglutamatos, únicas formas absorbibles.

Aunque el mecanismo de transporte de los monoglutamatos a través de la célula epitelial del intestino se desconoce, parece probable que la mayoría de moléculas de monoglutamatos absorbidas son reducidas en la propia célula intestinal por la enzima dihidrofolato-reductasa y transformadas posteriormente en <sup>5</sup>N-metil-THF, forma predominante en la circulación sanguínea.

#### **Transporte sanguíneo, depósito y excreción:**

Todo el folato circulante se halla bajo la forma de <sup>5</sup>N-metil-THF (monoglutamato) en gran parte unido débilmente y de forma inespecífica a proteínas plasmáticas (albúmina y globulinas). Una pequeña proporción de folato circula en forma libre.

El exceso de folato circulante se deposita preferentemente en el hígado, que constituye el principal lugar de reserva del organismo.

No obstante, el folato penetra en gran parte también en los eritroblastos, donde se acumula y permanece una vez éstos han madurado a hematies (folato eritrocitario).

Debido a la relación entre el contenido de folato eritrocitario y la disponibilidad de ácido fólico por el organismo para la maduración eritroblástica, el valor del mismo constituye un buen reflejo del estado de las reservas de este factor madurativo en el organismo.

Normalmente, el organismo contiene entre 5 y 10 mg. de ácido fólico, en forma de poliglutamatos de <sup>5</sup>N-metil-

THF, y los requerimientos diarios del mismo (5-100  $\mu\text{g.}$ ) tienen como única finalidad suplir las pérdidas que del mismo se producen a través de la descamación cutánea, orina, sudor y secreciones externas.

Según ello, si la ingesta de folato cesa por completo, se tarda unos cuatro meses en agotar TODAS las reservas del organismo.

#### Acciones del ácido fólico:

Las diferentes formas activas del THF intervienen en gran número de reacciones metabólicas intracelulares actuando como dadores de grupos monocarbonados.

Tres de estas reacciones son las que nos explican las alteraciones bioquímicas y morfológicas que produce la carencia de ácido fólico:

— Transformación del FIGLU en ácido glutámico.

— Metilación de la homocisteína a metionina, punto importante de interrelación metabólica entre ácido fólico y la vitamina  $B_{12}$ .

— Síntesis de timidilato a partir de desoxiuridilato. La disminución de folatos reduce la síntesis de timidilato y con ello la del DNA necesario para la maduración nuclear.

#### Efectos de la gestación sobre el metabolismo de folatos:

Durante la gestación disminuye el folato sérico. El folato se acumula en la placenta y aumentan las pérdidas urinarias (Fleming, 1972) (13), que podrían actuar disminuyendo el folato sérico si la ingesta o los depósitos no las reponen.

Hay que señalar que también hay una lenta movilización de los depósitos de folatos hacia el plasma (Whithead y cols., 1968) (35), de lo que deducimos que las pérdidas sólo se reponen rápidamente por medio de administración de suplementos.

El folato en los eritrocitos está más disminuido en la mujer gestante a término que en los sujetos normales (Lownstein y cols., 1966) (20). La disminución se debe principalmente a la forma poliglutamilo de  $^5\text{N}$ -metil-THF.

Las pruebas de absorción del folato en las gestantes son imprecisas y difíciles de valorar. La ingestión de una cantidad estándar de ácido fólico demuestra un aumento menor de folato sérico en gestantes que en mujeres no gestantes (Chanarin y cols., 1959) (10).

Hay que pensar que el folato absorbido estará sometido a:

— La dilución por aumento del volumen plasmático de la gestante.

— La cantidad retenida por el hígado y placenta.

— La cantidad excretada por la bilis.

Pero todo esto no nos puede justificar que el ácido fólico es mal absorbido en la mujer gestante.

#### Metabolismo normal de la vitamina $B_{12}$ :

La vitamina  $B_{12}$  es sintetizada activamente por gran número de bacterias intestinales, pero prácticamente su totalidad es eliminada por las heces.

Por lo que para suplir sus necesidades debe ser aportada con los alimentos (riñones, hígado y corazón). Los vegetales carecen de vitamina  $B_{12}$ .

Los requerimientos mínimos del organismo normal son de 2  $\mu\text{g.}/\text{día}$ , que es ampliamente cubierta por una alimentación mixta que contiene entre 5 y 30  $\mu\text{g.}$  La forma activa de vitamina  $B_{12}$  presente en los alimentos es la desoxiadenosilcobalamina.

#### Absorción:

Se absorbe principalmente en la porción distal del intestino delgado a través de transporte activo y difusión pasiva.

— El transporte activo: es el mecanismo fisiológico de absorción y, por tanto, el más importante.

Es medido por una glucoproteína segregada por la mucosa gástrica (células parietales del fundus), denominada factor intrínseco FI.

El FI es segregado por las mismas células que producen ácido clorhídrico, las cuales pueden ser intensamente estimuladas por la histamina, insulina y gastrina.

El complejo FI-vitamina  $B_{12}$  se une a un receptor específico situado en la

membrana de las células intestinales (molécula transportadora), que facilita el transporte de la vitamina, libre del FI, a través del citoplasma hacia la sangre.

La unión del complejo FI-vitamina  $B_{12}$  al receptor de membrana intestinal precisa la presencia de iones calcio y de un pH alcalino.

Una vez en la sangre la vitamina  $B_{12}$  se une en su mayor parte a un transportador proteico: transcobalamina II, por medio del cual alcanza los diferentes tejidos orgánicos donde se utiliza o se acumula.

La forma circulante o plasmática de vitamina  $B_{12}$  es en su mayor parte metilcobalamina.

— Transporte por difusión pasiva: desde el intestino a la sangre sólo se realiza cuando la concentración intestinal es muy elevada y no precisa transportador celular.

#### Transporte sanguíneo y depósito:

Lo realizan las llamadas transcobalaminas. Las más importantes en el transporte de la vitamina  $B_{12}$  plasmática es la TC II (B-globulina).

Hay otras proteínas llamadas fijadores de vitamina  $B_{12}$  o proteínas-R. En el plasma existen dos: La TC I y TC III.

El exceso de vitamina se deposita en el hígado (principal tejido de reserva). Otros tejidos que se acumulan en menor proporción son: riñón, corazón y cerebro.

Los depósitos histicos de un organismo normal pueden llegar a contener entre 2 y 5 mg. de vitamina  $B_{12}$ , la cual se halla mayoritariamente en forma de desoxiadenosilcobalamina.

Teniendo en cuenta las necesidades diarias de vitamina  $B_{12}$  (aproximadamente 5-10  $\mu\text{g.}$ ), si cesase por completo el aporte, esta vitamina necesitaría para agotarse entre dos y cinco años.

#### Acciones de la vitamina $B_{12}$ :

En el hombre hay dos procesos metabólicos que precisan su presencia:

— Isomerización del metilmalonil-CoA a succinil-CoA necesaria para obtener energía (ATP) proveniente de oxidación de ácidos grasos.

La forma activa de vitamina  $B_{12}$  que participa es la desoxiadenosilcobalamina.

— Metilación de la homocisteína a metionina: íntimamente relacionada con el metabolismo del ácido fólico, ya que está acoplada a la transformación

de <sup>5</sup>N-metil-THF (forma circulante del ácido fólico) en THF (forma activa intracelular).

La forma activa de la vitamina B<sub>12</sub> que participa en la reacción es la metilcobalamina.

El déficit de vitamina B<sub>12</sub> produciría una acumulación de folato circulante (<sup>5</sup>N-metil-THF), que al quedar atrapado en el plasma no podría ser reutilizado por el organismo (Trampa de Folato), y una acumulación de homocisteína.

— Otras acciones de la vitamina B<sub>12</sub> han sido descritas como:

- La intervención en el transporte del folato a través de las membranas.
- En la transformación de monoglutamatos en poliglutamatos activos.

### Efectos de la gestación sobre el metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub>:

La concentración de vitamina B<sub>12</sub> en suero disminuye progresivamente durante la gestación y retorna a la normalidad dentro de las primeras seis semanas después del parto (Lowenstein y cols., 1960) (21). Los niveles bajos no parecen corresponderse con síntomas patológicos.

Los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> pueden no reflejar el estado de los depósitos orgánicos, puede existir cierto déficit metabólico de vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes con bajos niveles séricos, con independencia de los depósitos orgánicos.

La absorción de vitamina B<sub>12</sub> radiactiva es normal en mujeres con anemia megaloblástica del embarazo (Chanarin, 1969) (9).

### Requerimientos de folato para prevenir todas las manifestaciones de déficit:

El suministro dietético de folatos y la cantidad de suplementos de ácido fólico necesario para prevenir todas las anomalías han variado según diferentes estudios.

Chanarin, 1969 (9), basado en estudios sobre mujeres efectuados en una consulta externa de Montreal, parece que un suministro medio de folatos alrededor de 200 µg/día de folato libre y 240 µg. de folato total estuvo asociado con una baja incidencia de anemia megaloblástica, pero con una elevada incidencia de anomalías morfológicas de la médula ósea de carácter leve (McLean y cols., 1970; Moscovitch, 1973) (24, 26).

Los suplementos de hierro y vitaminas a más de 500 µg/día de ácido fólico y 10 µg. de cianocobalamina redujeron la incidencia de anomalías, dando lugar a la existencia de unos niveles séricos y eritrocitarios de folatos superiores a los normales.

Los suplementos de 200 µg. de ácido fólico por día redujeron también la incidencia de anomalías morfológicas en la médula ósea y mantuvieron un nivel medio normal de folato en el suero y eritrocitos durante el embarazo y puerperio (Cooper y cols., 1970) (8).

En los últimos estudios, los niveles normales de folato en el suero se mantuvieron con suplementos diarios de 100 µg. de ácido fólico (Chanarin y cols., 1968) (11).

En otro estudio fueron necesarios 300 µg. de ácido fólico por día para mantener los folatos de la sangre al mismo nivel que los controles no gestantes (Willoughby, 1966) (34).

Hay datos que sugieren que las mujeres que consumen diariamente carne, huevos o pescado y cuya dieta contiene periódicamente hígado, espinacas o riñones, sólo raras veces desarrollan anemia megaloblástica durante su embarazo.

Esta dieta contiene aproximadamente 200 µg. de folato libre diarios.

El folato sérico y eritrocitario puede ser mantenido por encima del límite considerado como deficitario y con una baja incidencia de anomalías megaloblásticas o macrogranulocíticas en la médula ósea de la gestante a término si recibe 100 a 200 µg. de ácido fólico diarios, durante las 20 últimas semanas de la gestación.

En las dietas deficientes, los suplementos semanales con 15 mg. de ácido fólico permiten reducir la incidencia de anemia megaloblástica del embarazo.

Parece ser que un leve déficit de folatos es casi normal en muchos embarazos, suele ser inocuo, autolimitado y fácilmente prevenible con suplementos de folatos.

Las madres con déficit de folatos son particularmente propensas a sufrir

anemia megaloblástica durante la lactancia.

Es deseable prevenir el desarrollo de una anemia megaloblástica.

Las mujeres que consumen una dieta que contenga hígado, riñones o espinacas cada semana y algunas verduras y jugo de naranja, junto con carne, pescado o huevos diariamente y un adecuado suministro calórico no necesitan suplementos de ácido fólico.

La ingestión periódica de alimentos ricos en folato corrige probablemente la anorexia ligada a su déficit y previene un ingreso defectuoso.

En dietas hipovitamínicas a menudo son deficitarias en calorías, proteínas y otras sustancias esenciales, de modo que parece razonable proporcionar a la mujer gestante por lo menos 200 µg/día de folato libre en la dieta o en suplementos.

## 1.4. LA VITAMINA C

Es un factor que está entrelazado con los dos anteriormente descritos: hierro y ácido fólico.

Respecto al hierro, la vitamina C actúa como un potente agente reductor, ejerciendo un efecto positivo en la absorción del hierro.

Respecto al ácido fólico, participa en el mantenimiento de las formas coenzimáticas de los folatos en su estado activo, es decir, reducido.

Se ha observado que la carencia de ácido ascórbico se acompaña generalmente de una carencia de ácido fólico.

Por lo que interesa introducirla en la alimentación de la gestante a dosis de 500-1.000 mg/día.

## 1.5. LAS PROTEINAS

Son indispensables para la eritropoyesis. Su déficit severo en el hombre puede ocasionar anemia.

Se ignora si actúa por un mecanismo directo o por intermedio de una lesión medular con eritroblastos anormales o por una anomalía en la síntesis de eritropoyetina.

## 2. MECANISMOS DESENCADENANTES DE LAS ANEMIAS GRAVIDICAS:

En la producción de las anemias gravídicas influyen:

I. El paso preferente de nutrientes, a través de la placenta, al feto y, por ende, un incremento de requerimientos nutritivos del organismo.

II. La inundación del medio interno materno de sustancias tóxicas procedentes del metabolismo ovular.



III. Esto unido muchas veces a unas reservas de hierro disminuidas que arrastran las mujeres en época de reproducción (menstruación, embarazos repetidos) hace que se instaure fácilmente una anemia al aumentar las necesidades durante el embarazo.

Las sustancias tóxicas que inundan el medio interno pueden actuar:

— Sobre la mucosa gástrica.

— A nivel del hígado alterando su función.

— A nivel de la médula ósea dando bloqueo de la hematopoyesis.

I y III. Mecanismo fundamental de las ANEMIAS CARENCIALES.

II. Mecanismo fundamental de las ANEMIAS GESTOSICAS.

Resultados del estudio de cincuenta (50) gestantes tratadas todas con suplementos (Fe, folínico, vitamina C) desde el primer trimestre de la gestación:

— Durante el primer trimestre las cifras de hemoglobina fueron de 11,4 a 13,7 g/dl.

— En el segundo trimestre las cifras de hemoglobina fueron de 11 a 13 g/dl. Salvo una gestante portadora de un síndrome talasémico que tenía 8,8 g/dl. de hemoglobina. Caso que no incluyo dentro de las carenciales sin patología previa.

— En el tercer trimestre las cifras de hemoglobina fueron de 11 a 14 g/dl. La gestante talasémica solamente con dosis adecuadas de ácido fólico (15 mg/día) alcanzó los 10 g/dl. de hemoglobina.

### CONCLUSIONES:

Aunque no se dispone de un grupo control, en el grupo de gestantes tratadas con suplementos desde el primer trimestre del embarazo ninguna de ellas presentó cifras de hemoglobina inferior a 11 g/dl., como se ha visto en el apartado anterior, que según la OMS (11 g/dl.) es el límite inferior de la normalidad para una embarazada.

La experiencia obtenida de la revisión de este tema, aunque muy debatido, en la literatura médica y la perso-

nal sacada de este pequeño grupo de cincuenta (50) gestantes seguidas durante todo su embarazo, hacen aconsejable administrar de manera sistemática suplementos de hierro, folínico y vitamina C durante toda la gestación,

así como muy probablemente durante el puerperio.

Sería interesante realizar un estudio prospectivo con un número mayor de embarazadas para obtener conclusiones estadísticamente significativas.

### BIBLIOGRAFIA

1. BERLIN, N. I., et al (1953): «The blood volume in pregnancy as determined by  $p^{32}$  labeled red blood cells». *Surgery Gynecology & Obstetric*: 97, 173-176.
2. BOTELLA, J. (1981): «Patología Obstétrica». Ed. Científico Médica.
3. BOTHWELL, T. H., et al (1959): «Iron metabolism in the pregnant rabbit: iron transport across the placenta». *American Journal of Physiology*: 193, 618-621.
4. BURWELL, C. S., y METCALFE, J. A. (1958): «Heart disease and pregnancy». Boston. Little Brown & Co.
5. BLAKLEY, R. L. (1969): «The Biochemistry of Acid and Related compounds. *Frontiers of Biology*», Vol. 13. North Holland. Publishing Co. Amsterdam.
6. COOK, J. D., et al (1971): «Nutricional deficiency and anemia in Latin America: a collaborative study». *Blood*: 38, 591-603.
7. COOPER, B. (1974): «Folato y vitamina  $B_{12}$  en la gestación». *Clínica Hematológica*. Vol. 1, n.º 3, 30-42.
8. COOPER, B., et al (1970): «The case for folic acid supplements during pregnancy». *American Journal of Clinical Nutrition*: 23, 848-854.
9. CHANARIN, I. (1969): «The megaloblastic anemia». Blackwell Scientific Publication. Oxford.
10. CHANARIN, I., et al (1959): «Folic-acid deficiency in pregnancy. The Pathogenesis of megaloblastic anemia of pregnancy». *Lancet*: 2, 634-639.
11. CHANARIN, I., et al (1968): «Folate status and requirement in pregnancy». *British Medical Journal*: 2, 390-394.
12. FISHER, J. W. (1972): «Eritropoietin: pharmacology, biogenesis and control of production». *Pharmacological Reviews*: 24, 459-508.
13. FLEMING, A. F. (1972): «Urinary excretion of folate in pregnancy». *Journal of Obstetric and Gynaecology of the British Commonwealth*: 79, 916-920.
- 13a. HAHN, P. F., et al (1951): «Iron metabolism in human pregnancy as studied with the radioactive isotope  $Fe^{59}$ ». *American Journal of Obstetric Gynecology*: 61, 477-486.
14. HILMAN, R. S., y FINCH, C. A. (1971): «Erythropoiesis». *New England Journal of Medicine*: 285, 99-101.
15. HEBERT, V. (1971): «Recent developments in cobalamin metabolism. The Cobalamins, a Glaxo Symposium». H. R. V. Arnstein & R. J. Wrighton Editors, págs. 2-15.
16. HERBERT, V., y TISMAN, G., et al (1972): « $B_{12}$ -dependence of cell uptake of serum folate: and explanation for high serum folate depletion in  $B_{12}$  deficiency». *Clinical Research*: 20, 489.
17. JEPSON, J. (1974): «Prólogo». *Clínica hematológica*. Vol. 1, n.º 3. Salvat.
18. LARKIN, E. C., et al (1970): «Iron transport across rabbit allantoic placenta». *American Journal of Physiology*: 218, 7-10.
19. LILEY, A. W. (1970): «Clinical and Laboratory significance of variations in maternal plasma volume in pregnancy». *International Journal of Gynecology and Obstetrics*: 218, 358-362.
20. LOWENSTEIN, L., et al (1966): «The incidence and prevention of folate deficiency in a pregnant clinical population». *Canadian Medical Association Journal*: 95, 979-806.
21. LOWENSTEIN, L., et al (1960): «Vitamin  $B_{12}$  in pregnancy and the puerperium». *American Journal of Clinical Nutrition*: 8, 265-275.
22. LUND, C. J., y DONOVAN, J. C. (1967): «Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cells volumes». *American Journal of Obstetrics and Gynecology*: 98, 394-403.
23. MAUS, H. J. (1964): «Erythropoietingehalt de blutes in der schwangerhat». *Zentralblatt fur Gynakologie*: 86, 1817-1820.
24. MOSCOVITCH, L. F., y COOPER, B. A. (1973): «Folate content of diets pregnancy: comparison of diets collected at home and diets prepared from dietary records». *American Journal of Clinical Nutrition* (in press).
25. MOORE, C. V. (1964): «In Symposium on Iron Metabolism». Ed. Gross. Berlin: Springer Verlag.
26. McLEAN, F. W., et al (1970): «Folic acid absorption in pregnancy: comparison of the pteroylglutamate and pteroylmonoglutamate». *Blood*: 36, 628-631.
27. PILIERO, S. J.; MEDICI, P. T., y HABER, C. (1968): «The interrelations hips of the endocrine and erythropoietic systems in the rat with special reference to the mechanism of action of estradiol and testosterone». *Annals of the New York Academy of Science*: 149, 336-355.
28. PRITCHARD, J. A. (1965): «Changes in blood volume during pregnancy and delivery». *Anesthesiology*: 26, 393-399.
29. PRITCHARD, J. A., et al (1969): «The influence of maternal folate and iron deficiencies on intrauterine life». *American Journal of Obstetrics and Gynecology*: 105, 388-396.
30. SANS-SABRAFEN, J. (1982): «Hematología clínica». Doyma.
31. SCOTT, D. E., y PRITCHARD, J. A. (1967): «Iron deficiency in healthy young college women». *Journal of American Medical Association*: 199, 147-150.
32. SMITH, R. W., y YARBROUGH, C. J. (1967): «Plasma volume prediction in normal pregnancy». *American Journal of Obstetrics and Gynecology*: 99, 18-20.
33. WALLERSTEIN, R. (1974): «Metabolismo del hierro y déficit de este elemento durante el embarazo». *Clínica Hematológica*. Vol. 1, n.º 3, 21-29.
34. WILLONGHBY, M. L., y JEWELL, F. J. (1966): «Investigation of folic acid requirements in pregnancy». *British Medical Journal*: 2, 1568-1571.
35. WHITHEAD, V. M. (1968): «Homeostasis of folic acid in patients undergoing maintenance hemodialysis». *New England Journal of Medicine*: 279, 970-974.