

## CAPÍTULO 3

### IMPORTANCIA DE LA NUTRICION PRECONCEPCIONAL Y DE LOS CONTAMINANTES QUIMICOS Y MICROBIOLÓGICOS SOBRE EL PRONOSTICO REPRODUCTIVO

Fanny Cortés<sup>1</sup>, Eva Hertrampf<sup>1</sup>, René Castro<sup>2</sup>, Ricardo Uauy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Programa de Salud de la Mujer, Ministerio de Salud.

#### INTRODUCCION.

El estado de salud de cada persona es un proceso continuo a través de la vida, que se va construyendo gradualmente por la interacción de diversos elementos. Una alimentación adecuada es uno de los elementos básicos en cada una de las etapas del ciclo vital, que se interrelaciona con otros factores no nutricionales, siendo el más importante la condición socioeconómica.

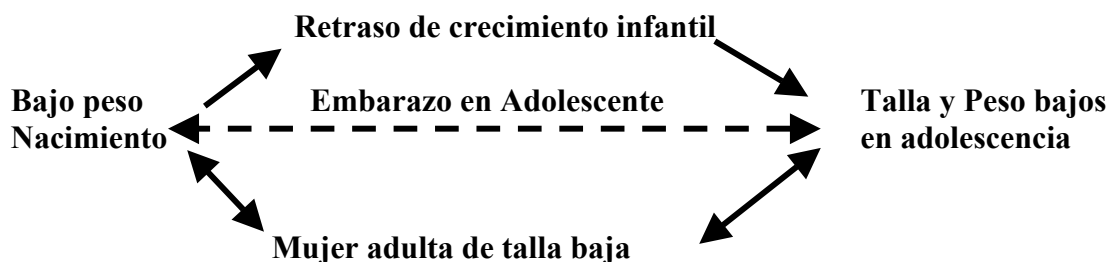
El proceso reproductivo embarazo, parto, lactancia que involucra directamente al binomio madre-hijo/a, presenta una gran vulnerabilidad desde el punto de vista de la salud y nutrición e impone al organismo materno un gran esfuerzo fisiológico. Una nutrición materna inadecuada por déficit o por exceso afecta la eficiencia reproductiva y compromete la condición de salud de la mujer.

El estado nutricional materno debe ser visto no sólo en el período relativamente corto de un embarazo, sino como el resultado de un proceso continuo, que comienza en la vida intrauterina de la propia madre. El peso al nacer y el crecimiento durante la infancia y la adolescencia determinan el estado nutricional materno antes y durante el embarazo. También debe haber una especial preocupación por un número creciente de contaminantes químicos y biológicos que pueden afectar negativamente el proceso reproductivo, generando un alto costo social y económico.

#### ESTADO NUTRICIONAL MATERNO Y RESULTADO DEL PROCESO REPRODUCTIVO.

La relación entre una inadecuada alimentación, bajo peso o talla materna y el retardo del crecimiento intrauterino está ampliamente documentada. Observaciones a nivel poblacional revelan la existencia de un círculo vicioso que lleva a la transmisión transgeneracional de esta condición. Por ello, se puede decir que el estado nutricional materno influye sobre el crecimiento fetal y sobre el peso de nacimiento, de las generaciones actuales y futuras (figura 1).

**Figura 1. Ciclo inter generacional del retraso de crecimiento**



A medida que el feto va creciendo, se generan nuevas demandas para el organismo de la madre. El aporte calórico adicional requerido durante el embarazo, no plantea mayores dificultades para su cumplimiento, en condiciones de acceso adecuado a una alimentación normal. La evidencia mundial revela que la **información nutricional** puede ser efectiva para aumentar la ingesta calórica y proteica de la mujer embarazada. Sin embargo, los beneficios documentados sobre la salud de la madre y su hijo/a de los programas de suplementación calórico-proteica, son más bien modestos.

La nutrición materna sigue siendo crucial para la madre y el niño/a en los primeros años de vida. Se requiere una adecuada nutrición durante la lactancia materna, para apoyar las demandas que permitan a la nodriza desarrollar sus actividades cotidianas y mantener un adecuado estado nutricional en futuros embarazos. Sin embargo, la preocupación por la alimentación materna en el período posterior al parto, ha sido en general más bien pobre. Este hecho fundamenta el descriptivo término de “**devastación materna**”, asociado a patrones de alta fecundidad, con espaciamiento intergenésico menor a 18 meses.

El peso de nacimiento es un indicador fundamental para el pronóstico del recién nacido: a menor peso de nacimiento mayor riesgo de morbimortalidad neonatal e infantil. Recientemente, se ha observado que el bajo peso de nacimiento se asocia a un riesgo 50% mayor de morir en la vida adulta por patología coronaria y cardíaca, observación que refuerza la importancia de la vigilancia del adecuado crecimiento intrauterino.

Los progresos alcanzados en la atención obstétrica y perinatal, permiten plantear nuevos enfoques en el control de salud preconcepcional y en el diagnóstico prenatal (malformaciones congénitas, enfermedades hereditarias, anomalías cromosómicas). De esta forma el énfasis en el cuidado gestacional se debe desplazar hacia el comienzo del embarazo. El término del embarazo ya no es un período de alto riesgo como en épocas de elevada mortalidad materna e infantil, dada la extraordinaria cobertura de atención profesional e institucional del parto alcanzado en nuestro país (99,7 %). El excelente nivel que muestran los tradicionales indicadores de mortalidad materna (20 x 100.000 nacidos vivos) e infantil (10 x 1.000 N.V.) en nuestro país, permiten considerar estas nuevas perspectivas en el cuidado del proceso reproductivo.

La actividad “**control preconcepcional**”, incorporada en el Programa de Salud de la Mujer, plantea como primer objetivo específico: “Identificar oportunamente factores de riesgo reproductivo materno perinatal, posibilitando su intervención a fin de garantizar el

inicio del embarazo en condiciones de salud favorables”. Se sabe que el **estado nutricional pregestacional** ejerce un mayor impacto sobre el peso de nacimiento, comparado con incremento de peso durante el embarazo.

Estudios realizados en diversos países, incluido Chile, revelan que el sobrepeso y obesidad pregestacional constituyen un factor de riesgo de la mortalidad perinatal (muerte fetal tardía y muerte neonatal precoz), hipertensión y diabetes gestacional.

De acuerdo a las normas actuales del Ministerio de Salud entre el 20 y 25% de la población bajo control presenta sobrepeso y entre 30 y 35 % obesidad. Aún cuando estas cifras podrían estar sobrestimadas por efecto del estándar utilizado, muestran una tendencia claramente creciente y reflejan la situación observada en la población general. La prevalencia de obesidad en mujeres adultas no gestantes (IMC > 30) es del orden del 25% y muestra un fuerte incremento con la edad. Dados los evidentes riesgos que para la salud y calidad de vida global de la mujer presenta esta patología y considerando la alta cobertura del control prenatal (sobre 90%), el período reproductivo constituye una oportunidad estratégica para la educación y vigilancia del estado nutricional de la mujer.

## **CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO.**

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro son probablemente los problemas nutricionales más prevalentes en la mujer durante su edad fértil. En Chile no existen estudios representativos sistemáticos, pero la prevalencia observada es menor que en otros países de la región. Algunos datos derivados de estudios recientes de presentan en la tabla 1. La aparente tendencia creciente entre 1994 y 1999 probablemente es atribuible a que los grupos estudiados no son comparables, más que a un aumento real de la prevalencia de anemia.

**Tabla 1. Prevalencia de anemia en embarazadas y mujeres en edad fértil.**

<b>Año</b>	<b>Grupo estudiado</b>	<b>Lugar</b>	<b>Anemia %</b>	<b>Observaciones</b>
1994	342 adolescentes embarazadas primer trimestre.	Area Sur de Santiago	1,2	77 % con depósitos de hierro insuficientes.
1996	739 embarazadas adultas primer trimestre	6 Consultorios de Santiago	5,6	Nivel socioeconómico medio-bajo
1999	750 mujeres en edad fértil	3 Consultorios de Santiago	11,0	Nivel socioeconómico medio-bajo
1999	100 embarazadas en parto	Hospital Sótero del Río	20,0	Nivel socioeconómico medio-bajo

## Requerimientos de hierro en la mujer

Para las mujeres en edad fértil no embarazadas, los requerimientos promedio de hierro se han estimado en 1,4 mg/día, la mitad de los cuales es utilizado para reemplazar las pérdidas menstruales. Las pérdidas de sangre menstrual son muy constantes mes a mes en la misma mujer, pero presentan una variación muy marcada de una mujer a otra. Esto determina que en el 10% de las mujeres el requerimiento sobrepase los 2,3 mg diarios y en el 5% los 2,8 mg. En la adolescente, además se deben cubrir las necesidades del crecimiento corporal. El tipo de método anticonceptivo influye en las pérdidas menstruales: los dispositivos intrauterinos aumentan al doble las pérdidas normales, mientras que los hormonales las disminuyen.

Durante el primer trimestre del embarazo, los requerimientos son menores debido al cese de la menstruación. Alrededor de la semana 16 de gestación el volumen sanguíneo materno y la masa de glóbulos rojos se expanden aumentando notablemente los requerimientos. La expansión del volumen sanguíneo ocurre en todas las mujeres embarazadas sanas que tienen depósitos de hierro suficientes o que son suplementadas con hierro.

El total de hierro requerido en un embarazo es de aproximadamente 840 mg: 350 mg son transferidos al feto y la placenta, 250 mg se pierden como sangre durante el parto y 240 mg son pérdidas basales. Además, 450 mg son empleados en la expansión de la masa eritrocitaria circulante y contribuyen a la depleción de hierro de los depósitos durante la gestación. Sin embargo, la mayor parte de este hierro es retenido después del parto y devuelto a los depósitos. La mantención de un balance adecuado durante la gestación siempre depende de los depósitos al inicio del embarazo. Se ha calculado que la cantidad de hierro almacenada debiera ser de 300 mg como mínimo.

Los depósitos de hierro y la hemoglobina tienden a recuperarse espontáneamente los primeros meses post parto, fundamentalmente a partir del hierro liberado por la destrucción de la mayor la masa de glóbulos rojos generadas durante el embarazo. La falta de menstruaciones durante el post parto también colabora en la recuperación de los depósitos de hierro, ya que la secreción de hierro en la leche materna es baja (menos de 0,3 mg por día). Si las mujeres son suplementadas con hierro durante el embarazo, dos meses después del parto sus depósitos de hierro pueden resultar mayores que antes del embarazo. En las mujeres que parten su gestación con sus depósitos depletados, esta recuperación no existirá y la situación se torna más grave cuando la mujer inicia el embarazo anémica y no recibe suplementación. En este último caso es fundamental un aporte de hierro extra en el puerperio para estar en condiciones normales para enfrentar el siguiente embarazo.

En promedio, durante el segundo y tercer trimestres son necesarios cerca de 5,6 mg de hierro absorbido por día, o sea **4 veces más que en mujeres no embarazadas**. Aún considerando el marcado aumento en la absorción de hierro de la gestación, es **imposible para la madre cubrir sus altos requerimientos a partir de la dieta**. Se ha calculado que con una dieta equilibrada determina un déficit de 400 a 500 mg de hierro por la diferencia entre los requerimientos y las cantidades absorbidas durante el embarazo.

La anemia por deficiencia de hierro puede tener efectos nocivos sobre la madre y su hijo/a: la mortalidad materna es más frecuente en embarazadas severamente anémicas. Las madres anémicas toleran peor las pérdidas de sangre del parto y la anemia se ha asociado con bajo peso de nacimiento y prematuridad. Estudios en grandes grupos de gestantes han sugerido que la anemia diagnosticada al comienzo del embarazo se asocia con un aumento del riesgo de parto prematuro y bajo peso de nacimiento, mientras que esta asociación no se encuentra en la anemia diagnosticada en el tercer trimestre.

### **Tratamiento, prevención y control de la anemia.**

El control y la prevención de la deficiencia de hierro requiere del uso de estrategias múltiples, dependiendo de las características locales. En Chile, tomando en cuenta los antecedentes descritos, las estrategias recomendables serían:

**1. Tratamiento.** Obviamente si hay anemia durante el embarazo, puerperio o período preconcepcional, la mujer debe ser tratada. La dosis sugerida es **de 60 mg de Fe /día, durante 3 meses**. Idealmente, se deberían aprovechar las acciones de salud relacionadas con el ciclo reproductivo de la mujer para detectar a las mujeres anémicas: visita preconcepcional, en el primer control del embarazo, o durante el puerperio (control de niño sano).

**2. Prevención de la deficiencia de hierro.** Puede lograrse a través de diversas estrategias.

- **Modificaciones de la dieta:** educar a través de las Guías Alimentarias para la mujer, sobre prácticas para mejorar el consumo de alimentos ricos en hierro, incentivar el consumo de alimentos favorecedores de la absorción y evitar inhibidores. Educar sobre el consumo de alimentos fortificados con hierro (pan y otros).
- **Fortificación de alimentos dirigidos a la mujer en el período preconcepcional:** Alimentos fortificados, cuyo consumo estaría focalizado en adolescentes o mujeres que planifican embarazarse, que aporten los nutrientes necesarios para una gestación sana.
- **Suplementación con hierro medicinal:** si la mujer inicia la gestación sin depósitos de hierro suficientes, **la suplementación con hierro medicinal en dosis bajas, 30 mg/día, es fundamental para prevenir la anemia**. Sin embargo, esta estrategia en la vida real ha demostrado ser de una escasa efectividad entre otros factores por la falta de adherencia de las madres a la suplementación. En los últimos años se ha explorado el uso de regímenes intermitentes de suplementación con fines preventivos no terapéuticos (dosis diarias vs 1 o 2 veces a la semana). Un metaanálisis de los estudios disponibles, realizado por la OMS, ha demostrado que la suplementación intermitente (dosis semanal) es eficaz en la prevención de la deficiencia de hierro, excepto durante el embarazo. En nuestro país, tomando en cuenta que la anemia en la adolescente es casi inexistente, la suplementación intermitente “controlada” aparece como una intervención muy promisoriosa para generar depósitos de hierro suficientes en grupos de población como mujeres adolescentes. Otro momento que podría ser aprovechado para la

suplementación intermitente es durante la visita mensual para control del niño en el primer año de vida.

En resumen, en nuestro medio es factible prevenir la anemia y mantener los depósitos de hierro en la mujer en forma efectiva con las siguientes medidas:

1. **Aporte de hierro dietario** según las guías alimentarias (carne, leguminosas incluyendo promotores y evitando el consumo de alimentos inhibidores de la absorción).
2. **Alimentos fortificados** como pan y pastas, junto con el consumo de alimentos fortificados especiales para embarazadas.
3. Mayor aporte de hierro durante el embarazo mediante **suplementación intermitente**, aprovechando las oportunidades que ofrece el control de salud.

### **NUTRICIÓN DE CALCIO PRECONCEPCIONAL.**

Los requerimientos preconceptionales de calcio alcanzan a 800 mg diarios, cantidad que no es cubierta por la gran mayoría de las mujeres chilenas debido al bajo consumo de productos lácteos. La mujer debe llegar al embarazo cubriendo esos requerimientos ya que durante la gestación el esqueleto materno sacrifica su contenido de calcio para proteger las necesidades del hijo. Si estos depósitos ya vienen depletados hay un mayor riesgo de pérdida de masa ósea en el embarazo y lactancia y una eventual osteoporosis.

### **PREVENCIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS.**

Para el desarrollo embrionario normal se requiere de la interacción de una constitución genética (genotipo) normal con factores ambientales propicios. Para el embrión en desarrollo el ambiente es su madre y por lo tanto el desarrollo normal del nuevo individuo depende del estado de salud y nutricional de la madre y de la eventual exposición a agentes tóxicos ambientales. La susceptibilidad de un individuo a estos depende de su genotipo, de la dosis y del momento de la exposición ya que mientras más precoz sea y mayor la dosis, mayor es la severidad del daño.

El diagnóstico de embarazo se hace inicialmente por el atraso menstrual, momento en que el embrión tiene alrededor de 3 semanas de edad. Si bien las medidas preventivas que se tomen a partir de ese momento son muy importantes, los cuidados debieran empezar **antes de la concepción** de manera que esta ocurra en una madre sana y con su organismo preparado para el embarazo. Estos cuidados **“periconcepcionales”** incluyen evitar la exposición a agentes con conocido efecto teratogénico (productores de malformaciones congénitas) como pesticidas y metales pesados, evitar el uso de medicamentos y vitaminas sin prescripción médica (especialmente vitamina A, que se ha asociado a un aumento de las malformaciones craneofaciales), evitar el uso de drogas “sociales” como tabaco y alcohol (este último es el agente teratogénico identificado más frecuente en nuestra población) y

mantener un buen control de enfermedades crónicas como la diabetes, que si no es bien controlada desde antes de la concepción puede producir malformaciones congénitas.

Especial mención, por su frecuencia en las mujeres embarazadas chilenas, requiere la obesidad. Un adecuado control del peso desde antes de la concepción es fundamental para disminuir el riesgo de malformaciones congénitas. Múltiples estudios muestran que la obesidad y la diabetes son enfermedades que aumentan el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente craneofaciales y musculoesqueléticas y que ambas patologías actúan sinérgicamente en la patogénesis de estas afecciones.

### **ACIDO FOLICO Y DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL.**

En Chile, las malformaciones congénitas son la segunda causa de muerte en el niño menor de un año. Dentro de las malformaciones congénitas únicas, los defectos de cierre del tubo neural (DTN), caracterizados por alteraciones de la cubierta músculoesquelética que protege el sistema nervioso central, son la segunda malformación después de las cardiopatías congénitas. Los DTN tienen una incidencia en la población general de 1-3 por 1000 recién nacidos y tienen un riesgo de recurrencia de 3-5% en un segundo embarazo o si uno de los progenitores es portador de este tipo de defecto. El riesgo de recurrencia aumenta a 10% cuando existen dos hijos afectados. En Chile la frecuencia estimada por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) es de 1,7 por 1000 recién nacidos. Estudios que se están realizando en el INTA, muestran una frecuencia similar en un universo de 105.000 recién nacidos del área metropolitana.

Durante el desarrollo embrionario del SNC, la formación y cierre del tubo neural ocurre entre los días 15 y 28 después de la concepción, de manera que el tubo neural está completamente formado, en el momento en que recién la mujer está sospechando su embarazo. Lo anterior determina que cualquier medida preventiva que se quiera aplicar debe ser realizada **desde antes de la concepción**.

De los DTN, la anencefalia y la espina bífida son los más frecuentes. La anencefalia es una condición letal que se produce porque no se cierra el extremo proximal del tubo neural, por lo que el cerebro no se desarrolla, o sólo lo hace parcialmente. La espina bífida se produce cuando no se cierra el extremo distal del tubo neural resultando en un desarrollo anormal de la médula espinal y de la columna vertebral, quedando expuestas en grado variable las estructuras implicadas, dependiendo de la severidad del defecto. Cerca del 50% de los afectados fallece el primer mes de vida y los que sobreviven, lo hacen con grandes discapacidades físicas y/o mentales que requieren de una rehabilitación larga y costosa.

Desde hace treinta años se había observado que la ingestión de vitaminas durante el embarazo disminuía la incidencia de algunas malformaciones congénitas. Desde entonces, múltiples estudios han demostrado que el consumo de ácido fólico en cantidades adecuadas durante el periodo periconcepcional, desde dos meses antes del embarazo y los primeros dos meses de gestación, disminuye en más de 70% el riesgo de tener un hijo con un DTN. La evidencia del rol protector del ácido fólico ha obligado a las autoridades a planificar estrategias de intervención. En 1992 el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, a través del Center for Disease Control and Prevention (CDC) recomendó el uso

periconcepcional de ácido fólico en dosis de 0,4 mg al día a todas las mujeres con posibilidades de embarazo. Trasladar esta recomendación a la práctica ha significado un importante desafío de salud pública, debido a que la adherencia a estas indicaciones ha sido muy pobre.

Las estrategias aceptadas para aumentar el consumo de ácido fólico son las habituales para cualquier nutriente: 1) promover el consumo de alimentos ricos en ácido fólico; 2) promover el uso de suplementos polivitamínicos con ácido fólico; y 3) fortificación de alimentos de consumo masivo. La primera no es factible, puesto que para lograr el consumo de ácido fólico requerido para obtener el efecto protector deseado, se debe aumentar en varias veces el consumo promedio diario de alimentos ricos en ácido fólico. El uso de suplementación de ácido fólico en forma medicamentosa también ha mostrado inconvenientes en la prevención de ocurrencia, especialmente por el gran porcentaje de embarazos no planificados. Esto no ocurre en los casos de prevención de recurrencia en que la indicación es suplementación con 4 mg diarios de ácido fólico, logra en general una adherencia cercana al 100%.

Muchos expertos consideran que la prevención primaria sólo es posible a través de la fortificación de alimentos de consumo masivo, la que ofrece la ventaja de cubrir una gran población a bajo costo, sin requerir cambios en la conducta alimentaria de la población. En 1996, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA), determinó que todos los cereales deberían ser enriquecidos con ácido fólico, medida que se amplió en 1998 a la harina de panificación, siendo la primera vez que se utiliza la fortificación de alimentos como una forma de prevenir una malformación congénita.

Las características de la población chilena han permitido determinar que la mejor forma de aumentar el consumo de ácido fólico en las mujeres en edad fértil es la fortificación de alimentos de consumo masivo. Por el alto consumo de pan de la población chilena, se eligió la harina como el alimento a fortificar, la que es obligatoria a partir del 1º de enero del año 2000.

Los mecanismos biológicos a través de los cuales el uso periconcepcional de ácido fólico disminuye la incidencia de los DTN incluyen la síntesis de ADN y ARN, y los procesos de metilación (regulación génica). Existe en la actualidad mucho interés en dilucidar el papel que juegan las mutaciones de los genes que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo del ácido fólico. Estudios recientes han mostrado que polimorfismos de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa tendrían un rol etiológico en la génesis de los DTN.

Por ahora, y mientras no esté demostrada la efectividad de la fortificación de la harina en Chile, se recomienda **el consumo de 0,4 mg diarios de ácido fólico a toda mujer en riesgo de embarazo** y que no tenga antecedentes de hijos con DTN. La dosis se debe aumentar a 4 mg diarios en mujeres con antecedentes de DTN. La indicación es periconcepcional, lo que significa al menos **dos meses previos a la concepción y los tres primeros meses del embarazo.**

Varios estudios han mostrado que el uso periconcepcional de ácido fólico también disminuye la aparición de otras malformaciones congénitas: fisuras labiopalatinas, algunas malformaciones del tracto genitourinario, algunos defectos cardiacos, por lo cual en la actualidad también se recomienda la suplementación con dosis de 4 mg diarios de ácido fólico en aquellas mujeres que han tenido un hijo con estas patologías.

## **CONCLUSIONES**

En el contexto actual de la salud reproductiva de la mujer, el objetivo final es lograr que la mujer, durante todas las etapas de su vida (niñez-adolescencia-embarazo-nodrizamenopausia), asuma sin desmedro de su propio estado de salud, su trascendental rol durante el proceso reproductivo, disminuyendo así la carga de enfermedad y discapacidad para la mujer y la sociedad en su conjunto.

El pronóstico reproductivo de la mujer depende de múltiples factores, algunos de los cuales empiezan a ejercer su efecto durante la vida intrauterina de la futura madre. Por esto se considera que la mejor intervención nutricional que se puede ofrecer a la mujer parte de asegurar las condiciones que le permitan tener un buen desarrollo embrionario, un buen crecimiento fetal y lograr un peso de nacimiento normal. Es necesario:

- Asegurar la vigilancia del crecimiento y desarrollo durante la infancia y la adolescencia evitando sobrepeso, obesidad y carencia de micronutrientes;
- Realizar consejería nutricional preconcepcional que permita corregir antes del embarazo condiciones de malnutrición por déficit o por exceso, asegurar una adecuada ingesta de ácido fólico, fierro, calcio y otros micronutrientes importantes para el desarrollo embrionario y fetal; y
- Evitar desde antes de la concepción y durante todo el embarazo la exposición a agentes químicos y microbiológicos con conocido efecto adverso.

## **REFERENCIAS**

1. Kramer M.S. En: Biblioteca de Salud Reproductiva O.M.S., N°2, 1999.
2. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: A population study. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 677-693.
3. Medical Research Council Vitamin Study Research. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
4. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.

5. Wald N, Bower C. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *BMJ* . 1995; 310:1019-20.
6. Castillo C, Atalah E, Benavides X, Urteaga C. Patrones alimentarios en población adulta de la Región Metropolitana. *Rev Med Chil* 1997; 125:283-9.
7. Hall JG. Genetics of neural tube defects. *Met Ret Dev Dis Rev Res* 1998; 4 : 291-296
8. Hertrampf E, Olivares M, Letelier A, Castillo C. Situación de la nutrición de hierro en el embarazo adolescente al inicio de la gestación. *Rev Med Chile* 1994;122:1372-1377
9. Hallberg L, Hultén L. Iron requirements, iron balance and iron deficiency in menstruating and pregnant women. In: *Iron nutrition in health and disease*. Hallberg and Georg Asp, eds 1996. 165-183.
10. Gran SM, Ridella SA, Petzold AS, Falkner F. Maternal hematological levels and pregnancy outcomes. *Sem Perinatal* 1981; 5:155-162.
11. Liebermann E, Ryan KJ, Monsen RR, Schoenbaum SC. Association of maternal hematocrit with premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:107-114.
12. UNU/UNICEF/WHO/MI Technical Workshop, Preventing iron deficiency in women and children. Consensus on key Technical Issues, April 1999.