

## IMPORTANCIA DE LA ADMINISTRACION PRENATAL DE ACIDO FOLICO EN EL ESTADO HEMATOLOGICO DE LA MADRE Y EL RECIEN NACIDO

María Diez-Ewald\*, Gerardo Fernández, Nelson Velásquez y Rafael Molina\*\*

### RESUMEN

Para establecer el efecto del ácido fólico en el estado hematólogico de la madre y del recién nacido, se estudiaron dos grupos de embarazadas de clase económica media: uno recibió un suplemento de hierro durante la gestación y el otro recibió hierro y ácido fólico. En el momento del parto se tomaron muestras de sangre materna y del cordón y se dosificaron hemoglobina, hierro, transferrina, folato sérico y folato eritrocitario.

Se pudo establecer que las madres que recibieron solamente hierro, mostraron mayor frecuencia de déficit de hemoglobina y nutrientes que las que recibieron hierro y folato; lo mismo sucedió con los recién nacidos, quienes, aunque tuvieron valores hematólogicos más altos que la madre, estaban en desventaja con respecto a los otros recién nacidos cuyas madres recibieron folato antes del parto. Hubo correlación positiva y real entre hemoglobina, hierro y folato maternos y los correspondientes parámetros en el niño. No hallamos ninguna relación entre el peso del recién nacido o de la placenta y las concentraciones de hemoglobina y nutrientes.

### INTRODUCCION

La importancia del ácido fólico en el embarazo sigue siendo objeto de discusión entre hematólogos y obstetras. Mientras hay autores que sostienen que su déficit puede ser causa de problemas tales como abortos, malformaciones congénitas, desprendimiento prematuro de placenta, etc.

---

*Este trabajo fue subvencionado parcialmente por la Fundación José María Vargas.*

\* Instituto de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

\*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, Venezuela.

(11, 16), otros no le conceden la misma importancia; y existen trabajos, algunos con grandes casuísticas, donde no se encontró relación entre esta vitamina y los problemas mencionados (1, 7, 19, 20).

Por otra parte, en un estudio cooperativo de las anemias del embarazo en Latinoamérica (5), no se encontró correlación entre niveles de hemoglobina y concentraciones de folato sérico; lo cual fue corroborado posteriormente en embarazadas que no habían recibido tratamiento antianémico prenatal (8). En otro trabajo (17) se pudo establecer, en mujeres embarazadas del mismo grupo social, que el índice de megaloblastosis era mucho más alto en pacientes que sólo recibieron hierro durante la gestación, que en las que recibieron hierro y ácido fólico. Sin embargo, los valores promedio de hemoglobina de ambos grupos fueron similares y se observaron casos de megaloblastosis con concentraciones de hemoglobina normales.

Tradicionalmente se ha sostenido que cualquiera que sea el estado de los valores hematológicos maternos, el feto compete con ventaja en la demanda de nutrientes, ya que madres anémicas pueden tener niños con concentraciones normales de hemoglobina y hierro (20). Sin embargo, esto no significa que el feto tiene garantizado un transporte normal de nutrientes. Algunos autores han hallado correlación positiva de hierro y folato séricos entre la madre y el niño (14).

El propósito de este trabajo, es establecer las diferencias hematológicas que se encuentran en los recién nacidos de madres de buenas condiciones económicas, que han recibido o no, ácido fólico durante el período de gestación.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron setenta y dos mujeres de buenas condiciones socioeconómicas, que acudieron a la consulta prenatal desde el primer trimestre del embarazo. A partir de la primera consulta se dividieron en dos grupos de tratamiento: 28 recibieron 130 mg diarios de hierro elemental, como fumarato ferroso, por vía oral, entre las comidas, y repartidos en dos dosis diarias; y 44 recibieron el mismo tratamiento más 2,5 mg diarios de ácido fólico también por vía oral.

En el momento del parto, se extrajo sangre venosa de la madre y sangre del cordón y se realizaron los siguientes estudios en cada muestra: hemoglobina (6), concentración de hierro sérico y transferrina (4), concentración de folato sérico (10) y concentración de folato eritrocitario (12). Además, se registraron los pesos del niño y de la placenta.

Los valores mínimos normales de los parámetros en la madre, de acuerdo con los métodos utilizados y a la Organización Panamericana de la Salud (17), fueron los siguientes: hemoglobina = 11,0 g/100 cc; hierro sérico = 50 ug/100 cc; índice de saturación de transferrina = 15%; folato sérico = 3 ng/cc; folato eritrocitario = 160 ng/cc.

Como los valores normales para el recién nacido, varían de un autor a otro y aún no se han unificado los criterios, los límites que se han utilizado en este trabajo fueron calculados a partir de la relación madre-niño para cada parámetro, por lo que serán expuestos en los resultados.

## RESULTADOS

### Concentración de hemoglobina y nutrientes (Tabla 1).

Al final del embarazo, los valores promedio de hemoglobina y nutrientes de la madre, estuvieron dentro de los límites de lo normal, no hallándose diferencias significativas entre las pacientes que recibieron hierro y las que recibieron hierro y folato. La excepción la constituyeron los niveles de ácido fólico que fueron significativamente más altos en el segundo grupo, con un resultado de  $t = 5,22$  para el ácido fólico del suero y  $t = 4,15$  para el de los hematíes, resultando en ambos casos una probabilidad menor que 0,001.

En la sangre del cordón, todos los parámetros tuvieron concentraciones mayores que en la sangre materna. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos, con la excepción del folato sérico que fue significativamente más alto en los niños que habían recibido suplemento prenatal de ácido fólico,  $t = 9,40$ ,  $p < 0,0001$ .

La tabla 2 muestra la relación niño-madre que se halló para los diversos parámetros. La relación de los folatos sólo se refiere a los casos tratados únicamente con hierro. En los casos tratados con folato, las desviaciones standard de los promedios de ácido fólico fueron muy altas, por lo que no consideramos oportuno utilizar este grupo para establecer la relación niño-madre para el parámetro mencionado.

### Deficiencia de hemoglobina y nutrientes.

La mayor frecuencia de déficit de hemoglobina y nutrientes, se registró en las madres que no habían recibido ácido fólico, pero cuando se aplicó la prueba del  $X^2$ , las diferencias sólo fueron significativas para el ácido fólico del suero,  $p < 0,003$  y el ácido fólico de los hematíes,  $p < 0,02$  (Tabla 3).

TABLA 1  
CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA Y NUTRIENTES EN SANGRE MATERNA Y DEL CORDON.

TRATAMIENTO PRENATAL	HEMOGLOBINA g / 100 cc	HIERRO SERICO µg / 100 cc	SATURACION DE TRANSFERRINA %	FOLATO SERICO ng / cc	FOLATO ERITROCITARIO ng / cc
SANGRE MATERNA					
HIERRO (28)*	12,6 ± 1,4**	99 ± 48	17,7 ± 11	6,1 ± 5,6	243 ± 109
HIERRO Y ACIDO FOLICO (44)	12,8 ± 1,5	91 ± 37	18,5 ± 11	21,0 ± 14,1	555 ± 399
SANGRE DEL CORDON					
HIERRO (28)	15,5 ± 1,3	171 ± 60	49 ± 18	23,4 ± 9,9	589 ± 283
HIERRO Y ACIDO FOLICO (44)	15,7 ± 1,5	170 ± 53	50 ± 17	45,0 ± 29,0	717 ± 348

\* ( ) NUMERO DE CASOS

\*\* ± DESVIACION STANDARD

TABLA 2  
RELACION HEMATOLOGICA ENTRE EL NIÑO Y LA MADRE

PARAMETROS	RELACION NIÑO-MADRE
HEMOGLOBINA	1,22
HIERRO SERICO	1,79
SATURACION DE TRANSFERRINA	2,76
FOLATO SERICO	3,83
FOLATO ERITROCITARIO	2,42

Los límites bajos de la normalidad, para el recién nacido, se calcularon multiplicando la relación niño-madre para cada parámetro, por el valor mínimo normal de la madre, resultando así que para los efectos de nuestro estudio los límites de normalidad para el recién nacido fueron: Hemoglobina = 13,7 g/100 cc; hierro sérico = 90 ug/100 cc; saturación de transferrina = 40%; folato sérico = 12 ng/cc; folato eritrocitario = 380 ng/cc.

Partiendo de los valores señalados, observamos que al igual que en la madre, hubo mayor déficit de hemoglobina y nutrientes en los niños que no recibieron ácido fólico prenatal. Al aplicar la prueba del  $X^2$ , la diferencia resultó ser significativa sólo para hierro sérico,  $p < 0,02$ , y para folato eritrocitario,  $p < 0,01$  (Tabla 4).

#### **Correlaciones hematológicas entre la madre y el recién nacido.**

Las coincidencias en el comportamiento de la madre y el niño, nos llevaron a buscar las posibles correlaciones entre la hemoglobina y nutrientes de uno y otro. Hubo correlación positiva y real entre hemoglobina materna y hemoglobina del niño (Tabla 5), hierro sérico materno y hierro sérico y saturación de transferrina del niño (Tabla 6), folatos materno y folatos del niño (Tablas 7 y 8). No hallamos correlaciones entre hemoglobina materna y hierro sérico del niño, y hierro sérico materno y hemoglobina del niño.

TABLA 3

DEFICIT MATERNO DE HEMOGLOBINA Y NUTRIENTES. RELACION CON LA TERAPIA ANTIANEMICA

TRATAMIENTO ANTIANEMICO	HEMOGLOBINA <11,0g/100cc %	HIERRO SERICO <50 µg/100cc %	INDICE DE SATURACION DE TRANSFERRINA <15 % %	FOLATO SERICO <3 ng/cc %	FOLATO ERITROCITARIO <160 ng/cc %
HIERRO (28)	7	11	36	25	21
HIERRO Y ACIDO FOLICO (44)	5	5	41	2	7
SIGNIFICACION DE X <sup>2</sup>	N.S.	N.S.	N.S.	<0,01	<0,02

TABLA 4  
DEFICIT DE HEMOGLOBINA Y NUTRIENTES EN SANGRE DEL CORDON

TRATAMIENTO PRENATAL	HEMOGLOBINA < 13,7g/100 cc %	HIERRO SERICO < 90 µg % %	INDICE DE SATURACION DE TRANSFERRINA < 40 % %	FOLATO SERICO < 12 ng /cc %	FOLATO ERITROCITARIO < 380 ng /cc %
HIERRO (28)	13	11	35	11	32
HIERRO Y ACIDO FOLICO (44)	7	2	37	9	13
SIGNIFICACION DE X <sup>2</sup>	N.S.	p < 0,02	N.S.	N.S.	p < 0,01

TABLA 5  
CORRELACION ENTRE HEMOGLOBINA MATERNA Y HEMOGLOBINA Y HIERRO DEL CORDON

SANGRE MATERNA			SANGRE DEL CORDON		
HEMOGLOBINA g / 100 cc		NUMERO DE CASOS	HEMOGLOBINA g / 100 cc	HIERRO SERICO µg / 100 cc	
RANGO DE LAS CONCENTRACIONES	PROMEDIO ± D.S	NUMERO DE CASOS	PROMEDIO ± D.S	PROMEDIO ± D.S	
< 11,0	10,4 ± 0,6	4	15,5 ± 0,9	183 ± 105	
11,0 - 13,0	12,1 ± 0,5	44	15,2 ± 1,3	161 ± 47	
> 13,0	14,2 ± 1,4	24	16,1 ± 1,7	166 ± 62	
VALOR DE r =			0,23	0,03	
VALDR DE p =			0,04	N.S.	

En la madre misma no hubo correlación entre los valores de folato sérico y folato eritrocitario; en cambio, en el niño si fue real y significativa,  $r = 0,42$  y  $p < 0,01$ . También en el niño se halló alta correlación entre sus valores de hemoglobina y de hierro sérico,  $r = 0,98$ ,  $p < 0,001$ .

#### Relación entre la concentración de hemoglobina y nutrientes y el peso de la placenta y del recién nacido.

El promedio de peso de las placentas fue un poco más bajo en el grupo que había recibido hierro y folato que en el que recibió hierro solo,  $550 \pm 122$  y  $604 \pm 143$  grs; sin embargo, no hallamos ninguna correlación con niveles de hierro o folatos en la madre o el niño. Cuando las concentraciones de hemoglobina del cordón se agruparon dentro de diversos límites, se observó que a valores más bajos, correspondían pesos de placenta más altos. Sin embargo, el índice de correlación aunque dió negativo no tuvo significación (Tabla 9). Tampoco hubo diferencias valederas entre el peso de los recién nacidos de los dos grupos de tratamiento, pero al contrario de lo que sucedió con la placenta, los niños del grupo hierro-folato, tuvieron un peso ligeramente más alto que los del grupo hierro,  $3,453 \pm 0,424$  Kg y  $3,312 \pm 0,434$  Kg, respectivamente. Tampoco se hallaron correlaciones entre peso del niño y hemoglobina o nutrientes maternos o del cordón.

TABLA 6  
CORRELACION ENTRE HIERRO SERICO MATERNO Y HEMOGLOBINA Y HIERRO DEL CORDON

		SANGRE MATERNA				SANGRE DEL CORDON			
		HIERRO SERICO $\mu\text{g}/100\text{ cc}$	PROMEDIO $\pm$ D.S.	NUMERO DE CASOS	HEMOGLOBINA g /100 cc	HIERRO SERICO $\mu\text{g}/100\text{ cc}$	PROMEDIO $\pm$ D.S.	SATURACION DE TRANSFERRINA %	
<	50	$46 \pm 5$	5	$15,0 \pm 1,2$	$142 \pm 72$	$41 \pm 21$			
51 -	70	$59 \pm 5$	18	$16,1 \pm 1,6$	$149 \pm 40$	$44 \pm 12$			
71 -	120	$90 \pm 13$	34	$15,2 \pm 1,2$	$176 \pm 52$	$52 \pm 17$			
>	120	$160 \pm 33$	15	$15,8 \pm 1,5$	$170 \pm 72$	$55 \pm 19$			
VALOR DE r =				0,04	0,25	0,29			
VALOR DE p =				N.S.	0,02	0,01			

**TABLA 7**  
**CORRELACION ENTRE LOS FOLATOS SERICOS DE LA**  
**MADRE Y DEL CORDON**

FOLATO SERICO ng/cc			
SANGRE MATERNA		SANGRE DEL CORDON	
RANGO DE LAS CONCENTRACIONES	PROMEDIO ± D.S	NUMERO DE CASOS	PROMEDIO ± D.S
< 3,0	2,0 ± 0,7	8	17,3 ± 7,0
3,0- 5,0	3,9 ± 0,6	17	26,0 ± 14,0
5,1- 7,0	6,2 ± 0,7	17	24,0 ± 6,6
> 7,1	31,0 ± 29,0	30	49,0 ± 35,0
VALOR DE $r = 0,77$			
VALOR DE $p = 0,001$			

**TABLA 8**  
**CORRELACION ENTRE LOS FOLATOS ERITROCITARIOS DE LA**  
**MADRE Y DEL CORDON**

FOLATO ERITROCITARIO ng/cc			
SANGRE MATERNA		SANGRE DEL CORDON	
RANGO DE LAS CONCENTRACIONES	PROMEDIO ± D.S	NUMERO DE CASOS	PROMEDIO ± D.S
< 160	118 ± 35	9	448 ± 230
160-300	240 ± 43	16	588 ± 224
301-500	378 ± 66	16	579 ± 337
> 500	949 ± 317	32	816 ± 317
VALOR DE $r = 0,46$			
VALOR DE $p = 0,001$			

TABLA 9  
RELACION ENTRE HEMOGLOBINA MATERNA Y EL PESO  
DE LA PLACENTA

HEMOGLOBINA grs/100 cc		PESO PLACENTARIO grs.	
RANGO	PROMEDIO ±D.S.	NUMERO DE CASOS	PROMEDIO ±D.S.
< 11	10,4 ± 0,6	4	623 ± 149
11 - 13	12,1 ± 0,5	44	598 ± 141
> 13	14,2 ± 1,4	24	530 ± 89

$r = -0,06$

#### DISCUSION

Los resultados obtenidos demuestran, que al final del embarazo se produce déficit de ácido fólico tisular. Este fenómeno se observa incluso en una población de buenas condiciones económicas en un porcentaje alto de los pacientes que no recibieron esta vitamina durante el período gestacional.

Aunque el papel del ácido fólico en la evolución del embarazo sigue siendo dudoso, su importancia en la hematopoyesis es innegable, y a pesar de que los valores promedio de hemoglobina y hierro no difirieron significativamente entre los dos grupos de tratamiento, pudimos observar que la frecuencia de déficit fue mayor en las madres y niños del grupo que recibió hierro solo, siendo la diferencia bastante significativa para el hierro sérico de los recién nacidos. Como es de esperarse, también fue significativa la diferencia de déficit de folato eritrocitario entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, no sucedió lo mismo con el folato sérico, ya que éste es inestable, dado que su concentración depende de la última dieta; en cambio, el folato eritrocitario nos refleja el grado de repleción tisular.

Los resultados aquí obtenidos contrastan con los de un estudio anterior en embarazadas de clase pobre (17), donde se observó mayor déficit de hierro en las pacientes que recibieron ácido fólico. Esta diferencia podría explicarse porque en estas pacientes, con una mayor carencia nutricional,

la tasa de hematopoyesis era probablemente menor, como lo sugieren los trabajos de Vélez y col. (23), y al aumentarse con la administración de folato, la utilización de hierro también aumentó, disminuyendo consecuentemente en suero. En cambio, en la paciente de un estrato económico superior, la deficiencia de nutrientes durante el embarazo fue mucho menor, especialmente de hierro (trabajo en vías de publicación), por lo que la hematopoyesis no debía estar significativamente alterada y no sería muy aumentada al administrar folato. Por otro lado, habiendo suficiente hierro disponible, su mayor consumo no debería provocar deficiencia.

Al igual que otros autores (14), hallamos que las concentraciones de hemoglobina y nutrientes de la sangre del cordón, son por regla general, más altas que las de la madre, lo que indica una mayor avidéz por parte del feto, compensada por una disminución de la tasa de eritropoyesis en la madre (3). Esto no significa que las necesidades del feto estén garantizadas, ya que nuestros resultados, al demostrar la correlación positiva entre hemoglobina y hierro materno y hemoglobina y hierro fetal, apoyan los obtenidos por Strauss (21) y por Loría y col (14) en una población pobre y escogida al azar en el momento del parto, y se oponen a los de Sturgeon (22), quien estudió una población semejante a la nuestra y concluyó que los niveles de hierro del recién nacido eran independientes de los de la madre. Es más, nosotros pudimos establecer una correlación altamente significativa entre hierro materno y saturación de transferrina del niño, mientras que no pudimos probar lo contrario: correlación entre saturación de transferrina materna y hierro sérico del niño. Esto se explicaría porque el nivel de transferrina materna no refleja sólo el estado nutricional de la madre, sino que como ha sido demostrado por Horne y col (13), las concentraciones de ésta y otras proteínas suben en el embarazo por efecto estrogénico. Loría y col (15), en cambio, encontraron que cuando se administraba 1,2 g de hierro-dextran a mujeres entre 22 y 26 semanas de gestación, la concentración de transferrina sufría una disminución significativa en el momento del parto con respecto a antes del tratamiento; con la correspondiente alza de la saturación de transferrina a pesar de que las concentraciones de hierro no variaron. Concluyen en que probablemente en la embarazada se continúa el mecanismo homeostático de la no embarazada, ésto es, alza de la transferrina en la deficiencia de hierro para aumentar la absorción, y caída en la sobrecarga para frenarla. Nosotros no hallamos lo mismo ni en este trabajo, ni en anteriores (8, 17), a pesar de que administramos hierro oral en dosis altas durante toda la gestación. Quizás ésto se deba a que en el hierro administrado por vía oral, el mecanismo homeostático es cumplido en gran parte por la barrera intestinal, en cambio esta barrera no funcionaría para el hierro que llega por vía parenteral, y el organismo echaría mano de otros mecanismos, entre los que se encontraría la disminución de la transferrina.

Al igual que otros autores (14), pudimos establecer una correlación altamente significativa entre folatos materno y del recién nacido. Esto es de suma importancia, porque demuestra que el ácido fólico no sólo impide la aparición de megaloblastosis en la madre, sino también en el niño, ya que si éste nace con los niveles mínimos normales, pronto se hará deficiente debido a que la dieta de los primeros meses es exclusivamente láctea, con muy poco aporte de ácido fólico, mientras que los requerimientos del niño siguen elevados a causa de su rápido crecimiento.

Nosotros no hallamos correlación entre niveles de folato y peso del niño al nacer. Esto contradice los resultados de Loría y col (14) quienes hallaron correlación muy significativa entre el peso del niño y folato eritrocitario. Esta diferencia pudiera ser debida a que los autores mencionados estudiaron pacientes de clase económica inferior a los estudiados por nosotros, quienes ingerían una dieta hipocalórica e hipoproteica, y probablemente sus niveles de folatos reflejaban el estado nutricional general, resultando que las pacientes mejor nutridas y por ende con mayores niveles de folato, tuvieron hijos con mayor peso. Nuestras embarazadas por el contrario, en su mayoría estuvieron bien alimentadas, y suponemos que al estar satisfechas las necesidades de crecimiento fetales, la correlación desaparece. Giles y col (9) tampoco observaron diferencias de peso entre los niños cuyas madres habían recibido ácido fólico o un placebo.

Beischer y col (2) encontraron que en casos de anemia severa, por debajo de 5 gr de hemoglobina se producía lo que llamaron gigantismo placentario, como una manera de compensar el menor aporte de oxígeno al feto. Esto nos hizo pensar que pudiese haber una correlación negativa entre niveles de hemoglobina fetal o materna y el peso de la placenta; sin embargo, a pesar de que cuando agrupamos los datos daba la impresión de que las madres con hemoglobina más baja tenían placentas más grandes, la correlación fue muy pequeña. Tampoco hubo relación con hemoglobina fetal y los otros parámetros estudiados en la madre y el recién nacido.

Los resultados permiten concluir que aunque no esté claramente demostrada una interrelación entre déficit de folato y patología obstétrica, las condiciones hematológicas del recién nacido cuya madre recibió un suplemento de ácido fólico durante la gestación, son definitivamente superiores a las de los niños cuyas madres eran tratadas sólo con hierro, a pesar de haberse estudiado una muestra de pacientes de buenas condiciones socioeconómicas y bien nutridas.

## **Effect of prenatal administration of folic acid on the hematological status of mother and newborn.**

Diez-Ewald M (Instituto de Investigación Clínica, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela), Fernández G, Velázquez N y Molina R. *Invest Clín* 14(2): 58-73, 1973.- The effect of folic acid on the hematological status of mother and newborn was studied in two groups of middle class pregnant women. One group received oral iron supplementation throughout pregnancy, and the other, iron and folic acid. At the time of delivery, blood samples were taken from the mother and the umbilical cord, and determinations of hemoglobin, serum iron, transferrin, and serum and red cell folate were made.

It was found that both mothers and offspring, from the group that received only iron before delivery, had higher frequencies of anemia and nutrient deficiency than those who had received iron and folic acid. There was a significant positive correlation between maternal hemoglobin, iron and folates, and the concentrations of these parameters in the newborn. No relationship was encountered between fetal or placental weight and hemoglobin and nutrient concentrations.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1- ALPERIN JB, HAGGARD ME, MCGANITY WJ: Folic acid and abruptio placentae. *Am J Clin Nut* 22: 1354-1361, 1969.
- 2- BEISCHER MB, HOLSMAN M, KITCHEN WH: Relation of various forms of anemia to placental weight. *Am J Obst Gynec* 101: 801-809, 1968.
- 3- BOTHWELL TH, PRIBILLA WF, MEBUST W, FINCH CA: Iron metabolism in the pregnant rabbit. Iron transport across the placenta. *Am J Phys* 193: 615-622, 1958.
- 4- CARAWAY WT: Macro and micro methods for the determination of serum iron and iron binding capacity. *Clin Chem* 9: 188-199, 1963.
- 5- COOK JD, ALVARADO J, GUTINISKY A, JAMRA M, LABARDINI J, LAYRISSE M, LINARES J, LORIA A, MASPES V, RESTREPO A, REYNAFARJE C, SANCHEZ MEDAL L, VELEZ H, VITERI F: Nutritional deficiency and anemia in Latin America: a collaborative study. *Blood* 38: 591-603, 1971.
- 6- CROSBY WH, MUNN JL, FURTH FW: Standardizing a method for clinical hemoglobinometry. *U S Armed Forces Med J* 5: 693-703, 1954.

- 7- DANIEL WA, MOUNGER JR, PERKINS JC: Obstetric and fetal complications in folate deficient adolescent girls. *Am J Obstet Gynec* 111: 233-238, 1971.
- 8- DIEZ-EWALD M, MOLINA RA: Iron and folic acid deficiency during pregnancy in Western Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 21: 587-591, 1972.
- 9- GILES PFH, HARCOURT AG, WHITSIDE MG: The effect of prescribing folic acid during pregnancy on birth-weight and duration of pregnancy. A double blind trial. *Med J Aust* 2: 17-21, 1971.
- 10- HERBERT V: Aseptic addition method for *Lactobacillus casei* assay of folate activity in human serum. *J Clin Path* 19: 12-16, 1966.
- 11- HIBBARD ED, SMITHELS RW: Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 3: 1254, 1965.
- 12- HOFFBRAND AV, NEWCOMBE BFA, MOLLIN DL: Method of assay of red cell folate activity in human serum. *J Clin Path* 19: 12-16, 1966.
- 13- HORNE CHW, WEIR RJ, HOWIE PW, GOUDIE RB: Effect of combined oestrogen-progestogen oral contraceptives on serum levels of  $\alpha_2$ -macroglobulin, transferrin, albumin and IgG. *Lancet* 1: 49-50, 1970.
- 14- LORIA A, SANCHEZ-MEDAL L, LABARDINI J, SOBERON J, KARCHMER S: Comparación entre el estado nutricional de la madre y del recién nacido. *Gac Med Mex* 99: 229-239, 1969.
- 15- LORIA A, COURDOURIER E, ARROYO P, PIEDRAS J, SANCHEZ-MEDAL L: Anemia nutricional. IV. Hierro dextran en dosis intravenosa única en la profilaxis de la anemia hipoferrémica del embarazo. *Rev Invest Clín* 24: 113-122, 1972.
- 16- MARTIN RH, HARPER TA, KELSO W: Serum folic acid in recurrent abortions. *Lancet* 2: 670-672, 1965.
- 17- MOLINA RA, DIEZ-EWALD M: Efectos de la terapéutica con hierro y hierro-folato en la anemia nutricional de la embarazada. Comunicación preliminar. *Invest Clín* 13: 44-57, 1972.
- 18- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Advisory Committee of Medical Research. Eight Meeting, Washington D.C., 9 to 13 June 1969. Item 11.4 of the agenda.