

Utilidad de la ferritina sérica para evaluar depósitos de hierro maternos en el post parto inmediato

► Silvia Haydée Langini^{1*}, Silvana Fleischman^{2*}, Laura Beatriz López^{3**}, Laura Moratal Ibáñez^{4***}, Marta Mabel Lardo^{5****}, Carlos Rafael Ortega Soler^{6**}, María Luz Pita Martín de Portela^{7*}

1. Dra. en Bioquímica.
2. Bioquímica y Farmacéutica.
3. Licenciada en Nutrición.
4. Bioquímica y Médica.
5. Bioquímica.
6. Dr. en Medicina.
7. Dra. en Farmacia y Bioquímica.

Dirección de los lugares de realización del trabajo:

- * Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
Junín 956, 2do piso, 1113 Ciudad de Buenos Aires.
- ** Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos Diego Paroissien, La Matanza, Provincia de Buenos Aires.
- *** Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina, UBA.
- **** Sección Hematología. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Trabajo financiado por Subsidio B-009, UBA.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

Resumen

La ferritina sérica (FS), indicadora de depósitos de hierro (Fe), es cuestionable en el puerperio, mientras que el receptor soluble de transferrina (RsT) parecería más confiable. Por ello, se estudió la FS en las 24 h post parto en 88 mujeres atendidas en el Hospital Diego Paroissien. Se determinó: Hematocrito (Hto), Hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos rojos (GR) y blancos (GB); en suero: RsT, FS y Proteína C-Reactiva. Se analizó sensibilidad y especificidad de FS mediante el modelo del operador-receptor (ROC), considerando al RsT como "estándar de oro". Los valores (media \pm DE y rangos) fueron: Hto (%) 35 ± 5 (22 - 47); Hb (g/L) 112 ± 17 (61 - 150); GR $\times 10^3/\text{mm}^3$ 3.843 ± 530 (2.500 - 5.300); GB/ mm^3 9.644 ± 2.599 (5.300 - 21.000); RsT (mg/L) $4,93 \pm 2,93$ (0,54 - 14,77); FS ($\mu\text{g/L}$) 33 ± 39 (0 - 210); PCR (+) en 92,4% de los casos. FS evidenció un área bajo la curva de 0,795 con elevada sensibilidad (83%) y especificidad de 63% para un punto de corte de 25 $\mu\text{g/L}$. Además, FS correlacionó con RsT ($r = -0,436$) y con el cociente RsT/FS ($r = -0,919$). Estos resultados sugieren que FS sería de utilidad en el post parto inmediato, siendo aconsejable utilizar el punto de corte de 25 $\mu\text{g/L}$.

Palabras clave: depósitos de hierro * post parto inmediato * ferritina sérica * receptor soluble de transferrina.

Summary

USEFULNESS OF SERUM FERRITIN TO ASSESS MATERNAL IRON STORES IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD

Serum ferritin (SF) may not be a reliable indicator of iron (Fe) stores during the puerperium. Therefore, it was compared to the soluble transferrin receptor (sTfR) in 24 h post partum women ($n = 88$), assisted at Diego Paroissien Hospital (Buenos Aires, Argentina). Hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), red blood cells (RBC) and white blood cells (WBC) were determined in fasting blood samples using an electronic counter (Mega); SF by ELISA (IMx Ferritina, Abbott); sTfR by ELISA (Orion Diagnostica) and C-Reactive

Protein (PCR-Latex, Wiener lab). Statistical analysis (Receiver Operating Characteristics, ROC) were performed using the sTfR as "gold standard". Results: (mean \pm SD) (range): Hct (%) 35 ± 5 (22 - 47); Hb (g/L) 112 ± 17 (61 - 150); RBC $\times 10^3$ /mm³ 3843 ± 530 (2500-5300); WBC/mm³ 9644 ± 2599 (5300 -21000); sTfR (mg/L) 4.93 ± 2.93 (0.54 - 14.77); SF(μ g/L) 33 ± 39 (0 - 210); PCR (+) in 92.4%. Sensitivity and specificity of SF were, respectively: 83% and 63% for a cut-off point of 25 μ g /L (area under ROC plot 0.795, 95% reference interval: 0.694 - 0.897). SF correlated inversely with sTfR ($r = -0.436$) and with the sTfR/SF ratio ($r = -0.919$). These results suggest that SF may be a useful indicator of maternal Fe stores during the early perinatal period, although its cost may limit routine laboratory use.

Key words: *maternal iron stores* early puerperium * serum ferritin* soluble transferrin receptor.*

Introducción

La anemia durante el embarazo es uno de los problemas prioritarios a nivel de Salud Pública por su amplia prevalencia en el mundo. La deficiencia de Fe suele ser una de las causas más frecuentes debido a las elevadas necesidades de la mujer en edad fértil y al incremento de las mismas durante la gestación. Además, la pérdida de sangre durante el parto aumenta el riesgo de agravar o desencadenar anemia ferropénica en el puerperio (1) (2).

El diagnóstico de anemia, en la rutina clínica, se realiza mediante la determinación de hemoglobina, atribuyendo sus causas, en general, a la deficiencia de Fe, aunque existen otros factores nutricionales que pueden provocarla.

La amplia difusión de los contadores hematológicos permite determinar rápida y simultáneamente, aun a nivel hospitalario, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y volumen corpuscular medio. Sin embargo, para corroborar el diagnóstico de la deficiencia de Fe, se dispone de otros indicadores como porcentaje de saturación de transferrina, protoporfirina eritrocitaria y ferritina sérica. Cada uno de ellos varía ampliamente en cuanto a su precocidad y también pueden ser afectados por diversos factores que dificultan su interpretación (3).

Por un lado, durante la gestación las variaciones en el volumen plasmático afectan, fundamentalmente, a la concentración de hemoglobina. Por otra parte, los valores de ferritina sérica disminuyen sustancialmente durante el segundo y tercer trimestre debido al aumento de los requerimientos de Fe, pero pueden también aumentar a consecuencia de los procesos infecciosos o inflamatorios, comunes sobre todo durante el período perinatal, proporcionando una falsa interpretación del Fe de depósitos. La disparidad de criterios en los puntos de corte constituye otro motivo para que la FS sea cuestionable en ese período, para realizar un diagnóstico preciso (3) (4).

En la década del 90, la cuantificación del receptor

soluble de transferrina ha permitido contar con otro indicador sensible y de gran utilidad, que ha demostrado ser útil durante el embarazo (5) (6).

Su medición resultaría sumamente ventajosa, ya que las infecciones o inflamaciones no afectarían su concentración. Aunque su elevado costo limita su aplicación en la rutina del laboratorio de análisis clínicos se lo ha propuesto como un indicador específico y sensible, particularmente en la gestación, en relación a los indicadores tradicionales y parece ser el indicador de elección (7).

Dada la importancia de disponer de un diagnóstico que permita, en el puerperio inmediato, implementar las medidas pertinentes para el cuidado materno (1) (2); el objetivo del presente trabajo fue estudiar la utilidad de la información que brinda la ferritina sérica en este período, contrastándola para ello con el receptor soluble de transferrina como "estándar de oro" y sugerir un punto de corte de elevada sensibilidad y especificidad.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 88 mujeres púerperas, atendidas en el Hospital Diego Paroissien (La Matanza, Prov. de Buenos Aires). El trabajo fue aprobado por las autoridades del Hospital y las mujeres fueron informadas del estudio, manifestando su consentimiento escrito para participar en el mismo, de acuerdo a las Normas Éticas Internacionales en vigencia y a las del Comité de Investigación y Docencia del Hospital.

Las características de la población estudiada fueron (promedio \pm desvío estándar): edad (años): 24 ± 6 ; altura (cm): 157 ± 7 ; peso (Kg): inicial $56,0 \pm 11,0$; al parto: $67,5 \pm 10,4$; edad gestacional (semanas): 39 ± 2 ; gestas previas: 3 ± 3 , con un rango entre 1 y 14. El 84% de las mujeres fueron atendidas por partos normales y 16% por cesárea.

Se obtuvo una muestra de sangre entera dentro de las 24 h post parto determinando hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos rojos (GR),

volumen corpuscular medio (VCM) y glóbulos blancos (GB), mediante un analizador hematológico Mega. Las mediciones para este equipo presentaron un coeficiente de variación de 1% y una exactitud de 3%.

En suero se midió: ferritina (FS) (enzimoinmunoensayo, IMx Ferritina, Abbott); receptor soluble de transferrina (RsT), (enzimoinmunoensayo, Elisa, Orion Diagnóstica) y proteína C Reactiva (PCR) (PCR-Látex, Wiener lab). Para estas determinaciones se utilizaron sueros controles proporcionados por el proveedor del equipo.

La interpretación de los resultados se realizó considerando como indicativos de anemia por deficiencia de Fe, para los indicadores estudiados: Hb < 100 g/L (de acuerdo con el criterio de la OMS para definir anemia en el puerperio) (8); VCM < 80 fL (3); Ferritina sérica < 10 µg/L (4); RsT > 4,5 mg/L (6).

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se expresaron como promedio \pm desvío estándar y mínimo-máximo. Se utilizó el *test* estadístico de ANOVA para comparar medias, considerándose diferencia estadísticamente significativa un $p < 0,05$.

El análisis de sensibilidad, especificidad y punto de corte de la FS se estableció mediante el modelo de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) (9). El *software* utilizado fue Med Calc, versión 5.00.019. Para construir la curva ROC se consideró como "estándar de oro" el receptor soluble de transferrina.

Para la interpretación de la sensibilidad, especificidad y puntos de corte de los marcadores bioquímicos mediante el empleo del modelo ROC se deben tener en cuenta las siguientes definiciones:

Sensibilidad (S): probabilidad de que un individuo realmente enfermo sea detectado como tal por la

prueba [N° de individuos enfermos clasificados como positivos/ N° total de enfermos] x 100.

Especificidad (E): probabilidad de que un individuo sano sea detectado como tal por la prueba [N° de individuos sanos clasificados como negativos/ N° total de sanos] x 100.

Valor límite crítico (punto de corte): valor por encima o por debajo del cual (según el tipo de medición realizada) se considera que un individuo está enfermo.

Resultados

En la Tabla I figuran los valores promedio, desvío estándar y rangos de los indicadores bioquímicos estudiados.

En el grupo estudiado la concentración de Hb fue inferior a 100 g/L en 24% de las mujeres; el VCM fue inferior a 80 fL en 3,5%; la FS fue inferior a 10 µg/L en 27%, en tanto que el RsT fue superior al valor de 4,5 mg/L (24,9 nmol/L) en 44% de los casos.

Además, la Hb osciló entre 100 y 120 g/L en 42% de los casos y fue superior a 120 g/L en 34% de mujeres. La FS mostró un rango muy amplio de valores (0-210 µg/L) oscilando entre 10 y 50 µg/L en 55% de mujeres y fue superior a 50 µg/L en el 18% de los casos.

No se encontraron diferencias significativas entre las mujeres con parto normal o por cesárea, en los valores de Hto (%): 35 ± 5 vs 33 ± 5 , Hb (g/L): 112 ± 18 vs 107 ± 15 , GR x $1.000/\text{mm}^3$: 3.917 ± 493 vs 3.737 ± 558 , RsT(mg/L): $5,3 \pm 3,1$ vs $5,0 \pm 3,2$ y ferritina sérica (µg/L): 29 ± 41 vs 46 ± 29 .

Ninguno de los indicadores estudiados mostró correlación estadísticamente significativa con la paridad de las mujeres (Tabla II).

El análisis del modelo ROC para FS contrastado con el RsT evidenció una sensibilidad de 57% y una especificidad de 77% para el punto de corte de la FS habitual-

Tabla I. Valores promedio, desvío estándar y rangos (entre paréntesis) de los indicadores bioquímicos en las mujeres estudiadas.

| Indicadores bioquímicos | Promedio \pm DE (Rangos) |
|---|------------------------------------|
| Hematocrito (%) | 35 ± 5 (22 - 47) |
| Hemoglobina (g/L) | 112 ± 17 (61 - 150) |
| Glóbulos rojos x $10^3 / \text{mm}^3$ | 3.843 ± 530 (2.500 - 5.300) |
| VCM (fL) | 91 ± 5 (73 - 99) |
| Glóbulos blancos / mm^3 | 9.644 ± 2.599 (5.300 - 21.000) |
| Receptor soluble de transferrina (mg/L) | $4,93 \pm 2,93$ (0,54 - 14,77) |
| (nmol/L) | $27,4 \pm 16,3$ (3 - 82) |
| Ferritina sérica (µg/L) | 33 ± 39 (0 - 210) |
| PCR (+) % | 92,4 |

Tabla II. Coeficientes de correlación y significación estadística entre los indicadores estudiados y la paridad en las mujeres estudiadas.

| GR x 1.000/mm ³ | Hto (%) | VCM (fL) | Hb (g/L) | FS (µg/L) | RsT (mg/L) |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| r = 0,041 | r = 0,062 | r = 0,240 | r = 0,073 | r = 0,077 | r = 0,068 |
| p = 0,766 | p = 0,651 | p = 0,077 | p = 0,598 | p = 0,576 | p = 0,621 |

mente utilizado de 10 µg/L. Sin embargo, se obtuvo una sensibilidad de 83% y una especificidad de 63% para una concentración de FS de 25 µg/L. El área bajo la curva ROC fue 0,795 con un IC 95% entre 0,694 - 0,897, indicando que los resultados no se deben al azar, dado que el intervalo no incluyó el valor de 0,5 (Fig. 1).

Discusión

El diagnóstico de la anemia a nivel hospitalario se basa habitualmente en las determinaciones de Hto y Hb, atribuyéndose generalmente a deficiencia de Fe. No obstante, estas determinaciones por sí solas no resultan indicadores confiables, ya que existen otras causas responsables de sus valores anormales y pueden interpretarse erróneamente. En el embarazo y el puerperio existen profundos cambios fisiológicos en el organismo materno, que producen alteraciones en el volumen plasmático, a lo cual se debe agregar la pérdida

variable de sangre que tiene lugar durante el parto, que aumenta el riesgo de agravar o desencadenar anemia ferropénica (2).

El puerperio es definido estrictamente como "el período de confinamiento durante el nacimiento e inmediatamente después de él". Sin embargo, por el uso popular, la acepción incluye las 6 semanas posteriores al parto, durante las que ocurre la involución normal de la gestación (10). Durante este período, el volumen sanguíneo retorna a niveles normales entre la 1^{ra} y la 3^{ra} semana (11).

En el presente trabajo la extracción de sangre materna se efectuó en el post parto inmediato, dentro de las 24 h posteriores al parto, dado que es común que la internación no exceda las 48 h, si la mujer no presenta complicaciones que justifiquen una permanencia más prolongada en el hospital. En ese período es probable que persistan alteraciones en el volumen plasmático que complican aún más la interpretación de los valores de Hb.

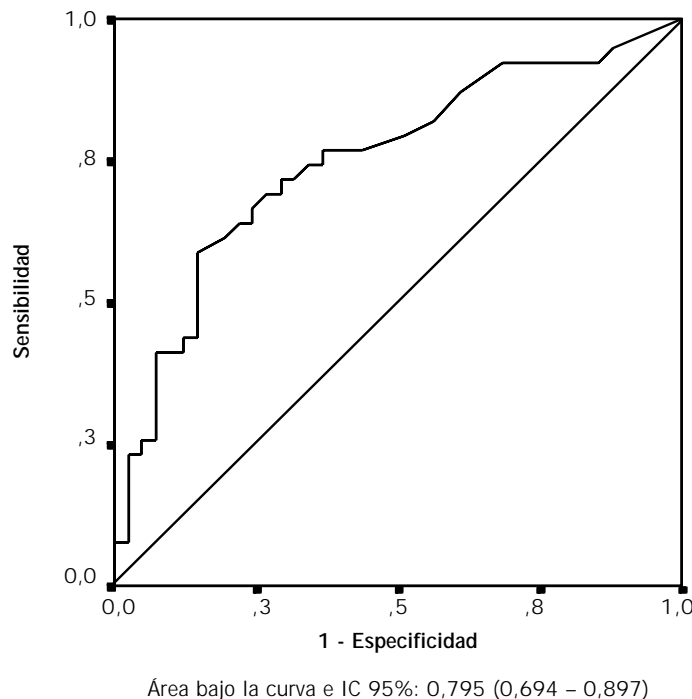


Figura 1. Curva ROC para la ferritina sérica en el puerperio, contrastada con el receptor soluble de transferrina.

En el grupo estudiado la Hb fue inferior a 100 g/L en 24% de las mujeres, pero presentó valores superiores a 120 g/L en 34% de ellas. Si bien, en general, no se presta atención a los valores elevados de Hb, se debe tener en cuenta que constituyen un factor de riesgo por estar asociados a hipertensión inducida por el embarazo (HIE), patología de prevalencia elevada en la población concurrente al hospital donde se llevó a cabo este trabajo (12) (13).

Para efectuar un diagnóstico más preciso de anemia se cuenta con otros indicadores bioquímicos (14). Entre ellos, los más divulgados son Fe sérico, porcentaje de saturación de transferrina, protoporfirina eritrocitaria y ferritina sérica (3). Desde la década del '90 se dispone también de la medición del receptor soluble de transferrina.

A principios de la década del '70, se demostró que pequeñas cantidades de ferritina podían ser detectadas en el suero humano normal mediante técnicas de inmunoensayo y que existía una correlación estrecha entre la concentración de ferritina sérica y el contenido de Fe en los tejidos (15). Desde entonces, la determinación de la concentración de ferritina en suero constituye un método no invasivo que permite estudiar la magnitud de los depósitos de Fe. Durante el desarrollo de la deficiencia de Fe, la disminución de la FS es anterior a las modificaciones características de los otros indicadores bioquímicos como hematocrito, hemoglobina, porcentaje de saturación de transferrina y protoporfirina eritrocitaria, por lo que es considerado el parámetro más sensible para el estudio del estado nutricional con respecto al Fe en un individuo o población (16) (17).

Los valores de FS inferiores a 10 µg/L en niños, o a 12 µg/L en adultos indican, de acuerdo con el criterio surgido de las encuestas nutricionales realizadas en la población norteamericana (National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 - 1980, NHANES II), el agotamiento de los depósitos de Fe y son característicos de esta deficiencia (18). Sin embargo, los valores normales o elevados de FS pueden no reflejar necesariamente un adecuado estado nutricional con respecto al Fe ya que en los procesos infecciosos o inflamatorios y en ciertas enfermedades neoplásicas se observa el aumento de la concentración de FS (3).

En el presente trabajo, la ferritina sérica, mostró un rango muy amplio (0 - 210 µg/L), siendo mayor a 10 µg/L en el 73% de las mujeres y superior a 50 µg/L en 18% de ellas. Estas cifras de ferritina sérica > 10 µg/L, halladas en el 73% de las mujeres estudiadas, podrían ser consideradas de relativo valor diagnóstico, dado que su aumento puede ser atribuido al bloqueo del Fe de depósito (3) y/o consecuencia de procesos infecciosos o inflamatorios, comunes durante el período perinatal (2), si bien superaron 50 µg/L sólo en 18% de los casos.

La proteína C reactiva (PCR) es considerada un reactante de fase aguda, aumentando en las infecciones bacterianas agudas. Durante el embarazo, la PCR se eleva hacia el final del primer trimestre en el 15 al 20% de las gestantes y es demostrable en el 40% de ellas en el segundo y tercer trimestre. La positividad se incrementa al iniciar el trabajo de parto, alcanzando niveles muy altos en un 80% de las mujeres y luego decrece rápidamente hacia valores basales entre el segundo y tercer día post parto (19) (20). En este caso, la PCR fue positiva en 92,4% del total de mujeres y en 90,5% de las que presentaron FS > 10 µg/L. Estos porcentajes elevados de positividad de la PCR podrían indicar que los niveles altos de ferritina no son confiables, puesto que la elevación de la PCR es bastante inespecífica (19).

En el grupo estudiado la concentración de leucocitos osciló entre un valor mínimo de 5.300 y un máximo de 21.000/mm³. Se ha comprobado que durante el parto y después de él, el recuento de glóbulos blancos puede alcanzar valores de 30.000/mm³, con aumento predominante de los granulocitos (10). Por ello, se puede considerar que en el grupo estudiado, pese a la positividad de la PCR, los GB estuvieron dentro de rangos normales.

Skikne y col. demostraron que el RsT era el indicador más sensible para evaluar la deficiencia funcional de Fe en voluntarios adultos sometidos a flebotomías periódicas y que los valores bajos son compatibles con depósitos adecuados de Fe, en tanto que los elevados reflejan bajos depósitos o incremento de la eritropoyesis (5). Se ha demostrado que su especificidad es de 100% para identificar la deficiencia de Fe en el curso del embarazo (7). Por otra parte, su medición resultaría particularmente ventajosa, ya que no estaría afectado por los cambios del volumen plasmático ni por las infecciones o inflamaciones, aunque su elevado costo limita su aplicación en la rutina del laboratorio de análisis clínicos.

Choi *et al.* estudiaron los cambios en la concentración del RsT durante la gestación y hasta 16 semanas post parto utilizando el mismo método que en este trabajo, encontrando un intervalo de referencia de 2,4 - 4,5 mg/L (13,6 - 24,94 nM/L) para mujeres entre las semanas 1 - 4 post parto (6).

Por otra parte, en la Figura 2 se ha representado la FS en función del RsT, pudiendo observarse que existió una correlación inversa ($r = -0,436$).

Al aplicar el modelo del operador receptor, cuando la ferritina sérica se contrastó con el RsT, se obtuvo una sensibilidad de 57% y una especificidad de 77% para el punto de corte habitual de ferritina sérica de 10 µg/L. Sin embargo, para un punto de corte de ferritina sérica de 25 µg/L la sensibilidad aumentó a 83% (Fig. 1).

El cociente entre la concentración del receptor soluble de transferrina y la ferritina sérica (RsT/FS) ha sido

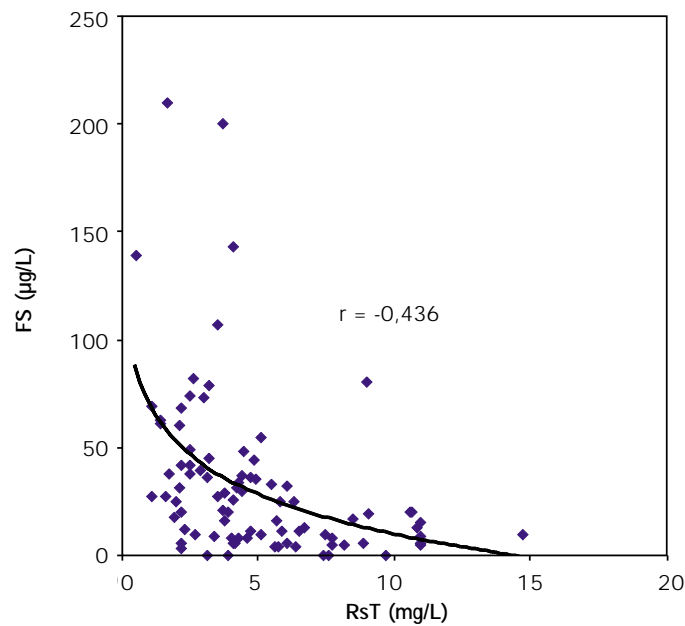


Figura 2. Relación entre ferritina sérica y receptor soluble de transferrina en mujeres en el post parto inmediato.

estudiado en adultos sometidos a flebotomías, demostrando que correlaciona inversamente con los depósitos de Fe (5), proponiéndolo como un índice sensible del estado nutricional con respecto al Fe (4) (14). En el presente trabajo el cociente RsT/FS correlacionó también inversamente con la FS (Fig. 3) ($r = -0,919$). Por lo tanto, estos resultados (Fig. 2) (Fig. 3) sugerirían que, en las mujeres estudiadas, la ferritina sérica sería indicador de depósitos de Fe, pese a la positividad de la PCR.

En consecuencia, puede concluirse que, en el post parto inmediato, la FS sería un indicador de utilidad para evaluar los depósitos de Fe maternos utilizando

un punto de corte de 25 µg/L, debido a la mayor sensibilidad y especificidad que presenta en el post parto inmediato en relación con el punto de corte habitualmente utilizado en la población general de 10 µg/L.

Teniendo en cuenta la breve estadía de las mujeres en el hospital y que un porcentaje elevado de ellas no efectúa un seguimiento adecuado durante el embarazo, sería conveniente realizar antes del alta un diagnóstico de la deficiencia de Fe más preciso que el basado en la sola determinación de Hb, con objeto de concientizar a las púerperas de la necesidad de realizar controles periódicos post parto.

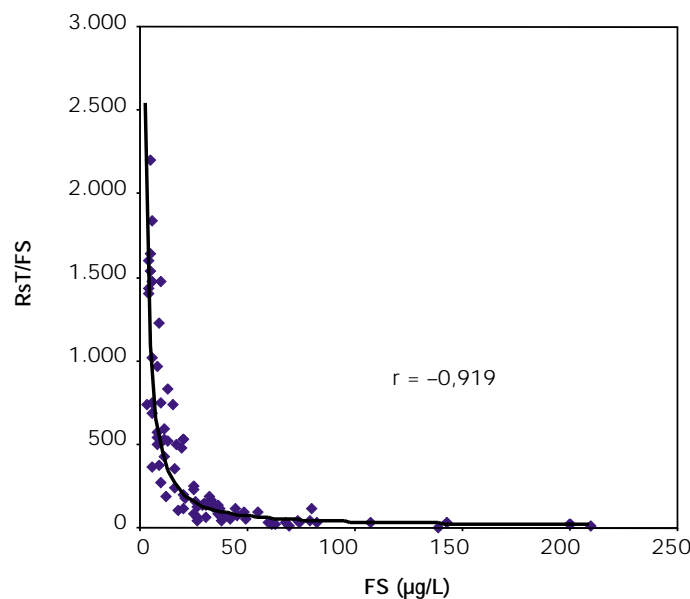


Figura 3. Relación entre el cociente RsT/FS y la ferritina sérica en mujeres en el post parto inmediato.

CORRESPONDENCIA

Dra. SILVIA HAYDÉE LANGINI
 Cátedra de Nutrición
 Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA)
 Junín 956, 2^{do} piso
 1113 CIUDAD DE BUENOS AIRES
 Argentina
 Tel./ Fax: 54-11-4964-8242 / 8243
 E-mail: slangini@ffyb.uba.ar

Referencias bibliográficas

1. Food and Agricultural Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Requirements of Vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B₁₂. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, WHO, Geneva, 1989.
2. Richter C, Huch A, Huch R. Erythropoiesis in the post-partum period. *J Perinat Med* 1995; 23: 51-9.
3. Gibson RS. Assessment of Iron Status. En: Gibson RS, editor. Principles of Nutritional Assessment. New York - Oxford: Oxford University Press; 1990. p. 349-76.
4. Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutrition Reviews* 1997; 55 (4): 91-101.
5. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6.
6. Choi JW, Im MW, Pai SH. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clin Chem* 2000; 46: 725-7.
7. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1241-6.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Anemias nutricionales. Serie de Informes Técnicos N° 503, Ginebra, 1972.
9. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-77.
10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Anormalidades del puerperio. En: Williams Obstetricia. 20^a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 499-511.
11. Skubitz KM. Neutrophilic Leukocytes. En: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's clinical hematology. 10th. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 300-50.
12. Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Hypothesis: inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Lancet* 1990; 336: 1030-2.
13. Ortega Soler CR, Giraldez SA, de Portela ML. Valores elevados de hemoglobina y efectos adversos en el embarazo. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología* 1996; 149 (2) 27: 131-7.
14. Lafay M. Exploración de una anemia. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2003; 37 (2): 203-28.
15. Cook JD, Skikne BS. Serum ferritin: a possible model for the assessment of nutrients stores. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1180-5.
16. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2115-9.
17. A Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG): Measurements of Iron Status. The Nutrition Foundation, Inc. Washington, DC (USA), 1985.
18. Expert Scientific Working Group: Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1318-30.
19. Pusch AL. Pruebas serológicas diagnósticas de la sífilis y otras enfermedades. En: Todd-Sanford, Diagnóstico clínico por el laboratorio. 6^{ta}. ed. Barcelona: Salvat editores; 1978. p. 1255-79.
20. De Meeus JB, Pourrat O, Gombert J, Magnin G. C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998; 25: 9-11.

Aceptado para su publicación el 9 de marzo de 2004