



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“HEMOGRAMA AUTOMATIZADO
PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
DE ANEMIA FERROPÉNICA Y
HEMODILUCIÓN: HEMOGLOBINA,
ESTATUS DE HIERRO Y ESTATUS
INFLAMATORIO
EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL MATERNO
PERINATAL DE LIMA”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN FISIOLÓGÍA

CINTHYA MARGARITA
VASQUEZ VELASQUEZ

LIMA - PERÚ

2022

ASESOR

Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo

JURADO EVALUADOR

Presidente: Dra. María Victoria Marull Espinoza

Vocal: Mg. Jose Luis Macarlupu Bernuy

Secretario: Mg. Johnny Percy Ambulay Briceño

Dedicatoria

A Dios, nuestro creador y la Ciencia

A mi mentor y maestro, Dr. Gustavo F. Gonzales

A mis padres, Rosa Velásquez y Alberto

Vásquez

A mi esposo, Diego Alejandro Fano Sizgorich

A mi familia y amigos

Agradecimientos

Mi fe y agradecimiento a Dios por permitirme lograr una meta más en mi vida profesional, así mismo, por rodearme de seres humanos increíbles.

A mi maestro, mentor y guía, el Dr. Gustavo Gonzales, que desde la primera clase que me dictó se volvió en mi mayor y mejor ejemplo a seguir. Gracias por confiar en mí y por darme la oportunidad de nunca tener un límite, si no impulsarme a ser brillante y bondadosa.

A mi padre, la luz de mis ojos, ejemplo de trabajo. Gracias por permitirme volar, y por darme la posibilidad de tener mejores oportunidades.

A mi madre, por su incansable esfuerzo de lucha para con sus 4 tesoros, y por enseñarme a ser una mejor persona. Gracias por cada sacrificio, cada palabra de aliento y cada gesto de amor.

Al amor de mi vida, Diego Fano, mi colega y apoyo incondicional, por siempre sumar en mí y darme las fuerzas para no rendirme.

Hemos dado juntos un paso más.

A mis hermanos, Carlos, Claudia y Cristina, por ser mis cómplices, mis mayores críticos, pero sobre todo mis mejores amigos.

A mi familia natural y política, por siempre darme el cariño, apoyo y
aliento constante.

A las gestantes del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, por
permitirme entender lo maravilloso que es dar vida y sobre todo por
ayudarme en el desarrollo de mi proyecto de investigación, así mismo,
a las autoridades de la institución que me brindaron la oportunidad de
llevar a cabo el estudio presentado.

Al Laboratorio de Endocrinología y Reproducción y todos sus
miembros por permitirme indagar y responder mis dudas y preguntas
científicas, y sobre todo por ser grandes amigos.

Fuente de financiamiento

La presente tesis fue financiada por “Convenio
UNSAAC-FONDECYT-CONCYTEC del
Esquema Financiero E041-2017-UNSAAC-02,
Proyectos de Investigación”.

TABLA DE CONTENIDO

| | | |
|--------------|--|------------|
| I. | INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. | MARCO TEÓRICO..... | 4 |
| III. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 47 |
| IV. | JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... | 49 |
| V. | PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN..... | 51 |
| VI. | HIPÓTESIS..... | 52 |
| VII. | OBJETIVOS..... | 53 |
| VIII. | MATERIALES Y MÉTODOS..... | 55 |
| IX. | RESULTADOS..... | 66 |
| X. | DISCUSIÓN..... | 85 |
| XI. | CONCLUSIONES..... | 102 |
| XII. | RECOMENDACIONES..... | 103 |
| XIII. | REFERENCIAS..... | 105 |
| XIV. | ANEXOS | |

RESUMEN

Durante la gestación no existe un diagnóstico diferencial para la determinación de anemia ferropénica y un proceso fisiológico compensatorio denominado hemodilución. La anemia por un lado es una condición de alteración hematológica, en donde el requerimiento y la absorción de hierro no es suplida por la gestante, mientras que el segundo, ocurre para evitar que se afecte el flujo útero-placentario.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (IDA) y hemodilución mediante los parámetros hematológicos y corpusculares de hemoglobina (Hb), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), volumen corpuscular medio (VCM) y el coeficiente de variación de la distribución eritrocitaria (RDW-CV) obtenidos del hemograma automatizado en 348 gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Igualmente se evaluó como marcador inflamatorio a los niveles séricos de IL-6. Como marcadores del estado de hierro y eritropoyético se evaluaron los niveles séricos de ferritina (F), receptor soluble de transferrina (rsTf), hepcidina., eritropoyetina, testosterona y estradiol

Según los resultados obtenidos, se considera anemia por deficiencia de hierro cuando Hemoglobina ($Hb < 11$ o 10.5 g/dL), Hemoglobina Corpuscular Media ($HCM < 27 \text{ pg}$), Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media ($CHCM < 30 \text{ g/100mL}$), Volumen Corpuscular Medio ($VCM < 84 \text{ fL}$) y Amplitud de Distribución Eritrocitaria ($RDW-CV > 15\%$), y anemia por hemodilución cuando a excepción de la Hb que se encuentra $< 11 \text{ g/dl}$ los otros 4 parámetros hematológicos se encuentran en valores normales.

Las gestantes clasificadas como anémica verdaderas tienen valores más elevados de Receptor Soluble de transferrina alto (6.01 ± 1.51), y de Eritropoyetina (21.33 ± 2.61), en tanto que la Hepcidina (3.65 ± 0.17), fue menor que en el grupo de gestantes que tienen anemia por hemodilución, las cuales presentan un comportamiento similar que el grupo referencial (hemoglobina normal). Estos resultados se han corroborado a través del área bajo la curva ROC.

En conclusión, utilizando el hemograma automatizado se puede hacer un diagnóstico diferencial de la anemia por hemodilución de aquella anemia verdadera

Palabras claves: Anemia, hemoglobina, estado de hierro, hemodilución, gestantes.

ABSTRACT

During gestation there is no differential diagnosis for the determination of iron deficiency anemia and a compensatory physiological process called hemodilution. Anemia on the one hand is a condition of hematological alteration, where the requirement and absorption of iron is not supplied by the pregnant woman; while on the other hand, it occurs to prevent the utero-placental flow from being affected.

The present study aims to evaluate the differential diagnosis of iron deficiency anemia (IDA) and hemodilution using the hematological and corpuscular parameters of hemoglobin (Hb), mean corpuscular haemoglobin (MCH), corpuscular hemoglobin concentration (Hb), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCH) and hemoglobin concentration (Hb), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean corpuscular volume (MCV) and the erythrocyte distribution coefficient of variation (RDW-CV) obtained from the automated hemogram in 348 pregnant women attended at the National Maternal and Perinatal Institute of Lima. Serum IL-6 levels were also evaluated as an inflammatory marker. As markers of iron and erythropoietic status, serum levels of ferritin (F), soluble transferrin receptor (rsTf), hepcidin, erythropoietin, testosterone and oestradiol were evaluated.

According to the results obtained, iron deficiency anemia is considered when hemoglobin (Hb<11 or 10.5g/dL), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH<27pg), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC<30g/100mL), Mean Corpuscular Volume (MCV<84fL) and Erythrocyte Distribution Width (RDW-CV>15%), and hemodilution anemia when, except for Hb <11 g/dL, the other 4 hematological parameters are normal.

Pregnant women classified as true anemic had higher values of high Soluble Transferrin Receptor (6.01 ± 1.51) and Erythropoietin (21.33 ± 2.61), while Hepcidin (3.65 ± 0.17) was lower than in the group of pregnant women with hemodilution anemia, which showed a similar behaviour to the reference group (normal hemoglobin). These results were corroborated by the area under the ROC curve.

In conclusion, using the automated haemogram it is possible to make a differential diagnosis of hemodilution anemia from true anaemia.

Keywords: Anemia, hemoglobin, iron status, hemodilution, pregnant.

I. INTRODUCCIÓN:

La anemia es una condición en donde hay un número deficiente de glóbulos rojos, y por consiguiente una alteración en el transporte de oxígeno, lo cual imposibilita al ser vivo cumplir sus funciones eficientemente (OMS, 2011). El diagnóstico de esta condición se basa en la medición de la hemoglobina (Hb), proteína que contiene el 70% del hierro corporal (Gell, 2018).

El punto de corte de hemoglobina (Hb) de 11 g/dL para el diagnóstico de anemia fue tomado de manera arbitraria en 1967 por un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1968). Sin embargo, en el 2016, la OMS realizó cambios en el punto de corte para gestantes, indicando que en el primer y tercer trimestre se debe de considerar el valor de Hb de 11 g/dL y en el segundo el valor de Hb de 10.5 g/dL para el diagnóstico de anemia (OMS, 2016).

La importancia del análisis hematológico completo es evidenciar un panorama amplio de los cambios normales por la gestación (fisiológico) así como las alteraciones a este patrón que pueden ocurrir por diversos factores (patológico) (Lund y Donovan, 1967; Paliogiannis y col., 2018).

Cuando se investiga la anemia ferropénica se utilizan las pruebas de ferritina sérica acompañados de parámetros hematológicos como la hemoglobina, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM) y la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW-CV). La anemia por deficiencia de hierro (IDA) se caracteriza por una reducción en todos los parámetros hematológicos

mencionados excepto RDW-CV, que más bien se incrementa ([Sezgin y col., 2020](#), [Jammel y col, 2017](#); [Vehapoglu y col., 2014](#)).

Durante todo el periodo de gestación, se requiere 1 gramo adicional de hierro para la eritropoyesis, para la placenta, el feto y para el parto ([Fisher y Nemeth, 2017](#)). Por ello durante la gestación hay un aumento de la masa roja que aumenta la producción de hemoglobina.

Sin embargo; para evitar que la viscosidad que genera esta mayor masa de la serie roja, la cual puede perjudicar el flujo útero-placentario, hay una expansión del volumen plasmático que puede llegar al 50%, valor superior al del aumento de la masa roja (20%). Esto produce como consecuencia una hemodilución ([Lund y Donovan, 1967](#)).

Se ha determinado que el aumento del volumen plasmático es mediado hormonalmente, por acción de los estrógenos y de la progesterona sobre el riñón, favoreciendo con esto el aumento en el contenido total de agua corporal ([Esen, 2017](#); [Ojeda y col., 2003](#); [Carlin y Alfrevic, 2008](#)).

En resumen, en todas las gestantes ocurre un proceso de hemodilución; en un grupo de ellas puede presentarse anemia por deficiencia de hierro, mientras que en el otro grupo (solo hemodilución) solo se encontrarían disminuidos los niveles de Hb por lo que se considera un patrón de normalidad.

En la actualidad existe una norma en el Perú de suplementar con hierro a todas las gestantes sean o no anémicas. Debido a que en los últimos años ha generado preocupación el hecho que un exceso de hierro en la dieta puede generar sobrecarga de hierro en los tejidos y que esto sería perjudicial para el organismo,

es necesario identificar a aquellas gestantes que realmente necesitan hierro. Para ello es necesario encontrar marcadores que nos permitan el diagnóstico diferencial de los casos de anemia que son solo por hemodilución de aquellos que además tienen deficiencia de hierro.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (IDA) y anemia por hemodilución mediante los parámetros hematológicos y corpusculares obtenidos del hemograma automatizado en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

II. MARCO TEÓRICO:

1. Hemoglobina:

La hemoglobina es una proteína con peso molecular de 64 KDa. Su estructura está basada en 4 subunidades y en cada una ellas hay un grupo heme. Cada subunidad es una cadena de globina, y cada grupo heme contiene un átomo de hierro (Gell, 2018). Cada molécula de hemoglobina contiene 4 átomos de hierro. Un átomo de hierro es capaz de unirse de manera reversible a una molécula de oxígeno.

La hemoglobina fetal (HbF) es producida por las células precursoras eritroides a partir de las 10-12 semanas de gestación y continúa en todo el embarazo, manteniéndose hasta los primeros 6 meses de vida postnatal. Esta Hb consiste de dos subunidades de globinas alfa y dos globinas gamma (Kaufman y Lappin, 2019). Este tipo de hemoglobina tiene una mayor afinidad al oxígeno que la hemoglobina adulta, debido a su estructura.

La hemoglobina postnatal también conocida como hemoglobina adulta (HbA) contiene dos subunidades de globina alfa y dos subunidades de globina beta. El grupo heme B que se encuentra conformando parte de la hemoglobina, se forma de la unión de un ion ferroso (Fe^{2+}) con la protoporfirina IX. A su vez, la protoporfirina IX está formada por 4 grupos pirroles, siendo este último conformado por la unión de la succinil coenzima A con el aminoácido glicina.

La hemoglobina es una proteína vital para el mantenimiento de los seres humanos, entre sus principales funciones se encuentran ([Giardina y col., 1995](#)):

- Transductor de calor a través de su ciclo de oxigenación-desoxigenación.
- Modulador del metabolismo del eritrocito.
- Oxidación de la hemoglobina como el inicio del envejecimiento del eritrocito.
- Resistencia genética
- Interacción farmacológica
- Fuente de catabolitos fisiológicos activos

La función más determinante de la hemoglobina es el transporte de gases. El oxígeno requiere principalmente de esta proteína para ser transportado y liberado a distintos órganos (98%); solo una pequeña porción de este, alrededor del 2%, se encuentra disuelto en el plasma sanguíneo ([Patel, 2019](#)).

La sangre normalmente se satura con el oxígeno luego de pasar por los pulmones, que tienen una vasta área de superficie y una delgada capa epitelial que permite una rápida difusión de gases entre la sangre y el medio ambiente. La sangre oxigenada retorna al corazón y se distribuye en todo el cuerpo a través del sistema circulatorio.

La liberación del oxígeno a los tejidos depende de varios factores entre ellos la presión, resistencia, temperatura, pH y la concentración del 2,3 difosfoglicerato ([Gell, 2018](#)). Los dos componentes más

importantes que indican un efectivo transporte de oxígeno son la concentración de Hb y la saturación arterial de oxígeno. En la actualidad, la saturación de oxígeno se mide por oximetría de pulso (Rhodes y Varacallo, 2019).

La saturación de la hemoglobina con el oxígeno tiene un comportamiento sigmoide, y esta va a tener una capacidad máxima de saturación (100%) cuando la presión parcial de O₂ sea igual a 100 mmHg. Cuando la hemoglobina está totalmente saturada contiene alrededor de 1.34 ml de oxígeno por gramo de Hb. Un adulto contiene alrededor de 600 g de hemoglobina, lo que le permite transportar 800 ml de oxígeno. El Contenido Arterial de Oxígeno (CaO₂) se calcula de la fórmula (Gómez Duque y col., 2000):

$$\text{CaO}_2 = (1.34 \times \text{Hb} \times \text{Sat. O}_2) + (0.03 \times \text{PO}_2)$$

2. Hierro: metabolismo y homeostasis

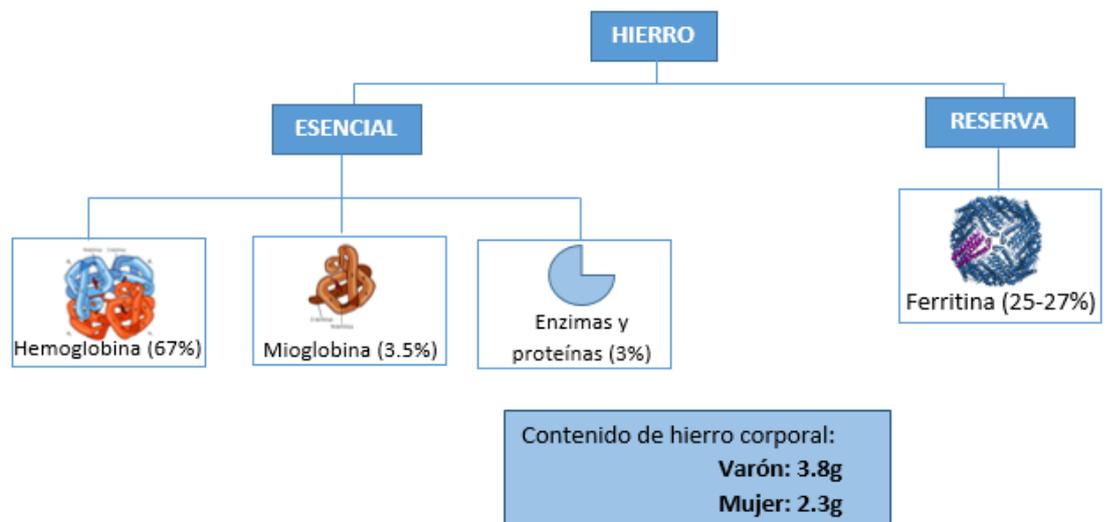
El hierro es un metal importante para el funcionamiento y supervivencia de las células de casi todos los organismos vivientes de la tierra (Furuyama y col., 2007).

Tanto la deficiencia como la sobrecarga de este metal son perjudiciales para la salud. La deficiencia de hierro (ID), es un proceso continuo donde inicialmente ocurre con valores normales de hemoglobina, y a medida que se agota la reserva de hierro disminuye la producción de glóbulos rojos con la consecuente disminución de la Hb que conduce a la anemia ferropénica (IDA). Su estudio es importante pues según la OMS, representa el 50% del total de las

causas de anemia a nivel mundial (MINSA, 2016). Así como hay preocupación por las altas prevalencias de anemia a nivel mundial, también hay preocupación por la sobrecarga de hierro en los tejidos que puede resultar más dañino, debido al gran impacto oxidativo que puede causar este elemento sobre el material genético, células y tejidos (Kawabata, 2017). Por ello es importante mantener la homeostasis del hierro (Reichert y col., 2017; Dev y Babitt, 2017).

En los seres humanos, el hierro se divide en dos tipos, el hierro esencial y el de reserva. El primero está contenido principalmente en la hemoglobina (67%), seguido de la mioglobina y otras enzimas y proteínas. El hierro de reserva, se encuentra unido a la proteína ferritina y constituye un 25-27% (Figura 1). En valores cuantificables de hierro, 2/3 de este hierro se encuentra en los órganos hematopoyéticos, conteniendo ~2,400–2,500 mg de hierro en los glóbulos rojos. El hierro de reserva es aproximadamente ~1,000 mg de hierro que se encuentra almacenado en el hígado. Del total del hierro que se usa para la síntesis de hemoglobina, 20–25 mg de hierro por día se reutiliza para la producción de glóbulos rojos (Muckenthaler y col., 2017).

Así mismo, existe una diferencia del contenido total de hierro entre varones y mujeres, siendo aproximadamente 3.8 g para los varones y 2.3 g para las mujeres. Esta diferencia se da principalmente por la pérdida en la menstruación de las mujeres.



1. Distribución del hierro esencial y de reserva en los seres humanos (Fuente: Propia).

Las pérdidas del hierro son escasas, debido que este se encuentra en constante recirculación y almacenamiento. Las pérdidas se deben principalmente a la descamación de células entéricas, sudoración, micción y menstruación; también por sangrados o por transfusiones (Toxqui y col., 2010). En un adulto, a diario se debe de reponer 1 mg de hierro (perdida basal) para mantener el Contenido de Hierro Corporal en niveles estables.

Para poder reponer el miligramo diario, se debe de consumir hierro en la dieta. Su consumo se basa en dos formas, en hierro hemínico y no-hemínico. La absorción de ambas formas dependerá principalmente de cuanto requiera el organismo y estará mediado por factores/hormonas como la hepcidina.

El hierro heme se encuentra unido en el núcleo heme de la hemoglobina y es de tipo ferroso (Fe^{+2}). El hierro no-hemínico se

encuentra unido a otras proteínas o enzimas, y es de tipo férrico (Fe^{+3}). El hierro hemínico es fácilmente liberado por la digestión proteolítica que ocurre en el estómago y por ende su absorción es eficaz a nivel de los enterocitos. Así mismo, se han encontrado proteínas ligadoras del grupo heme dentro del borde en cepillo del enterocito duodenal que actuarían como transportadoras.

Debido a que el ion férrico es pobremente soluble, y por lo tanto menos biodisponible que el ion ferroso (Walters y col., 2018), tiene que pasar por diversas rutas metabólicas para ser absorbido. El hierro férrico al llegar a la membrana del enterocito duodenal debe transformarse en ion ferroso y ser transportado al interior de la célula por el transportador de metales divalente-1 (DMT1) (Yanatori y Kishi, 2019).

El paso de ion férrico a ferroso ocurre por la reducción del hierro por el citocromo B duodenal. Ese proceso se activa en medio ácido. El transportador de metales divalentes se activa cuando los niveles circulantes de hepcidina disminuyen (Fuqua y col., 2012). El uso de inhibidores de la bomba de protones es una causa importante de anemia por deficiencia de hierro, puesto que impide la formación del medio ácido para la transformación de iones y por ende de la absorción de hierro (Shokrgozar y Golafshan, 2019).

Así mismo, se puede alterar la producción del factor intrínseco y por ende la alteración de la absorción de vitamina B12, la cual es

crucial para formación de eritrocitos, lo que conlleva al desarrollo de anemia perniciosa ([British Medical Journal, 1953](#)).

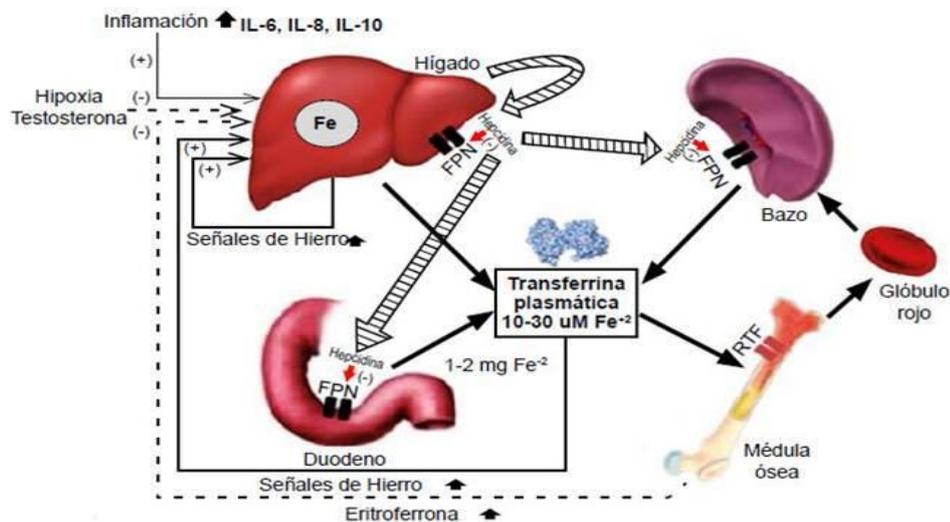
No todo el hierro en estado ferroso que entra a los enterocitos es utilizado. Primero este ion debe unirse a la ferritina. Una vez que el organismo requiera de hierro este será exportado a la circulación, para ello debe de pasar por una compuerta llamada, ferroportina-1, localizada en la membrana baso-lateral. Esta proteína transmembrana actúa de forma conjunta con a ferroxidasa hefastina, la cual oxida al ion ferroso a ion férrico y con ello permite su unión a la transferrina plasmática ([Nishito y Kambe, 2018](#)). De esta forma puede circular hacia otros órganos o tejidos, evitando el daño oxidativo ([Ganz, 2019](#); [Wallander y col., 2006](#)).

Cabe recalcar, que la dieta actual está basada en el consumo de hierro no-hemínico. Este tipo de hierro se encuentra principalmente en vegetales, frutas, menestras y algunos carbohidratos. El hierro hemínico se encuentra en carnes y sangre animal.

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés) los adultos consumen en su dieta entre 45-50% de carbohidratos, 36% grasas totales, y 10-15% proteínas, los valores de hierro hemínico y no-hemínico no se encuentran establecidos ([Latham, 2002](#)).

En un estudio realizado en Perú por Caballero ([2017](#)), muestra que los adultos peruanos residentes a nivel del mar consumen en promedio, 2.1 y 10.3 mg/día de hierro hemínico y no-hemínico respectivamente y

en la altura 3.1 y 11.9 mg/día de hierro hemínico y no-hemínico respectivamente.



a 2. Metabolismo del hierro. Acción inhibitoria y facilitadora mediada por hormonas. (Fuente: [Gonzales y col, 2017](#))

La homeostasis del hierro es bastante compleja y depende de diversos estímulos y factores. En el año 2000 se descubrió la hepcidina, generando un cambio en la conceptualización del metabolismo del hierro. Esta hormona de naturaleza proteica es producida en el hígado. En primera instancia esta hormona fue conocida como un péptido antimicrobiano (Hepcidin antimicrobial peptide, HAMP), y por ello el nombre de su gen promotor, gen HAMP ([Shike y col., 2002](#)). Su respuesta facilitadora es dependiente de un estímulo inflamatorio (aumento de interleucinas inflamatorias) y de señales de sobrecarga o suficiencia de hierro, lo cual es bastante lógico, puesto que el hierro no solo es esencial para las células eucariotas sino también para las células procarionas ([Park y col., 2001](#)).

Su acción es sobre la ferroportina, proteína transmembrana que se localiza en todas las células que requieren o interactúan con el hierro. Cuando el cuerpo recibe señal de deficiencia de hierro, eritropoyesis, hipoxia, testosterona, la hepcidina es inhibida para evitar la internalización de la ferroportina y aumentar la biodisponibilidad de hierro, tanto para estimular la absorción del metal como para el proceso eritropoyético (Gonzales y col., 2017; 2019).

3. Hierro en la gestación

En el embarazo, si bien es cierto hay un mayor requerimiento de hierro para el crecimiento de la placenta y el feto, este es ampliamente regulado por factores hormonales y proteicos (Koenig y col., 2014).

Estos requerimientos de la ingesta de hierro por la dieta según la Dietary Guidelines for Americans (DRI) es de 27 mg/d para los tres trimestres de gestación (You, 2015). La absorción necesaria de hierro es variable entre los trimestres de gestación, pasando de 0.8 mg/día en el primer trimestre, a 4-5 mg/día en el segundo trimestre y más de 6 mg/día para el tercer trimestre (Koenig y col., 2014). Sin embargo, estos valores se han considerado bajo la premisa de que la gestante necesita absorber y consumir 3 veces más que la mujer no embarazada, más no se ha relacionado con dos eventos importantes, uno es la mejor absorción por la inhibición de la hepcidina durante la gestación (biodisponibilidad del hierro) (Koenig y col., 2014), y el segundo, es el cese de la menstruación.

El mecanismo de transferencia de hierro de la madre al feto es mediado por la transferrina. Cuando este hierro circula de forma efectiva por la sangre unido a la transferrina, una vez en contacto con el sincitiotrofoblasto se inicia el intercambio de nutrientes. Estas vellosidades presentan receptores de transferrina (TfR), lo que favorece la entrega de hierro. Este proceso estará mediado por el pH, siendo 7.4 el valor idóneo (Corrales Aguedelo y col., 2011).

Una vez formado el complejo, se forma una vesícula y esta es endocitada. Posterior a ello, debe de ocurrir la activación de bombas de hidrogeno, lo que favorecerá la acidificación de la vesícula y la mayor disociación entre hierro y transferrina materna. Este hierro disociado se encuentra disponible para ejercer sus funciones. Se pueden evidenciar dos formas, almacenado en la ferritina o en la circulación fetal. Este proceso es cíclico, ya que el hierro puede retornar a la circulación materna, mediante el proceso inverso (Koenig y col., 2014).

Para que la transferencia de hierro materno-fetal sea idónea, los niveles de cobre deben ser óptimos. En modelo murino, dietas bajas en cobre, genera una disminución de este elemento en la placenta, adicionalmente, compromete los niveles de hierro en el hígado del feto, generando un aumento en la síntesis de receptor de transferrina 1 y DMT1. Esto ocurre por una disminución de la actividad de la ceruloplasmina, la cual es una cuproproteína que tiene como principal función la oxidación del hierro al estado férrico en las células no entéricas (Hellman y Gitlin, 2002), y por ende a la movilización del

metal cuando se encuentra unido con la transferrina, comportándose como individuos con deficiencia de hierro (Corrales Aguedelo y col., 2011; Andersen y col., 2007).

Además de ello, el cobre favorece la expresión de ARNm de la ferroportina, por lo que el metabolismo de hierro se encuentra altamente asociado al cobre, por lo que una inhibición de la ferroportina a nivel de la circulación fetal compromete la biodisponibilidad de hierro, para el crecimiento y desarrollo de los órganos fetales.

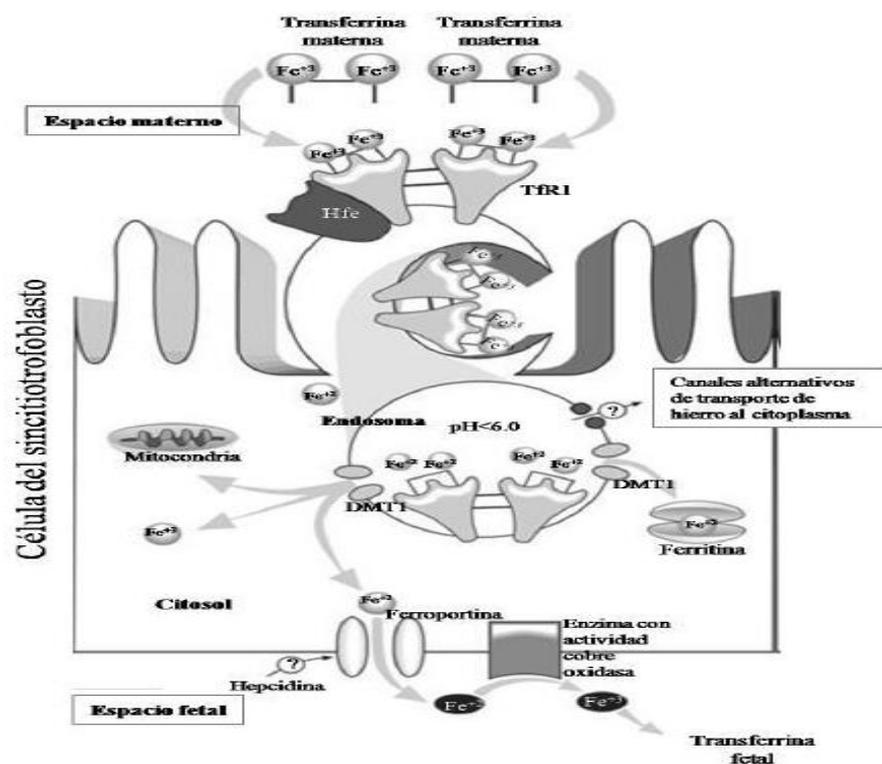


Figura 3. Mecanismo de transferencia del hierro materno-fetal. (Fuente: Corrales Aguedelo y col., 2011)

4. Cambios fisiológicos en el embarazo:

- Hematológicos:

La gestación es un evento fisiológico que se caracteriza por diversos cambios. Los parámetros hematológicos no son ajenos a estos cambios, algunos de ellos son el aumento de la masa leucocitaria ([Chabot-Rochards y George, 2015](#)) en respuesta a la acción inmunológica que causa el embrión en el útero ([Barañaño, 2011](#)). Además de una disminución en el conteo de plaquetas debido a hemodilución ([Chandra, 2012](#); [Akinbami y col., 2013](#); [Gebreweld y col., 2018](#)).

La trombocitopenia definida como un conteo de plaquetas de $<150 \times 10^9/L$, es común y ocurre en un 7-12% de los embarazos al momento del parto. La trombocitopenia puede resultar de una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas, varias de las cuales son exclusivas del embarazo ([Oliveira y col., 2019](#)). Algunas causas de trombocitopenia son desórdenes médicos serios que pueden potencialmente producir morbilidad materna y fetal. Por el contrario, otras situaciones que se pueden presentar en la gestación, como es la hemodilución no genera riesgo ni a la madre ni al feto ([Figuro-Ruiz y col., 2006](#)).

Los eritrocitos o glóbulos rojos también son sujetos a cambio, puesto que a medida que avanza la gestación aumenta un requerimiento de hierro y masa celular roja. Este mayor requerimiento comienza a partir del segundo

trimestre de gestación donde la alimentación materno-fetal pasa de ser citotrófica a hemotrófica ([Vásquez-Velásquez y Gonzales, 2019](#)).

La hemodilución es un proceso característico de la gestación, el cual es una respuesta al aumento de la masa celular roja y un mayor aumento del volumen plasmático ([Lund y Donovan, 1967](#)). El aumento de hierro, está regulado por el eje hepcidina-ferroportina, que permite la biodisponibilidad del metal en el cuerpo, tanto la absorción como el desarrollo de la eritropoyesis. Con el aumento de la masa celular roja, y para evitar un aumento de la viscosidad sanguínea, el volumen plasmático debe incrementarse en un 45-50% ([Lund y Donovan, 1967](#)), un porcentaje mayor que el aumento de la masa roja, y con ello ocurre una hemodilución, lo cual es favorable para no alterar el flujo útero-placentario; además porque a partir del segundo trimestre el feto comienza una alimentación hemotrófica y el crecimiento fetal debe ser significativo ([Ojeda González y col., 2003](#)).

- Hormonales

Durante la gestación los cambios hormonales son cruciales para el desarrollo óptimo del feto.

Uno de los cambios más significativos es la producción de estrógenos: estrona, estradiol y estriol. Las

fuentes precursoras son dadas tanto por la madre como por el feto y su producción es a nivel de la placenta. Su aumento es de hasta treinta veces más que los cuantificados en la fase lútea (**Figura 3**). Su descenso se da a partir del parto ([Figuro-Ruiz y col., 2006](#)).

La progesterona, tiene como precursor al colesterol materno y su producción también se da a nivel placentario. Se distribuye a la circulación materna en un 90% y un 10% a la circulación fetal. Su aumento es progresivo durante la gestación, aumentando hasta diez veces más que en la fase lútea.

Los efectos de ambas hormonas son opuestos, a pesar de presentar valores elevados referentes a una mujer no gestante. Sin embargo, la progesterona, hormona secretada por el cuerpo lúteo, placenta y la corteza adrenal ([Wu y col., 2015](#)), debe mantenerse mucho más elevada que los estrógenos hasta la fase 0 de la labor de parto, puesto que evita el proceso de contractibilidad uterina, evitando un óbito fetal ([Vannuccini, 2016](#)).

Por otro lado, el estradiol, hormona secretada por la placenta y útero ([Wu y col., 2015](#)), también debe aumentar, no obstante, la mayor producción de progesterona genera inhibición sobre los receptores de este. Su aumento por retroalimentación positiva empezará en la fase 1 de la labor

de parto, ya que cumple un rol muy importante sobre la producción de oxitocina, producción de colagenasa y elastasa a nivel uterino para estimular la dilatación cervical (Vannuccini, 2016).

Tanto los estrógenos como la progesterona tienen respuesta sobre el sistema inmunológico durante la gestación (Figuro-Ruiz y col., 2006). Los estrógenos inhiben la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, mientras que la progesterona los induce (Miyagi y col., 1993). Así mismo, tienen efecto sobre la liberación y degradación de las prostaglandinas. La progesterona inhibe la secreción y estimula la degradación de estas proteínas inflamatorias, mientras que el estradiol cumple un rol antagonista (Vannuccini, 2016).

El estradiol es crucial para el proceso reproductivo, funciona como regulador de este sistema. Además de ello, se ha demostrado un rol fundamental sobre el proceso inmunológico innato. Gibson y col (2015), evidenciaron que el estradiol regula la función de las células Natural Killer uterinas (uNK), debido que regulan la migración de estas células y de los factores angiogénicos derivados de uNK. Los estrógenos median la secreción de CCL2, quimosinas secretadas por monocitos, para la regulación de la angiogénesis endometrial dependientes de uNK. Una

alteración o desregulación de este proceso se ha vinculado con trastornos de implantación temprana y trastornos del embarazo (Gibson y col., 2015).

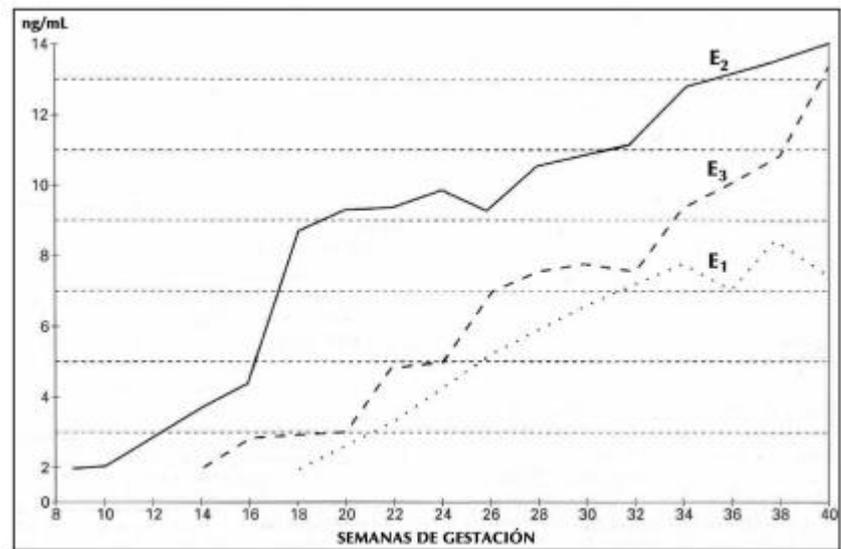


Figura 3. Cambios de los estrógenos durante la gestación.

E1: estrona, E2: estradiol, E3: estriol (Fuente: [Figuro-Ruiz y col., 2006](#)).

Además de ello, estas hormonas cumplen un rol sobre el riñón, favoreciendo el aumento del contenido total de agua corporal y por ende favoreciendo la hemodilución ([Carlin & Alfirevic, 2008](#)). El eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), es ampliamente regulado por el sistema nervioso, endocrino y endotelial, permitiendo actuar sobre los estímulos de la concentración del sodio o de la presión arterial. Bajo un estímulo de deficiencia de sodio, hipotensión o post-hemorragia, el eje RAA permite la

retención de líquidos y por consiguiente de sales. La renina es una hormona principalmente producida en el riñón (mácula densa), que permite la conversión del angiotensinógeno, producido en el hígado, a angiotensina I, la cual es convertida por una enzima conocida como Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), la cual favorece el paso de angiotensina I a angiotensina II (AII), hormona biológicamente activa que tiene diversas señalizaciones sobre el sistema simpático, riñón y tejido endotelial, la cual a su vez permitirá que la aldosterona conserve sodio, potasio y líquidos, reabsorbiéndolos desde el túbulo colector del riñón. Así mismo, la AII puede tener un efecto sobre el sistema nervioso central estimulando la producción de la hormona antidiurética (ADH) ([Basso, 2013](#)).

La progesterona y los estrógenos inhiben la producción ([O'Donnell y col., 2014](#)) exacerbada de aldosterona, así mismo, los estrógenos favorecen la producción de óxido nítrico, el más potente vasodilatador ([Reckelhoff, 2001](#)) evitando el desarrollo de insuficiencia cardíaca, mientras que la progesterona estimula el flujo sanguíneo renal, de tal forma que el balance hídrico sea adecuado y se evita el desarrollo de edemas ([San Román, 2013](#)).

Un balance adecuado entre ambos tipos de hormonas, permite que no se desarrollen patologías como la preeclampsia, la cual está definida como el aumento de la presión arterial durante la gestación (Pieria y col., 1961).

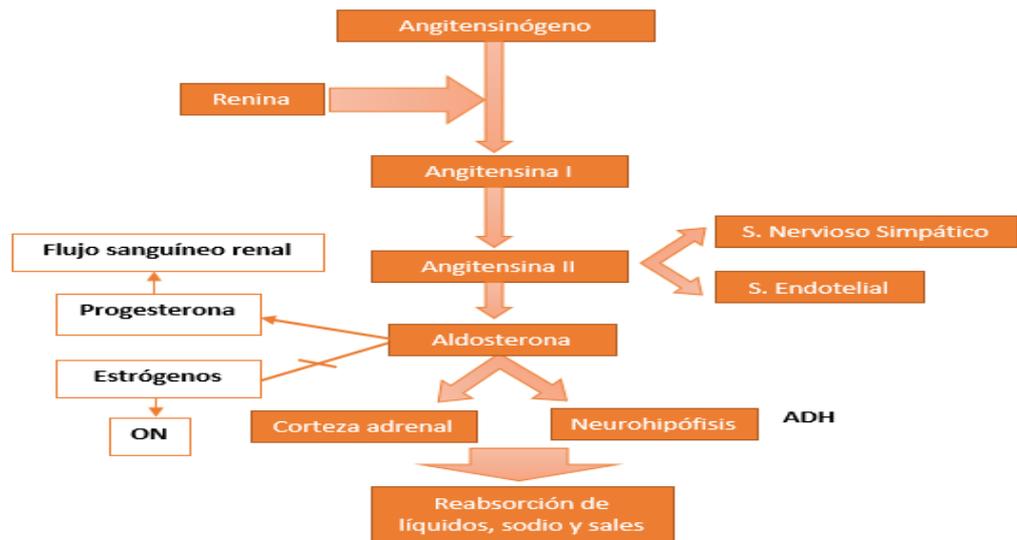


Figura 4. Eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA): Efectos de la progesterona y estrógenos (Fuente: Propia).

5. Alteraciones clínicas en la gestación

● Preeclampsia:

Síndrome clínico que afecta a las mujeres durante el periodo de gestación. Tiene una prevalencia entre el 5-8% de embarazos a nivel mundial (Sibai y col., 2005) y es la primera causa de muerte materna-perinatal (Shiadeh y col., 2017). En esta patología la presión arterial sistólica es mayor de 140 mm Hg y la diastólica mayor de 90 mm Hg;

además se puede presentar proteinuria mayor a 300 mg durante 24 horas ([Vega-Morales y col., 2019](#)).

Se desencadena a partir de las 20 semanas de gestación, en mujeres normotensas ([Moi y col., 2016](#)). La etiología de esta enfermedad no está aun completamente entendida, considerándose multifactorial. El factor más estudiado y conocido es por la inadecuada invasión de las células trofoblásticas vellosas, las cuales se convierten en células deficientes para la remodelación de arterias espiraladas del endometrio.

Cuando se desarrolla una mala remodelación de las arterias espiraladas del endometrio hay un ambiente deficiente de perfusión sanguínea, lo cual conlleva a una mala oxigenación del medio, lo cual estimulará la producción de radicales libres ([Cornelius, 2018](#)), promoviendo la activación inmune ligada a una respuesta T-Helper 1 (Th1), incrementando los niveles circundantes del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), la interleucina 6 (IL6) e interleucina 17 (IL17).

En un embarazo normal se favorece una respuesta Th2. Esta activación promueve, a su vez, la activación de las células Natural Killer (NK) y poblaciones de monocitos no clásicos ([Melgert, 2012](#)).

Durante un embarazo normal, por medio de las citoquinas producidas por la vía Th2, se da la activación o polarización de monocitos hacia un fenotipo M2, los cuales son sensibles a IL4 e IL13. Este fenotipo una vez estimulado, produce y secreta factores antiinflamatorios e inmunoreguladoras.

Cuando se da una polarización hacia un fenotipo M1, favorecida por la respuesta Th1, se activa la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL6 e IL2, activando una mayor respuesta inflamatoria, mayor activación de monocitos y una mayor maduración de monocitos (Medeiros y col., 2014); llevándose a cabo un proceso de retroalimentación positiva que favorece el estado preeclámpico.

- Ruptura prematura de membrana (RPM):

Está definida como la pérdida continua de la integridad de las membranas corioamnióticas, las cuales pueden darse desde las 20 semanas de gestación hasta el momento de la labor de parto (Ministerio Salud Pública Ecuador, 2015).

- Hemorragia postparto:

Está definida como la pérdida de sangre de 500mL después del parto vaginal o 1000 mL después de un parto por cesárea. Otros autores consideran que debe estar

definido por cualquier inestabilidad hemodinámica en la madre ([Newsome y col., 2017](#)).

- ✓ Hemorragia postparto primaria: cuando el sangrado es durante y dentro de las 24 horas del parto ([Newsome y col., 2017](#)).

- ✓ Hemorragia postparto secundaria: cuando el sangrado se mantiene después de las 24 horas posteriores al parto ([Newsome y col., 2017](#)).

- Diabetes gestacional:

Definida como aumento de las concentraciones de glucosa en sangre durante el embarazo. La Organización Mundial de la Salud dio los siguientes parámetros para el diagnóstico de esta patología ([OMS, 2016b](#)):

- ✓ Glucemia en ayunas de 5.1-6.9 mmol/L (92-125 mg/dL).

- ✓ Glucemia ≥ 10.0 mmol/L (≥ 180 mg/L) 1 hora después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

- ✓ Glucemia de 8.5-11.0 mmol/L (153-199 mg/dL) 2 horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

La repercusión de esta patología es principalmente en la vida adulta del nuevo individuo, debido que se relaciona con alteraciones metabólicas, diabetes u obesidad ([Usami y col., 2019](#)).

Además de ello, está asociado con recién nacidos con macrosomía o grandes para edad gestacional (GEG), lo cual genera un mayor riesgo al momento del parto (Arizmendi y col., 2012).

6. Biomarcadores del estatus de hierro:

- Hecidina:

La hepcidina es una hormona hepática de naturaleza proteica (Reichert y col., 2017). El gen HAMP, que inicialmente fue descrito como gen antimicrobiano, es el precursor de su síntesis, posteriormente pasa a preprohormona (84 aminoácidos), después a una prohormona (60 aminoácidos) y finalmente a la forma activa, conocida como hepcidina-25 (2789.4 kDa) (Schranz y col., 2009), la cual es rica en cisteína (Moghieb y col., 2019); sin embargo, presenta varias isoformas (Addo y col., 2016).

La hepcidina tiene como función principal regular la liberación de hierro a la circulación desde los enterocitos, los macrófagos que reciclan a los eritrocitos, y de los hepatocitos donde se almacena el hierro (Ganz, 2016).

Durante la gestación, existen variaciones notables entre las concentraciones de hepcidina. Como se puede observar en la **Figura 5**, hacia el inicio de la gestación, los niveles de hepcidina se deben encontrar elevados, debido

que, durante el proceso de organogénesis, formación de órganos, transición entre embrión y feto, la interacción de oxígeno y de hierro, generarían procesos oxidativos y alteración de la formación de tejidos y órganos. Es por ello, que este periodo la alimentación de la madre y el embrión es histotrófica ([Moser y col., 2018](#)).

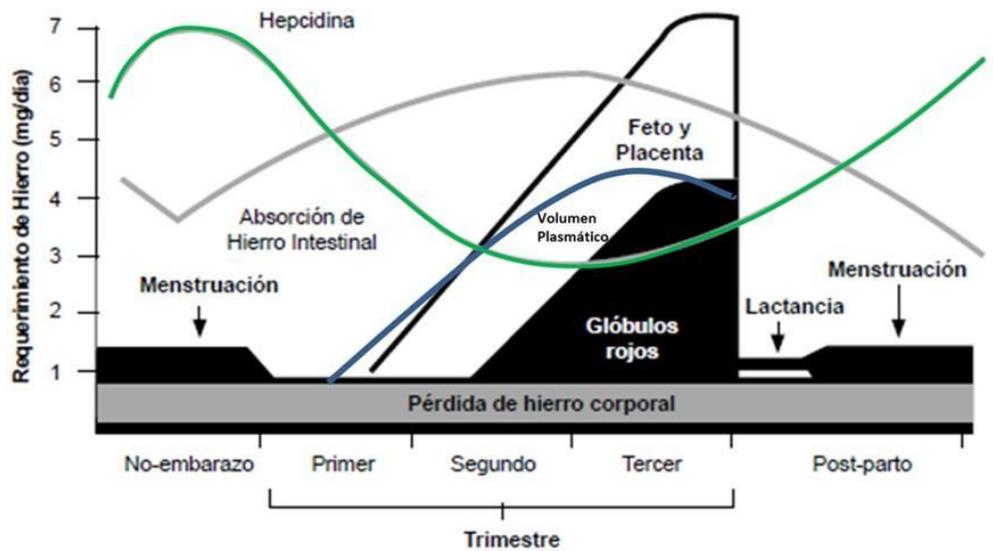
En el caso del oxígeno, su alta capacidad de formar radicales libres, genera un ambiente hostil para el material genético ([Al-Gubory y col., 2010](#)) y por otro lado, el hierro, es un metal oxidante, por lo que actúa como un factor inflamatorio, y también dañando estructuras genéticas ([Watts y col., 2017](#)).

A inicios del segundo trimestre, cuando el feto se encuentra establecido y bien formado y la alimentación es hemotrófica, hay un aumento significativo del requerimiento de hierro, aumento de masa celular roja para el abastecimiento de la madre y el feto, y para el crecimiento y desarrollo celular ([Moser y col., 2018](#)). Es por lo que los niveles de hepcidina deben bajar y permitir aumentar la absorción de hierro y el proceso de eritropoyesis a nivel circulatorio, generando que la absorción se maximice hasta en tres veces más que en una mujer no gestante ([Gonzales y col., 2018](#)).

Se ha hipotetizado que la reducción de los niveles de hepcidina en la gestación principalmente se da por los siguientes estímulos: el aumento del volumen plasmático (entre un 30 a 50%), deficiencia de hierro en la gestante, y el progreso de la gestación. El primer punto no ha sido estudiado ampliamente en humanos, pero si en animales (Millard y col., 2004).

Rehu y col (2010) precisan que, en un estudio de 191 gestantes, el 12% presentaba valores indetectables de hepcidina, lo que refuerza la moción de que los niveles de hepcidina serán dependientes al estado de hierro de las madres. Considerando que estén desarrollando deficiencia de hierro, se presentarán los valores más bajos de hepcidina, con lo cual se optimiza la absorción y biodisponibilidad de este metal.

Gonzales y col (2018) muestran que un embarazo saludable debe presentar un cambio en el patrón de hepcidina a lo largo del embarazo, mostrando una caída significativa a partir del segundo trimestre de gestación (Figura 5).



5. Cambio de la absorción del hierro, hepcidina y volumen plasmático a lo largo de la gestación (Fuente: [Gonzales y col., 2018](#)).

La hepcidina se constituye en un buen biomarcador para el diagnóstico de deficiencia de hierro, tal como lo demuestra Bah y col (2017) quienes mediante un análisis de curva ROC encontraron un resultado de 0,86, 0,83 y 0,84 a las 14, 20 y 30 semanas de gestación, respectivamente.

- Ferritina:

La ferritina fue descubierta en 1937 por el científico francés Laufberger ([Wang y col., 2017](#)). Esta proteína fue aislada del bazo de un caballo, que en peso seco contenía un 23% de hierro ([Laufberger, 1937](#)).

Addisson y col (1972) mediante un inmunoensayo, detectaron ferritina en el suero humano, determinando que era un marcador de la reserva de hierro corporal. Los autores midieron la ferritina sérica en una población normal, pacientes con deficiencia de hierro e individuos con sobrecarga de hierro, constatando que esta se encontraba con valores bajos en pacientes con deficiencia de hierro y elevada en pacientes con sobrecarga.

Actualmente es el “gold” estándar para el diagnóstico de deficiencia de hierro y de la anemia por deficiencia de hierro o ferropénica.

- **Transferrina:**

Es una glicoproteína, encargada del transporte de hierro a nivel plasmático. Sintetizada principalmente en el hígado. Aproximadamente, el 80% del hierro unido a la transferrina es distribuido para la síntesis y maduración de glóbulos rojos; su producción es mediada y regulada por el estado de hierro del individuo. La variante apotransferrina, es aquella que se encuentra sin saturación de hierro (Knutson, 2019).

- **Receptor soluble de transferrina:**

El receptor de transferrina (RsTf) es un dímero caracterizado por presentar un solo puente disulfuro. Cuando se da la proteólisis de este receptor un sitio específico del dominio extracelular que da lugar a dos

monómeros, lo cual se conoce como receptor soluble de transferrina (RsTf), cuya concentración se puede medir en suero o plasma ([Almiron y col., 2018](#)).

Existe una relación constante entre el número total de RsTf y la concentración de RsTf circulante. Dado que la expresión del RsTf aumenta cuando existe deficiencia de hierro y que la mayoría de los RsTf se expresa en las células eritroides progenitoras ([Beguin, 2012](#)), los niveles séricos de RsTf reflejan tanto la necesidad celular (principalmente de las células eritroides) de hierro, así como el número de eritroblastos presentes en la médula ósea.

La concentración de RsTf se encuentra elevada en una anemia por déficit de hierro y disminuida en pacientes de distintos grupos etarios y condiciones fisiológicas con inflamación intermitente ([Almiron y col., 2018](#)).

7. Biomarcadores inflamatorios:

Dentro de los biomarcadores inflamatorios relacionados con el estado de hierro, se encuentran la proteína C reactiva y la glicoproteína alfa 1-ácida. Estos marcadores se deben evaluar de forma conjunta para realizar las correcciones propuestas por el BRINDA Project, el cual es un proyecto mundial que considera dentro de su base de datos, distintos biomarcadores para determinar el estado de hierro, inflamación y eritropoyesis de los individuos.

En el caso de la proteína C reactiva es una proteína de fase aguda, es decir aumenta de forma brusca al inicio de un proceso inflamatorio, pero desciende rápidamente al percibir los estímulos inmunes. Por lo contrario, la glicoproteína ácida α 1 (AGP1) aumenta con el proceso inflamatorio y disminuye lentamente con la respuesta inmune del cuerpo (Mwangi y col., 2019).

8. Biomarcadores eritropoyéticos:

- Eritropoyetina:

Hormona sintetizada principalmente en el riñón, la cual ha sido estudiada desde hace 40 años. Su principal estimulador es la hipoxia. Su función se basa en la regulación, producción y maduración de glóbulos rojos. Así mismo, controla la proliferación, maduración y supervivencia de las células eritroides progenitoras (Rossert & Eckardt, 2005).

La unión de la eritropoyetina a su receptor, un dímero transmembrana, trae consigo una respuesta de segundos mensajeros, activando principalmente a las proteínas JAK-STAT (Rossert & Eckardt, 2005).

- Eritroferrona:

Su descubrimiento data del 2014. Se sabe que es una hormona de naturaleza glicoproteica, secretada por los eritroblastos estimulados con eritropoyetina. Su acción está basada en la supresión de la síntesis hepática de la hormona hepcidina.

La eritroferrona actúa de forma patológica mediante la supresión excesiva de hepcidina y por ende generando una sobrecarga de hierro (Ganz y col., 2017).

En humanos, se ha detectado valores aumentados de esta hormona cuando el individuo ha sufrido una pérdida de sangre o cuando ha sido estimulado con eritropoyetina exógena. También se ha visto aumentos de eritroferrona en individuos con beta-talasemias (Ganz y col., 2017).

- Contenido corporal de hierro (CCH):

Es una medición usada para la predicción de la deficiencia de hierro a nivel corporal. Cook y col (2003) utilizó un modelo basado en biomarcadores del estado de hierro y la deficiencia del mismo.

Este marcador mide la reserva de hierro del organismo. Su cálculo se basa en la siguiente ecuación:

$$\text{CCH (mg/kg)} = -[\log_{10} (\text{sTfR} \times 1000/\text{ferritina}) - 2.8229] \div 0.1207.$$

9. Hemograma automatizado e Índices Corpusculares

La medición de glóbulos rojos por el método automatizado data de 1949 cuando Wallace Coulter desarrolla su contador de partículas siguiendo el principio de la resistencia eléctrica o impedancia (Graham, 2013).

En el 2016, la Organización Mundial de la Salud recomienda como prioridad el uso del hemograma completo como método estándar de oro para el diagnóstico de anemia gestacional ([OMS, 2016](#)).

Actualmente, las áreas y laboratorios de hematología cuentan con la tecnología necesaria para el desarrollo del hemograma automatizado, además de ello, con el paso de los años, se ha permitido abaratar los costos de análisis.

Este método permite una gran exactitud, precisión, bajo costo y resultados en tiempo más corto ([Chabot-Richards y George, 2015](#)).

A nivel mundial el uso de los analizadores automáticos ha permitido la creación de índices y fórmulas matemáticas que toman en cuenta parámetros hematológicos y volúmenes corpusculares para la diferenciación de ciertas patologías. Hasta la fecha, se han desarrollado 20 cálculos matemáticos que permiten la diferenciación entre dos tipos de anemia, la anemia por deficiencia de hierro o ferropénica y las β -Talasemia ([Sirdah y col., 2018](#)). Ambas patologías se caracterizan por microcitosis e hipocromía, por lo que el hallazgo de índices que lo diferencien es de gran utilidad clínica y bioquímica, particularmente en aquellos lugares donde las frecuencias de talasemias son más elevadas que las reportadas por el Perú.

10. Anemia y sus causalidades

La anemia es una condición en donde se observa un número deficiente de glóbulos rojos, y por consiguiente una alteración en el

trasporte de oxígeno, lo cual imposibilita a las células cumplir sus funciones de forma eficiente (OMS, 2011).

El diagnóstico de esta patología se basa principalmente en la medición de la hemoglobina (Hb), proteína que contiene el 70% del hierro corporal (Gonzales y col., 2017).

La valoración de la concentración de la hemoglobina, puede verse alterada por diversos factores como sexo, edad, altura de residencia, exposición a contaminantes, exposición a biomasa, consumo de cigarrillos, procesos infecciosos e inflamatorios. Esto ha motivado la necesidad de hacer ajustes de los puntos de corte para definir anemia. Igualmente se observan diferencias étnicas, o por tiempo generacional de residencia en zonas de altura.

Actualmente, se ha discutido que la anemia ferropénica (IDA), tipo de anemia reconocida como la más frecuente por la OMS, no es la que se presenta más vasta en las diferentes poblaciones estudiadas. Esto ha señalado la necesidad de determinar los diversos factores causantes de anemia.

- ✓ Deficiencia de hierro, o condiciones nutricionales.
- ✓ Procesos inflamatorios agudos o crónicos.
- ✓ Deficiencia de vitamina B12 o por otras vitaminas y micronutrientes.
- ✓ Por alteraciones genéticas o hemoglobinopatías (**Figura 6**).

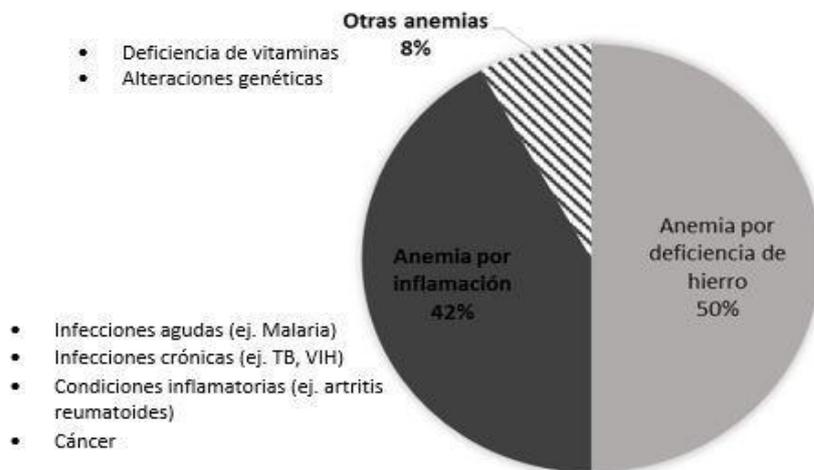


Figura 6. Anemia y sus diferentes causalidades. (Fuente: adaptado de [Gonzales y col., 2017](#)).

10.1. Anemia por deficiencia de hierro (IDA): Principalmente el elemento que conforma a la hemoglobina es el hierro, este metal es obtenido por medio de la absorción a nivel del duodeno en el intestino delgado. Esta es dependiente del requerimiento corporal, dirigido y regulado por la hepcidina ([Langer y Ginzburg, 2017](#)).

El hierro como anteriormente se ha detallado puede ser absorbido de dos formas de ingesta, hemínico y no-hemínico, el cual es referente a la fuente que lo contenga, animal o vegetal. Y la dieta es la que proporcionará ambas formas metálicas.

La sintomatología de la IDA es difusa y se ha relacionado, pero no de forma significativa con debilidad general, mareos, palidez, reducida capacidad cognoscitiva.

En el Perú se ha observado que del 20 al 30% de la totalidad de causas de anemia es atribuible a la deficiencia de hierro ([Choque](#)

y col., 2019), contraponiéndose al 50% que anteriormente se mencionaba por la OMS (MINSA, 2016).

El diagnóstico de la IDA se hace mediante los valores de ferritina sérica, los cuales deben ser menores que el rango permitido variante por grupo etario. El Contenido Corporal de Hierro (CCH), también es un marcador eficiente, este debe ser menor a 0 mg/kg para definir deficiencia de hierro (ID), y se considera un valor de -4 mg/Kg para IDA.

La utilidad del hemograma automatizado para este diagnóstico, dependerá de 4 parámetros eficientes: bajos niveles de hemoglobina, hemoglobina corpuscular media y volumen corpuscular medio, pero alto coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria (DRW-CV) (Vásquez-Velásquez y col., 2019).

10.2. Anemia por deficiencia de vitamina B12/folatos:

La absorción de la vitamina B12 o cobalamina se da a nivel del íleon distal. Esta vitamina una vez ingresada al sistema digestivo requiere de acidez para desacoplarse de las proteínas unidas y unirse a la haptocorrina (proteína R). Esta proteína es secretada por las glándulas salivales y esofágicas (Brito y col., 2012).

A nivel del duodeno, el medio alcalino genera la liberación de vitamina B12, para unirse al factor intrínseco (FI). En el enterocito, el complejo FI-B12 es captado por endocitosis mediada por cubilina. En el citoplasma de la célula endotelial, la B12 es liberada

y posteriormente ligada principalmente a transcobalamina II (TC-II), ingresando vía circulación portal al hígado y finalmente a todos los tejidos (Brito y col., 2012). Los signos de deficiencia aparecen cuando el pool corporal cae por debajo de 300 µg (Qiu y col., 2006).

La deficiencia de vitamina B12 se puede deber principalmente por alteraciones a nivel gástrico o intestinal, entre ellas se puede presentar por (Green y Datta Mitra, 2017):

- Absorción alterada (\downarrow HCl⁻, \downarrow factor intrínseco)
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Síndromes de gastrectomía (banda gástrica)
- Hiperclorhidria (síndrome de Zollinger-Ellison)
- Enfermedades del intestino delgado
- Desordenes genéticos o autoinmunes (síndrome de Imerslund-Graesbeck, anemia perniciosa)

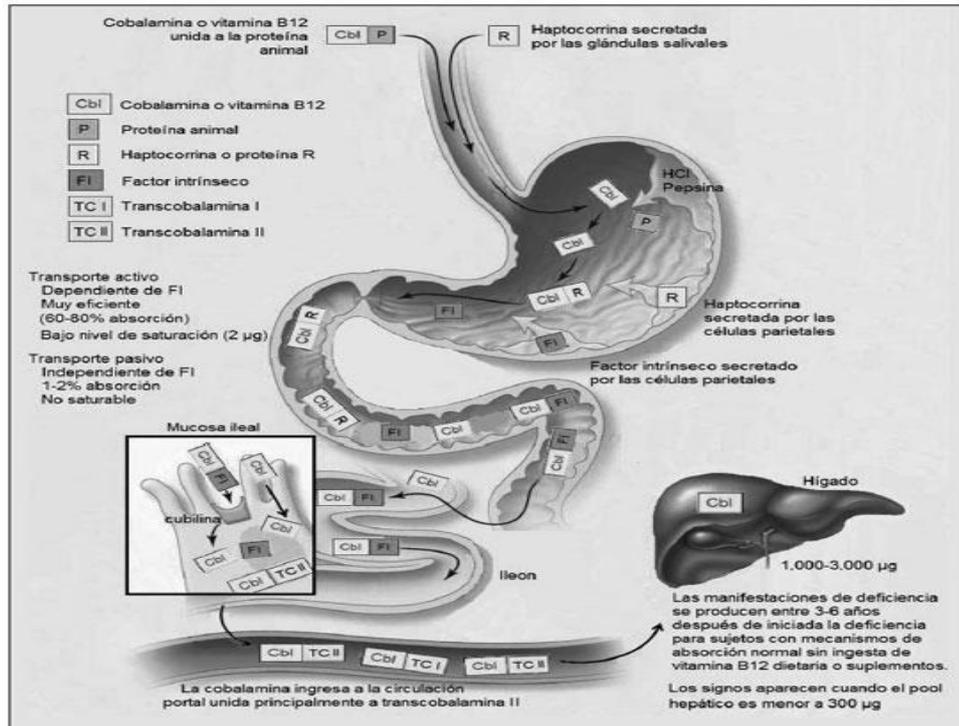


Figura 7. Mecanismo de absorción de la vitamina B12 (fuente: Brito y col., 2012)

Los folatos y el ácido fólico se absorben en el intestino delgado (duodeno y yeyuno, respectivamente). Existe hidrólisis entre poli glutamatos para convertirse a mono glutamatos por la enzima glutamato-carboxipeptidasa II (Brito y col., 2012). Estos son absorbidos por transporte activo, dependientes del pH del medio.

A nivel, de la membrana apical del enterocito, el transportador de folatos reducido (hRFC) (función a pH neutro); y el transportador de folatos acoplado a protones (hPCFT) (función a pH ácido) son los responsables de la absorción de folatos y ácido fólico (Zhao y col., 2009).

El ácido fólico tiene una biodisponibilidad cerca del 100%; en el caso de los folatos su reserva está presente en varios órganos, principalmente en el hígado, el cual alberga el 50% aproximadamente (Linn y col., 2004). En estado de deficiencia, este se agota rápidamente.

La deficiencia de vitamina B12 y folatos puede traer consigo el desarrollo de anemia megaloblástica, la cual se caracteriza por presentar volumen corpuscular medio elevado (>100 fL). En estas situaciones hay una menor producción de material genético, con lo que se atrofia la división celular, produciendo a nivel de los eritrocitos, que estos sean grandes, inmaduros y con poca cantidad de hemoglobina.

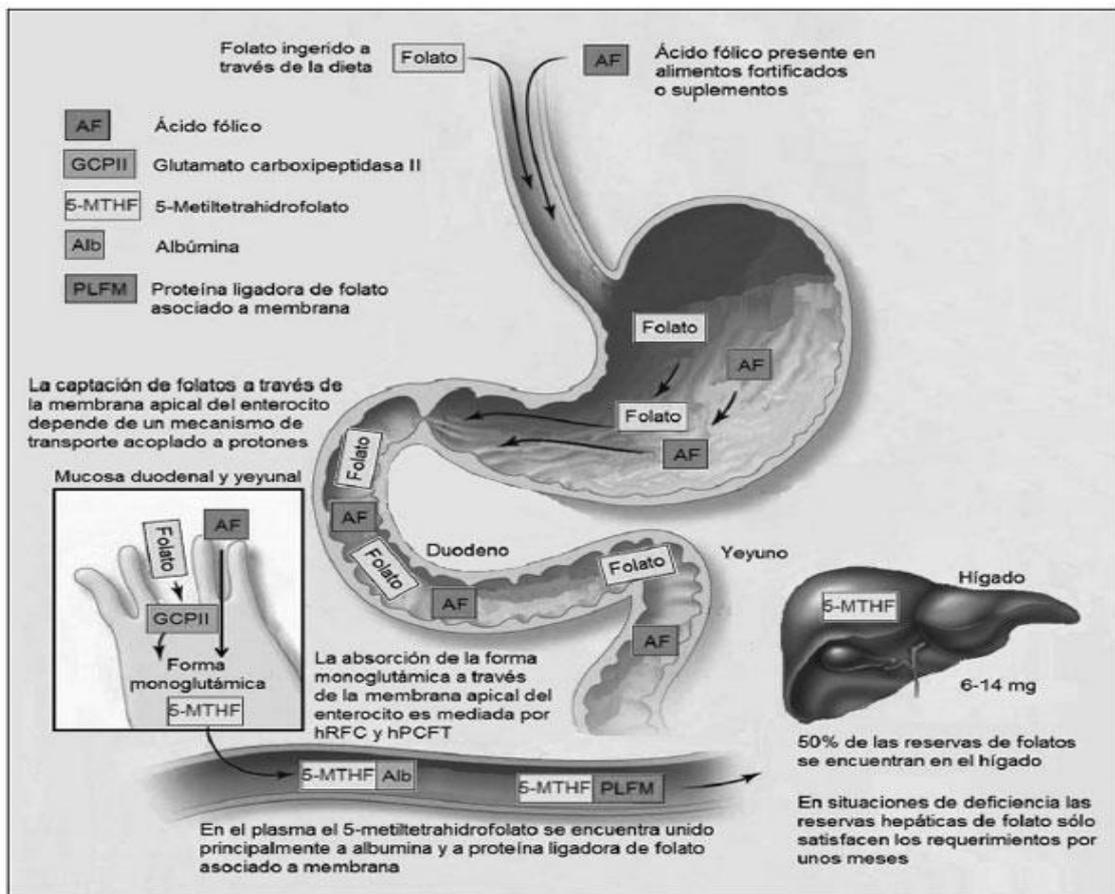


Figura 8. Mecanismo de absorción de los folatos y ácido fólico (fuente: Brito y col., 2012).

10.3. Anemia por deficiencia de vitamina A: La vitamina A o retinol se obtiene en forma de beta-caroteno, y su conversión y absorción se da a nivel de las paredes del intestino delgado y es dependiente de la actividad de las sales biliares. Esta es una absorción pasiva, puesto que es de naturaleza lipídica (Alfaro-Calvo y Carvajal-Fernández, 2001). La conversión de esta vitamina es pequeña, y para ello se requiere consumir productos de origen animal (Baracaldo y Castro de Navarro, 1998). Las causas que pueden desencadenar su deficiencia se deben a alteraciones intestinales,

gástricas y de la vesícula biliar, también se puede presentar por parasitismo.

Se ha planteado que la vitamina A puede actuar mediante estas tres formas:

- Modulación de la eritropoyesis
- Modulación de la inmunidad en enfermedades infecciosas
- Modulación del metabolismo del hierro.

En el primer caso, la vitamina A es responsable de la maduración y formación de colonias BFUE-E (unidad eritroide rápida). Así mismo, cumple un papel sinérgico en conjunto con la eritropoyetina y con factores de crecimiento para el progreso de la eritropoyesis ([Douer y Koeffler, 1982](#)).

La vitamina A administrada a pacientes con malaria ha mostrado una mejor respuesta a los tratamientos y también ha permitido reducir las prevalencias de anemia en estas poblaciones ([Semba, 1999](#)).

La vitamina A interviene en el metabolismo de hierro, puesto que bajos niveles de vitamina A han mostrado una deficiente unión entre el hierro y la transferrina ([Mejia & Arroyave, 1983](#)), imposibilitando el transporte de ese metal y la biodisponibilidad del mismo, con lo que se demostró la eficiencia de la suplementación de vitamina A para la reducción de los valores de anemia, mediante un aumento gradual de la hemoglobina ([Semba y Bloem, 2002](#)). Así también, se ha visto que poblaciones deficientes de vitamina A

presentan niveles elevados de ferritina, y hemo siderosis (elevada concentración de hierro) a nivel hepático y bazo ([Semba y Bloem, 2002](#)).

- 10.4. Anemia inflamatoria: la biodisponibilidad de hierro está ligada a la concentración de hepcidina en el cuerpo. Esta es una hormona sintetizada a nivel hepático, cuando se encuentra estimulada su producción, principalmente por niveles altos de interleucina-6 (IL-6), la ferroportina, proteína transmembrana, se internaliza y evita el paso del hierro para el desarrollo de la eritropoyesis.

La producción de interleucina-6 se debe principalmente por estímulos inflamatorios e infecciosos, como respuesta del sistema inmunológico, para evitar el aprovechamiento del hierro por parte del parásito, célula cancerosa, o cualquier cuerpo extraño ([Gonzales y col., 2017](#)).

Al inhibir su biodisponibilidad del hierro, se genera una disminución de la producción de eritrocitos y con ello el desarrollo de una anemia inflamatoria. Así mismo, hay un secuestro de la ferritina con el pool de hierro dentro de los enterocitos y en el hígado.

En diversas revisiones se han observado que las enfermedades crónicas (cánceres, tuberculosis, diabetes, obesidad, etc.) generan un aumento de IL6 y de otras citoquinas proinflamatorias, y esto trae consigo un estatus de hierro deficiente para eritropoyesis en los pacientes con reserva de hierro normal o

aumentada. De igual manera para infecciones agudas como el parasitismo, diarreas, etc., también traen consigo la misma respuesta del organismo. Sin embargo, esta respuesta inmunológica es eficiente porque promueve que el elemento fundamental -hierro- disminuya para que la reproducción y crecimiento celular sea limitada.

Esta causa de anemia puede ser una de las principales para el desarrollo de esta condición, ya que, a nivel mundial, las cifras de obesidad, sobrepeso, cánceres, enfermedades metabólicas, cardíacas y parasitismos, son altas.

- 10.5. Hemoglobinopatías y anemia por alteraciones genéticas o hereditarias: Las hemoglobinopatías son alteraciones genéticas, las cuales se presentan en porcentaje bajo dentro de nuestro país, dentro de ellas se conocen a las hemoglobinopatías estructurales y las talasemias:

Hemoglobinopatías estructurales: se conocen así, puesto que hay una alteración estructural de las cadenas globínicas. Dentro de ellas encontramos a la hemoglobina S, la cual se ha generado por una sustitución del ácido glutámico por la valina (Malcorra, 2001). Esta estructura se genera que los eritrocitos se vuelvan falciformes y rígidos, especialmente cuando hay un descenso de la PO_2 , ya que la hemoglobina S se cristaliza. Existen dos anomalías ligadas a este tipo de hemoglobina, el rasgo drepanocítico o forma heterocigótica (hemoglobina AS) y la anemia drepanocítica,

falciforme o forma homocigota (hemoglobina SS). Esta última es una anemia hemolítica crónica, y puede generar principalmente dos complicaciones: Crisis vasculares oclusivas o crisis de dolor y Crisis aplásicas (Malcorra, 2001).

Por otro lado, las talasemias, son alteraciones en la síntesis de una o varias cadenas de globinas. Cuando existe una alteración o disminución de la síntesis de la cadena α se le denomina alfa-talasemia, mientras que si la alteración es en la cadena β , se llamara beta-talasemia; pueden también existir alteraciones en ambas cadenas de manera simultánea (Malcorra, 2001).

Las beta-talasemias son las alteraciones de producción de cadena β y se encuentran en mayor prevalencia que las demás alteraciones, dentro de ellas podemos encontrar: Talasemia mayor (anemia de Cooley), la cual se relaciona con los síntomas de síndrome hemolítico crónico, anemia severa y esplenomegalia. Talasemia intermedia, la cual presenta aspectos clínicos variables, pero similares a la talasemia mayor, y talasemia menor o rasgo talasémico, su aspecto clínico es leve y en algunos casos ausentes (OMS, 2006).

11. Anemia en la gestación y su causalidad:

Los valores del punto de corte para el diagnóstico de esta condición durante el embarazo fueron tomados de manera arbitraria en 1967 por un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud; sin embargo, en el 2016, la OMS realizó ajustes en el punto de corte para gestantes,

indicando que en el primer trimestre y en el tercer trimestre se debe de considerar el valor de 11 g/dL y en el segundo trimestre el valor de 10.5 g/dL para el diagnóstico de anemia (OMS, 2016).

Durante la gestación, ocurren procesos fisiológicos distintos. Uno de ellos es la hemodilución. Este proceso ocurre durante el segundo y tercer trimestre, cuando el feto comienza una alimentación hemotrófica. Junto con el mayor requerimiento de masa eritrocitaria, hay un aumento del volumen plasmático (Lund & Donovan, 1967); esto permitirá que no se vea afectado el flujo útero-placentario, y, por ende, el feto puede crecer y alimentarse de manera adecuada (Vásquez-Velásquez & Gonzales, 2019).

Actualmente, durante el proceso de gestación no hay una medición de la proporción de líquido plasmático y de la parte forme, por lo que muchas veces se le considera anemia más no como un proceso fisiológico normal. Sin embargo, según Aguree y Gernand (2019) mediante un metaanálisis calcularon que la expansión del volumen plasmático es progresivo (Figura 9), En el primer trimestre aumenta un 6%, seguido por una amplia variación del segundo trimestre, el cual oscila entre el 18 al 29%, y en el tercer trimestre entre 42 a 48%. Este incremento se va a depender de la correcta activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, y se desarrollará efectivamente bajo condiciones normales del embarazo. Un incremento por debajo de estos porcentajes se ha relacionado con alteraciones hipertensivas del embarazo (Scholten y col, 2015).

Diversos estudios han mostrado que los valores de anemia leve se relacionan con resultados maternos perinatales favorables, lo cual estaría

correlacionado con el proceso de hemodilución al tener valores normales del volumen corpuscular medio (Steer, 2000).

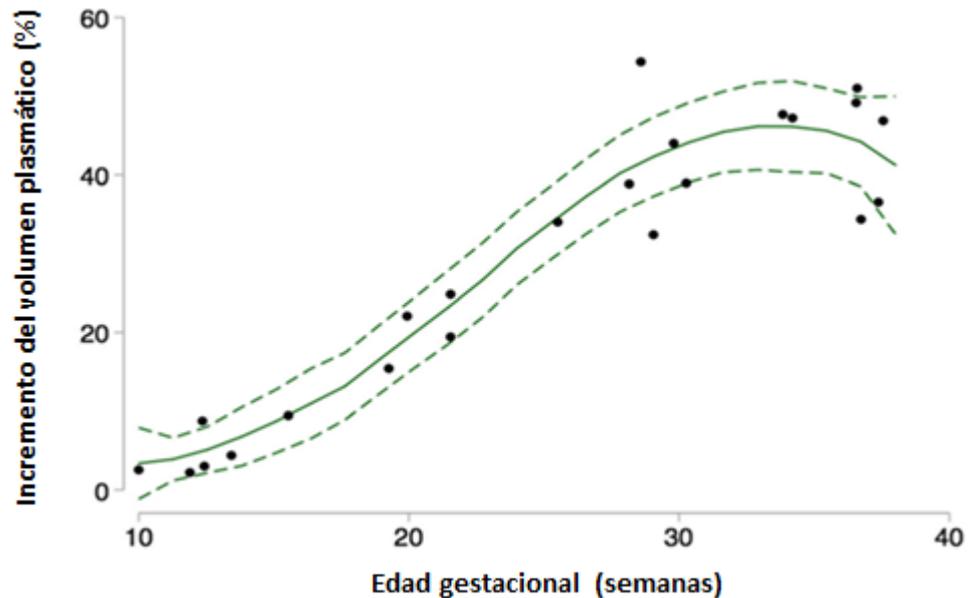


Figura 9. Expansión del volumen plasmático (%) con respecto a la edad gestacional (semanas) (Fuente: Aguree y Gemand, 2019).

Un factor importante a incluir, es el desarrollo de anemia inflamatoria durante la gestación. Esta alteración se presenta con mayor frecuencia puesto que las prevalencias de sobrepeso, obesidad y diabetes van en aumento, esto no solo trae consigo una disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre sino también una disminución del peso del recién nacido (Olavegoya y col., 2018). La contaminación ambiental también genera un efecto inflamatorio sobre los individuos, aunque esta exposición no ha sido estudiada profundamente, se sabe que también puede traer consigo problemas maternos y perinatales (Fano y col., 2020).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las prevalencias de anemia que se reportan semestre tras semestre muestran un panorama poco alentador del manejo de políticas públicas en el Perú (INEI, 2020). Dentro de las poblaciones vulnerables se encuentran las gestantes; este grupo presenta valores bajos de la concentración de la hemoglobina especialmente en el segundo y tercer trimestre de gestación.

Actualmente, existe una discrepancia entre las formas de diagnóstico de la anemia. La hemoglobina es el único marcador usado para el diagnóstico de esta condición, sin embargo, este es cambiante entre sexo, altura, edad, consumo de tabaco, uso de biomasa, etc. Durante la gestación también se ha propuesto un cambio durante el segundo trimestre (OMS, 2016). Más aún, la sola medición de la Hb no permite identificar la causa de la anemia.

El hemograma completo es un método recomendado prioritariamente por la OMS, puesto que otorga un panorama más amplio de los parámetros hematológicos (OMS, 2016). Sin embargo, en el Perú todos los parámetros obtenidos con esta metodología, ahora a través del sistema automatizado no son utilizados para definir deficiencia de hierro, hemodilución o alteraciones eritropoyéticas. Un adecuado uso de sus variables nos proporcionará importante información que pueden permitir el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de anemias en la gestación.

Es por ello, que el presente estudio tiene como objetivo evaluar el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (IDA) y hemodilución mediante los parámetros hematológicos y corpusculares obtenidos del hemograma automatizado en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

Igualmente nos permitirá conocer en una población de gestantes del Instituto Nacional Materno Perinatal, los cambios de los parámetros hematológicos, del estado de hierro, eritropoyéticos e inflamatorios en los tres trimestres de gestación.

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la hemoglobina es el biomarcador necesario para el diagnóstico de anemia, esto puede resultar bastante lógico, debido que contiene el 70% del hierro (OMS, 1968). Sin embargo, la OMS reconoce que es un marcador variable por varios factores (OMS, 2001). Asimismo, diversos estudios han demostrado que la hemoglobina varía por sexo, grupos etarios (Ocas-Córdova y col., 2018), consumo de cigarrillos, exposición a distintas fuentes de combustible (Accinelli y col., 2017), residencia en la altura (Accinelli y col., 2020), etc.

Además de ello, en las mujeres existen procesos fisiológicos que son independientes como la menstruación, la menopausia, la gestación, los cuales pueden modificar los contenidos de hemoglobina de manera cíclica o constante. En el 2016, la OMS generó una modificación con respecto a los puntos de corte de esta proteína para el diagnóstico de anemia durante la gestación (OMS, 2016).

Así mismo, se consideró como prioridad el uso de hemograma automatizado durante el periodo de gestación y los controles que conllevan al mismo (OMS, 2016). Actualmente, los equipos usados para el desarrollo de los hemogramas computarizados han mejorado significativamente, e incluso han facilitado el trabajo de los laboratorios. Esta metodología permite tener un conocimiento sobre el panorama hematológico de la gestante y por ende del producto.

A pesar de ello, hasta la fecha solo se reportan los valores de hemoglobina para el diagnóstico de anemia, o el uso de parámetros para determinar los procesos inflamatorios o infecciosos intermitentes. El hemograma automatizado

dispone no solo de conteo de células (rojas, blancas y plaquetas), también hace una distinción entre los tipos de líneas celulares blancas y los volúmenes corpusculares (Vásquez-Velásquez y col., 2019).

Uno de los puntos que se discute en la disposición de la norma técnica actual del Perú por la lucha contra la anemia (MINSA, 2017), es el costo bajo del uso de los hemoglobinómetros frente el hemograma automatizado, sin embargo, en una revisión reciente (Vásquez-Velásquez y col., 2019), este último es capaz de medir varias muestras en simultaneo, y su costo es similar, además de ello, la calidad y cantidad de información entre ambos es diferentemente significativa, por lo que si pensamos entre costo-beneficio, el hemograma automatizado resulta tener mayor costo-beneficio.

El presente estudio se justifica en el hecho de que las prevalencias de anemia no se reducen de acuerdo a lo esperado a pesar de los esfuerzos de los gobiernos por reducirlos. Además, el hecho de hacer obligatoria la suplementación con hierro a toda gestante sea o no anémica puede exponer a esta población vulnerable a una sobrecarga de hierro. Igualmente, la demostración que la anemia leve puede ser mal diagnosticada por no considerar el proceso de hemodilución. Por ello, el presente estudio, busca evaluar el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (IDA) y hemodilución mediante los parámetros hematológicos y corpusculares obtenidos del hemograma automatizado en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

V. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

Principal:

¿Es posible diferenciar anemia por hemodilución de la anemia ferropénica basado en marcadores corpusculares del hemograma automatizado?

Secundarias:

¿Cómo varían los marcadores hematológicos y corpusculares del hemograma automatizado y los marcadores del estado de hierro e inflamación en los tres trimestres de gestación?

¿Los marcadores de estado de hierro son diferentes en la anemia por hemodilución que en la anemia verdadera?

VI. HIPÓTESIS:

- La anemia asociada a valores normales del VCM, HCM, CHCM y RDW-CV define a la anemia hemodilucional y permite un diagnóstico diferencial con la anemia por deficiencia de hierro en las gestantes, donde al menos uno de los parámetros está alterado.
- El comportamiento de los biomarcadores de hierro, eritropoyesis e inflamación en gestantes que presentan hemodilución tienen un comportamiento similar al de gestantes sin alteración hematológica (grupo referencial). Mostrando niveles adecuados de ferritina sérica e interleucina-6, valores disminuidos de hepcidina y receptor soluble de transferrina, mientras que los valores de eritropoyetina, testosterona y estradiol serían semejantes a los valores del grupo referencial.
- Las gestantes con anemia por deficiencia de hierro, mostraría valores disminuidos de ferritina sérica, elevados de eritropoyetina, testosterona y estradiol, mientras que los valores de hepcidina serían menores y los del receptor soluble de transferrina tendrían un aumento significativo comparado al grupo sin esta condición hematológica.
- El análisis de los biomarcadores del estado de hierro (eritropoyetina, ferritina, receptor soluble de transferrina y hepcidina) tendrían un área bajo la curva cercano a la unidad en el grupo de anemia por deficiencia de hierro, debido al correcto diagnóstico determinado a partir de los parámetros hematológicos, mientras que el grupo de hemodilución mostraría un comportamiento similar al grupo referencial.

VII. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Evaluar el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (IDA) y hemodilución mediante los parámetros hematológicos y corpusculares obtenidos del hemograma automatizado en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.
- Evaluar el estatus de hierro, eritropoyesis e inflamación en los casos definidos como hemodilución, anemia ferropénica y normales en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

Objetivos secundarios:

- Evaluar según trimestre de embarazo, los niveles de hemoglobina y los parámetros hematológicos a través de la medición por hemograma automatizado en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.
- Evaluar según trimestre de embarazo, los biomarcadores del estado de hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, contenido corporal de hierro, índice RsTf/Log ferritina) en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.
- Evaluar según trimestre de embarazo, los biomarcadores inflamatorios (IL-6) en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

- Evaluar las prevalencias de gestantes con eritrocitosis, Hb normal y anemia según trimestre de gestación.
- Categorizar a las gestantes normales (Hb normal), con hemodilución, y con anemia ferropénica según los parámetros hematológicos y corpusculares y analizar las diferencias de los parámetros hematológicos y biomarcadores del estado de hierro, eritropoyético e inflamatorio.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño experimental:

Estudio observacional de corte transversal, el cual estará constituido por gestantes divididas proporcionalmente entre los 3 trimestres de gestación entre los 18 a 45 años de edad atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

Se considera primer trimestre cuando la gestante se encuentra entre 1-12 semanas de gestación. Segundo trimestre para las semanas 13-26 de gestación y tercer trimestre para las semanas ≥ 27 de gestación.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Hábito de fumar (fumadoras crónicas).
- Gestantes con tratamiento médico para trastornos metabólicos o hematológicos (últimos tres meses).
- Gestantes con tratamientos para desórdenes mentales.
- Embarazo múltiple.

El criterio de inclusión será la residencia en la ciudad de Lima por los últimos 10 años.

Estas observaciones son obtenidas de la historia clínica de las gestantes.

Tamaño muestral:

Se utilizó una prueba bilateral con nivel de confianza 95%, potencia (1-β) del 80% y un margen de error del 10%, Asimismo, se espera que la sensibilidad de la prueba mediante gold estándar del 85%, mientras que nuestro método tendría una sensibilidad del 99%, para lo cual:

[2] Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas. Grupos independientes:

Datos:

Sensibilidad esperada:
 Prueba 1: 85,000%
 Prueba 2: 99,000%
 Razón no enfermos/enfermos: 1,00
 Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

| Potencia (%) | Tamaño de la muestra | | |
|--------------|----------------------|-------------|-------|
| | Enfermos | No enfermos | Total |
| 80,0 | 58 | 58 | 116 |

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

La n muestral total es de 116, sin embargo, para el análisis de la data, debido al financiamiento aprobado se utilizó la n muestral total de 166 gestantes, las cuales estarían divididas proporcionalmente en los tres trimestres de gestación como se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Proporción de gestantes por trimestre de embarazo, muestra referencial y muestra de análisis.

| Trimestre | Total de gestantes atendidas | Porcentaje (%) | N ₁ |
|-----------|------------------------------|----------------|----------------|
| Primer | 26 123 | 9.1 | 16 |
| Segundo | 99 737 | 34.7 | 58 |
| Tercer | 161 831 | 56.3 | 92 |

| | | | |
|--------------|---------|-----|-----|
| Total | 287 691 | 100 | 166 |
|--------------|---------|-----|-----|

Reclutamiento de voluntarios:

El reclutamiento de los voluntarios se ha realizado de la siguiente manera:

Las gestantes fueron convocadas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, lugar donde realizan su control médico prenatal. La determinación de su trimestre de gestación es corroborada por el obstetra o ginecólogo.

Medición de parámetros vitales:

Presión arterial: La presión arterial se midió en el brazo izquierdo de la voluntaria, en posición sentada y cómoda. Se le colocó en el brazo un esfigmomanómetro aneroide. Los resultados están expresados en mm Hg. Los valores normales para presión arterial sistólica (PAS) son de 100 a 140 mm Hg y para presión arterial diastólica (PAD) de 60 a 90 mm Hg (OMS, 1978).

Frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno: La frecuencia cardíaca y saturación arterial de oxígeno se han medido en el dedo índice mediante el pulso-oxímetro Riester 1905 ri-fox N.

Los valores normales de frecuencia cardíaca según la OMS deben ser entre 60 a 100 latidos por minuto, los valores normales de saturación de oxígeno son mayor al 97% a nivel del mar (Mejía Suárez, 2012).

Contenido arterial de oxígeno (CaO₂): El contenido arterial de oxígeno es dependiente de la saturación de oxígeno y de la concentración de hemoglobina. CaO₂ es igual al 97% aproximadamente del oxígeno unido a la hemoglobina y el

3% del oxígeno disuelto en el plasma. CaO_2 se calcula mediante la siguiente fórmula (Gómez Duque y col, 2000):

$$CaO_2 = (1.34 \times Hb \times \text{Sat. } O_2) + (0.03 \times PO_2)$$

Mediciones antropométricas: Las medidas antropométricas que se han evaluado son talla, peso y con ellos se ha calculado el Índice de Masa Corporal (IMC).

Para la talla se utilizó un tallímetro de pared, el peso se obtuvo mediante el uso de una balanza. El IMC (Índice de Quetelet) es calculado mediante la división del peso corporal en kilogramos sobre la talla en metros elevado al cuadrado (Kg/m^2). A continuación, se muestra una tabla con los valores referenciales del Ministerio de Salud (MINSA, 2012) para el diagnóstico de déficit de peso, IMC normal, y sobrepeso/obesidad.

Tabla 2. Valores de IMC y diagnostico nutricional.

| Diagnóstico | Valor de IMC |
|--------------------|-----------------------|
| Déficit de peso | <18.5 Kg/m^2 |
| Normal | 18.50-24.99 Kg/m^2 |
| Sobrepeso | 25.00- 29.99 Kg/m^2 |
| Obesidad | >30 Kg/m^2 |

Toma de muestra de sangre: Posterior a la firma del consentimiento informado, todas las voluntarias que cumplieron los criterios de inclusión fueron requeridos a la extracción de una muestra de sangre venosa.

Para ello la gestante fue sentada de forma cómoda, pero erguida y coloca el brazo que contenga las venas visibles, para evitar causar molestias o mayor

dolor, sobre la mesa de trabajo. La posición del brazo es con la palma hacia arriba y el codo soportado sobre la mesa de trabajo. Seguidamente, se le pidió que abra y cierre continuamente la mano para favorecer el llenado y dilatación de las venas.

Una vez localizada la vena, se le colocó el torniquete. Se desinfectó la zona elegida con un pedazo de algodón y alcohol al 70%. Se colocó una aguja nueva en el capuchón o portatubo del vacutainer, inmediatamente, se inserta la aguja con el bisel hacia arriba y en dirección de la vena.

Se colocó el tubo (1 tubo para hemograma automatizado, con EDTA y 2 tubos para suero, sin aditivos). Segundos antes de terminar con la extracción de sangre venosa se retiró el torniquete, evitando los movimientos titubeantes.

Se retiró la aguja y se colocó un algodón seco y una banda adhesiva, así mismo, se le pidió al voluntario que doble el brazo hacia arriba por unos 3 minutos, tiempo necesario para la coagulación.

El material punzocortante usado se colocó en las cajas rojas de bioseguridad; igualmente, los algodones o cualquier material contaminado fueron colocados en una bolsa roja, que indica material contaminado.

Los tubos llenos son invertidos suavemente y rotulados con el código designado a cada voluntario.

Obtención de suero: Los tubos que no contienen aditivos se dejan reposar por un par de horas esperando que ocurra la sedimentación de la parte forme. Posteriormente, se llevó a la centrifuga por 10 minutos a 3000 rpm. Se retiraron los tubos con sumo cuidado, para evitar que se mezcle la parte forme con el suero.

Se rotularon los tubos Eppendorf de 2 mL con los respectivos códigos de los voluntarios, y con el uso de una pipeta de 1000 uL se colocó todo el contenido de suero. Estos tubos Eppendorf fueron colocados en una congeladora de -40°C hasta el momento de su evaluación.

Biomarcadores del estatus de hierro y eritropoyéticos:

Hemoglobina: La hemoglobina (g/dL) se determinó mediante el procedimiento computarizado ([Sanchis-Gomar y col, 2013](#)) realizado en el laboratorio del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

Hemograma automatizado: mediante el uso del multianalizador automático CELL-DYN Ruby® de 25 parámetros. Este analizador hematológico se basa en el método de detección por láser óptico usando la tecnología MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation) ([Vásquez-Velásquez y col., 2019](#)).

Del total de parámetros hematológicos analizados solo se consideraron las siguientes para el estudio: volúmenes corpusculares (Volumen Corpuscular Medio, Coeficiente de Variación del ancho de Distribución del Eritrocito), plaquetas, masa leucocitaria (linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos), hemoglobina, hematocrito, Hemoglobina Corpuscular Media, Concentración de hemoglobina corpuscular media y el Conteo de Células Rojas.

Como parte de la validación del equipo automatizado, [Vasquez-Velasquez y col \(2019a\)](#) muestran que la tecnología del CELL-DYN Ruby® se basa en un láser óptico usando la tecnología MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation), esta tecnología a diferencia de los otros tipos de equipos automatizados cuenta con 4 detectores de luz despolarizada (pérdida de luz axial, dispersión en ángulo intermedio,

dispersión lateral polarizada a 90°, dispersión lateral despolarizada a 90°), identificando específicamente las células blancas y rojas (Vasquez-Velasquez y col, 2019b). Así mismo, los controles de calidad fueron procesados a diario permitiendo un adecuado mantenimiento del equipo, la literatura muestra que este equipo en particular se correlaciona con otras metodologías y los valores de falsos positivos y negativos en conteo de línea celular blanca son aceptables, 17% y 3.4% respectivamente (Osta y col, 2014).

Sumando a esto, se encuentra la necesidad de evaluar el panorama hematológico de la gestante, debido a la recomendación principal dada por la OMS (2016), la cual señala que el conteo automatizado se debe realizar de forma obligatoria y continua en la gestación, mientras que solo en condiciones de no disponibilidad se puede proceder al dosaje de hemoglobina (uso de hemoglobímetro). Debido que ambas tienen como gold-standard a la cianometahemoglobina y presentan una correlación adecuada ($r=0.99$) (Srivastava y col 2015).

Hepcidina sérica: Se midió en suero mediante el uso de kits de ELISA de Hepcidina-25 (EIA-5782) de la marca DRG. El procedimiento consiste en recubrir los pocillos de microtitulación con anticuerpo monoclonal, los cuales serán detectados por el antígeno de la molécula de Hepcidina-25, compitiendo con la hepcidina endógena del voluntario, detectada por la estreptavidina ligada a peroxidasa. La sensibilidad de la prueba es de 0.135 ng/mL.

El rango de normalidad se encuentra entre 1.23 a 36.46 ng/ml. Valores por encima de 60 ng/ml son considerados como aberrantes y son eliminados del análisis.

Ferritina sérica: Esta se evaluó mediante el uso del kit Ferritina ELISA de la marca DRG, la metodología es igual a la usada con hepcidina.

Se cubren los pocillos de microtitulación con 20 uL de las muestras para luego añadir el antígeno (100 uL); se realizan lavados consecutivos con agua destilada. Posteriormente, se añade tetrametilbencidina por 30 min a temperatura ambiente sin exposición a luz y se lee la placa a 450 nm después de añadirle 100 uL de solución stop.

Los valores que se encuentren por debajo de 15 ng/ml estarán asociados a deficiencia de hierro ([OMS, 2011](#)).

Receptor Soluble de Transferrina: El Receptor Soluble de Transferrina (sTfR), forma trunca del receptor de membrana, está correlacionado positivamente con la deficiencia de hierro tisular.

Su medición es mediante la técnica de ELISA (EIA-4256), de manera similar a los biomarcadores antes mencionados. Los valores normales de Receptor Soluble de Transferrina están entre 0.37 y 1.44 ug/ml. Los valores mayores indican deficiencia de hierro. El punto de corte para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, es de 4.4 ug/ mL ([Aboiye y col, 2020](#)).

Biomarcadores eritropoyéticos:

Eritropoyetina sérica: La eritropoyetina sérica se midió mediante la técnica de ELISA (EIA-3646). El análisis se realizó con el suero obtenido de la sangre venosa. Para ello en los pocillos de microtitulación se añade 200 uL de las muestras, y son cubiertos con 25uL de anticuerpo biotinilado y 25 uL del antígeno, luego se procede a los lavados consecutivos y se añade 150 uL de

tetrametilbencidina sin exposición a la luz. La lectura de la placa se realizó a 450 nm después de añadirle 100 uL de solución stop.

Los valores para considerar normalidad se encuentran entre 3.22 – 16.5 mUI/ml.

Cociente Testosterona/Estradiol: Los valores absolutos de ambas hormonas son medidos mediante la técnica de ELISA. El rango considerado normal para testosterona en la gestación es de 0.26-2.11 ng/mL, 0.34-2.43 ng/mL, 0.63-3.09 ng/mL, correspondientes al primer, segundo y tercer trimestre.

Para el estradiol, los rangos de normalidad varían de acuerdo el trimestre de gestación, 188-2497 pg/mL, 1278-7192 pg/mL, 6137-3460 pg/mL, correspondiente al primer, segundo y tercer trimestre respectivamente.

La relación testosterona/estradiol (T/E2) es más significativa que el valor de manera individual de cada una de las hormonas. Para ello, el cálculo es mediante la división de ambas hormonas multiplicada por 10.

Biomarcadores inflamatorios:

Interleucina 6: La interleucina-6 (IL-6), es una citoquina proinflamatoria, la cual está ampliamente relacionada con procesos inflamatorios y se encuentra elevada en anemia causadas por enfermedad crónica o procesos infecciosos y/o no-infecciosos. Su medición es mediante el uso de la técnica de ELISA.

Los valores normales de IL-6 en suero deben ser menores o igual a 50 pg/mL.

Información Socio-demográfico: Toda la información referente a las gestantes, sobre su condición económica, tipo de vivienda y otras características han sido obtenidas de la historia clínica.

Consideraciones éticas: El estudio cuenta con registro SIDISI (Código: 104376) requerido por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Así mismo, cuenta con la aprobación del Comité Institucional de Ética para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (**ANEXO 1**).

La identificación de las voluntarias se ha resguardado mediante códigos, además de ello han tenido conocimiento de cada una de las pruebas que se le realizaría, así como de los objetivos del estudio, para proceder con el estudio y el muestreo, las voluntarias firmaron un consentimiento informado (**ANEXO 2**).

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se reportan como medias \pm error estándar, o como mediana y percentiles. Se ha utilizado el paquete estadístico STATA v16.0 (StataCorp, CollegeStation TX).

La prueba estadística para evaluar normalidad de los datos es Shapiro Wilk. La prueba de homogeneidad de varianzas usada es la de Bartlett. Se procedió a realizar el análisis paramétrico, debido a que todas las variables cumplían con los supuestos de distribución normal, homocedasticidad, e independencia de las observaciones. Las diferencias entre tres o más grupos se realizarán mediante la técnica de análisis de varianza (ANOVA), y si presentan diferencia significativa, se utiliza la prueba de comparación múltiple posthoc de Scheffé para determinar la diferencia entre pares de medias.

Para estudiar la correlación entre dos variables cuantitativas se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Por otro lado, la asociación entre 2 variables cualitativas se analizó con la prueba de chi-cuadrado.

Se ha estimado el modelo de Regresión logística, para el análisis múltiple de una variable dependiente dicotómica, y su asociación con 2 o más diferentes variables de interés como control.

Se han construido curvas ROC para determinar la sensibilidad y la especificidad de los marcadores evaluados comparados entre tres diagnósticos diferenciales, una para anemia ferropénica total, otra para anemia ferropénica severa y una tercera para anemia por hemodilución. Estos diagnósticos son calificados como 1 y el valor referencial que incluye al resto de la población como 0.

El nivel de significancia para todas las pruebas estadística es $p < 0.05$.

IX. RESULTADOS:

Características antropométricas, vitales y sociodemográficas de la población de gestantes estudiadas en el INMP

En la **Tabla 3** se presentan las características generales de la población estudiada de gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), según trimestre de gestación. Se puede observar que la edad cronológica, la talla, la presión arterial sistólica y la diastólica, la saturación arterial de oxígeno, el estado civil y el nivel de educación de las gestantes estudiadas según trimestre de embarazo son similares ($p>0.05$).

Por otro lado, el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) se muestra menor en las gestantes en el segundo y tercer trimestre comparado con los valores en las gestantes del primer trimestre ($p<0.05$).

En cuanto a las diferencias en las características sociodemográficas, se muestra en primer lugar, que, según el número de gestaciones, las gestantes que acuden al segundo y tercer trimestre son más nulíparas, en tanto que las gestantes que acuden en el primer trimestre de gestación son mayormente múltiparas ($p<0.05$).

El mayor porcentaje de las gestantes tienen como ocupación el ser ama de casa, siendo en mayor porcentaje las que acuden en el primer trimestre (70%). Luego siguen las de ocupación independiente con 27.7% en el tercer trimestre y las dependientes que predominan en el segundo trimestre (14%) respecto de aquellas del primer (5%) y tercer (4.8%) trimestre de gestación ($p<0.05$). En cuanto al nivel de educación se observa que el porcentaje de gestantes con secundaria completa es alto y similar entre los tres trimestres de gestación (60%,

54.4% y 60.8% para el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente). Entre 31.5 y 43.8% de gestantes son universitarias.

Parámetros hematológicos según trimestre de gestación

En la **Tabla 4** se presentan los resultados de los parámetros hematológicos (conteo celular y volúmenes corpusculares), correspondientes a las gestantes estudiadas del INMP. En primer lugar, se puede evidenciar que la concentración de hemoglobina y el hematocrito disminuyen conforme aumenta la edad gestacional ($p < 0.05$). Igualmente, los glóbulos rojos son significativamente menores al segundo trimestre ($p < 0.05$) y se mantienen en esos valores bajos al tercer trimestre de gestación ($p > 0.05$).

Asimismo, la hemoglobina corpuscular media (pg/célula) se hace significativamente menor al tercer trimestre con respecto a los valores mostrados en el primer y segundo trimestre ($p < 0.05$). En tanto, que la concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl) es significativamente menor en el segundo trimestre ($p < 0.05$) y continúa disminuyendo en el tercer trimestre ($p < 0.05$).

Aunque hay una tendencia a mayores valores promedios de glóbulos blancos a medida que aumenta el trimestre de gestación, estos no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$). Cuando se evalúa la fórmula leucocitaria, se observa que la concentración de los monocitos aumenta al tercer trimestre de gestación ($p < 0.05$), los linfocitos son menores en el segundo trimestre ($p < 0.05$) y se mantiene en esos valores en el tercer trimestre de gestación. Los neutrófilos, aunque con tendencia a aumentar en cada trimestre de gestación no resultó estadísticamente significativo ($p > 0.05$).

Tabla 3. Características generales (vitales y sociodemográficas) de las gestantes, categorizadas por los tres trimestres de gestación atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP).

| Características | | Trimestre | | |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| | | Primer (N=29) | Segundo (N=44) | Tercer (N=123) |
| Edad (años) | | 32.12±1.19 | 29.32±0.88 | 28.65±0.60 |
| Peso (kilogramos) | | 62.73±1.70 | 66.04±1.05* | 73.28±0.58* |
| Talla (m) | | 1.54±0.01 | 1.54±0.005 | 1.54±0.003 |
| IMC (Kg/m ²) | | 26.27±0.70 | 27.83±0.43* | 30.74±0.23* |
| Presión arterial | Presión sistólica (mm Hg) | 105±2.57 | 104.59±1.73 | 102.29±0.83 |
| | Presión diastólica (mm Hg) | 72.58±2.18 | 68.59±1.23 | 70.10±0.75 |
| SaO ₂ (%) | | 98.21±0.08 | 98.19±0.06 | 98.01±0.08 |
| CaO ₂ (ml/dL) | | 16.95±0.28 | 15.69±0.22* | 15.80±0.17* |
| Número de gestaciones o paridad | 0 (primero) (%) | 12.50 [#] | 33.90* | 26.70* |
| | 1 (%) | 70.80 | 62.70 | 66.70 |
| | 2 o más (%) | 16.70 [#] | 3.40* | 6.60* |
| Estado civil | Soltera (%) | 15.00 | 22.80 | 21.20 |
| | Casada (%) | 25.00 | 15.80 | 23.90 |
| | Conviviente (%) | 60.00 | 61.40 | 54.20 |
| | Divorciada/viuda (%) | 0.00 | 0.00 | 0.70 |
| Ocupación | Ama de casa (%) | 70.00 | 54.40 | 58.90 |
| | Estudiante (%) | 10.00 | 3.50 | 7.10 |
| | Eventual (%) | 0.00 | 1.80 | 1.50 |
| | Independiente (%) | 15.00 | 26.30 | 27.70 |
| | Dependiente (%) | 5.00 [#] | 14.00 | 4.80 [#] |
| Nivel de educación | Primaria (%) | 0.00 | 1.80 | 7.70 |
| | Secundaria (%) | 60.00 | 54.40 | 60.80 |
| | Superior (%) | 40.00 | 43.80 | 31.50 |

N= Tamaño muestral por trimestre. Los datos cuantitativos son expresados en medias ± error estándar. Los datos cualitativos son presentados en porcentaje.

SaO₂: saturación arterial de oxígeno; CaO₂: Contenido arterial de oxígeno.

ANOVA o Chi-cuadrado en las variables correspondientes:

*p<0.05 comparando primer vs segundo o tercer trimestre. #p<0.05 comparando segundo vs primer o tercer trimestre.

Los eosinófilos ($\times 10^3/\text{ul}$) son menores al tercer trimestre de gestación respecto a los valores en el primer y segundo trimestre ($p < 0.05$), mientras que los basófilos ($\times 10^3/\text{ul}$) no se modifican ni muestran ninguna tendencia de cambio en los tres trimestres de gestación ($p > 0.05$).

El conteo de las plaquetas ($\times 10^3/\text{ul}$) muestra una tendencia de disminución con el avance de la gestación, aunque no mostró diferencia significativa ($p > 0.05$).

Tabla 4. Parámetros hematológicos obtenidos del hemograma automatizado categorizado por trimestre de gestación

| Parámetro | Trimestre | | |
|---|------------------|-------------------|---------------------------|
| | Primer (N=29) | Segundo (N=44) | Tercer (N=110) |
| Hemoglobina (g/dl) | 12.38±0.16 | 11.41±0.11* | 11.22±0.06* |
| Hematocrito (%) | 38.71±0.55 | 36.07±0.30* | 35.95±0.18* |
| Glóbulos rojos ($\times 10^6/\text{ul}$) | 4.23±0.07 | 3.91±0.03* | 3.93±0.02* |
| Hemoglobina Corpuscular Media (pg/célula) | 29.34±0.23 | 29.24±0.23 | 28.59±0.10* [#] |
| Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (g/dL) | 32.02±0.17 | 31.58±0.10* | 31.06±0.04 ^{*,#} |
| Volumen Corpuscular Medio (fL) | 91.67±0.61 | 92.43±0.55 | 91.01±0.25 |
| RDW-CV (%) | 12.61±0.17 | 12.79±0.12 | 13.33±0.08* [#] |
| Glóbulos blancos ($\times 10^3/\text{ul}$) | 8.54±0.37 | 8.86±0.19 | 9.08±0.10 |
| Monocitos ($\times 10^3/\text{ul}$) | 0.51±0.03 | 0.51±0.01 | 0.56±0.01* [#] |
| Linfocitos ($\times 10^3/\text{ul}$) | 2.18±0.09 | 1.93±0.05* | 1.89±0.02* |
| Neutrófilos ($\times 10^3/\text{ul}$) | 5.57±0.31 | 6.13±0.16 | 6.40±0.09 |
| Eosinófilos ($\times 10^3/\text{ul}$) | 0.20±0.04 | 0.21±0.02 | 0.16±0.01* [#] |
| Basófilos ($\times 10^3/\text{ul}$) | 0.064±0.003 | 0.061±0.002 | 0.062±0.001 |
| Monocitos/Linfocitos | 0.24±0.01 | 0.27±0.01 | 0.30±0.004 ^{*,#} |
| Neutrófilos/Linfocitos | 2.69±0.16 | 3.35±0.11 | 3.57±0.06* |
| Plaquetas ($\times 10^3/\text{ul}$) | 259.44±9.67 | 246.64±4.88 | 235.70±2.71 |

N= Tamaño muestral por trimestre. Los datos son expresados en medias \pm error estándar. RDW-CV= Coeficiente de variación del ancho de distribución de los glóbulos rojos. ANOVA: * $p < 0.05$ comparando primer vs segundo o tercer trimestre. # $p < 0.05$ comparando segundo vs primer o tercer trimestre.

El volumen corpuscular medio (fL) fue similar en los tres trimestres de gestación sin evidenciar ninguna tendencia ($p>0.095$). Por otro lado, el coeficiente de variación del ancho de la distribución de los glóbulos rojos (RDW)-CV es significativamente mayor en el tercer trimestre ($p<0.05$), con respecto a los valores del primer y segundo trimestre de gestación que no fueron diferentes entre sí ($p>0.05$).

Biomarcadores del estado del hierro, de eritropoyesis y de inflamación por trimestre de gestación

En la **Tabla 5** se muestran los marcadores del estado de hierro, de eritropoyesis y de inflamación según trimestre de gestación. Los niveles de ferritina sérica son significativamente menores en el tercer trimestre, mientras que los menores valores de hepcidina se observan a partir del segundo trimestre ($p<0.05$) y continúa disminuyendo su valor en el tercer trimestre de gestación ($p<0.05$).

Por otro lado, los niveles de receptor soluble de transferrina (RsTf) no se modifican con los trimestres de gestación ($p>0.05$). Sin embargo, el índice RsTf/log ferritina (Thomas Plot) aumenta como progresa la gestación siendo estadísticamente significativo al tercer trimestre ($p<0.05$).

Los niveles de EPO tienen tendencia a la baja conforme avanza la gestación, pero no es significativa la diferencia ($p>0.05$). Así mismo, se observa un contraste entre, los niveles de testosterona y estradiol séricos, donde la testosterona sérica disminuye y los de estradiol aumentan conforme progresa la gestación. Los valores son significativamente diferentes desde el segundo

trimestre de gestación. La relación T/E, no se modifica con el transcurso del embarazo ($p>0.05$).

El marcador inflamatorio IL6 sérica (pg/ml) no varía significativamente con la gestación, aunque hay una tendencia a menores valores al segundo y tercer trimestre ($p>0.05$).

Tabla 5. Biomarcadores del estado de hierro, eritropoyesis e inflamación categorizado por trimestre de gestación, procedente de la submuestra.

| Biomarcadores | | Trimestre | | | | | |
|----------------------|---------------------------|------------------|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | | Primer (N=29) | | Segundo (N=44) | | Tercero (N=110) | |
| | | μ | E.E. | μ | E.E. | μ | E.E. |
| Hierro | Ferritina sérica | 18.83 \pm 2.72 | | 20.94 \pm 2.63 | | 12.97 \pm 0.78 ^{*,#} | |
| | Hepcidina | 9.45 \pm 2.65 | | 5.20 \pm 0.62 [*] | | 2.87 \pm 0.47 ^{*,#} | |
| | RsTf | 1.83 \pm 0.20 | | 3.30 \pm 0.62 | | 2.87 \pm 0.29 | |
| | Index rsTf/log(ferritina) | 1.60 \pm 0.28 | | 1.74 \pm 0.74 | | 2.97 \pm 0.37 ^{*,#} | |
| Eritropoyesis | EPO (mU/ml) | 16.89 \pm 5.29 | | 15.45 \pm 2.21 | | 11.65 \pm 0.74 | |
| | Testosterona (ng/ml) | 0.72 \pm 0.06 | | 0.62 \pm 0.06 [*] | | 0.43 \pm 0.04 ^{*,#} | |
| | Estradiol (pg/ml) | 111.3 \pm 17.3 | | 125.0 \pm 7.6 [*] | | 202.6 \pm 6.3 ^{*,#} | |
| | Índex (T/E) | 0.01 \pm 0.001 | | 0.009 \pm 0.003 | | 0.006 \pm 0.003 | |
| Inflamación | Log IL- 6 (pg/ml) | 1.19 \pm 0.063 | | 1.17 \pm 0.049 | | 1.04 \pm 0.035 | |

N= Tamaño muestral por trimestre. Los datos son expresados en medias \pm error estándar. ANOVA: ^{*} $p<0.05$ comparando primer vs segundo o tercer trimestre. [#] $p<0.05$ comparando segundo vs primer o tercer trimestre.

En la **Tabla 6**, se muestra el análisis de prevalencias de deficiencia de hierro en los tres trimestres de gestación basados en puntos de cortes tomados de la literatura actual.

Para el primer caso, se tomó el punto de corte de ferritina sérica, basado en la Organización Mundial de la Salud (ferritina $<15\text{ng/mL}$) (OMS, 2011), mientras que, para el segundo caso, se considera lo propuesto por Akesson y col., 2002 (ferritina $<12\text{ ng/mL}$).

Con el punto de corte de 15 ng/ml se observa que la prevalencia de ferritina baja es igual en el primer y segundo trimestre, pero es mayor en el tercer trimestre, comparado con el primer y segundo trimestre. No se observan diferencias cuando se usa el punto de corte de 12 ng/ml . Las cifras son altas cuando se usa el punto de corte de 15 ng/mL . Para la OMS alrededor del 50% de gestantes presentan deficiencia de hierro.

Otros de los criterios que se usó para el diagnóstico de deficiencia de hierro, fueron la medición del receptor soluble de transferrina (RsTf), el índice de RsTf/Log Ferritina (Thomas Plot) y el Contenido Corporal de Hierro (CHC).

Considerando el punto de corte de Aboiye y col (2020), para RsTf de 4.4 ng/mL , las prevalencias de deficiencia de hierro ($>4.4\text{ ng/ml}$) aumentan a medida que avanza la gestación, teniendo su valor más alto en el tercer trimestre con 81.73% ($p<0.05$).

Para el punto corte de 8.3 ng/mL , según Akesson y col., 2002, se muestra que no hay diferencia significativa entre los trimestres de gestación, además de ello los valores de deficiencia de hierro están muy por debajo (0% , 4.5% , y 5% para primero, segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente) de lo propuesto por la OMS.

Considerando el índice de RsTf/Ferritina, para distintos puntos de corte >500 , >1000 , >2000 , se observa que no hay diferencia en la prevalencia de

deficiencia de hierro entre los tres trimestres de gestación, así mismo, al ir aumentando el punto de corte, y aumentando la especificidad, se disminuye el porcentaje de deficiencia de hierro entre los trimestres. Cuando se utiliza el punto de corte de 2000 para la proporción RsTf/ferritina se observa que la prevalencia de anemia es de 0%, 4.6% y 2.56% para el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente ($p>0.05$).

Tabla 6. Prevalencia de Deficiencia de hierro utilizando diversos marcadores del estado de hierro por trimestre de gestación en el Instituto Nacional Materno Perinatal

| | PRIMER TRIMESTRE | SEGUNDO TRIMESTRE | TERCER TRIMESTRE |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Ferritina sérica <15ng/mL^a | 13/32 (40.6%) | 22/43 (51.1%) | 77/104 (74%)* |
| Ferritina sérica^b <12ng/mL | 10/32 (31.2%) | 15/43 (34.8%) | 53/104 (34%) |
| RsTf>4.4ng/mL^c | 3/32 (9.37%) | 10/43 (23.25%) | 85/104 (81.73%)*. # |
| RsTf>8.3ng/mL^b | 0/23 (0%) | 2/44 (4.54%) | 4/80 (5%) |
| RsTf/Ferritina>500^b | 3/31 (9.6%) | 7/43 (16.27%) | 16/78 (20.5%) |
| RsTf/Ferritina>1000 | 2/31 (6.4%) | 4/43 (9.3%) | 5/78 (6.4%) |
| RsTf/Ferritina>2000^b | 0/31 (0%) | 2/43 (4.6%) | 2/78 (2.56%) |
| CCH <0^d | 2/31 (6.4%) | 6/43 (13.8) | 11/76 (14.42%)* |
| RsTf>4.4ng/mL & CCH<0 | 1/32 (3.1%) | 2/43 (4.6%) | 9/76 (11.8%) |

CCH: Contenido Corporal de Hierro. Chi-cuadrado: * $p<0.05$ comparando primer vs segundo o tercer trimestre. # $p<0.05$ comparando segundo vs primer o tercer trimestre. ^aSegún OMS, 2011; ^bSegún Akesson y col., 2002; ^cAbioye y col., 2020, ^dSegún Cook y col., 2003.

Finalmente, se consideró en el diagnóstico de deficiencia de hierro al marcador de Contenido Corporal de Hierro (depleción de la reserva de hierro),

según Cook y col, 2003, marcador que considera para su cálculo al logaritmo de RsTf/ferritina. Este criterio muestra que en el tercer trimestre de gestación se presenta una mayor deficiencia de hierro a comparación de los dos primeros trimestres. Los valores oscilan entre 6.4%, 13.8% y 14.4% para el primer, segundo y tercer trimestre.

Otro criterio es el que incluye CCH < 0 (deficiencia de hierro) con RsTF aumentado (marcador de eritropoyesis) (RsTf > 4.4 ng/mL) y al CCH < 0, en donde se observa una tendencia de aumento de deficiencia de hierro al tercer trimestre, aunque la diferencia no es significativa ($p > 0.05$). Estos valores distan con la prevalencia de ID reportada a partir del criterio de la OMS (ferritina sérica < 15 ng/mL). Según el criterio de CCH y RsTf la prevalencia de ID sería de 3.1%, 4.6% y 11.8% para cada uno de los trimestres de gestación.

Prevalencias de anemia y eritrocitosis en cada trimestre de gestación

En la **Tabla 7** se pueden apreciar las prevalencias de anemia y eritrocitosis en los tres trimestres de gestación calculados a partir de la medición de la hemoglobina. En el primer trimestre se evidencia 5.4% de anemia siendo en todos los casos calificados como leve. La prevalencia de anemia es menor en el primer trimestre que en el segundo y tercer trimestre. No se observan cambios en la prevalencia de anemia entre el segundo y tercer trimestre.

Tabla 7. Prevalencias de eritrocitosis, Hb normal y anemia según trimestre de gestación.

| | Primer Trimestre | Segundo Trimestre | Tercer Trimestre |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Eritrocitosis (Hb > 14.5 g/dl) | 8.10%* | 4.35% | 4.96% |
| Normal (Hb: 11-14.5 g/dl) | 86.60%* | 62.31% | 60.16% |

| | | | |
|--|---------|---------|--------|
| Anemia total Primer y Tercer trimestre: Hb: <11g/dl Segundo trimestre: Hb: <10.5 d/dl | 5.40% * | 33.34% | 34.88% |
| Anemia leve Primer y Tercer trimestre: Hb: <11-10 g/dl Segundo trimestre: Hb: <10.5-10 d/dl | 5.40% * | 26.09% | 19.17% |
| Anemia moderada (Hb: 10-7 g/dl) | 0% * | 6.52% * | 15.21% |
| Anemia severa (Hb<7 g/dl) | 0% | 0.73% | 0.50% |

Chi-cuadrado: *p<0.05 con respecto al tercer trimestre de gestación.

En el segundo trimestre se observa una mayor prevalencia de anemia de 33.3%, siendo la mayoría de grado leve (26.1%).

En el tercer trimestre, la prevalencia de anemia es de 34.9% aumentando los casos de anemia moderada. La eritrocitosis se observa en el 8.1% de gestantes en el primer trimestre, y en 4.35% y 4.96% en el segundo y tercer trimestre, respectivamente. Estas diferencias son significativas respecto a los valores en el tercer trimestre.

Distribución de las gestantes según anemia por hemodilución y anemia ferropénica

En la **Tabla 8** se observa la distribución de los sujetos según nivel de hemoglobina y parámetros hematológicos alterados (VCM, HCM, CHCM, RDW-CV).

En las gestantes con Hb > 11 g/dl (primer y tercer trimestre) o >10.5 (segundo trimestre), en el 83.8% de los casos no muestra ningún parámetro corpuscular alterado.

En las gestantes clasificadas como anemia por hemodilución, se presentan valores bajos de Hb (anemia) con valores normales de los 4 parámetros corpusculares estudiados. Esta característica se ha observado en 31 de las gestantes.

Gestantes con Hb baja y al menos 1 parámetro corpuscular alterado se observa en 25 casos de los cuales 4 tienen anemia severa y concomitantemente los 4 parámetros corpusculares alterados.

Las gestantes con hemodilución representan el 17.3% del total de gestantes estudiadas, y aquellas con anemia ferropénica el 13.96% de los casos.

Tabla 8. Categorización de alteración hematológica basada en los parámetros hematológicos

| Criterios alterados | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------|-------------|-------------|
| Normal (N=123) | 1 (0.81%) | 0 | 2 (1.62%) | 17 (13.77%) | 103 (83.8%) |
| Hemodilución (N=31) | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 (100%) |
| Anemia Ferropénica. (N=25) | 0 | 7 (28%) | 6 (24%) | 8 (32%) | 0 |
| Anemia Ferropénica severa (N=4) | 4 (100%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Se han estudiado en total 179 gestantes. Las 4 gestantes con anemia ferropénica severa están incluidas dentro del grupo con anemia ferropénica.

En la **Tabla 9** se presentan los parámetros hematológicos según tipo de anemia o estado de hierro en las gestantes del INMP.

La edad gestacional fue menor en el grupo de anemia y mayor en el grupo de hemodilución comparado al grupo con Hb mayor del punto de corte referencial para anemia (*p<0.05).

La concentración de Hb y el hematocrito fueron menores en el grupo de anemia por deficiencia de hierro y de hemodilución que en el grupo control referencial.

En el conteo de glóbulos rojos solo se observó diferencia en el grupo de hemodilución que presenta menores valores que el grupo referencial ($p>0.05$).

La hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de Hb corpuscular media (CHCM) estuvieron disminuidas en la anemia por deficiencia de hierro ($p<0.05$), que en el grupo con hemodilución.

Las gestantes con hemodilución tuvieron valores similares de HCM pero menores de CHCM que el grupo referencial.

Tabla 9. Parámetros hematológicos según tipo de anemia o estatus de hierro.

| Categorías basadas en el hemograma | | | | | | | | |
|--|---|------|---|------|---------------------------|------|---------------------|------|
| | Anemia por Deficiencia de Hierro Severa (N=4) | | Anemia por Deficiencia de Hierro Total (N=25) | | Hemodilución (N=31) | | Referencial (N=123) | |
| | μ | E.E. | μ | E.E. | μ | E.E. | μ | E.E. |
| Edad gestacional (semanas) | 31.75±5.26* | | 31.55±1.56* | | 38.30±0.52* | | 36.67±0.62 | |
| Hemoglobina (g/dL) | 8.89±0.65* | | 9.94±0.15*. [#] | | 10.25±0.08*. [#] | | 12.25±0.06 | |
| Hematocrito (%) | 30.32±2.19* | | 32.90±0.51*. [#] | | 32.34±0.32*. [#] | | 38.11±0.22 | |
| Glóbulos rojos (x10⁶/uL) | 4.17±0.28 | | 3.99±0.06 | | 3.43±0.04*. [#] | | 4.08±0.02 | |
| Hemoglobina Corpuscular Media (pg/célula) | 21.32±1.08* | | 25.05±0.45*. [#] | | 29.87±0.32 [#] | | 30.08±0.13 | |
| Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (g/dL) | 29.32±1.93* | | 30.27±0.22*. [#] | | 31.70±0.17*. [#] | | 32.17±0.93 | |
| Glóbulos blancos (x10³/uL) | 6.91±0.64 | | 8.56±0.39 | | 8.85±0.49 | | 8.73±0.16 | |
| Monocitos (x10³/uL) | 0.40±0.02 | | 0.54±0.03 | | 0.53±0.03 | | 0.50±0.01 | |
| Linfocitos (x10³/uL) | 1.79±0.02 | | 1.90±0.01 | | 1.78±0.07 | | 1.91±0.04 | |
| Neutrófilos (x10³/uL) | 4.60±0.52 | | 5.87±0.30 | | 6.3±0.42 | | 6.09±0.14 | |
| Eosinófilos (x10³/uL) | 0.06±0.004 | | 0.16±0.004 | | 0.17±0.003 | | 0.19±0.016 | |
| Basófilos (x10³/uL) | 0.05±0.006 | | 0.06±0.004 | | 0.06±0.004 | | 0.06±0.002 | |
| Monocitos/linfocitos | 0.23±0.002 | | 0.29±0.019 | | 0.30±0.014 | | 0.27±0.008 | |
| Neutrófilos/linfocitos | 2.63±0.29 | | 3.22±0.21 | | 3.66±0.26 | | 3.34±0.10 | |
| Plaquetas (x10³/uL) | 313.50±5.03* | | 269.62±5.05 | | 244.03±9.01 [#] | | 243.29±4.96 | |
| Volumen Corpuscular Medio (fL) | 72.77±3.99* | | 82.72±1.41*. [#] | | 94.17±0.64 [#] | | 93.54±0.34 | |

| | | | | |
|-------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|------------|
| RDW-CV (%) | 17.13±0.73* | 15.85±0.56* [#] | 12.94±0.16 [#] | 12.73±0.38 |
|-------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|------------|

Los datos son medias ±error estándar. El grupo referencial son gestantes con Hb>11 g/dl en el primer o tercer trimestre y >10.5 g/dl en el segundo trimestre. N= número de sujetos. ANOVA:*P<0.05 con respecto a las gestantes del grupo normal. [#]P<0.05 con respecto a las gestantes del grupo anemia por deficiencia de hierro severa.

El conteo de glóbulos blancos no fue diferente en las gestantes con anemia verdadera (total o severa) con aquellas anémicas por hemodilución o con el grupo referencial. Igualmente, no se observaron diferencias para el conteo de monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. La proporción neutrófilos/linfocitos o monocitos/linfocitos tampoco fueron diferentes entre grupos (p>0.05).

El conteo de plaquetas fue mayor en el grupo de anemia severa que en el grupo referencial y que en el grupo con anemia por hemodilución. Estos valores, sin embargo, se encuentran dentro del rango de normalidad.

El volumen corpuscular medio fue menor en anemia y mucho menor en anemia severa. No se observaron diferencias en el VCM entre las gestantes con anemia por hemodilución y aquellas en el grupo referencial. El coeficiente de variación del ancho de distribución de los eritrocitos (RDW-CV) fue mayor en anemia y mucho mayor en anemia severa que en anemia por hemodilución o en el grupo referencial. No se observó diferencia en RDW-CV entre las gestantes anémicas por hemodilución y el grupo referencial (P>0.05).

En la **Tabla 10**, se muestra la estadística correspondiente a los biomarcadores del estado de hierro, eritropoyesis e inflamación con respecto a los diagnósticos basados en los parámetros hematológicos.

En el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro severa, anemia por deficiencia de hierro total y hemodilución muestran una disminución significativa

versus al grupo referencial con respecto a los marcadores de ferritina sérica y hepcidina. Siendo el grupo de IDA severo el que presenta una disminución mayor ($p < 0.05$). Distribución diferente se presenta con los otros marcadores de hierro y eritropoyesis como son el receptor soluble de transferrina (RsTf), índice RsTf/Log Ferritina, EPO en donde estos son más altos en el grupo de anemia severa y anemia total que en el grupo con anemia por hemodilución y que en el grupo referencial.

En el caso de otros marcadores como la Testosterona, Estradiol y la IL-6, no muestran diferencia significativa entre los grupos evaluados frente al grupo referencial.

En el presente estudio no se ha observado asociación entre el peso de la gestante y los niveles séricos de IL-6 ($y = -0.091x + 29.49$; $R^2 = 0.0005$; $p > 0.05$). Igualmente, no se observa asociación entre el peso de la gestante y el nivel de hepcidina sérica ($y = 0.0008x + 0.3521$; $R^2 = 0.0007$; $p > 0.05$).

Tabla 10. Biomarcadores serológicos según categorías definidas por parámetro hematológicos.

| Biomarcadores | | Categorías basadas en el hemograma | | | | | | | |
|---------------|---------------------------|---|------|---|------|--------------------------|------|----------------|------|
| | | Anemia por Deficiencia de Hierro Severa (N=4) | | Anemia por Deficiencia de Hierro Total (N=25) | | Hemodilución (N=31) | | Normal (N=123) | |
| | | μ | E.E. | μ | E.E. | μ | E.E. | μ | E.E. |
| Hierro | Ferritina sérica | 10.84±1.59* | | 11.60±1.57* | | 10.70±1.23* | | 20.33±1.66 | |
| | Hepcidina | 1.16±0.13* | | 3.65±0.17 [#] | | 2.29±0.37* | | 5.97±0.17 | |
| | RsTf | 6.97±1.95* | | 7.54±1.09* | | 2.66±0.26 [#] | | 2.19±0.17 | |
| | Index rsTf/log(ferritina) | 6.33±1.35* | | 6.01±1.51* | | 2.98±0.43 [#] | | 1.93±0.19 | |
| Eritropoyesis | EPO | 28.98±4.26* | | 21.33±2.61* | | 17.10±2.90* [#] | | 10.98±1.3 | |
| | Testosterona | 0.43±0.003 | | 0.44±0.009 | | 0.50±0.05 | | 0.59±0.04 | |

| | | | | | |
|--------------------|-------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| | (ng/ml) | | | | |
| | Estradiol (pg/ml) | 119.76±1.69 | 163.50±1.78 | 146.17±3.93 | 155.47±8.5 |
| | Índex (T/E)** | 0.137±0.001* | 0.021±0.001* [#] | 0.013±0.005 [#] | 0.006±0.0005 |
| Inflamación | IL- 6 (pg/ml) | 24.85±1.84 | 14.94±2.47 | 22.75±0.90 | 22.89±2.14 |

**Valores reportados por 10. ANOVA *p<0.05 con respecto a las gestantes normales. # p<0.05 con respecto a las gestantes deficiencia de hierro severa.

Áreas Bajo la Curva para anemia ferropénica y para hemodilución.

El análisis de área bajo la curva ROC para anemia por deficiencia de hierro (Anemia total y anemia severa), y para anemia por hemodilución son presentados en la **Tabla 11**. La variable dependiente es para el modelo 1 anemia severa vs no anemia severa (anemia moderada+anemia leve+ anemia por hemodilución +Hb mayor del punto de corte para anemia). Para el modelo 2 es anemia ferropénica total vs ausencia de anemia. Para el modelo 3 es anemia por hemodilución vs ausencia de anemia por hemodilución (anemia ferropénica y aquellas con Hb por encima del valor de anemia).

El modelo de regresión evaluado fue ajustado por paridad, edad gestacional e inflamación (IL6), con respecto al marcador de Rstf, ésta muestra una mejor AUC ROC para anemia (total o severa) pero no para anemia por hemodilución. Igualmente, la relación hepcidina/FS hay una buena AUC ROC para anemia (total o severa) pero no para anemia por hemodilución (Tabla 9).

Las **figuras 9-11** muestran las curvas ROC para los casos de anemia severa. Anemia total y anemia por hemodilución. Los marcadores de hierro generan una mejor AUC ROC para el caso de la anemia severa, así mismo, explica de menor manera para la anemia total y mucho menor para la anemia por hemodilución.

Tabla 11. Áreas bajo la Curva con respecto a cada biomarcador del estado de hierro o inflamación.

| | MODELO AJUSTADO | | |
|---------------------|--|---|--------------------------------|
| | Anemia por Deficiencia de Hierro Severo | Anemia por Deficiencia de Hierro Total | Anemia por Hemodilución |
| EPO (mU/ml) | 0.95 (0.90-1.00) | 0.79 (0.66-0.92) | 0.67 (0.54-0.80) |
| sTfR (ug/ml) | 0.92 (0.78-1.00) | 0.87 (0.77-0.97) | 0.63 (0.49-0.76) |
| sTfR/logF | 0.94 (0.82-1.00) | 0.87 (0.78-0.96) | 0.74 (0.63-0.85) |
| Hep (ng/ml) | 0.92 (0.83-1.00) | 0.76 (0.64-0.88) | 0.78 (0.67-0.89) |
| Hep/FS*100 | 0.92 (0.83-1.00) | 0.76 (0.78-0.96) | 0.55 (0.41-0.69) |
| Hep/EPO | 0.98 (0.95-1.00) | 0.77 (0.65-0.90) | 0.83 (0.73-0.93) |
| FS (ng/ml) | 0.69 (0.51-0.88) | 0.79 (0.68-0.91) | 0.75 (0.63-0.87) |

Modelo ajustado: controlado por paridad, edad gestacional e inflamación

(cuantitativo).

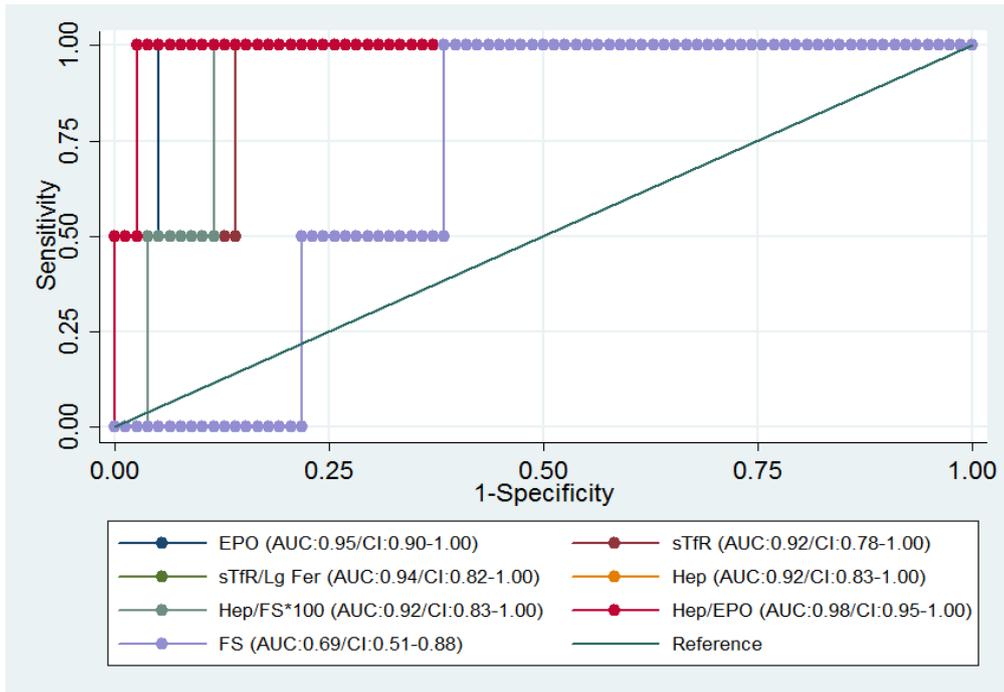


Figura 9. AUC correspondiente a los biomarcadores y parámetros hematológicos con respecto al diagnóstico de Anemia por Deficiencia de Hierro Severo controlado por paridad, edad gestacional e inflamación (cuantitativo).

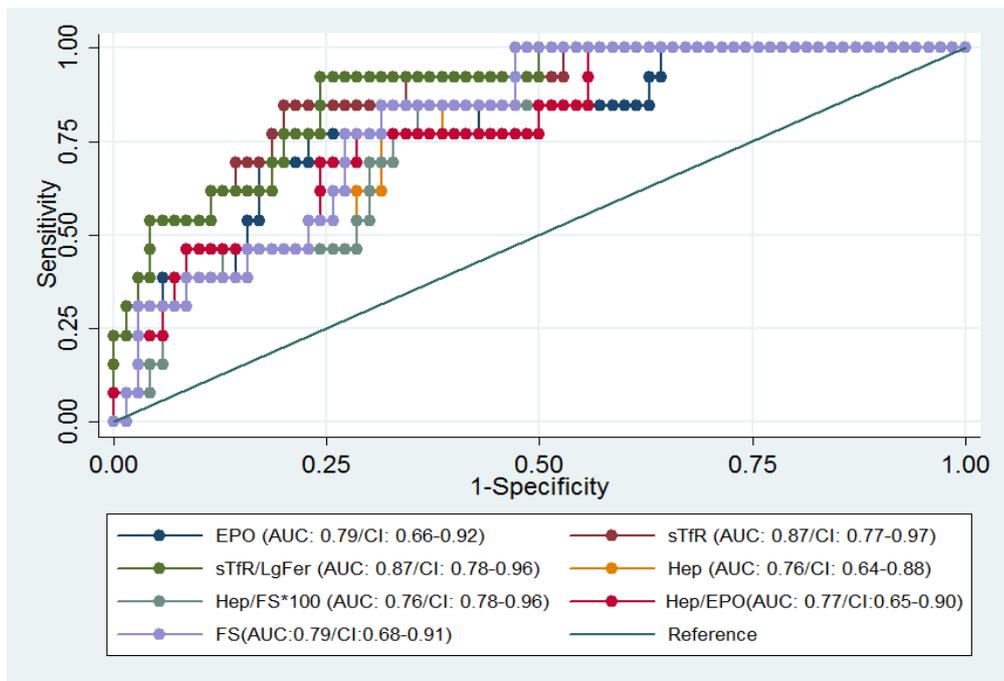


Figura 10. AUC correspondiente a los biomarcadores y parámetros hematológicos con respecto al diagnóstico de Anemia por deficiencia de Hierro controlado por paridad, edad gestacional e inflamación (cuantitativo).

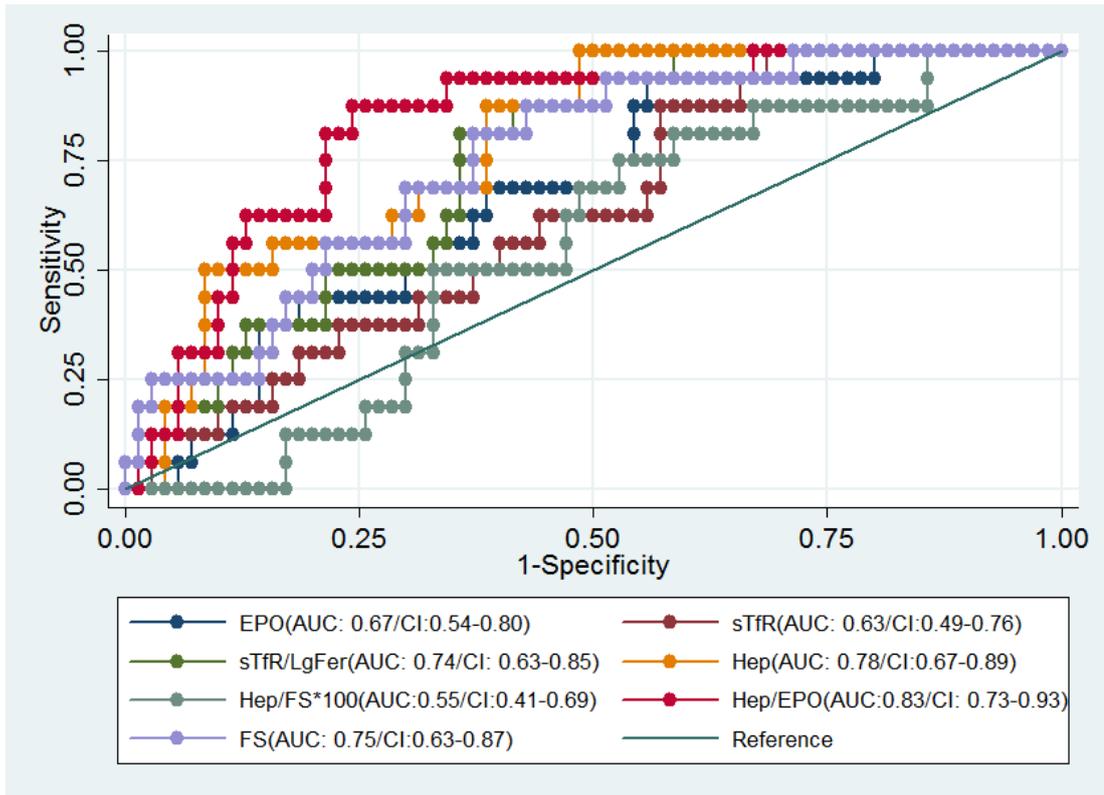


Figura 11. AUC correspondiente a los biomarcadores y parámetros hematológicos con respecto al diagnóstico de Hemodilución controlado por paridad, edad gestacional e inflamación (cuantitativo).

X. DISCUSIÓN:

El presente estudio ha sido diseñado para determinar los cambios hematológicos y del estado de hierro en los tres trimestres de gestación; igualmente, para determinar si los parámetros hematológicos del hemograma automatizado pueden discriminar el estado de hierro entre gestantes clasificadas como anémicas por deficiencia de hierro de aquellas como anemia por hemodilución.

Esta discriminación es importante desde diferentes puntos de vista, en primer lugar, que el mandato del MINSA es de suplementar con hierro a toda gestante sea o no anémica, de forma terapéutica o preventiva. A pesar de ello, la prevalencia de anemia ha disminuido modestamente y no a la magnitud esperada, sugiriendo que la anemia diagnosticada con los criterios recomendados por la OMS no son todas por deficiencia de hierro ([Vásquez-Velásquez y Gonzales, 2020](#)). Un tercer problema es que si una gestante no es deficiente de hierro y recibe suplemento de hierro estaría recibiendo un exceso de este metal, el cual a la larga podría desencadenar en una sobrecarga del mismo.

La sobrecarga de hierro ha sido asociada a problemas en el embarazo como la pre-eclampsia, eritrocitosis que conducen a mayor viscosidad y riesgo de tener niños pequeños para edad gestacional. Una revisión sistemática indica que la ferritina sérica materna alta tiene un papel significativo en el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional (DMG). El estudio también observó una relación positiva entre la alta ingesta de hierro heme y la diabetes gestacional ([Durrani y col., 2021](#)).

A largo plazo, se sabe que la sobrecarga de hierro se asocia a problemas metabólicos como diabetes mellitus, enfermedades hepáticas, cardíacas y neurodegenerativas.

A la pregunta de cómo varían los marcadores hematológicos y corpusculares del hemograma automatizado y los marcadores del estado de hierro e inflamación en los tres trimestres de gestación, en el análisis se ha demostrado que el conteo de glóbulo rojo, la hemoglobina y el hematocrito disminuyen a medida que avanza la gestación y esto se asocia a un menor valor de la hepcidina sérica (9.45<5.20<2.87 ng/mL para el primer, segundo y tercer trimestre de gestación) y de EPO (19.89<15.45<11.65 mU/mL).

El menor valor de hepcidina a lo largo del embarazo, permite que se aumente la absorción de hierro y por ende el aumento de la masa celular roja, la cual se requiere para el crecimiento y desarrollo de la placenta y el producto. En promedio, se requiere un gramo de hierro adicional, a partir del segundo trimestre de gestación (Figura 5) al valor que existe antes del embarazo (Fisher y Nemeth, 2017). Esta menor concentración de hepcidina permite que la ferroportina se encuentre activada (no internalizada) y permita el ingreso del hierro a nivel del enterocito duodenal para cumplir con este propósito de aumentar el hierro corporal en 1 gramo del valor previo a la gestación.

Tanto la hemoglobina como la ferritina sérica disminuyen como efecto de la hemodilución, esta última puede descender hasta un 50% de su concentración por efecto compensatorio (Milman y col, 2006). Estos dos fenómenos ya han sido descritos en la literatura y no permiten determinar con precisión su valor eritropoyético (Hb) y su rol como marcador de la reserva de hierro (Ferritina sérica) (Fisher y Nemeth, 2017).

En nuestro estudio no se observa una buena asociación de la anemia (por hemodilución o por deficiencia de hierro) usando como marcador a la ferritina sérica.

Un estudio previo ha demostrado que la valoración de la ferritina sérica en el primer trimestre puede ser un mejor predictor de la anemia al tercer trimestre ([Judistiani y col, 2020](#)). Es evidente que al ocurrir el fenómeno de hemodilución a partir del segundo trimestre vamos a tener una disminución de la ferritina de aquellos que ya venían bajos del primer trimestre (ID verdaderos) de aquellos por la hemodilución, lo cual dificulta su interpretación. Se estima que en el tercer trimestre se reducen los niveles de ferritina en un 50% por efecto de la hemodilución ([Milman y col, 2006](#)). Nuestro estudio ha confirmado a través de los análisis de AUC ROC que el valor de ferritina tiene un bajo valor predictivo para definir anemia en la gestación. Ello también se evidencia en que diversos investigadores plantean diferentes puntos de corte para la ferritina sérica diferentes al propuesto por OMS de 15 ng/mL ([Fisher y Nemeth, 2017](#)).

El embarazo y el parto implican extensos cambios en el sistema inmunológico materno. El parto se asocia con la infiltración de leucocitos y la liberación de citoquinas para iniciar el trabajo de parto. La IL-6 es una de las citoquinas más abundantes e influyentes a lo largo de la gestación y desempeña un papel importante en la regulación de la liberación de prostaglandinas para el parto. Si bien la IL-6 no estimula las contracciones, el inicio del trabajo de parto causa un aumento de 1.5 veces en la IL-6 en comparación con las mujeres no embarazadas, pero los aumentos son mayores en el contexto de la corioamnionitis, la infección o el parto prematuro ([Valentine y col., 2021](#)). Nuestro estudio muestra que la población estudiada constituye una población que se puede denominar de gestación saludable, con promedios de IL-6 en valores dentro del rango de normalidad.

En nuestro estudio, la concentración de neutrófilos y la proporción neutrófilos/linfocitos aumenta con el progreso de la gestación siendo mayor en el tercer trimestre. Aunque estos marcadores de inflamación se incrementan con el progreso de la gestación, no ocurre lo mismo con la valoración de los niveles de interleucina-6, que se mantienen en valores similares durante los tres trimestres de gestación.

Un estudio longitudinal durante todo el embarazo muestra que los niveles de proteína C reactiva (PCR) se mantienen estables en los tres trimestres en tanto que los niveles de IL-6 se incrementan ([Savard y col., 2021](#)). En la presente tesis no se ha evaluado los niveles de PCR pero los niveles de IL-6 no se modifican con el avance de la gestación ($y = 2.9179x + 15.93$; $R^2 = 0.0026$; $p > 0.05$), no obstante, existe una tendencia a que valores altos son más frecuentes en el segundo y tercer trimestre. Del total de gestantes estudiadas, el 6% tuvieron valores de IL-6 > 50 pg/mL evidenciando un proceso inflamatorio. En el análisis multivariado se ha controlado por los niveles de IL-6 para evitar la influencia del proceso inflamatorio.

Al hacer el análisis de asociación entre NLR y niveles séricos de IL-6 no se observa significancia estadística ($y = 2.874x + 12.132$; $R^2 = 0.0051$; $p > 0.05$). Se conoce que una elevación de IL-6 se asocia a un aumento de los niveles de hepcidina sérica. Igualmente se ha observado valores altos de IL6 asociados a niveles elevados de hepcidina y HIF en gestantes con amenaza de parto pretérmino ([Akkaya Firat y col., 2020](#)).

Las concentraciones de proteína C reactiva e interleucina-6 en mujeres obesas en comparación con mujeres de peso normal fueron indicativas de una respuesta inflamatoria. La concentración del receptor de transferrina soluble (sTfR) y la

proporción de sTfR y ferritina sérica fueron significativamente mayores en las mujeres obesas en comparación con las mujeres de peso normal ($P < 0,001$). No hubo diferencias en la hepcidina materna entre las mujeres obesas y de peso normal (Flynn y col., 2018).

A diferencia del estudio anterior nuestro estudio no muestra asociación entre el peso de la gestante y los niveles de IL-6. Igualmente, en nuestro estudio tampoco se ha observado asociación entre el peso de la gestante y el nivel de hepcidina sérica. Estos resultados sugieren que las complicaciones por inflamación en las gestantes estudiadas en el presente estudio son mínimas.

Los niveles de hepcidina sérica disminuyen conforme avanza la gestación. Este resultado confirma el importante rol de esta hormona hepática para favorecer una mayor absorción de hierro durante el embarazo. En un estudio longitudinal se ha mostrado que los niveles de hepcidina sérica son menores en el segundo y se mantienen en esos bajos valores en el tercer trimestre respecto a los valores observados en el primer trimestre (van Santen y col., 2013). En el presente estudio de diseño transversal muestra que la hepcidina es menor en segundo que en primer trimestre de gestación y que hay una disminución adicional en el tercer trimestre.

Cuando se comparan los niveles de hepcidina en gestantes sin deficiencia de hierro y en aquellas con deficiencia de hierro y con anemia por deficiencia de hierro, los valores de hepcidina son menores en los últimos e intermedios en el segundo (Arshad y col., 2021). En nuestro estudio se observa el mismo comportamiento, mayores valores en gestantes con Hb normal y más bajos en aquellas con anemia severa.

Esta disminución de la hepcidina permite una mayor absorción de hierro para completar el requerimiento de 1 gramo adicional. Se ha establecido que mediante el reciclaje de la Hb que se reduce al final del embarazo (450 mg) menos la cantidad perdida en promedio durante el parto hay una compensación de 300 mg por lo que la necesidad de hierro por la madre por el embarazo y parto es de 700 mg (Fisher y Nemeth, 2017). Si la hepcidina se reduce a partir del segundo trimestre, significa que a partir de ese periodo aumenta la absorción de hierro a niveles por encima del valor pre-gestacional.

En los dos trimestres finales de la gestación tenemos 180 días que significa un promedio de 3.88 mg de hierro absorbido/día a una velocidad constante. Un estudio en mujeres adultas no gestantes de Lima, Perú muestra que en promedio consume al día 11.34 mg de hierro (21% de hierro heme y 79% de hierro no heme) (Gonzales y col., 2022). Esta cantidad es suficiente para cubrir los 3.88 mg diarios requerido para ser absorbidos durante la gestación.

El RsTf aumenta en el segundo trimestre y se mantiene en esos niveles en el tercer trimestre. El receptor soluble de transferrina nos permite determinar tanto la deficiencia de hierro como una mayor actividad eritropoyética. En nuestro estudio el indicador que mejor representa un aumento de la actividad eritropoyética es el índice RsTf/log ferritina (Thomas plot) que aumenta significativamente al tercer trimestre como una evidencia de una mayor actividad eritropoyética.

El índice RsTf/Log ferritina sérica conocido también como “Thomas Plot (gráfica de Thomas), puede proporcionar información útil para identificar a aquellas gestantes en las que los parámetros hematológicos indican una disponibilidad limitada de hierro para la eritropoyesis (Weyers y col., 2016).

En el análisis de hormonas que intervienen en el proceso eritropoyético tenemos a la EPO, la testosterona y el estradiol. Todas ellas han sido evaluadas en el presente estudio. Nuestros resultados muestran que la EPO no se modifica con los trimestres de gestación, en tanto que la testosterona (T) disminuye con el avance de la gestación y el estradiol (E₂) sérico aumenta. De manera asociada vemos que la Hb disminuye conforme avanza la gestación.

De la revisión en la literatura observamos algunas diferencias; así en un estudio en gestantes Taiwanesas se muestra que la Hb aumenta en el tercer trimestre asociado a un aumento de la T y del E₂ (Chen y col., 2020). En otro estudio se comparan gestantes con pre-eclampsia vs gestantes con embarazos no complicados. Los niveles séricos de T fueron mayores y los niveles séricos de E₂ se redujeron en el grupo de preeclampsia (Lan y col., 2020).

El incremento de la proporción T/E₂ durante la gestación pueden afectar el crecimiento fetal, por lo que identificar a predictores de los niveles hormonales durante la gestación puede ser importante para optimizar el crecimiento fetal (Svensson y col., 2019). En nuestro estudio, la relación T/E₂ se ha mantenido estable en los tres trimestres de gestación; sin embargo, cuando se analizan en función del nivel de hemoglobina se encuentra que, en la anemia total o severa por ferropenia, los niveles de la proporción T/E₂ con más altos que en el grupo referencial y que en el grupo con anemia por hemodilución, reforzando la moción que estos dos grupos (anemia total y anemia severa) al tener una deficiencia verdadera, tienen un requerimiento eritropoyético mayor.

En la gestación, a la semana 26 y a las 39 semanas, los niveles de ERFE y de EPO se mantienen estables en valores y en ambos momentos hay asociación entre los

niveles de EPO y de ERFE (Delaney y col., 2021). En un estudio en mujeres no anémicas con y sin obesidad se observa que EPO aumenta significativamente entre 15 y 21 semanas, y luego de 21 a 34 semanas el cambio es mínimo (Vega-Sánchez y col., 2020).

En situaciones de anemia verdadera como se ha visto en nuestro estudio los niveles de EPO se elevan siendo mucho mayor en el caso de la anemia severa y ello se asocia con los más bajos valores de hepcidina sérica. En el grupo con hemodilución, los valores de EPO son menores que en anemia severa pero mayores que en el grupo referencial. En tanto los niveles de Rstf en el grupo de hemodilución es similar al grupo referencial indicando que la actividad eritropoyética es similar al grupo referencial, en tanto que los mayores valores de Rstf en los casos de anemia total y anemia severa son reflejo de la mayor necesidad eritropoyética debido a la anemia.

Estos mayores niveles de EPO según severidad de la anemia en la gestación han sido previamente descritos (Sharma y col., 2016).

En nuestro estudio de corte transversal se puede apreciar que la prevalencia de anemia es baja en el primer trimestre y aumenta conforme avanza la gestación a pesar de que los puntos de corte de la Hb por la gestación han sido corregidos por OMS para el segundo trimestre a 10.5 g/dl. Estos cambios representan un aumento de 4.83 veces del primer al segundo trimestre (5.40% vs 26.09%) y de 3.55 veces del primer al tercer trimestre de gestación (5.40% vs 19.17%).

Un estudio longitudinal en Nueva México muestra que la prevalencia de anemia aumenta 14.6 veces del primer al tercer trimestre (2.8% y 40.9%, respectivamente, $p < .0001$) (Santana y col., 2022).

Esto puede generar dos hipótesis, que conforme avanza la gestación no se está cumpliendo con la provisión de hierro necesario para la mayor demanda del feto, parto y la placenta, o que el aumento en la prevalencia de anemia se deba más bien al fenómeno de hemodilución que ocurre en mayor proporción en el segundo y tercer trimestre. Igualmente, se podría decir que la corrección que hace la OMS para el punto de corte de la Hb para definir anemia de 10.5 g/dl en el segundo trimestre y de 11 g/dl para el primer y tercer trimestre es insuficiente.

En un estudio prospectivo las concentraciones de Hb tuvieron valores de punto de corte (-2 DS) de 10.67, 10.08 y 9.18 g/dL para las semanas 10-14, 20-24 y 30-34 de gestación respectivamente. Estos valores son menores al 11 g/dl para primer y tercer trimestre y 10.5 g/dl para segundo trimestre recomendados por la OMS para definir anemia.

Estos valores modificarán de manera importante la prevalencia de anemia durante la gestación sugiriendo que la suplementación con hierro puede no ser necesaria ya que muchos de los casos de anemia se deberían a la hemodilución fisiológica (Calis y col., 2020). Del mismo modo un estudio longitudinal para USA y Canadá muestra que durante la gestación el percentil 5 (punto de corte para anemia) de la semana 10 a 35 de gestación caen por debajo del valor recomendado por OMS (Hb<11 g/dl) (Beaton, 2000). En conclusión, como ha sido sugerido por otros autores, la hemoglobina no identifica eficazmente la deficiencia de hierro en el embarazo (Bah y col., 2017).

Un valor de RsTf >8.3 ug/ml ha sido definido como indicador de una deficiencia en la reserva de hierro en el embarazo (Akesson y col, 2002). Cuando se analiza como marcador de status de hierro a valores >8.3 ug/ml del receptor soluble de

transferrina, se observa que en el primer trimestre hay un 0% de gestantes con dichos valores y 4.54% y 5% para el segundo y tercer trimestre. Estos valores están muy por debajo a los valores de prevalencia de anemia en los tres trimestres indicando que la anemia medida a través de los valores recomendados por OMS están incrementando de manera desproporcionada la prevalencia anemia y que no se condice con el marcador del estado de hierro.

En un estudio posterior se considera como deficiencia de hierro cuando RsTf es >4.4 ug/ml y el contenido corporal de hierro es <0 mg/Kg (Næss-Andresen y col., 2019). Haciendo el mismo cálculo en nuestra población se observa que 8.33% de las gestantes estudiadas tendrían el diagnóstico de deficiencia de hierro basado en valores de RsTf >4.4 ug/ml y Contenido Corporal de Hierro < 0 mg/Kg. Por trimestre le corresponden valores de 3.1%, 4.6% y 11.8% para primer, segundo y tercer trimestre de gestación. Estos valores están por debajo al valor de anemia determinado por trimestre (5.40%, 33.34% y 34.88%, para primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente). Estos resultados sugieren que la valoración de la anemia que se hace con los parámetros de recomendación de la OMS excede al valor determinado por marcadores de estado de hierro.

Además de ello, se consideró un valor de sTfR/Ferritina superior a 500 como indicativo de reservas de hierro agotadas, y superior a 2000 como indicativo de deficiencia de hierro. (Skikne y col., 1990; van den Broek y col., 1998; Baynes, 1998). En nuestro estudio los valores de RsTf/F >500 se observan en 9.6% de gestantes en primer trimestre, en 16.27% en segundo trimestre y 20.5% en tercer trimestre. Valores >1000 indicativos de deficiencia de hierro se observan en 6.4. 9.3 y 6.4% en el primer, segundo y tercer, trimestre respectivamente.

Valores >2000 indicativos de deficiencia de hierro se observan en 0, 4.6 y 2.6% en el primer, segundo y tercer, trimestre respectivamente. Estos datos sugieren que la deficiencia de hierro observado con la relación R_{sTf}/F no se condice con los valores de anemia que aumentan con la edad gestacional lo que no ocurre con los casos de $R_{sTf}/F >1000$.

En datos de Estados Unidos de Norte América, la prevalencia de ID en gestantes aumenta significativamente con cada trimestre ($5.3\% \pm 1.5\%$, $12.7\% \pm 2.3\%$ y $27.5\% \pm 3.5\%$ en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente). Existen disparidades raciales en la prevalencia de la ID entre las mujeres no embarazadas y embarazadas. La prevalencia de IDA fue de $5.0\% \pm 0.4\%$ y $2.6\% \pm 0.7\%$ en mujeres no embarazadas y embarazadas, respectivamente (Gupta y col., 2017).

De acuerdo a lo observado la Hb *per se* no es un adecuado marcador para definir anemia en la gestación y menos aún para definir anemia ferropénica.

En un estudio previo donde se comparan gestantes con anemia con aquellas no anémicas, el VCM es significativamente menor en las gestantes anémicas en comparación con las gestantes no anémicas, la CHCM también es menor en anémicas aunque sin significancia estadística ($30.2 \pm 3.38\%$ vs $34.2 \pm 2.33\%$, $p = 0.176$), la ferritina sérica se redujo significativamente ($24.9 \pm 10.48 \mu\text{g/L}$ vs $31.03 \pm 9.98 \mu\text{g/L}$, $p=0.001$), los niveles séricos de eritropoyetina fueron tangencialmente mayores en mujeres anémicas ($26.24 \pm 26.61 \text{ mU/ml}$ vs $18.2 \pm 19.08 \text{ mU/ml}$, $p=0.064$). Los niveles de EPO fueron significativamente más altos en anemia severa ($46.5 \pm 46.8 \text{ mU/ml}$) que en anemia moderada ($27.4 \pm 28.1 \text{ mU/ml}$) y anemia leve ($22.8 \pm 22.8 \text{ mU/ml}$). El receptor soluble de transferrina fue significativamente mayor en gestantes anémicas que en

gestantes no anémicas siendo mayor en anemia severa que en anemia moderada y leve (Sharma y col., 2016).

De forma similar con los datos presentados en la tabla 10 se evidencia que la anemia por deficiencia de hierro severa presenta un valor más alto de EPO versus al grupo normal de gestantes (28.98 ± 4.26 vs 10.98 ± 1.30), diferencia que se muestra significativa, así mismo, cuando se comparan los valores entre el grupo diagnosticado como anemia por hemodilución vs grupo referencial, no se evidencia la misma diferencia en la concentración de EPO sérica (17.10 ± 2.90 vs 10.98 ± 1.30).

Esta diferencia es de importancia, debido que el grupo diagnosticado como anemia por hemodilución, tendría un adecuado estado de hierro durante la gestación como las gestantes normales.

En la presente tesis donde se separan los grupos según anemia verdadera y anemia por hemodilución encontramos que el VCM, la CHCM, y la FS, son menores en gestantes anémicas que en no anémicas y que los niveles de EPO sérico y del RSTf son mayores en la anemia verdadera que en los no anémicos. La falta de significancia para EPO y CHCM en el estudio de Sharma y col. (2016), se debería a que en el grupo de anémicas se incluyen a aquellas por deficiencia de hierro y a aquellas con anemia por hemodilución.

Otro de los objetivos del estudio fue determinar si los marcadores de estado de hierro son diferentes en la anemia por hemodilución que en la anemia verdadera.

Para ello se han establecido cuatro marcadores identificados en la literatura que se asocian a la anemia ferropénica como son el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración de hemoglobina corpuscular

media (CHCM), y el coeficiente de variación del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW-DS). La disminución de los tres primeros y la elevación del último se asocian a anemia ferropénica ([Rahim y col., 2021](#)).

Para diagnosticar anemia por hemodilución se ha considerado un valor de Hb por debajo del valor referencial establecido por trimestre de gestación por la OMS y los cuatro marcadores corpusculares dentro del valor normal. Al diferenciar estos dos grupos como anemia ferropénica verdadera y anemia por hemodilución hemos observado que los valores del receptor soluble de transferrina, el índice RsTf/Log Ferritina y la EPO son más altos en el grupo de anemia que en el grupo de hemodilución sugiriendo que el estado de hierro es bajo en el grupo de anémico y normal en el grupo de hemodilución.

En resumen, a la pregunta de si es posible diferenciar anemia por hemodilución de la anemia ferropénica basado en marcadores corpusculares del hemograma automatizado, la respuesta es afirmativa.

En general, hay una curva en forma de U para el riesgo de resultados adversos del parto con las concentraciones de hemoglobina materna, pero las relaciones difieren según el trimestre. Para las concentraciones bajas de hemoglobina, el vínculo con los resultados adversos es más evidente cuando se miden las concentraciones de hemoglobina al principio del embarazo. Estas relaciones generalmente son más débiles o inexistentes cuando las concentraciones de hemoglobina se miden en el segundo o tercer trimestre. Las asociaciones entre la alta concentración de hemoglobina y los resultados adversos del parto son evidentes en los 3 trimestres, pero la evidencia es mixta. Hay menos evidencia de las asociaciones entre el estado de hierro materno y los resultados adversos del parto ([Dewey y col., 2017](#)).

Lo anterior sugiere que los valores altos de Hb, probablemente porque aumenta la viscosidad de la sangre y disminuye el flujo útero-placentario genera efectos adversos en el parto, como el nacimiento de pequeños para edad gestacional ([Gonzales y col., 2012](#)).

En la tabla 11 y figuras 9-11 se pueden detallar los valores de las áreas bajo la curva, esta metodología permite determinar la capacidad de diagnóstico de los parámetros hematológicos utilizados (Hb, VCM, HCM, CHCM, RDW). En este caso en particular, se puede observar que los valores de las áreas bajo la curva en la mayoría de los biomarcadores a excepción de la ferritina para el diagnóstico anemia por deficiencia de hierro total y severa, presentan una buena especificidad y sensibilidad.

[Abioye y col. \(2020\)](#) en un grupo de 2100 gestantes, encontraron que el área bajo la curva para el diagnóstico de deficiencia de hierro para los marcadores de Hcpidina y de RsTf fue de 0.75 y 0.70 respectivamente, comparando con nuestros resultados, se muestran valores similares, sin embargo nuestra área bajo la curva con respecto al receptor soluble de transferrina se aprecia una mayor AUC, esto se debe a que sus criterios de diagnóstico están basado en la medición de hemoglobina y la cantidad de ferritina, mientras que el nuestro abarca un panorama hematológico más amplio.

Así mismo, se puede observar que el marcador de ferritina presenta los valores más bajos de AUC ROC determinando que este no es un marcador adecuado para ser considerado en el diagnóstico de una alteración hematológica, debido que diversos estudios han determinado que este marcador es altamente variable por condiciones inflamatorias, infecciosas o enfermedades crónicas

(Ueda & Takasawa, 2018; Namaste y col., 2017). Igualmente, cuando se ha analizado la prevalencia de ferritina baja (< 15 ng/ml) se observa que esta aumenta conforme avanza la gestación. Igualmente, diversos autores han manifestado que esta disminución de la ferritina por la gestación de hasta 50% es también consecuencia de la hemodilución y no de un efecto de deficiencia de hierro (Fisher y Nemeth, 2017; Milman y col, 2006) .

Debido a ello, el uso de la ferritina sérica debe ser controlado por el proceso inflamatorio, debido a esta moción se procedió a utilizar el índice de RsTf/Log (Ferritina), índice que muestra un correcto diagnóstico de la deficiencia de hierro total y severa en el grupo de gestantes evaluadas y que no se afecta por la inflamación.

Krawiec & Pac-Kożuchowska (2019), en un grupo pediátrico mostraron que el índice RsTf/Log (Ferritina) era un mejor predictor de la deficiencia de hierro en niños con procesos inflamatorios, mostrando una curva ROC de 0.864 (IC: 0.77-0.95). Al igual que nuestros valores en este grupo poblacional, un aumento de este índice indica la existencia de un proceso de alteración hematológica, caso similar con la tabla 10.

Shing y col. (2015) evaluaron en 308 adultos que el mejor predictor de la deficiencia de hierro era el índice de RsTf/Log (Ferritina), con un área bajo la curva de 0.962 (0.906–0.989), con ello se respalda que los parámetros hematológicos evaluados en para el diagnóstico diferencial de anemia por deficiencia de hierro y hemodilución son los adecuados, puesto que las curvas ROC con respecto a los estándares cumplen correctamente con lo reportado en la literatura.

En resumen, nuestros resultados nos permiten identificar dos grupos con anemia aquella definida como hemodilución y aquella con anemia verdadera ferropénica. Cuando no se utiliza la discriminación entre ambos se obtiene una prevalencia de anemia de 31.28% en tanto que luego de la discriminación observamos que 17.3% de las gestantes tienen anemia por hemodilución y solo 13.96% de las gestantes muestran datos compatibles con anemia por deficiencia de hierro. Del total de gestantes solo 2.2% de ellas muestran anemia severa.

Estudios previos han demostrado que la anemia severa es la única (otros también consideran a la anemia moderada) que se asocian a resultados adversos del embarazo, del recién nacido, o de la población en general ([Turner y col., 2021](#)).

Teniendo en cuenta que solo el 2.2% de casos tendrían este problema, o en todo caso extendiendo a todas las anémicas por ferropenia se tendría que 13.96% son anémicas ferropénicas y deberían recibir terapia con hierro. El que las normas de MINSA obligan dar suplemento de hierro a toda gestante sea o no anémica expone a ellas a una sobrecarga de hierro.

La hemodilución es la consecuencia de una mayor expansión vascular durante la gestación que el aumento de la masa roja. En nuestro estudio no se ha evaluado el volumen plasmático, pero ello no afecta los resultados puesto que como se aprecia en la figura 9, todas las gestantes en el embarazo presentan la expansión del volumen plasmático con lo cual la concentración de hemoglobina disminuye, sin embargo, en las condiciones actuales no ha sido posible diferenciar cuales de estas gestantes solo presentan hemodilución que es una condición normal y quienes tienen realmente anemia con deficiencia de hierro. El presente estudio ha

demostrado que el uso de 4 marcadores corpusculares alterados permite diferenciar una hemodilución fisiológica de una hemodilución con anemia ferropénica.

Debemos también tener en cuenta que hay otras causas de anemia como la deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12 y la anemia inflamatoria. En el presente estudio solo se detectó un caso con niveles altos de VCM asociado a anemia que podría ser calificado como anemia por deficiencia de ácido fólico (anemia megaloblástica). La anemia inflamatoria que puede deberse a inflamación de bajo grado o a anemia por inflamación de alto grado no ha representado un grupo importante en nuestro estudio; sin embargo, es importante tenerlo en cuenta para posteriores estudios.

XI. CONCLUSIONES:

Los valores reportados de hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos son menores en el tercer trimestre comparado a los dos primeros trimestres de gestación.

El comportamiento de los biomarcadores de hierro, eritropoyesis e inflamación en las gestantes con hemodilución es semejante al grupo referencial, mientras que en las gestantes anémicas se encuentran alterados.

El análisis presentado evidencia que el uso de los parámetros hematológicos (Hb, HCM, CHCM, VCM RDW-CV) es adecuado para generar un diagnóstico diferencial entre un proceso fisiológico como la hemodilución y la anemia por deficiencia de hierro (proceso patológico).

El análisis de curvas ROC con respecto a los biomarcadores séricos del estado de hierro, eritropoyesis e inflamación muestra alta sensibilidad y especificidad al diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro basada en el uso de parámetros hematológicos.

XII. RECOMENDACIONES:

El análisis mostrado en la presente tesis respalda la necesidad de considerar durante todo el seguimiento y control prenatal y postnatal al uso del hemograma automatizado, de tal forma que se conozca panorama hematológico, se genere un diagnóstico diferencial y se opte por un tratamiento dirigido a la necesidad de las gestantes, grupo vulnerable.

La norma técnica actual debe reformular el tratamiento terapéutico y preventivo de anemia, puesto que como se ha observado no es en su totalidad una deficiencia de hierro, si no la presencia de mecanismos fisiológicos naturales que involucran cambios en la composición y el compartimiento hematológico, así mismo, el uso indiscriminado de hierro puede tener un efecto colateral como ha sido reportado en diversos estudios y generar alteraciones tanto en la madre como en el producto.

El criterio de diagnóstico para la anemia por deficiencia de hierro, debe ser sustentada en la alteración de cinco parámetros hematológicos claves: la hemoglobina, VCM, HCM, CHCM, y RDW-CV. Esta consideración en la variación hematológica ha demostrado una correcta asociación con los biomarcadores de hierro, eritropoyesis e inflamación.

A nivel del análisis costo-beneficio, la aplicación del hemograma automatizado frente al dosaje único de hemoglobina (medición frecuente), es más costo-efectivo, debido que en términos económicos, ambas metodologías tienen un valor de costo que rodea entre los 2 a 4 dólares americanos, sin embargo, en términos de diagnóstico, el primero aporta el conocimiento del estado

inflamatorio, infeccioso y alteración hematológica, mientras que el segundo no contribuye en el conocimiento del estado de salud de la gestante.

A partir de la data discutida, se proyecta realizar un estudio amplio longitudinal en donde se asocien los diagnósticos con los resultados clínicos maternos y perinatales, permitiendo conocer desde el aspecto médico y fisiológico, los efectos y resultados que desencadena la deficiencia de hierro *per se*, la hemodilución y cualquier condición hematológica.

Finalmente, se recomienda reestructurar las prevalencias de anemia reportadas por el Ministerio de Salud, las cuales consideran únicamente un marcador de diagnóstico, así como la formulación de políticas públicas basadas en evidencia científica.

Se recomienda una urgente reestructuración de los criterios nacionales y mundiales para el seguimiento hematológico de las gestantes y otras poblaciones vulnerables. Considerar que la Ferritina no es un marcador adecuado para la determinación de la deficiencia de hierro, o de procesos como hemodilución, ya que esta por estudios realizados disminuye su concentración hasta un 50%, generando una sobreestimación de las cifras.

XIII. REFERENCIAS:

- Abioye, A. I., Aboud, S., Premji, Z., Etheredge, A. J., Gunaratna, N. S., Sudfeld, C. R., & Fawzi, W. (2020). Hemoglobin and hepcidin have good validity and utility for diagnosing iron deficiency anemia among pregnant women. *European journal of clinical nutrition*, 74(5), 708-719.
- Accinelli, R. A., & Leon-Abarca, J. A. (2017). Solid fuel use is associated with anemia in children. *Environmental research*, 158, 431-435.
- Accinelli, R. A., & Leon-Abarca, J. A. (2020). Age and altitude of residence determine anemia prevalence in Peruvian 6 to 35 months old children. *PloS one*, 15(1), e0226846.
- Addison, G. M., Beamish, M. R., Hales, C. N., Hodgkins, M., Jacobs, A., Llewelin, P. (1972). An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*, 25(4), 326-329.
- Addo, L., Ikuta, K., Tanaka, H., Toki, Y., Hatayama, M., Yamamoto, M., Kohgo, Y. (2016). The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS). *International journal of hematology*, 103(1), 34-43.
- Aguree, S., & Gernand, A. D. (2019). Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 1-11.
- Akkaya Fırat A, Alici Davutoğlu E, Özel A, Güngör ZB, Madazlı R, Ulakoğlu Zengin E. Hypoxia-inducible factor-1 α , hepcidin and interleukin-6 levels in pregnancies with preterm labour. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Aug;40(6):813-

819.

Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Soluble transferrin receptor: longitudinal assessment from pregnancy to postlactation. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99(2):260-6.

Arshad S, Arif A, Ahmed N. Serum hepcidin response as a marker of iron deficiency during second trimester of pregnancy: A multicenter cohort study in Lahore. *Pak J Pharm Sci.* 2021 Nov;34 (6(Supplementary)):2347-2355.

Akinbami, A. A., Ajibola, S. O., Rabiou, K. A., Adewunmi, A. A., Dosunmu, A. O., Adediran, A., ..Ismail, K. A. (2013). Hematological profile of normal pregnant women in Lagos, Nigeria. *International journal of women's health, 5*, 227.

Andersen, H. S., Gambling, L., Holtrop, G., & McArdle, H. J. (2007). Effect of dietary copper deficiency on iron metabolism in the pregnant rat. *British journal of nutrition, 97*(2), 239-246.

Alfaro-Calvo T, Carvajal-Fernández D. (2001). Influencia de la deficiencia de vitamina A sobre la anemia en niños(as) preescolares de Costa Rica. *Acta pediátr. costarric* 2001; 15:2.

Al-Gubory, K. H., Fowler, P. A., & Garrel, C. (2010). The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The international journal of biochemistry & cell biology, 42*(10), 1634-1650.

Almirón, M. N., Luna, N. E., Raff, C., Oyhamburu, J. M., & Barrera, L. H. (2018). Determinación del receptor soluble de transferrina

Arizmendi, J., Carmona Pertuz, V., Colmenares, A., Gómez Hoyos, D., &

- Palomo, T. (2012). Diabetes gestacional y complicaciones neonatales. *Revista Med*, 20(2), 50-60.: su utilidad en el diagnóstico de anemias. *Revista Hematología*, 22(2), 211-213.
- Bah, A., Pasricha, S.-R., Jallow, M. W., Sise, E. A., Wegmuller, R., Armitage, A. E., Prentice, A. M. (2017). Serum Hepcidin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. *The Journal of Nutrition*, 147(6), 1131–1137.
- Baracaldo CM, Castro de Navarro L. (1998). Biodisponibilidad de Carotenoides. *Biomedica*. 1998; 18(4):285-290.
- Baraño RI. Immunology of pregnancy. (2011)*Invest Clin* .52(2):175–94.
Available from:
- Basso, N. (2000). El sistema renina-angiotensina-aldosterona en la hipertensión arterial. *Capítulos cardiol*, 144-65.
- Baynes RD. (1996). Refining the assessment of body iron status. *Am J Clin Nutr* 1996;64:793–4.
- Beaton GH. (2000). Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr*. 2000 Jul;72(1 Suppl):265S-271S. Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr*. 2000 Jul;72(1 Suppl):265S-271S.
- Beguín, Y. (1992). The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Haematologica*, 77(1), 1-10.
- British Medical Journal. Intrinsic Factor [Internet]. (1953). Disponible en:

- Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, Uauy R.(2012). Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev. méd. Chile.* 2012. 140(11): 1464-1475.
- Caballero Gutiérrez, L. S. (2017). Patrones de consumo alimentario, estado nutricional y características metabólicas en muestras poblacionales urbanas del nivel del mar y altura del Perú.
- Calis, P., Karcaaltincaba, D., Isik, G., Buyuktasgin, F., Bayram, M., & Karabacak, O. (2020). A cross-sectional study in non-anaemic pregnant women in Turkey to assess necessity of iron supplementation. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 26(10), 1227-1232.
- Carlin, A., & Alfircvic, Z. (2008). Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 22(5), 801-823.
- Cook, J. D., Flowers, C. H., & Skikne, B. S. (2003). The quantitative assessment of body iron. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 101(9), 3359-3363.
- Cornelius, D. C. (2018). Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clinical medicine insights: Blood disorders*, 11, 1179545X17752325.
- Chabot-Richards, D. S., & George, T. I. (2015). White blood cell counts: reference methodology. *Clinics in laboratory medicine*, 35(1), 11-24.
- Chandra, S., Tripathi, A. K., Mishra, S., Amzarul, M., & Vaish, A. K. (2012). Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian journal of hematology and blood transfusion*, 28(3), 144-146.

- Chen HM, Kuo FC, Chen CC, Wu CF, Sun CW, Chen ML, Hsieh CJ, Wang SL, Wu MT. New trimester-specific reference intervals for clinical biochemical tests in Taiwanese pregnant women-cohort of TMICS. *PLoS One*. 2020 Dec 14;15(12):e0243761.
- Cho, J. I., Basnyat, B., Jeong, C., Di Rienzo, A., Childs, G., Craig, S. R., & Beall, C. M. (2017). Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes. *Evolution, medicine, and public health*, 2017(1), 82-96.
- Choque-Quispe BM, Paz V, Gonzales GF. (2019). Proportion of anemia attributable to iron deficiency in high-altitude infant populations. *Ann Hematol*. 2019;98(11):2601–2603. doi:10.1007/s00277-019-03823-7
- Corrales Agudelo, L. V., Parra Sosa, B. E., Maldonado Estrada, J. G., & Burgos Herrera, L. C. (2011). Moléculas que participan en el transporte materno-fetal de hierro: importancia del receptor 1 de transferrina y de la ferroportina en la placenta humana.
- Delaney, K. M., Guillet, R., Pressman, E. K., Ganz, T., Nemeth, E., & O'Brien, K. O. (2021). Serum erythroferrone during pregnancy is related to erythropoietin but does not predict the risk of anemia. *The Journal of Nutrition*.
- Dev, S., & Babitt, J. L. (2017). Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis International*, 21, S6–S20.
- Dewey, K. G., & Oaks, B. M. (2017). U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Supplement 6), 1694S–1702S.

- Douer D, Koeffler HP . (1982). Retinoic acid enhances growth of human early erythroid progenitor cells in vitro *J. Clin. Invest.* 69: 1039–1041
- Durrani L, Ejaz S, Tavares LB, Mohyeldin M, Abureesh D, Boorenie M, Khan S. (2021). Correlation Between High Serum Ferritin Level and Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Cureus.* 2021 Oct 23;13(10):e18990.
- Esen, U. I. (2017). Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(1), 15-18.
- Fano, D., Vásquez-Velásquez, C., Aguilar, J., Gribble, M. O., Wickliffe, J. K., Lichtveld, M. Y., & Gonzales, G. F. (2020). Arsenic concentrations in household drinking water: a cross-sectional survey of pregnant women in Tacna, Peru, 2019. *Exposure and Health*, 12(4), 555-560.
- Figuro-Ruiz, E., Prieto Prieto, I., & Bascones-Martínez, A. (2006). Cambios hormonales asociados al embarazo: Afectación gingivo-periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 18(2), 101-113.
- Fisher AL, Nemeth E. (2017). Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
- Flynn AC, Begum S, White SL, Dalrymple K, Gill C, Alwan NA, Kiely M, Latunde-Dada G, Bell R, Briley AL, Nelson SM, Oteng-Ntim E, Sandall J, Sanders TA, Whitworth M, Murray DM, Kenny LC, Poston L; SCOPE and UBPEAT Consortiums. Relationships between Maternal Obesity and Maternal and Neonatal Iron Status. *Nutrients.* 2018 Jul 30;10(8):1000.
- Furuyama, K., Kaneko, K., & Vargas, P. D. (2007). Heme as a magnificent molecule with multiple missions: heme determines its own fate and governs cellular homeostasis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 213(1),

1–16.

- Fuqua, B. K., Vulpe, C. D., & Anderson, G. J. (2012). Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2-3), 115-119.
- Ganz, T. (2019). Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 69-74.
- Ganz, T. (2016). Macrophages and iron metabolism. *Microbiology spectrum*, 4(5), 4-5.
- Ganz, T., Jung, G., Naeim, A., Ginzburg, Y., Pakbaz, Z., Walter, P. B., ... Nemeth, E. (2017). Immunoassay for human serum erythroferrone. *Blood*, 130(10), 1243–1246.
- Gell, D. A. (2018). Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 70, 13-42.
- Gebreweld, A., Bekele, D., & Tsegaye, A. (2018). Hematological profile of pregnant women at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC hematology*, 18(1), 1-7.
- Giardina, B., Messina, I., Scatena, R., & Castagnola, M. (1995). The multiple functions of hemoglobin. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 30(3), 165-196.
- Gibson, D. A., Greaves, E., Critchley, H. O. D., & Saunders, P. T. K. (2015). Estrogen-dependent regulation of human uterine natural killer cells promotes vascular remodelling via secretion of CCL2. *Human reproduction*, 30(6), 1290-1301.
- Gómez Duque, A., Fernández, G., Gutiérrez, Á. A., Montenegro, G., Daza, L. C.,

Fernández, C., & Manrique, N. (2000). Cálculo de los contenidos arterial y venoso de oxígeno, de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, tasa de extracción tisular de oxígeno y shunt intrapulmonar con unas nuevas fórmulas, basadas en la saturación de oxígeno. *Revista de La Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.*, 48(2), 67–76.

Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in second hemoglobin measurement in nonanemic women at first booking: effect of altitude of residence in Peru. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:368571.

Gonzales, G. F., Rubín de Celis, V., Begazo, J., Del Rosario Hinojosa, M., Yucra, S., Zevallos-Concha, A., & Tapia, V. (2018). Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *American Journal of Hematology*, 93(1), E12–E16.

Gonzales Rengifo, G. F., Fano, D., & Vásquez-Velásquez, C. (2017). Diagnosis of anemia in populations at high altitudes. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(4).

Gonzales, G. F., Olavegoya, P., Vásquez-Velásquez, C., & Alarcón-Yaquetto, D. E. (2018). Uso de hemoglobina (Hb) para definir anemia por deficiencia de hierro. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 7(1), 37-54.

Gonzales GF, Caballero L, Vásquez-Velásquez C. Anemia y estado de hierro en pobladores de la altura. En: *Anemia gestacional, Anemia de enfermedades crónicas y sobre carga de hierro.* Academia Nacional de Medicina: Lima. 2022:17-62

Graham, M. D. (2013). The Coulter principle: imaginary

origins. *Cytometry*, 83(12), 1057.

Green R, Datta Mitra A (2017). Megaloblastic Anemias. *Medical Clinics of North America*, 101(2), 297–317.

Gupta PM, Hamner HC, Suchdev PS, Flores-Ayala R, Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1640S-1646S. Hellman, N. E., & Gitlin, J. D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function. *Annual review of nutrition*, 22(1), 439-458.

Gurieva, I., Frýdlová, J., Rychtarčíková, Z., Vokurka, M., Truksa, J., & Krijt, J. (2017). Erythropoietin administration increases splenic erythroferrone protein content and liver TMPRSS6 protein content in rats. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 64, 1–7.

INEI (2020). Perú, Encuesta Demográfica y de Salud Familiar ENDES 2020.

Disponible en:

https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2020/INFORME_PRINCIPAL_2020/INFORME_PRINCIPAL_ENDES_2020.pdf

Jameel, T., Baig, M., Ahmed, I., Hussain, M. B., & bin Doghaim Alkhamaly, M. (2017). Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pakistan journal of medical sciences*, 33(3), 665.

Judistiani RTD, Madjid TH, Handono B, Sukandar H, Irianti S, Gumilang L, Nirmala SA, Setiabudiawan B. First Trimester Ferritin Is Superior over Soluble Transferrin Receptor and Hpcidin in Predicting Anemia in the Third Trimester: Result from a Cohort Study in Indonesia. *Anemia*. 2020 Oct 8;2020:8880045.

- Kaufman DP, Lappin SL. Physiology, Fetal Hemoglobin [Internet]. (2019). StatPearls. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763187>
- Kawabata, H. (2017). Progress in iron metabolism research. [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, 58(10), 1864–1871.
- Knutson, M. D. (2017). Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*, 292(31), 12735–12743.
- Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, L., Day, J., Cadwell, B., & Nemeth, E. (2014). Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*, 6(8), 3062–3083.
- Krawiec, P., & Pac-Kozuchowska, E. (2019). Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 51(3), 352-357.
- Latham, M. (2002). Macronutrientes: Carbohidratos, proteínas y grasas. *Nutrición humana en el mundo en desarrollo*, 29, 99-107.
- Lan, K. C., Lai, Y. J., Cheng, H. H., Tsai, N. C., Su, Y. T., Tsai, C. C., & Hsu, T. Y. (2020). Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18(1), 1-7.
- Langer, A. L., & Ginzburg, Y. Z. (2017). Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodialysis International*, 21, S37-S46.
- Laufberger, V. (1937). Sur la cristallisation de la ferritine. *Soc Chim Biol*, 19, 1575-1582.

- Lin Y, Dueker SR, Follett JR, Fadel JG, Arjomand A, Schneider PD, et al.
Quantitation of in vivo human folate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80
(3): 680-91.
- Lotfi, R., Kroll, C., Plonné, D., Jahrsdörfer, B., & Schrezenmeier, H. (2015).
Hepcidin/Ferritin Quotient Helps to Predict Spontaneous Recovery from Iron
Loss following Blood Donation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy :
Offizielles Organ Der Deutschen Gesellschaft Fur Transfusionsmedizin Und
Immunhamatologie*, 42(6), 390–395.
- Lund, C. J., & Donovan, J. C. (1967). Blood volume during pregnancy:
significance of plasma and red cell volumes. *American journal of obstetrics
and gynecology*, 98(3), 393-403.
- Malcorra JJ. Hemoglobinopatías y Talasemias. *BSCP Can Ped* 2001; 25- nº 2.
- Medeiros, L. T., Peraçoli, J. C., Bannwart-Castro, C. F., Romao, M., Weel, I. C.,
Golim, M. A., & Peraçoli, M. T. (2014). Monocytes from pregnant women
with pre-eclampsia are polarized to a M1 phenotype. *American journal of
reproductive immunology*, 72(1), 5-13.
- Mejía LA, Arroyave G . 1983 Lack of direct association between serum
transferrin and serum biochemical indicators of vitamin A nutriture *Acta
Vitaminol. Enzymol.* 5: 179–184
- Miller, J. L. (2013). Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold
Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(7), a011866–a011866.
- Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, & Centro Nacional de
Alimentación y Nutrición. (2012). *Tabla de valoración nutricional según
IMC adultas/os*. Lima.

- Ministerio de Salud. (2016). DOCUMENTO TÉCNICO PLAN NACIONAL PARA LA REDUCCIÓN Y CONTROL DE LA ANEMIA MATERNO INFANTIL Y LA DESNUTRICIÓN CRÓNICA INFANTIL 2017-2021. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4189.pdf>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2015). *Ruptura prematura de membranas pretérmino*. Quito.
- Millard, K. N., Frazer, D. M., Wilkins, S. J., & Anderson, G. J. (2004). Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut*, 53(5), 655-660.
- Miyagi, M., Morishita, M., & Iwamoto, Y. (1993). Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. *Journal of Periodontology*, 64(11), 1075-1078.
- Moghieb, A., Tesfay, L., Nie, S., Gritsenko, M., Fillmore, T. L., Jacobs, J. M., & Ansong, C. (2019). A targeted mass spectrometric assay for reliable sensitive hepcidin quantification. *Scientific reports*, 9(1), 1-8.
- Moser, G., Windsperger, K., Pollheimer, J., de Sousa Lopes, S. C., & Huppertz, B. (2018). Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. *Histochemistry and cell biology*, 150(4), 361-370.
- Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W., & Galy, B. (2017). A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*, 168(3), 344–361.
- Munares-García, O., Gómez-Guizado, G., Carpio, B. D., & Sánchez-Abanto, J. (2012). Niveles de hemoglobina en gestantes atendidas en establecimientos del Ministerio de Salud del Perú, 2011. *Revista Peruana de Medicina*

Experimental y Salud Pública, 29, 329-336.

Mwangi, M. N., Echoka, E., Knijff, M., Kaduka, L., Werema, B. G., Kinya, F. M.,

Bourdet-Sicard, R. (2019). Iron status of Kenyan pregnant women after adjusting for inflammation using BRINDA regression analysis and other correction methods. *Nutrients*, 11(2), 420.

Næss-Andresen ML, Eggemoen ÅR, Berg JP, Falk RS, Jenum AK. Serum ferritin, soluble transferrin receptor, and total body iron for the detection of iron deficiency in early pregnancy: a multiethnic population-based study with low use of iron supplements. *Am J Clin Nutr*. 2019 Mar 1;109(3):566-575.

Newsome, J., Martin, J. G., Bercu, Z., Shah, J., Shekhani, H., & Peters, G. (2017).

Postpartum Hemorrhage. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 20(4), 266–273.

Nishito, Y., & Kambe, T. (2018). Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: an overview. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 64(1), 1-7.

Ocas-Córdova, S., Tapia, V., & Gonzales, G. F. (2018). Hemoglobin

Concentration in Children at Different Altitudes in Peru: Proposal for [Hb] Correction for Altitude to Diagnose Anemia and Polycythemia. *High Altitude Medicine & Biology*, ham.2018.0032.

O'Donnell, E., Floras, J. S., & Harvey, P. J. (2014). Estrogen status and the renin-angiotensin aldosterone system. *American Journal of Physiology-*

Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 307(5), R498-R500.

Ojeda González JJ, Rodríguez Álvarez M, Estepa Pérez JL, Piña Loyola CN,

Cabeza Poblet BL. (2003). Physiological Changes during Pregnancy. Its

- Relevance for the Anesthesiologist. *MediSur*. 2003;9(5):484–91.
- Organización Mundial de la Salud . (1968). *Nutritional Anemias Report of a WHO Scientific Group*. Geneva.
- Organización Mundial de la Salud. (1978). *Hipertensión Arterial*.
- Organización Mundial de la Salud (2001). *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control*. WHO. World Health Organization.
- Organización Mundial de la Salud. (2011). *Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad*. Ginebra .
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo*. Washington.
- Osta V, Segura C, Tissera G, Ayuso C. Estudio de eficiencia y sensibilidad de alarmas de dos analizadores hematológicos en un hospital pediátrico*. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2014;48(1):71–80.
- Olavegoya P, Gonzales GF. Obesidad y anemia en mujeres embarazadas a baja y gran altitud. *Rev Peru Investig Matern Perinat* 2018; 7(1):18-23.
- Oliveira, M. I., da Costa, V. S., Mer, S., Osório, J., & Martins, A. P. (2019). Thrombocytopenia in pregnancy, a challenge in the intensive care unit (ICU). *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 66(7),
- Páez, M., Cioccia Anna M., & Hevia, P. (2014). Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. (Revisión). *Vitae: Academia Biomédica Digital*, 59(1).
- Paganini, D., & Zimmermann, M. B. (2017). The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_6), 1688S-

1693S.

Park, C. H., Valore, E. V, Waring, A. J., & Ganz, T. (2001). Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(11), 7806–7810.

Parks, S., Hoffman, M. K., Goudar, S. S., Patel, A., Saleem, S., Ali, S. A., Derman, R. J. (2019). Maternal anaemia and maternal, fetal, and neonatal outcomes in a prospective cohort study in India and Pakistan. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(6), 737-743.

Patel, S., Jose, A., & Mohiuddin, S. S. (2021). Physiology, oxygen transport and carbon dioxide dissociation curve. *StatPearls [Internet]*.

Paliogiannis, P., Zinellu, A., Mangoni, A. A., Capobianco, G., Dessole, S., Cherchi, P. L., & Carru, C. (2018). Red blood cell distribution width in pregnancy: a systematic review. *Biochimica medica*, 28(3), 389-398.

Pieri, A., Andreotti, L., & Morace, G. (1961). Study of aldosterone antagonists, with special reference to the role of progesterone. *Rassegna di neurologia vegetativa*, 15, 420-432.

Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006; 127 (5): 917-28.

Rahim, M. N., Pirani, T., Williamson, C., & Heneghan, M. A. (2021). Management of pregnancy in women with cirrhosis. *UEG Journal*, 9(1), 110-119.

Reckelhoff, J. (2001). Estrógenos: mecanismos de acción de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. *Medwave*, 1(09).

- Rehu, M., Punnonen, K., Ostland, V., Heinonen, S., Westerman, M., Pulkki, K., & Sankilampi, U. (2010). Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *European journal of haematology*, 85(4), 345-352.
- Reichert, C. O., da Cunha, J., Levy, D., Maselli, L. M. F., Bydlowski, S. P., & Spada, C. (2017). Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematologica*, 137(4), 220–236.
- Rhodes CE, Varacallo M. Physiology, Oxygen Transport [Internet]. (2019). StatPearls. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855920>
- Rossert J, Eckardt K-U. Erythropoietin receptors: their role beyond erythropoiesis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Aug 12];20(6):1025–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840686>
- Sanchis-Gomar, F., Cortell-Ballester, J., Pareja-Galeano, H., Banfi, G., & Lippi, G. (2013). Hemoglobin point-of-care testing: the HemoCue system. *Journal of Laboratory Automation*, 18(3), 198–205.
- San Román Diego, M. A. (2013). Aumento del peso durante el embarazo: Modificaciones fisiológicas relacionadas con la ganancia de peso y necesidades nutricionales.
- Santana G, Reise R, Koenig M, Dodd M, Zhang QY. Evaluating test utilization for anemia during pregnancy. *Int J Lab Hematol*. 2022 Jan 14. doi: 10.1111/ijlh.13797. Epub ahead of print. PMID: 35029326.
- Savard C, Lemieux S, Plante AS, Gagnon M, Leblanc N, Veilleux A, Tchernof A, Morisset AS. Longitudinal changes in circulating concentrations of

inflammatory markers throughout pregnancy: are there associations with diet and weight status? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021 Nov 12. doi: 10.1139/apnm-2021-0395. Epub ahead of print. PMID: 34767478.

Sharma JB, Bumma SD, Saxena R, Kumar S, Roy KK, Singh N, Vanamail P.

Cross sectional, comparative study of serum erythropoietin, transferrin receptor, ferritin levels and other hematological indices in normal pregnancies and iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Aug;203:99-103

Scholten RR, Lotgering FK, Hopman MT, Van Dijk A, Van de Vlugt M, Janssen MCH, Spaanderman MEA. Low plasma volume in normotensive formerly preeclamptic women predisposes to hypertension. *Hypertension*. 2015;66(5):1066–1072.

Schranz, M., Bakry, R., Creus, M., Bonn, G., Vogel, W., & Zoller, H. (2009).

Activation and inactivation of the iron hormone hepcidin: Biochemical characterization of prohepcidin cleavage and sequential degradation to N-terminally truncated hepcidin isoforms. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 43(2), 169-179.

Semba RD . 1999 Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections *Proc. Nutr. Soc.* 58: 719–727

Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002, 56, 271-281

Sezgin, G., Monagle, P., Loh, T. P., Ignjatovic, V., Hoq, M., Pearce, C., & Georgiou, A. (2020). Clinical thresholds for diagnosing iron deficiency: comparison of functional assessment of serum ferritin to population based

- centiles. *Scientific reports*, 10(1), 1-12.
- Sibai, B. (2005). Dekker G, Kupferminc M. *Pre-eclampsia. Lancet*, 365, 785-799.
- Sirdah, M., Al Mghari, K., Abuzaid, A. H., & Al Haddad, R. M. (2018). Should sex differences be considered when applying mathematical indices and formulas for discriminating β -thalassemia minor from iron deficiency?. *Practical laboratory medicine*, 11, 1-9.
- Srivastava, A., Koul, V., Dwivedi, S. N., Upadhyaya, A. D., Ahuja, A., & Saxena, R. (2015). Performance analysis of newly developed point- of- care hemoglobinometer (TrueHb) against an automated hematology analyzer (Sysmex XT 1800i) in terms of precision in hemoglobin measurement. *International Journal of Laboratory Hematology*, 37(4), 483-485.
- Shiadeh, M. N., Moghadam, Z. B., Adam, I., Saber, V., Bagheri, M., & Rostami, A. (2017). Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*, 45(5), 589-600.
- Shike, H., Lauth, X., Westerman, M. E., Ostland, V. E., Carlberg, J. M., Van Olst, J. C., ... & Burns, J. C. (2002). Bass hepcidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge. *European Journal of Biochemistry*, 269(8), 2232-2237.
- Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870–6.
- Shin, D. H., Kim, H. S., Park, M. J., Suh, I. B., & Shin, K. S. (2015). Utility of access soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index in diagnosing iron deficiency anemia. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 45(4), 396-402.

- Shokrgozar, N., & Golafshan, H. A. (2019). Molecular perspective of iron uptake, related diseases, and treatments. *Blood research*, 54(1), 10-16.
- Steer, P. J. (2000). Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), 1285S-1287S
- Svensson, K., Just, A. C., Fleisch, A. F., Sanders, A. P., Tamayo-Ortiz, M., Baccarelli, A. A., ... & Burris, H. H. (2019). Prenatal salivary sex hormone levels and birth-weight-for-gestational age. *Journal of Perinatology*, 39(7), 941-948.
- The World Bank. (2016). Prevalence of anemia among pregnant women (%) | Data. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/sh.prg.anem>
- Turner, J., Parsi, M., & Badireddy, M. (2021). Anemia. *StatPearls [Internet]*.
- Mejía Suárez, M. (2012). *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* (Vol. 51). Sociedad Boliviana de Pediatría.
- Melgert, B. N., Spaans, F., Borghuis, T., Klok, P. A., Groen, B., Bolt, A., & Faas, M. M. (2012). Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats.
- Milman, N. (2006). Iron and pregnancy—a delicate balance. *Annals of hematology*, 85(9), 559-565.
- Ministerio de Salud (MINSA). (2016). Plan Nacional de Reducción y Control de la Anemia y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú : 2017-2021. Minsa [Internet]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2016/anemia/documentos/000A_NEMIA_PLAN_MINSA_06Feb.pdf

- Mol, B. W., Roberts, C. T., Thangaratinam, S., Magee, L. A., De Groot, C. J., & Hofmeyr, G. J. (2016). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 387(10022), 999-1011.
- Namaste, S. M., Rohner, F., Huang, J., Bhushan, N. L., Flores-Ayala, R., Kupka, R., & Suchdev, P. S. (2017). Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_1), 359S-371S.
- Toxqui, L., De Piero, A., Courtois, V., Bastida, S., Sánchez-Muniz, F. J., & Vaquero, M. P. (2010). Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 25(3), 350–365.
- Ueda, N., & Takasawa, K. (2018). Impact of inflammation on ferritin, hepcidin and the management of iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Nutrients*, 10(9), 1173.
- Usami, T., Yokoyama, M., Ueno, M., Iwama, N., Sagawa, N., Kawano, R., & Japan Diabetes and Pregnancy Study Group. (2020). Comparison of pregnancy outcomes between women with early-onset and late-onset gestational diabetes in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Journal of diabetes investigation*, 11(1), 216-222.
- Valentine CJ, Khan AQ, Brown AR, Sands SA, Defranco EA, Gajewski BJ, Carlson SE, Reber KM, Rogers LK. Higher-Dose DHA Supplementation Modulates Immune Responses in Pregnancy and Is Associated with Decreased Preterm Birth. *Nutrients*. 2021 Nov 26;13(12):4248.
- Van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant

- women: Which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998;103:817–24.
- Van Santen S, Kroot JJ, Zijdeveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman ME, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:1395–401.
- Vannuccini, S., Bocchi, C., Severi, F. M., Challis, J. R., & Petraglia, F. (2016, June). Endocrinology of human parturition. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 77, No. 2, pp. 105-113). Elsevier Masson.
- Vásquez-Velásquez, C., & Gonzales, G. F. (2019). Situación mundial de la anemia en gestantes. *Nutrición Hospitalaria*, 36(4), 996-997.
- Vásquez-Velásquez, C., Aguilar-Cruces, L., López-Cuba, J. L., Paredes-Quiliche, T., Guevara-Ríos, E., Rubín-de-Celis-Massa, V., Gonzales-Rengifo, G. (2019a). ¿La medición de hemoglobina es más costo-efectiva que el uso del hemograma automatizado? *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(2), 27-39.
- Vásquez-Velásquez, C., Fano, D., Aguilar-Cruces, L., López-Cuba, J. L., Paredes-Quiliche, T., Molina, J., & Gonzales, G. F. (2019b). El volumen corpuscular medio alto se asocia con un aumento de los glóbulos blancos en el embarazo. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(3), 10-16.
- Vega-Morales, E. G., Torres-Lagunas, M. A., Patiño-Vera, V., Ventura-Ramos, C., & Vinalay-Carrillo, I. (2016). Vida cotidiana y preeclampsia: Experiencias de mujeres del Estado de México. *Enfermería universitaria*, 13(1), 12-24.
- Vega-Sánchez, R., Tolentino-Dolores, M. C., Cerezo-Rodríguez, B., Chehaibar-

- Besil, G., & Flores-Quijano, M. E. (2020). Erythropoiesis and red cell indices undergo adjustments during pregnancy in response to maternal body size but not inflammation. *Nutrients*, *12*(4), 975.
- Vehapoglu, A., Ozgurhan, G., Demir, A. D., Uzuner, S., Nursoy, M. A., Turkmen, S., & Kacan, A. (2014). Hematological indices for differential diagnosis of Beta thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Anemia*, *2014*.
- Walters, M. E., Esfandi, R., & Tsopmo, A. (2018). Potential of food hydrolyzed proteins and peptides to chelate iron or calcium and enhance their absorption. *Foods*, *7*(10), 172.
- Wallander, M. L., Leibold, E. A., & Eisenstein, R. S. (2006). Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1763*(7), 668-689.
- Wang, W., Knovich, M. A., Coffman, L. G., Torti, F. M., & Torti, S. V. (2010). Serum ferritin: past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1800*(8), 760-769.
- Watts, R. J., Yu, M., & Teel, A. L. (2017). Reactive oxygen species and associated reactivity of peroxymonosulfate activated by soluble iron species. *Journal of contaminant hydrology*, *205*, 70-77.
- Weyers R, Coetzee MJ, Nel M. Iron status determination in pregnancy using the Thomas plot. *Int J Lab Hematol*. 2016 Apr;*38*(2):119-24. doi: 10.1111/ijlh.12448. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26566770.
- Wu, M., Chen, S. W., & Jiang, S. Y. (2015). Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators of inflammation*, *2015*.
- Yanatori, I., & Kishi, F. (2019). DMT1 and iron transport. *Free Radical Biology*

and Medicine, 133, 55-63.

You, A. (2015). Dietary guidelines for Americans. *US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture.*

Zhao, L., Zhang, X., Shen, Y., Fang, X., Wang, Y., & Wang, F. (2015). Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obesity Reviews, 16*(12), 1081-1093.

ANEXO 1



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CONSTANCIA 375-17-19

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXPEDITA**. La aprobación será ratificada en la sesión del comité más próxima a la fecha de emisión de este documento.

Título del Proyecto : "Asociación del hemograma automatizado con respecto a tres mediciones: hemoglobina, estatus de hierro y estatus inflamatorio en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima".

Código de inscripción : 104376

Investigador principal : Vásquez Velázquez, Cinthya Margarita

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación, versión recibida en fecha 05 de julio del 2019.
2. Consentimiento informado, versión 1.0 de fecha 26 de junio del 2019.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier emienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 04 de julio del 2020.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 05 de julio del 2019.

[Redacted Signature]

Dra. Fanny Santalvides Cuba
Presidenta

Comité Institucional de Ética en Investigación



ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

| (Adultos) | |
|-----------------------------|---|
| Título del estudio : | “Asociación del hemograma automatizado con respecto a tres mediciones: hemoglobina, estatus de hierro y estatus inflamatorio en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima” |
| Investigador (a) : | Lic. Cinthya Vásquez Velásquez |
| Institución : | Laboratorio de Endocrinología y Reproducción-Universidad Peruana Cayetano Heredia |

Propósito del estudio:

Lo estamos invitando a participar en un estudio para determinar la forma adecuada de diagnóstico de la anemia en gestantes que son atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Este estudio está siendo desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La anemia es una enfermedad que afecta el desarrollo en general de las personas, y que tiene tasas muy elevadas en el Perú, es por ello que queremos saber si se están considerando de forma correcta las técnicas de diagnóstico en poblaciones vulnerables como lo son las gestantes.

Procedimientos:

Si decide participar en este estudio se realizará lo siguiente:

1. Se tomarán una muestra de sangre de 5ml del antebrazo que se colocarán en un tubo con tapa de color lila, esto es aproximadamente una cucharadita de té, para ver tu concentración de hemoglobina, y otros parámetros hematológicos.
2. Adicional a ello, se tomará una muestra más de sangre de 5 ml en otro tubo de tapa de color rojo, para medir marcadores del estatus de hierro e inflamatorio, esto nos dará un panorama completo de tu estado de salud hematológica. Siendo un total de 2 tubitos de 5ml cada uno.
3. Se te realizará una evaluación de presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno.
4. Se te realizará una evaluación de tu talla y peso para ver si son los adecuados.
5. Y finalmente, se revisará tu historia clínica para recolectar algunos datos importantes para el estudio.

Riesgos:

La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en aproximadamente cinco días. Existe la posibilidad de que alguna de las preguntas puedan generarle alguna incomodidad, usted es libre de contestarlas o no.

Beneficios:

Se beneficiará de una evaluación clínica para el despistaje de esta enfermedad. Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados.

Costos y compensación

Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno. No deberá pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Adultos)

| | |
|-----------------------------|---|
| Título del estudio : | “Asociación del hemograma automatizado con respecto a tres mediciones: hemoglobina, estatus de hierro y estatus inflamatorio en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima” |
| Investigador (a) : | Lic. Cinthya Vásquez Velásquez |
| Institución : | Laboratorio de Endocrinología y Reproducción-Universidad Peruana Cayetano Heredia |

Confidencialidad:

Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Sólo los Investigadores tendrán acceso a las bases de datos. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

USO FUTURO DE INFORMACIÓN

Deseamos almacenar los datos recaudados en esta investigación por 2 años. Solo almacenaremos tus datos en un base de datos, mas no tus muestras. Estos datos podrán ser usados para investigaciones futuras.

Estos datos almacenados no tendrán nombres ni otro dato personal, sólo serán identificables con códigos.

Si no desea que los datos recaudados en esta investigación permanezcan almacenados ni utilizados posteriormente, aún puede seguir participando del estudio. En ese caso, terminada la investigación sus datos serán eliminados.

Previamente al uso de sus datos en un futuro proyecto de investigación, ese proyecto contará con el permiso de un Comité Institucional de Ética en Investigación.

Autorizo a tener mis datos almacenados por 2 años para un uso futuro en otras investigaciones. (Después de este periodo de tiempo se eliminarán).

SI () NO ()

Derechos del participante:

Si decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio o llame al Lic. Cinthya Vásquez Velásquez, al teléfono [REDACTED].

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar a la Dra. Prine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-319-0000 anexo 201355 o al correo electrónico: dukt.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

| (Adultos) | |
|-----------------------------|--|
| Título del estudio : | "Asociación del hemograma automatizado con respecto a tres mediciones: hemoglobina, estatus de hierro y estatus inflamatorio en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima" |
| Investigador (a) : | Lic. Cinthya Vásquez Velásquez |
| Institución : | Laboratorio de Endocrinología y Reproducción-Universidad Peruana Cayetano Heredia |

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo de las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

**Nombres y Apellidos
Participante**

Fecha y Hora

**Nombres y Apellidos
Testigo (si el participante
es analfabeto)**

Fecha y Hora

**Nombres y Apellidos
Investigador**

Fecha y Hora