



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE
FERRITINA Y HEMOGLOBINA
MATERNA CON LOS NIVELES DE
FERRITINA Y HEMOGLOBINA DE SUS
RECIÉN NACIDOS EN UN HOSPITAL
PÚBLICO DE LIMA, PERÚ”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA

EMILIO ANDRES CABELLO MORALES

LIMA – PERU

2024

ASESOR

DR. HERMINIO RENAN HERNANDEZ DIAZ

Doctor en Medicina

JURADO DE TESIS

DR. JORGE LUIS SALVADOR PICHILINGUE

PRESIDENTE

DRA. PATRICIA JULIA CAMPOS OLAZABAL

VOCAL

DRA. THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

SECRETARIA

DEDICATORIA.

En el cielo, a mis padres, quienes con su ejemplo y cariño, me enseñaron a ser un hombre visionario, persistente y luchador para alcanzar mis objetivos.

A mi linda esposa y cuatro maravillosos hijos; porque ellos son la razón de mi vida, la fuente de mi inspiración y la fuerza para que mis metas y objetivos se hagan realidad.

AGRADECIMIENTO

A mi maestro y mentor, el Dr. Herminio Hernández Díaz, por guiarme en el camino de la investigación científica con sabiduría, paciencia y responsabilidad.

A mi gran amigo, el Dr. César Loza Munarriaz, por su valioso apoyo en la culminación de mi trabajo de investigación

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada

RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE FERRITINA Y HEMOGLOBINA MATERNA CON LOS NIVELES DE FERRITINA Y HEMOGLOBINA DE SUS RECIÉN NACIDOS EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA, PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	anmperu.org.pe Fuente de Internet	1%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1%
4	repositorio.unsaac.edu.pe Fuente de Internet	<1%
5	repositorio.unh.edu.pe Fuente de Internet	<1%
6	biblio.flacsoandes.edu.ec Fuente de Internet	<1%
7	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1%

www.cmp.org.pe

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	6
III.	MARCO TEORICO.....	7
IV.	METODOLOGÍA	50
V.	RESULTADOS	53
VI.	DISCUSIONES.....	56
VII.	CONCLUSIONES	66
VIII.	RECOMENDACIONES.....	67
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
X.	TABLAS Y GRÁFICOS	

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

FS: Ferritina sérica

Hb: Hemoglobina

DH: Deficiencia de hierro

ADH: anemia por deficiencia de hierro

VCM: Volumen corpuscular medio

sTfR: Receptor de transferrina soluble

TS: Saturación de transferrina

ZPP: Protoporfirina de zinc

OMS: Organización Mundial de la Salud

ACOG: Colegio Americano de Gineco-Obstetricia

AAP: Academia Americana de. Pediatría

UNU: Universidad de las Naciones Unidas

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades

AGP: Glicoproteína ácida α -1

PCR: Proteína C reactiva

BDNF: Factor neurotrópico derivado del cerebro

ABR: Respuesta auditiva del tronco encefálico

ERP: Potenciales relacionados con eventos

ENDES: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar

CENAN: Centro de Alimentación y Nutrición

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la relación entre los niveles de FS y Hb materna con los niveles de FS y Hb de sus RN. **Material y métodos:** Estudio correlacional, que incluyó gestantes con embarazo único a término, sin complicaciones y sus RN de parto eutócico. Se excluyeron gestantes con enfermedad crónica sistémica, infecciones, consumo de tabaco, hemoglobinopatias, RN con malformaciones, bajo peso y prematuridad. La muestra fue estimada al 95 % de confianza y 90 % de poder estadístico. Las gestantes fueron captadas de manera consecutiva. Se determinó FS por quimoluminiscencia y Hb por impedancia en sangre venosa materna y cordón umbilical. Se consideró anemia materna: $Hb < 11 \text{ g/dl}$, DH: $FS < 30 \text{ ng/ml}$. Anemia y DH en el RN según sexo. Se realizó estadística descriptiva, (r) de Pearson o Spearman, *T student* y prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon. Se consideró significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Se incluyeron 74 gestantes y sus RN. La edad materna fue 26 años (RIQ:22-31) y edad gestacional $39,06 \pm 1,0$ semanas. La mediana de FS y Hb del RN fueron significativamente mayores a la materna ($p=0,001$). El 36,4 % de madres presentaron anemia (leve o moderada en 96,3%), $Hb \geq 9 \text{ g/dl}$ en 94,6% y DH en 67,6%. Ningún RN presentó DH o anemia. El análisis global entre FS y Hb materna y del RN mostró correlación nula o débil no significativa, categorizando la FS materna en $< 30 \text{ ng/ml}$ la correlación fue moderada y significativa ($r=0,339$; $p=0,01$). No se encontró diferencia significativa entre las características antropométricas de RN de madres anémicas versus no anémicas. **Conclusiones:** La anemia materna leve o moderada con $Hb \geq 9 \text{ g/dl}$ no mostró correlación significativa con FS y Hb del RN. Con FS materna $< 30 \text{ ng/ml}$ se encontró correlación significativa. Se requiere validar este punto de corte de FS

para aplicarlo en el diagnóstico oportuno y monitoreo de la DH en el tercer trimestre de gestación.

Palabras Clave (DeCS/BIREME): Mujeres embarazadas, recién nacido, ferritina, hemoglobina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between maternal ferritin (FS) and hemoglobin (Hb) levels with those of their newborns (RN). **Materials and Methods:** A correlational study was conducted, including singleton pregnancies at full term without complications, and their newborns delivered through normal childbirth. Pregnant women with chronic systemic diseases, infections, tobacco use, hemoglobinopathies, newborns with malformations, low birth weight, and prematurity were excluded. The sample size was estimated with 95% confidence and 90% statistical power. Pregnant women were consecutively recruited. FS was determined by chemiluminescence, and Hb by impedance in maternal venous blood and umbilical cord. Maternal anemia was defined as $Hb < 11 \text{g/dl}$, and low FS as $FS < 30 \text{ng/ml}$. Anemia and low FS in newborns were categorized by gender. Descriptive statistics, Pearson or Spearman's (r) correlation, *Student's t-test*, and Wilcoxon Rank-Sum test were employed. A significance level of $p < 0.05$ was considered. **Results:** 74 pregnant women and their newborns were included. Maternal age was 26 years (IQR: 22-31) and gestational age was 39.06 ± 1.0 weeks. The median FS and Hb levels in newborns were significantly higher than in mothers ($p = 0.001$). 36.4% of mothers had anemia. (mild or moderate in 96.3%), $Hb \geq 9 \text{g/dl}$ in 94.6% and HD in 67.6%. No newborn had low FS or anemia. The overall analysis between maternal FS and Hb and newborn FS and Hb showed no significant correlation, but when maternal FS was $< 30 \text{ng/ml}$, the correlation was moderate and significant ($r = 0.339$; $p = 0.01$). There was no significant difference in anthropometric characteristics between newborns of anemic and non-anemic mothers. **Conclusions:** Mild to moderate maternal anemia with $Hb \geq 9 \text{g/dl}$ did not

show a significant correlation with newborn FS and Hb. A significant correlation was found when maternal FS was <30ng/ml. This FS cutoff point needs validation for timely diagnosis and monitoring of low FS in the third trimester of pregnancy.

Keywords (MeSH/NLM): Pregnant women, newborn, ferritin, hemoglobin.

I. INTRODUCCIÓN

La lucha contra la anemia en todo el mundo, empezó hace más de 60 años (1), sin embargo, pese a múltiples esfuerzos para reducir su prevalencia, continúa siendo un problema de salud pública; especialmente para los países en vías de desarrollo, donde los niños y gestantes son los más vulnerables y muestran prevalencias por encima del 40% (2). En el mundo más de 2,36 mil millones de personas sufren de anemia (3), de los cuales el 43,0 % son niños menores de 5 años, 29,0% mujeres en edad fértil y 38,0% gestantes (4); con graves consecuencias en la salud e impacto socioeconómico; ocasiona el 8,8 % de la carga de enfermedad equivalente a 68,4 millones de años de vida saludables perdidos (5).

En el Perú, la anemia continua siendo un problema de salud pública; sufren de anemia el 59,6 % de lactantes entre 6 a 11 meses, 43,6% de niños menores de 3 años, 20,7% de mujeres en edad fértil y 27,9% de gestantes (6). Hernández-Vásquez et al (7), reportaron una prevalencia nacional de anemia gestacional en 24,2%, en gestantes atendidas en establecimientos públicos que fueron registrados en el Sistema de Información del Estado Nutricional (SIEN) del 2015, y en un análisis por regiones mostraron una prevalencia de 18,7 % en la región de Lima. En el 2022, el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) basado en la información del SIEN, reportó una prevalencia nacional de anemia gestacional en 19,9% y 16,6 % en la región de Lima (8).

Una evaluación del impacto económico de la anemia en el Perú, realizado en el 2013, mostró efecto negativo en la escolaridad, productividad laboral y la salud (9).

En un estado de insuficiente provisión de hierro, las reservas del organismo disminuyen progresivamente, desde una etapa inicial de deficiencia de hierro (DH) sin anemia, caracterizada por caída de la ferritina sérica (FS); a una segunda etapa de DH moderada con incremento del receptor de transferrina soluble (sTfR) y una etapa final de agotamiento completo de las reservas caracterizada por disminución en la producción de glóbulos rojos y caída de la hemoglobina (Hb), dando lugar a la anemia por deficiencia de hierro (ADH) (10).

La OMS, define a la anemia en términos clínicos como el insuficiente número de eritrocitos para satisfacer las necesidades del organismo y en términos de salud pública, por una Hb menor del 5th percentil de una población determinada según edad y sexo; y ajustes según altitud de residencia sobre el nivel del mar, el hábito de fumar y etapas del embarazo (11,12). En el Perú, el programa contra la anemia adopta esta definición, pero no reconoce el estado de DH sin anemia (6).

Las causas de la anemia son múltiples, entre ellas, la carencia de hierro, deficiencia de vitamina B12 y folatos; causas infecciosas, parasitarias y hemoglobinopatías (3). A nivel mundial más del 50 % de las anemias son por carencia de hierro (4), siendo los países en vías de desarrollo los más afectados; en Latinoamérica representa el 62,3 % (5). En el Perú, no existen estudios poblacionales con diseños adecuados para conocer las causas de anemia en gestantes y lactantes.

La DH sin anemia y la anemia, tienen efectos graves en la salud. En las gestantes incrementa el riesgo de mortalidad materna (13), parto prematuro (14), bajo peso al nacimiento (15). En los niños ocasiona daño cerebral, especialmente en el tercer trimestre del embarazo y los primeros 2 años de vida (16); porque en estos periodos

la plasticidad neuronal, el desarrollo de neurotransmisores, el desarrollo del hipocampo, los procesos de mielinización, sinaptogénesis y metabolismo energético neuronal son muy activos y sensibles a la DH (17). Estudios en animales y humanos, han demostrado la importancia del hierro en el desarrollo cerebral y permitido conocer los mecanismos involucrados en el daño cerebral (18.19).

La valoración de anemia o DH durante el embarazo es compleja por los mecanismos fisiológicos que compensan las necesidades de nutrientes y oxígeno: 1. Expansión del volumen plasmático (20). 2. Incremento de la masa de eritrocitaria e incremento de requerimientos de hierro (21). 3. Incremento de los reactantes de fase aguda (22). Es importante mencionar, que todo el hierro para el feto proviene de la absorción intestinal y movilización de las reservas del hígado y bazo de la madre, que el 80% de la transferencia ocurre en el tercer trimestre del embarazo (17) y la regulación depende de la hepcidina materna, la hepcidina fetal, el sincitiotrofoblasto, la ferroportina y la placenta (23,24).

Actualmente, no existe consenso para valorar el estado de hierro materno durante el embarazo. La ventaja de la Hb, por su fácil determinación mediante métodos estandarizados, se contrarresta con su baja sensibilidad e incapacidad para detectar tempranamente la DH en niños (25) y gestantes (26). Den Broek et al (27), comparando el aspirado de médula ósea, considerado como el “estándar de oro” versus otros indicadores, encontraron que $FS < 30$ ng/ml tenía 90,0 % de sensibilidad y 85,1 % de especificidad para diagnosticar DH. Recientemente, la hepcidina materna aparece como indicador para el diagnóstico de oportuno de DH, aunque su determinación no está estandarizada (28).

Después de 60 años, la OMS propone a la FS como marcador de primera línea y define DH para el primer trimestre de embarazo si FS <15 ng/ml, no establece criterios para el tercer trimestre (28). Define anemia si Hb<11g/dl (10). El Colegio Americano de Gineco-Obstetricia (ACOG) define DH si FS <30 ng/ml y ADH si FS<30ng/ml y Hb <11g/dl (30). La guía del Reino Unido, define DH si FS<30ng/ml y anemia en el tercer trimestre si Hb<10,5g/dl, considerando el riesgo la anemia dilucional (31). Larsson et al (32) evaluaron los niveles de FS en sangre de cordón umbilical, en RN entre 48 a 72 horas de vida, 4 meses y 12 meses de edad, en niños que nacieron a término y sin complicaciones para establecer parámetros de referencia entre 2,5 th y 97,5th percentil; sus resultados mostraron niveles altos de FS en sangre de cordón (media de 202 ng/ml en niñas y 166 ng/ml en niños) que disminuyendo progresivamente después del sexto mes de edad. En el Perú, la prevención y control de la anemia no recomienda el uso de FS (6).

Considerando que la madre es la única fuente de hierro para el feto, para las reservas del RN y los primeros 6 meses en niños con lactancia materna exclusiva (LME), es necesario conocer la correlación entre el estado de hierro materno y el estado de hierro del RN, especialmente en lugares con alta prevalencia de anemia gestacional. Los resultados de las investigaciones, son contradictorias y varían según el indicador, puntos de corte y grado de anemia materna (33). Algunos estudios reportan correlación nula o débil no significativa (34,35) y otros, correlación positiva y significativa (36,37). En el Perú, no se ha investigado este tema.

Las discrepancias sobre la influencia del estado de hierro materno sobre la reserva de hierro en el RN, ha generado polémica, sobre la edad de inicio de la suplementación con hierro en los RN a término. Con el argumento, que los lactantes

nacidos a término tendrían suficiente reserva de hierro y que la LME protegería del riesgo de DH o anemia, la OMS recomienda la suplementación desde el sexto mes de vida (10) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) desde los 4 meses (38), en nuestro país se inicia la suplementación desde los 4 meses (6).

En el Perú existe alta prevalencia de anemia en las mujeres en edad fértil y durante el embarazo, determinado por las concentraciones de Hb, cuya sensibilidad y especificidad para evaluar las reservas de hierro y definir el estado de DH es baja y no se han realizado estudios en nuestro país para conocer el estado de hierro materno durante el tercer trimestre del embarazo y su influencia en la reserva de hierro del RN, considerando que la suplementación con hierro en los lactantes nacidos a término se inicia a partir de los 4 meses de edad, este estudio tiene como objetivo evaluar la relación entre los niveles de FS y Hb de las madres gestantes con los niveles de FS y Hb de sus RN en un hospital público de Lima, Perú.

II. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación entre los niveles de ferritina sérica y hemoglobina de la madres gestantes con los niveles de ferritina y hemoglobina de sus recién nacidos en un hospital público de Lima, Perú.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar la correlación entre los niveles de ferritina de la madre y ferritina del recién nacido
2. Determinar la correlación de los niveles de hemoglobina de la madre con la hemoglobina del recién nacido
3. Determinar la correlación de los niveles de hemoglobina de la madre con los niveles de ferritina sérica del recién nacido
4. Determinar la correlación de los niveles de ferritina de la madre y hemoglobina del recién nacido
5. Determinar la frecuencia de anemia y deficiencia de hierro en RN en madres anémicas y en madres no anémicas
6. Comparar las características antropométricas de los recién nacidos entre madres anémicas y no anémicas

III. MARCO TEORICO

Definición de anemia y deficiencia de hierro sin anemia

La anemia, es uno de los grandes problemas de salud pública que aflige a la humanidad desde hace más de seis décadas; que lamentablemente a la fecha permanece con altas prevalencias; a pesar de múltiples recomendaciones de parte de los organismos internacionales y esfuerzos para combatirla por parte de los gobiernos de muchos países. Una de las razones de este panorama, son las brechas en el conocimiento sobre su fisiopatología y un claro entendimiento de los factores asociados, especialmente en el binomio madre-niño.

Los criterios para su diagnóstico y estrategias para combatirla, han variado en el tiempo paralelo a los nuevos conocimientos. Desde el primer reporte de la OMS (1), sobre la anemia, ya se reconocía a la carencia de hierro, como la causa más importante y desde entonces se empezó a utilizar de manera indistinta los términos de “ferropenia” o “anemia por carencia de hierro”, para hacer referencia a la anemia. El Grupo de Estudio de entonces recomendó utilizar las concentraciones de Hb para el diagnóstico de anemia, con los siguientes puntos de corte y grupos poblacionales: 11,5 g/dl para niños de 0,6 meses a 14 años de edad y 10 g/dl en mujeres embarazadas, sin especificar la etapa de embarazo,

Diez años después, la OMS (1968), establece nuevos puntos de corte para diagnosticar anemia, utilizando como criterio las concentraciones de Hb y añade a la altitud de residencia sobre el nivel del mar, como una variable para interpretar los niveles de Hb y el diagnóstico de anemia. Los nuevos puntos de corte de Hb, se basaron en estudios realizados en la India, Israel, Mexico, Polonia y Venezuela;

categorizándolos por edad y sexo: 11 g/dl para niños de 6 meses a 6 años de edad , 12 g/dl para niños de 6 a 14 años, 13 g/dl para adultos varones, 12 g/dl para mujeres no embarazadas y 11 g/dl para gestantes; sin especificar la etapa del embarazo. A partir de este reporte se resalta la importancia de otras carencias nutricionales como la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico (39).

A 30 años del primer reporte de la OMS en una reunión consultiva de expertos, con el objetivo de optimizar las estrategias de prevención y control de la ADH, con un enfoque desde el nivel primario de atención, se ratifican los puntos de corte de Hb de 1968, y se enfatiza el mayor requerimiento de hierro durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre y la necesidad de implementar estrategias para la suplementación con hierro y se propone el tamizaje del “estado de hierro” como una propuesta de prevención , mediante la determinación de FS, saturación de transferrina (TS) y protoporfirina de zinc (ZPP); considerándose como agotamiento de las reservas de hierro, cuando el nivel de FS se encuentre entre 10-12 ng/ml, como punto de corte para todas las edades (40).

A cuatro décadas de lucha contra la anemia y resultados muy discretos en la reducción de la prevalencia, especialmente en países con menores recursos, la OMS, UNICEF y la Universidad de las Naciones Unidas (UNU), reconocen a la ADH, como un problema de salud pública a nivel mundial e incitan a los países con altas prevalencias a optimizar sus estrategias de prevención y control. A partir de esta fecha, se reconoce la importancia de la asociación entre anemia y daño cerebral de los niños, basado en los estudios experimentales en animales y algunos en humanos de las últimas cuatro décadas (19). En esta reunión se adoptan para el diagnóstico de anemia los puntos de corte de Hb propuestos en 1968, e incorpora

un nuevo grupo poblacional entre 5 a 11 años de edad con un punto de corte de 11,5 g/dl para el diagnóstico de anemia. También es importante resaltar, que a partir de esta fecha, empieza una preocupación especial para el diagnóstico temprano de la DH sin anemia, y se propone como indicador la FS (11).

En el 2004, la OMS y el CDC (12), en el contexto de la persistencia de niveles altos de prevalencia de ADH en los países en vías de desarrollo y la persistencia de DH sin anemia en los países desarrollados, en rangos considerados como un problema de salud pública, se convoca a una reunión consultiva de expertos, con la finalidad de esclarecer términos, definiciones y seleccionar los mejores indicadores para el diagnóstico de anemia, ADH y el estado de DH sin anemia; considerando que la sola determinación de Hb para definir el estado de hierro, tiene muy baja sensibilidad y tampoco permite identificar las otras causas de anemia o el estado de DH sin anemia. En esta reunión los expertos proponen los siguientes términos, definiciones e indicadores:

Anemia: que en términos clínicos se define como la cantidad insuficiente de eritrocitos para satisfacer las necesidades del organismo y en términos de salud pública se define, como una concentración de Hb en sangre, por debajo del 5th percentil por edad y sexo de una determinada población normal y con ajustes según la altitud de residencia sobre el nivel del mar y las diferentes etapas del embarazo.

Estado de deficiencia de hierro: que correspondería a un estado en el que no existe suficiente hierro en el organismo para mantener las funciones normales de los tejidos como la sangre, el cerebro, los músculo y otros tejidos. Condición que puede existir sin anemia, hasta antes de la caída de la Hb .

Reserva de hierro: hace referencia al hierro que se encuentra almacenado en el cuerpo, pero que los tejidos no utilizan; representa al hierro que sirve como amortiguador para periodos en que la provisión de hierro no sea suficiente.

Agotamiento del estado de hierro: representa un estado en el que el hierro almacenado está casi ausente, pero los tejidos que lo necesitan son capaces de mantener sus funciones.

Deficiencia funcional de hierro: representa una situación en la cual existen reservas de hierro, pero se encuentran alterados los sistemas de transporte del hierro. Esta situación puede ocurrir cuando hay un proceso inflamatorio concurrente o cuando existe deficiencia de vitamina A asociado a la DH.

Entre los indicadores para el diagnóstico de anemia y DH sin anemia proponen:

Hemoglobina (Hb): considerado como un indicador útil, porque cuenta con una metodología estandarizada y puede ser implementada fácilmente en los programas de prevención y control de la anemia y además un indicador que debe evaluarse para conocer la prevalencia de anemia y el grado de anemia en una población.

Protoporfirina de zinc (ZPP): un indicador que expresa un estado de gravedad de la deficiencia de hierro y su determinación puede ser accesible por la fluorimetría, se incrementa en estados de deficiencia moderada de hierro.

El volumen corpuscular medio (MCV): un indicador que se evalúa mediante un hemograma y por la presencia de microcitosis podría reflejar carencia de hierro o por la presencia de macrocitosis podría reflejar una anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico.

Receptor de transferrina soluble (sTfR): un indicador que refleja la intensidad de eritropoyesis y un estado de agotamiento de las reservas de hierro que se incrementa en estados de DH moderado y tiene la ventaja sobre la FS, que sus valores no se incrementan en situaciones de infecciones o procesos inflamatorios concomitantes.

Ferritina sérica (FS): una proteína que almacena las reservas de hierro en todas las células y puede ser determinada en el suero, plasma, hígado y glóbulos rojos; representa la cantidad de hierro en las reservas; sin embargo tiene la desventaja de incrementar sus niveles en situaciones de procesos infecciosos o inflamatorios concurrentes, por ser un reactante de fase aguda. En esta reunión consultiva se recomendó la determinación de FS y sTfR para evaluar las reservas de hierro y definir el estado de DH y en procesos infecciosos o inflamatorios concomitantes, medir un reactante de fase aguda como la Proteína C reactiva (PCR) o la glicoproteína ácida α -1 (AGP).

A más de 50 años de lucha contra la anemia, en el 2011 la OMS a través del Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales, continua asumiendo el diagnóstico de anemia en base a las concentraciones de Hb propuestos en 1968 y establece una clasificación arbitraria de grados de anemia según la concentración de Hb: anemia leve (Hb: 10,0-10,9g/dl), anemia moderada (Hb: 7,0-9,9 g/dl) y anemia severa (Hb: <7g/dl) para todos los grupos poblacionales. Para definir anemia durante el embarazo proponen un punto de corte de Hb <11g/dl, ratificando la propuesta de 1989; aunque no se recomendó un punto de corte específico por cada trimestre del embarazo, se sugiere tener en consideración que en el segundo trimestre del embarazo, la concentración de Hb puede disminuir en 0,5 g/dl, debido

al incremento del volumen plasmático. A partir de este documento, se propone hacer ajustes de la concentración de Hb para definir anemia, según el nivel de altitud de residencia sobre los 1000 msnm, utilizando un factor de corrección y ajustes de Hb en base a la cantidad de consumo de tabaco (41).

Es importante enfatizar que la definición de anemia basado en los niveles de Hb, desde el punto de vista de salud pública, correspondería a una definición netamente estadística sin vinculación fisiológica, sin embargo ha sido y continua siendo a la fecha, la definición operativa que los países miembros de la OMS han adoptado como eje principal en los programas de prevención y control de anemia y reporte de las prevalencias. En el Perú, el programa adopta esta definición de anemia y sus grados y deja de lado el diagnóstico y manejo de la DH sin anemia (42).

En el contexto actual caracterizado por la persistencia de altas prevalencia de anemia y estrategias poco efectivas para su erradicación, es necesario un análisis de la verdadera utilidad de la medición de la Hb para el diagnóstico de anemia o el estado de hierro de un organismo: 1. La Hb se altera con la altura de residencia. Es conocido que la hipoxia de la altura incrementa los niveles de Hb, por tal motivo la OMS recomendó ajustar el nivel de Hb, utilizando un factor de corrección. El ajuste y el factor de corrección se han convertido en un tema polémico en los últimos años 2. La concentración de Hb, determinada en sangre sólo reflejaría la Hb circulante en sangre y no la concentración de hierro en los tejidos como el cerebro, donde ocurre la DH que produce daño. 3. Representa el último eslabón del estado de hierro de un organismo, en el cual las reservas se han agotado completamente, por lo tanto deja desapercibido los estados previos de DH sin anemia, que también se encuentra asociados a daño en la salud de la madre y el niño. 4. Tiene baja sensibilidad para

identificar el estado de hierro del organismo y baja especificidad porque no permite discriminar las otras causas de anemia 5. El punto de corte de Hb <5th percentil por debajo de la media de una población determinada según edad y sexo, representa una definición netamente estadística y no fisiológica.

Addo et al (43), en un reciente estudio transversal, evaluaron simultáneamente los niveles de Hb y el receptor de transferrina soluble (sTfR), como indicador de eritropoyesis, con el objetivo de determinar los puntos de corte de Hb para diagnosticar anemia en niños de 6 a 59 meses de edad y mujeres en edad fértil de 15 a 49 años de edad. Utilizaron la base de datos de 25 países. Excluyeron niños con FS <12 ng/ml, mujeres con FS <15ng/ml, deficiencia de vitamina A <20,1 ug/dl, niveles de PCR > 0,5 mg/dl y la presencia de malaria. En sus resultados mostraron que el 5th percentil de Hb para niños fue 9,65 g/dl (IC 95%: 9,26-10.04 g/dl) y para mujeres en edad fértil fue 10,81g/dl (IC 95%:10,35-11,27 g/dl). Niveles de Hb, mas bajos que los niveles de Hb que la OMS recomienda para hacer el diagnóstico de anemia, en estos dos grupos poblacionales. Este estudio es importante, porque podría replantear los puntos de corte de Hb para el diagnóstico de anemia, propuestos por la OMS desde 1968.

Anemia por deficiencia de hierro (ADH)

En el amplio espectro de causas de la anemia, más del 50 % de las anemias son debidas a la carencia de hierro (4), por lo cual muchas veces se suele utilizar el término de anemia y “anemia por deficiencia de hierro” como sinónimos. La ADH en el espectro de un estado de hierro en un organismo que tiene insuficiente

provisión de hierro, representa la última etapa de la DH, que se caracteriza por la depleción total de las reservas de hierro, menor producción de glóbulos rojos y caída de las concentraciones de Hb. Durante el embarazo la OMS define DH en base a niveles de Hb <11g/dl y FS <15ng/ml (9) y la ACOG define ADH si FS <30ng/ml y Hb<11g/dl (30).

Controversias en el ajuste de la Hb a la altitud de residencia

Las personas que viven a mayor altitud sobre el nivel del mar, tiene mayor concentración de Hb, en respuesta a la hipoxia hipobárica (44). En base a éste supuesto la OMS, para el diagnóstico de anemia en las poblaciones que residen en la altura, recomienda realizar ajustes de la concentración de Hb por encima de 1000 msnm; las cifras de corrección van desde 0,2g/dl hasta 4,5 g/dl para personas que viven por encima de los 4500 msnm. Los ajuste se realizan en base a un factor de corrección propuesto por el CDC (45). Este ajuste para determinar la prevalencia en niños ha generado una gran polémica respecto a su uso en el Perú, considerando que un porcentaje importante de la población peruana reside por encima de los 3000 msnm y una de las grandes limitaciones en la construcción de este factor de corrección, fue su población de referencia que residía sólo hasta los 3000 msnm y no se consideró a los niños menores de 24 meses de edad (46).

Accinelli et al (47), reportaron una prevalencia de 7,3% en los niños de 6 a 35 meses de edad sin desnutrición crónica, según el análisis de datos secundarios de las encuestas ENDES del 2016 y 2017. La prevalencia reportada en este estudio fueron 6 veces menos respecto a lo reportado por ENDES en los mismos años, cuyos valores fueron: 43,6% y 43,8 % respectivamente. Los autores utilizaron un punto

de corte de Hb, correspondiente al 5th percentil de la población. Sin duda, este estudio debe llevarnos a una profunda reflexión sobre los niveles de Hb propuestos por la OMS para niños que residen por encima de los 3000 msnm, en nuestro país y especialmente en los menores de 12 meses de edad, considerando que las mayores prevalencias de anemia se encuentran en estos grupos poblacionales, que incluso superan el 60 % (6).

Gonzales et al (48), demostraron que el factor de corrección utilizado por la OMS para estimar la prevalencia de anemia, sobrestima la prevalencia en la población andina del Perú. Por su parte Ocas-Cordova et al (49), analizaron la base del CENAN del Instituto Nacional de Salud del Perú, correspondiente a los años 2012 a 2017 utilizando tres criterios para definir anemia según niveles de Hb; con ajustes recomendados por la OMS; Hb sin ajustes y Hb según altitud y un factor en base a 2DE y encontraron que la prevalencia de anemia fue 15 % menos para residentes por debajo de 1000 msnm, y 5 % menos para residentes por encima de 4000 msnm, comparado con las prevalencias reportadas en base a criterios de la OMS.

Este estudio se realizará en un hospital público ubicado en Lima, Perú, una ciudad ubicada por debajo de 1000 msnm. Por lo tanto no se realizará ningún ajuste por la altitud.

Valoración del estado de hierro en la gestante

La valoración del estado de hierro durante el embarazo es difícil, por tres mecanismos fisiológicos que compesan la necesidad de nutrientes y oxígeno para cubrir las necesidades de la propia madre , el feto y la placenta: 1. Incremento del

volumen plasmático 2. Incremento de la masa eritrocitaria e incremento en los requerimientos de hierro y 3. Incremento de reactantes de fase aguda.

El incremento del volumen sanguíneo total puede incrementarse hasta 1.5 litros del basal, de los cuales el volumen plasmático podría llegar hasta el 15 % en el primer trimestre y hasta el 50 % en el tercer trimestre de embarazo (20); este incremento ocurre en respuesta al aumento de la actividad de renina y el péptido natriurético auricular y el incremento de la cantidad de glóbulos rojos en respuesta al aumento de la eritropoyetina materna. En general el incremento del volumen plasmático es mayor respecto al incremento de la masa eritrocitaria y por esta razón en el segundo trimestre puede aparecer una anemia dilucional, con caída de la Hb entre 1 a 2 g (21). El VCM, muestra un ligero incremento por la presencia de eritrocitos jóvenes, sin que esto signifique deficiencia de vitamina B12 o folatos (26).

El segundo mecanismo fisiológico, es el incremento en la masa de eritrocitos que puede llegar hasta el 35% del basal; e incremento de los requerimientos de hierro desde 0,8mg/día del primer trimestre hasta de 6 mg/día en el tercer trimestre (21). En general, durante todo el embarazo el requerimiento total de hierro, se estima alrededor de 1000 mg; de los cuales 270 mg son transferidos al feto, 90 mg a la placenta y 450 mg son requeridos para el incremento en la producción de glóbulos rojos de la madre (51).

Es conocido, que todo el hierro para el feto proviene de la absorción intestinal y de la movilización de sus reservas del hígado y bazo de la madre. Sin embargo es importante resaltar que una dieta rica en hierro, sólo puede proveer por la absorción intestinal aproximadamente entre 3 a 4 mg/día de hierro (51). Este hallazgo es muy

importante para poblaciones que tienen poco acceso a alimentos ricos en hierro y requieren suplementos de hierro durante el embarazo. Este problema de provisión de hierro podría ser mayor, si el embarazo se inicia con bajas reservas, considerando para un embarazo saludable en 300 mg (21).

Un tercer mecanismo fisiológico de compensación durante el embarazo, es el incremento de reactantes de fase aguda. Wang et al (50), en un estudio que comparó el perfil inflamatorio entre mujeres embarazadas y no embarazadas, demostraron un incremento fisiológico significativo de PCR y AGP. Este estudio aporta un aspecto importante desde el punto de vista fisiológico para el diagnóstico de DH y la debida interpretación de los niveles de FS, cuando coexisten procesos infecciosos o inflamatorios, porque FS es también un reactante de fase aguda (54) .

La necesidad de identificar tempranamente a la DH antes que se presente la anemia, es particularmente importante en el tercer trimestre por las implicancias en la salud de la madre y las reservas de hierro al nacimiento (51). Cook et al (52), definen tres etapas de deficiencia de hierro, antes de la aparición de la anemia; la primera con disminución de las reservas por debajo de 100 mg de hierro, que se identifica exclusivamente por la caída de la FS, la segunda caracterizada por una eritropoyesis deficiente en hierro que se reconoce por la caída de la TS o aumento de ZPP y una etapa final por caída de la Hb y aparición de la anemia, por lo cual la determinación simultánea de Hb y FS podrían ser útiles para identificar diferentes escenarios del estado de hierro.

Cuando la valoración del estado de hierro durante el embarazo, se realiza con las concentraciones de Hb, como único indicador hematológico, su baja sensibilidad no

permite identificar el estado previo de DH sin anemia (25), además su caída, es tardía y ocurre cuando las reservas de hierro se han agotado completamente (52). Daru et al (53), en una revisión sistemática con metanálisis de ensayos controlados aleatorizados, encontraron que los niveles de FS reflejaban mejor los cambios a la suplementación con hierro en las gestantes, respecto a la Hb, y que podría ser utilizados como un indicador de DH. Sin embargo, encontraron una amplia variedad de puntos de corte de FS para valorar el estado de hierro, que fluctuaron entre 12 ng/dl a <20 ng/ml.

El estudio de Den Broek (27), es uno de los pocos estudios que comparó el aspirado de médula ósea considerado el “estándar de oro” para evaluar las reservas de hierro versus otros indicadores hematológicos, en 93 gestantes anémicas, la mayoría de ellas en el tercer trimestre de embarazo, con la finalidad de identificar al mejor indicador para el diagnóstico de DH en gestantes; sus resultados mostraron que FS con un punto de corte <30ng/ml tenía una sensibilidad del 90 % y especificidad del 85,1 % respecto a los otros indicadores. Entre otros hallazgos, también mostraron que la Hb, sólo mostraba una medida de gravedad de DH cuando la anemia se había instalado; la ZPP con un punto de corte de 1,2 mmol/l mostró muy baja especificidad (4,1%) y el VCM se afectó con el incremento de la masa eritrocitaria fisiológica que ocurría durante el embarazo, por la aparición de glóbulos rojos jóvenes con mayor VCM.

El aspirado de médula ósea es el procedimiento idóneo para diagnosticar DH, sin embargo al ser un método invasivo y costoso, no puede ampliar su uso a nivel poblacional, por lo tanto su uso se limita a situaciones especiales en la práctica clínica. En este contexto actual y un mayor reconocimiento del estado de DH sin

anemia, es necesario identificar otros métodos mas accesibles y menos costosos. El punto de corte de FS < 30ng/ml ha sido ampliamente utilizado para el diagnóstico de DH durante el embarazo para guiar el tratamiento, sin embargo existe una amplia variabilidad en los puntos de corte para definir el estado de hierro durante el embarazo (53) . Esta falta de consenso respecto a FS, genera dificultad en el diagnóstico, tratamiento y monitoreo adecuado de la DH durante el embarazo y amerita estudios de investigación primarios para identificar el punto de corte adecuado en el diagnóstico temprano de DH en gestantes.

La OMS desde el 2011, recomendó la determinación de FS para evaluar el estado de hierro y definir DH, por su correlación positiva con las reservas de hierro cuando no existe un proceso infeccioso o inflamación concomitante; aunque sus niveles no diagnostican gravedad de la DH, sus valores no se afectan con la altitud de residencia ni con el consumo de tabaco. Recomienda un punto de corte de FS<15 ng/ml para definir DH en el primer trimestre y reconocen sus límites durante el embarazo y no propone ningún punto de corte para el diagnóstico de DH en el segundo y tercer trimestre del embarazo (54).

Para el 2020, la OMS (29), actualiza sus recomendaciones sobre el uso de indicadores para evaluar el estado de hierro de las poblaciones y el uso de la FS en los programas de prevención y control de la anemia, en lugares donde se ha implementado la suplementación con hierro a nivel poblacional. Sus recomendaciones a diferencia de los años anteriores que se basaron en la evidencia científica y los últimos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la anemia. Utilizaron la metodología GRADE, con preguntas que fueron respondidas

mediante revisiones sistemáticas con metaanálisis, según recomendaciones de Cochrane. Esta actualización propone:

1. La determinación de FS, considerado como un buen marcador de las reservas de hierro que puede utilizarse para diagnosticar la DH sin anemia. En situaciones de infección o inflamación concomitante se recomiendan ajustar a un valor de FS < 30ng/ml para los niños y FS < 70 ng/ml en adultos, dejando como otra alternativa, la determinación de PCR o la AGP.
2. Para el diagnóstico de DH en niños menores de 5 años de edad, recomiendan utilizar un punto de corte de FS <12 ng/ml.
3. Durante el embarazo, en el primer trimestre recomiendan utilizar FS < 15ng/ml. No establecen puntos de corte para el segundo ni tercer trimestre del embarazo. La OMS, hace mención a las limitaciones para establecer puntos de corte en el segundo y tercer trimestre del embarazo debido al incremento del volumen plasmático y al hecho de que durante el embarazo también se encuentra incrementados los reactantes de fase aguda que dificultan el diagnóstico de DH.
4. La FS, debe utilizarse para el monitoreo y evaluación de la respuesta en poblaciones que reciben suplementos con hierro. Está demostrada que sus niveles se incrementan, por lo tanto es un buen indicador para el monitoreo de intervenciones poblacionales con hierro a diferencia de la Hb.
5. La FS tiene varios métodos para su determinación, sin embargo, ninguno es superior a otro. Por lo tanto, la FS puede ser utilizado independiente del método para su determinación.

6. Definieron límites de FS como sobrecarga de hierro para varones en >200 ng/ml y mujeres >150 ng/ml, ante el riesgo de intoxicación por hierro.

A pesar de estas recomendaciones y el impacto en la salud de las embarazadas de la DH; esta condición continúa siendo poco investigada para un diagnóstico y manejo oportuno. La norma técnica del Perú del 2017, no establece recomendaciones para la determinación de FS durante el embarazo (42).

Controversias sobre el indicador para valorar el estado de hierro:

La determinación de la Hb como único indicador para evaluar el estado de hierro, que actualmente es recomendado por la OMS (10) y ampliamente utilizado en todo el mundo para el diagnóstico de anemia con un punto de corte de 11g/dl para niños de 6 meses a 5 años de edad y gestantes en el tercer trimestre del embarazo, ha sido un tema de debate y gran polémica en los últimos años, a la luz de nuevos conocimientos sobre anemia y la existencia de la DH sin anemia, como una condición subestimada en el diagnóstico. Cohen AR (55), hace una reflexión interesante, cuando dice, que en la medida que tengamos claro qué queremos determinar, si es la ¿anemia?, la ¿DH? o la ¿DHA?, seguramente sabremos ¿qué prueba utilizar?.

La anemia, la DH sin anemia, y la DHA, han sido asociados a daño en la madre, el feto y bajas reservas de hierro al nacimiento, sin embargo se ha debatido y publicado mucho sobre la anemia, pero muy poco sobre la DH sin anemia. White et al (25), en niños de 12 a 35 meses de edad, evaluaron si la anemia diagnosticada con la Hb, diagnosticaba también de manera correcta la DH sin anemia, y si la

ausencia de anemia descartaba correctamente la DH. Sus resultados mostraron que la Hb con un punto de corte $<11\text{g/dl}$, tenía un valor predictivo positivo (VPP) de 29% (IC 95%: 20-38) y una sensibilidad de 30% (IC 95%:20-38), y con un punto de corte menor de Hb $<10,7\text{ g/dl}$, el VPP se incrementó a 38% (IC 95 %: 24-52), pero la sensibilidad disminuyó a 15% (IC 95%: 7-22). Por lo tanto, es importante tener en consideración que la medición de Hb, como único indicador para el diagnóstico de DH sin anemia, es muy poco sensible y tiene bajo VPP para definir el estado de hierro del organismo. Por su parte Oatley et al (56), comparando la precisión diagnóstica de DH entre Hb $<11\text{g/dl}$ y FS $<12\text{ng/ml}$ en niños entre 12 a 36 meses de edad, encontraron que Hb tenía una sensibilidad de 25 % (IC 95%: 129-32) y especificidad de 89 % (IC95%: 87-91).

En base a estos resultados el uso de la Hb, como único indicador para diagnosticar DH o definir el estado de hierro no debería ser utilizado como único indicador, es necesario su determinación junto a la FS (51).

Prevalencia de anemia y deficiencia de hierro:

La prevalencia de anemia puede mostrar una amplia variación, en relación al punto de corte de Hb, la edad, el sexo, la altitud de residencia sobre el nivel del mar, las diferentes etapas del embarazo, el consumo de tabaco, presencia de enfermedades crónicas, infecciones agudas o crónicas, residencia en zonas endémicas de malaria y las condiciones socioeconómicas del país. Los reportes de prevalencia se basan en los puntos de corte de Hb recomendado por la OMS desde 1968.

En 1980 la OMS, reportó una prevalencia de 51 % en niños de 0-4 años de edad y 59% en gestantes de países en vías de desarrollo; a diferencia del 12% en niños de 0-4 años y 14 % en gestantes de los países desarrollados (40). Entre 1990-95 la prevalencia reportada en mujeres embarazadas de países no industrializados fue 52 % versus el 22,7 % de países industrializados y en niños de 0-4 años fue 39 % en países no industrializados versus 20,1 % de los países industrializados. En países de latinoamérica se reportó 40 % en gestantes (11).

Stevens et al (4), reportaron una ligera tendencia decreciente de la prevalencia de anemia entre los años 1995 al 2011, tomando en cuenta el análisis de la base de datos de 107 países. La prevalencia en mujeres no embarazadas en edad fértil disminuyó de 33% a 29%, en mujeres embarazadas de 43% a 38% y en niños menores de 5 años de edad de 47% a 43%. Correspondiendo a los países en vías de desarrollo las mayores prevalencia, en los cuales las gestantes y niños, mostraron prevalencias por encima del 40 %.

En Estados Unidos, desde hace tres décadas se observa una reducción significativa de la ADH, sin embargo la DH todavía continúa como un problema de salud pública, porque su prevalencia supera el 5% de su población. Según NHANES 2003-2010 la prevalencia de DH en niños de 12 a 23 meses de edad fue 15,1% \pm 1,7%, en mujeres no embarazadas fue 10,4% \pm 0,5%, y en gestantes 16,3% \pm 1,3%, superando el 5% en todos los grupos poblacionales; a diferencia de la prevalencia de ADH que mostró un descenso importante: 5.0% \pm 0.4% en mujeres no embarazadas y 2.6% \pm 0.7% en gestantes (57).

Para el 2015 a nivel mundial, la anemia afectó a 2,36 mil millones de personas, siendo la carencia de hierro la causa en más del 50 % de los casos, con especial predominio en países de bajos y medianos ingresos, y los grupos más vulnerables las mujeres en edad fértil, gestantes y niños menores de 5 años de edad (3).

La prevalencia de anemia entre los años 2011-2014 en países de Latinoamérica según una revisión sistemática de Mujica-Coopman et al (58), en niños menores de 6 años, fueron para Chile (4%), Costa Rica (4%), Argentina (7,6%) y México con 19,9%. Entre los países, con prevalencia entre 20,1% y 37,3% se encontraron: El Salvador, Cuba, Colombia y Perú; y como un problema de salud pública severa con prevalencia mayor al 40%, estuvieron Guatemala, Haití y Bolivia. En las mujeres en edad fértil la prevalencia en Chile fue 5,1%; entre 7,6 % - 18,7 % estuvieron: Ecuador, México y Perú y como problema de salud pública severa (>40 %) se encontraron a Panamá y Haití.

En el Perú, la encuesta ENDES 2022, reporta que el 6,7 % de RN nacen con bajo peso (< 2500 g), con ligero predominio en las áreas rurales (8,2%), el 21,8 % nacen prematuros (< 37semanas de gestación) y representan grupos de riesgo para presentar anemia. Respecto a la anemia en niños, se detectó en 42,4% entre 6 a 35 meses de edad, con predominancia en las áreas rurales (51,5%), en el 59,9 % de lactantes entre 6 a 8 meses de edad y 65% de lactantes de 9 a 11 meses de edad. Las regiones con mayor prevalencia fueron: Puno (67,2%, Ucayali (65,8%), Huancavelica (65%), Loreto (63,1%) y Madre de Dios con 60,5%. La anemia en mujeres en edad fértil de 15 a 49 años de edad fue 20,6 %, con un ligero predominio en las áreas rurales (21,8%). Respecto a desnutrición crónica en niños menores de

5 años como un factor asociado a la anemia, se reportó un promedio total de 11,7 %, con predominio marcado en las regiones rurales (23,9%) (59).

Respecto a la anemia durante el embarazo, un análisis espacial de la anemia gestacional en el Perú en el 2015, mostró una prevalencia de anemia de 24,2% (IC 95%: 24,0-24,3) con predominio en el área rural (30,5%), especialmente al sur de la sierra, siendo los departamentos más afectados: Huancavelica (45,5%), Puno (42,8%), Cerro de Pasco (38,5%), Cuzco (36%) y Apurímac (32 %) (58).

Causas de anemia y deficiencia de hierro

La anemia es producto de un desequilibrio entre la pérdida y la producción de glóbulos rojos. Las deficiencias nutricionales, en especial la carencia de hierro, los procesos inflamatorios y trastornos hereditarios, son las causas más importantes. Los trastornos nutricionales pueden ocurrir por ingestas inadecuadas, pérdida de sangre por parásitos, hemorragias durante el embarazo, mala absorción intestinal, por la falta del factor intrínseco de la vitamina B12 (61).

Entre otras carenciales nutricionales se pueden involucrar a la deficiencia de vitamina B12, B6, vitamina A, ácido fólico y riboflavina; también las vitaminas C y E que actúan como antioxidantes (62). La anemia en enfermedades crónicas habitualmente es de tipo normocítica y se caracteriza por ser leve o moderada con niveles de Hb en rangos de 8,0 g/dl-10,0 g/dl y reticulocitos bajos, como efecto del incremento de citocinas en respuesta a la defensa del huésped y secuestro del hierro dentro de las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y los enterocitos

produciendo disminución en la producción de glóbulos rojos y aparición de la anemia (63).

Kassebaum, et al (5) en un análisis sistemático de la carga de enfermedad de la anemia en relación a sus causas por edad, sexo y región, analizaron la base de datos de 188 países del mundo, quienes utilizaron los niveles de Hb con puntos de corte recomendados por la OMS para el diagnóstico de anemia. Sus resultados mostraron que los niños menores de 5 años de edad y las mujeres en los países en vías de desarrollo tenían como causa predominante a la carencia de hierro (59,2 %). Observaron que la prevalencia de anemia según las regiones tenían marcadas diferencias; en Norte América, la carencia de hierro sólo representaba el 2,9 % , mientras que para los países de latinoamérica el 62,3 %. Estos resultados son importantes para implementar soluciones específicas por grupos poblacionales y regiones.

Sarna et al (64), realizaron un estudio en la India con el objetivo de caracterizar las causas de anemia en niños y adolescentes de 1 a 19 años de edad, en una muestra representativa a nivel nacional. Excluyeron enfermedades crónicas, rasgos dismórficos, enfermedad mental, discapacidad cognitiva y procesos infecciosos. Evaluaron Hb, variantes de Hb, FS, sTfR, folatos, vitamina B12 y PCR. Sus resultados mostraron en los niños de 1 a 4 años una prevalencia de 40,5% de anemia y como causas: carencia de hierro (39,4%), deficiencia de folato o vitamina B12 (17,9%), deficiencia simultánea de hierro y folato o vitamina B12 (14,7%), anemia por inflamación (6,7%) y otras causas (30,0%). En Niños de 5 a 9 años la prevalencia fue 23,4 % y como causas: carencia de hierro (16,3%), deficiencia de vitamina B12 o folato (24,2%), carencia de hierro y folato o vitamina B12 (11,7%),

anemia por inflamación (5,4%) y otras causas (47,8%). En adolescents de 10 a 19 años de edad la prevalencia fue 28,4 % y como causas: carencia de hierro (22,2%), deficiencia de folato o vitamina B12 (25,6%), carencia de hierro y folato o vitamina B12 (19,0%), anemia por inflamación (3,4 %) y otras causas (33,3%). La presencia de rasgos de talasemia fluctuó entre 2,8-4,8 %. Este estudio en un país con alta prevalencia de anemia en niños y adolescents es muy importante por la predominancia de deficiencia de micronutrientes como folatos y vitamina B12 asociados a la carencia de hierro.

En el Perú, Gonzales et al (65), en un estudio que caracterizó la anemia de niños de 12 a 59 meses de edad, en Huancavelica y la provincia de Coronel Portillo, con determinaciones de Hb, FS, vitamina B12, ácido fólico intraeritrocitario, parasitosis intestinal y PCR; con puntos de corte de FS <12 ng/ml; ajuste de FS < 30ng/ml. Reportaron en Huancavelica una prevalencia de anemia de 55,9 % y entre las causas: carencia de hierro (22,8%), deficiencia de vitamina B12 (11.0 %), presencia de parasitosis y anemia en 50.9 %. En Coronel Portillo la prevalencia de anemia fue 36,2 % y entre sus causas: anemia y parasitosis (54,4 %), deficiencia de B12 y parasitosis (18,4%), y anemia por carencia de hierro y parasitosis (6,3%). Este estudio evidencia la necesidad de caracterizar la anemia por regiones en nuestro país, a fin de implementar soluciones efectivas contra la anemia.

Homeostasis del hierro en la unidad materno-placentaria-fetal

A la fecha, muchos mecanismo de la homeostasis del hierro durante el embarazo han sido identificados en base a estudios en animales y algunos en humanos, sin

embargo todavía queda una enorme brecha en el conocimiento, especialmente en el entendimiento de la compleja interacción del hierro en la unidad materno-placentaria-fetal.

El hierro en el organismo es parte de muchos compuestos que cumplen diversas funciones enzimáticas y funciones de reserva o transporte. El contenido de hierro en el hombre y la mujer puede estimarse entre 35 a 55 mg/Kg de peso (66). El hierro en el organismo se encuentra entre el 65 % -70 % en la Hb cuya, función primordial es el transporte del oxígeno a los tejidos; 10% en la mioglobina y otra parte importante del hierro como componente de los citocromos de la cadena respiratoria, cuya función principal es la fosforilación oxidativa y la formación de ATP en las mitocondrias. Como reserva el hierro se encuentra como FS y hemosiderina en el hígado y la médula ósea (67).

Durante el embarazo, los requerimientos de hierro se incrementan para cubrir las necesidades de la propia madre, el feto y la placenta, de tal manera que el RN tiene aproximadamente 1000 mg de hierro; 600mg de los cuales provienen de la absorción intestinal y 400 mg provienen de las reservas de la madre (66). La placenta, del humano es homocorial con una sola capa de sincitiotrofoblasto; esta característica le permite ser muy dinámica en el proceso de transferencia del hierro, mediante sus transportadores, con una jerarquía de protección al feto en casos de DH materno (68).

Las principales fuentes de hierro durante el embarazo, provienen de la ingesta dietética por la madre, en dos formas: Como hierro hem y hierro no hem; la forma hem se encuentra en la Hb y mioglobulina de alimentos de origen animal, cuya

biodisponibilidad es mayor que el hierro no hem; y como hierro no hem, proviene de los vegetales, cuya capacidad de absorción es menor a la forma hem y es similar a las formas de hierro utilizados en la suplementación de niños y gestantes. Se estima que una dieta saludable y rica en alimentos con hierro puede proveer entre 5 a 15 mg de hierro elemental, pero sólo se absorben de 1 a 2 mg. (69).

La hepcidina, una hormona de naturaleza peptídica, que se sintetiza en el hígado es la encargada de regular el metabolismo del hierro durante el embarazo. El estudio de van Santen et al (70), demostró en gestantes sanas, que los niveles de la hepcidina materna disminuyen progresivamente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, llegando a niveles casi indetectables en el tercer trimestre ($<0,5$ nmol/L), para luego incrementarse progresivamente durante el puerperio. Esta disminución de la hepcidina materna durante el embarazo, sería el estímulo para incrementar la absorción intestinal y movilización de las reservas del hígado y bazo de la madre e incrementar la transferencia de hierro a la placenta y el feto, de esta forma, durante el embarazo normal la hepcidina materna, regula la homeostasis del hierro y controla la distribución del hierro entre la placenta y el feto (71). Se estima que el 80 % del hierro del feto se transfiere en el tercer trimestre (17).

La absorción del hierro férrico no hem aumenta durante el embarazo y para su absorción intestinal en la luz intestinal, es reducido a su forma de hierro ferroso, para luego acoplarse al transportador de metal divalente (DMT1) e ingresar al citoplasma. El hierro en el citoplasma puede ser almacenado como ferritina o ser transportado al plasma por medio de la ferroportina (66). El sincitiotrofoblasto, es la barrera principal para el transporte de nutrientes entre la madre y el feto. El transporte de hierro en la placenta está regulado por señales maternas, placentarias

o del mismo feto (69). A la llegada del hierro a la placenta a través de la circulación materna, su ingreso a la circulación fetal es compleja y está mediado por la ferroportina y las ferroxidas, entre ellas la ceruloplasmina, esencial para el transporte de hierro desde los hepatocitos y las células reticuloendoteliales al plasma e hígado del feto (72).

Durante el embarazo, la transferencia de hierro al feto a través de la placenta, depende de la biodisponibilidad de hierro en la circulación materna (66). En una situación de deficiencia de hierro, la transferencia podría tener prioridad hacia el feto. O'Brien et al (73), comparando madres suplementadas con hierro versus madres no suplementadas, residentes en Lima, Perú; encontraron mayor absorción intestinal significativa y priorización de la transferencia de hierro hacia el feto en las madres que presentaron deficiencia de hierro por no recibir suplementos de hierro. Aunque los autores no establecieron un punto de corte para identificar un estado de deficiencia de hierro a partir del cual ocurriría esta priorización, es importante tener en cuenta que, en circunstancias de carencia de hierro materno, se prioriza la transferencia hacia el feto para proteger sus necesidades.

El principal estímulo que regula la transcripción de hepcidina materna es la concentración de hierro materno circulante. El estudio de Zaman et al (74), demostró que las gestantes en condiciones de DH disminuyen significativamente sus niveles de hepcidina materna respecto a las madres con suficiente hierro, como un mecanismo de compensación para incrementar la absorción intestinal de hierro en la madre y movilizar las reservas, a fin de proveer con suficiente hierro al feto. Además los autores hacen referencia, que la determinación de hepcidina en el

segundo trimestre de la gestación podría ser un adecuado marcador para el diagnóstico temprano de DH en la gestante.

La placenta en circunstancias de DH, también juega un rol muy importante, aumentando sus transportadores placentarios para facilitar la transferencia de hierro hacia el feto (75,76), por su parte, la hepcidina fetal producido en el hígado del feto también se encuentra en menores niveles y estaría involucrado en la transferencia de hierro desde la placenta a la circulación fetal, con cierta independencia de la madre (71,77).

Respecto a los mecanismos involucrados en el desarrollo cerebral en situaciones de anemia o DH se ha logrado conocer algunos aspectos. En el RN, el cerebro consume el 60 % del oxígeno total, a diferencia de otras especies (78) y el hierro es un elemento fundamental para la respiración celular y producción de ATP. Las características estructurales de las neuronas por la presencia de axones y dendritas, hace que la distribución de las mitocondrias hacia estos lugares se correlacione con mayor demanda energética y actividad sináptica (79). Rosato et al (80), mediante estudios experimentales en roedores con inducción de estados de DH durante la gestación y la evaluación de los cerebros de sus crías, demostraron que el estado de DH afectó la maduración de los oligodendrocitos, astrocitos y células microgliales. Los oligodendrocitos del cerebro son las células con alto contenido de hierro por su activa labor en el proceso de mielinización (81) y el hierro es el elemento fundamental para la producción de mielina como cofactor de enzimas que sintetizan colesterol y fosfolípidos en los oligodendrocitos. Los astrocitos, también intervienen en el equilibrio del hierro cerebral (82). El transporte de hierro hacia el

cerebro del feto estaría regulado por el endotelio capilar vascular de la barrera hematoencefálica y sus receptores de transferrina (83).

Impacto de la anemia durante el embarazo

Durante el embarazo la provisión de nutrientes como el hierro y mayor necesidad de oxígeno son importantes para mantener la unidad materno-placentaria-fetal, por lo cual es importante mantener concentraciones adecuadas de Hb (84).

Rhaman et al (85), en una revisión sistemática de estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos de gestantes con anemia (Hb <11g/d), seleccionaron 24 artículos de cohorte prospectiva y 5 artículos de corte retrospectiva. Todos los artículos fueron calificados como alta calidad. Sus resultados mostraron una prevalencia de anemia en 42,7 % (IC 95%:37,0 %-48,4 %) en países en vías de desarrollo. El RR para presentar bajo peso al nacimiento (<2500g) fue 1,31 (IC 95%: 1,13-1,51), para prematuridad fue 1,63 (IC 95%:1,33-2,01), riesgo de mortalidad perinatal fue 1,51 (IC 95%: 1,3-1,76 y el riesgo para mortalidad neonatal fue 2,72 (IC 95% : 1,19-6,25). Daru et al (86), utilizando la encuesta multipaís de la OMS, de 359 establecimientos de salud en 29 países, encontraron que la probabilidad de muerte materna con anemia severa durante el embarazo, fue mayor a las madres sin anemia, con un OR ajustado de 2,36 (IC 95%:1,6-3,48), (p=0,001). Sukrat et al (87), en una revisión sistemática de estudios observacionales, encontraron que una Hb materna <11 g/dl, en el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacimiento. Figueiredo et al (15), en una revisión sistemática de

estudios de cohortes y de casos y controles, encontraron que la anemia materna se asoció con bajo peso al nacimiento con OR ajustado de 1,23 (IC 95%: 1,06-1,43).

Impacto de la anemia en el desarrollo cerebral del niño

En el desarrollo cerebral del humano ocurren varios procesos que no necesariamente son simultáneos ni consecutivos y dependen de la aparición temporal y regional de procesos como la proliferación neuronal, la migración, diferenciación neuronal, sinaptogénesis y apoptosis; que se inicia en el periodo embrionario y continúan hasta la adolescencia (16); con dos periodos críticos: el tercer trimestre del embarazo y los dos primeros años de vida, porque los procesos en estos periodos son muy activos y susceptibles a daños por DH (17,23). En el desarrollo cerebral pueden estar involucradas varias sustancias claves para un desarrollo funcional y eficiente, entre ellos el hierro, zinc, cobre, yodo, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, y en cada caso la deficiencia temprana puede generar efectos permanentes a largo plazo (84).

Varios estudios en animales y humanos demuestran asociación entre la anemia o DH en el periodo perinatal y daño cerebral (19).

Estudios en animales:

Varios estudios en animales, han demostrado asociación entre la anemia o DH con deterioro en el desarrollo cerebral, sin embargo a pesar de una vasta evidencia de asociación, no ha sido posible establecer una relación directa de causalidad entre la DH y daño cerebral por la existencia de muchos factores confusores.

Los mecanismos asociados a la DH que ocurren durante el periodo fetal-neonatal en el desarrollo cerebral, estarían relacionadas con alteraciones estructurales,

problemas en la síntesis de neurotransmisores, alteraciones en el proceso de mielinización, alteraciones en la sinaptogénesis y alteraciones en el metabolismo energético mitocondrial a largo plazo. Este daño cerebral ocurrido en el periodo fetal neonatal puede persistir a largo plazo hasta la edad adulta, incluso habiéndose restaurado el estado de suficiencia de hierro (17,23,84).

Las neurotrofinas son proteínas, encargadas del crecimiento y diferenciación de las neuronas, y guardan estrecha relación con la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal (86); entre ellas el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que está relacionado con la transmisión sináptica y plasticidad neuronal, de los cuales dependen la memoria y capacidad cognitiva (89).

Yu et al (90), evaluaron la histología del cerebro de crías de roedores, cuyas madres fueron sometidas a DH durante la gestación. Sus hallazgos a los 11 y 17 días de vida, mostraron retraso en la mielinización y menor cantidad de lípidos componentes de la mielina en el SNC, además evidenciaron que el retraso persistía a pesar de la restauración del hierro. Este estudio demostró directamente el efecto de la DH en la mielinización del cerebro. Por su parte Tran et al (91), induciendo deficiencia de hierro en roedores durante el periodo fetal-neonatal, encontraron disminución a largo plazo de la actividad del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esta disminución afectaba la inducción de los potenciales de largo plazo, que guardan relación con el aprendizaje y la memoria: Este estudio es importante porque aporta las bases moleculares al entendimiento del daño hipotalámico en situaciones de DH.

El estudio de Rao et al (92), cuyo objetivo fue evaluar los efectos la DH a largo plazo en roedores adultos jóvenes, en quienes se indujo DH perinatal, durante la última etapa de la gestación y primera semana de vida. Los autores determinaron el volumen del hipocampo por resonancia magnética nuclear y midieron un perfil neuroquímico del hipocampo. Sus resultados mostraron menor tamaño del hipocampo y alteración del perfil neuroquímico en los roedores adultos jóvenes que fueron sometidos a DH perinatal. La persistencia del menor tamaño del hipocampo y alteración del metabolismo energético neuronal se relacionaron con menor plasticidad del hipocampo a pesar de una restitución adecuada del hierro. Este estudio hace un alcance importante sobre los daños de la DH en el periodo fetal, especialmente en los periodos de proliferación neuronal, mielinización y sinaptogénesis y cuyos daños estructurales y funcionales pueden persistir hasta la edad adulta a pesar de una restitución de suficiente hierro.

Ranade et al (93), en un modelo con roedores, comparando tres tipos de desnutrición materna versus un grupo control sin desnutrición, evaluaron los efectos en habilidad y capacidad de memoria en los crios a las 8 semanas de vida. Las madres fueron sometidos a tres tipos de dieta: restricción calórica, restricción proteica y DH durante toda la gestación y la lactancia. Sus resultados mostraron disminución del volumen del hipocampo en todas las formas de desnutrición y afectación de determinadas áreas del hipocampo según el tipo de desnutrición. Este estudio es importante porque confirma la existencia de otros factores a parte de la DH en el daño del hipocampo.

Greminger et al (94), evaluaron la respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) en las crías de roedores sometidos a diferentes (varias) dietas de hierro durante la

gestación. Las dietas fueron desde suficiente hierro, hasta tres estados de diferente grado de DH. La prueba de ABR se realizó en cada cría. La prueba de ABR, es considerada una técnica no invasiva que permite evaluar de manera objetiva los umbrales auditivos y la velocidad de transmisión auditiva desde el órgano terminal hasta el tronco encefálico y la corteza cerebral. Los resultados del estudio, mostraron que la DH sin anemia afectó la velocidad de transmisión auditiva en los crios de roedores sometidos a DH desde el inicio del embarazo. Una explicación a estos hallazgos sería la afectación del proceso de mielinización de las dendritas del nervio auditivo.

Bastian et al (95), con el argumento de que el cerebro humano del RN consume el 60 % del oxígeno de todo el cuerpo respecto al 20 % en la edad adulta y que el hierro es un elemento fundamental en la respiración celular y formación de ATP a nivel mitocondrial y que su deficiencia podría afectar la formación de ATP indispensable para el crecimiento mitocondrial, la diferenciación y la actividad sináptica; exploraron la disfunción mitocondrial en cultivos de neuronas del hipocampo de roedores embrionarios, en quienes se simuló insuficiencia energética crónica. Sus hallazgos muestran disminución en la velocidad y tamaño de las mitocondrias en las ramas dendríticas, lo cual podría afectar la conducción sináptica. Estos hallazgos contribuyen al entendimiento de un posible mecanismo de daño a nivel neuronal en estados de deficiencia de hierro.

Estudios en humanos:

Considerando la alta prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en los niños especialmente en los primeros dos años de vida, con predominio en países en vías

de desarrollo, es importante conocer el impacto de la anemia y la DH sin anemia, sobre el desarrollo cerebral, la salud mental y rendimiento académico de los niños y adolescentes, que a largo plazo podrían influir en la productividad laboral, la economía e impedir el progreso de las personas y los pueblos.

Los estudios en animales han revelado muchos mecanismos relacionados con el daño cerebral, que no han sido fácil de plasmarlo en estudios en humanos. Uno de los procesos afectados sería el proceso de mielinización; es conocido, que el hierro se concentra en los oligodendrocitos de la materia blanca y los oligodendrocitos requieren de hierro para sintetizar los lípidos componentes de la mielina (91).

Roncagliolo et al (96), compararon la respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) midiendo el tiempo de conducción central (CCT), en 29 lactantes anémicos ($Hb < 11 \text{ g/dl}$ y $FS < 12 \text{ ng/ml}$) versus 26 lactantes no anémicos ($Hb \geq 11,5 \text{ g/dl}$) a los 6 meses de edad. Los lactantes fueron captados de comunidades localizadas a 600 msnm al sureste de Santiago de Chile. Se incluyeron lactantes con antecedente de embarazo único a término y parto sin complicaciones, con un peso $\geq 3000 \text{ g}$. Los lactantes de ambos grupos no mostraron diferencia significativa desde el punto de vista antropométrico y todos recibieron 15 mg/día de hierro elemental durante 12 meses. Se realizaron evaluaciones a los 6, 12 y 18 meses de vida. Los resultados mostraron menor velocidad de conducción central en los lactantes que tuvieron anemia a los 6 meses de edad y esta conducción disminuyó significativamente a los 12 y 18 meses de edad, a pesar de una reposición adecuada con hierro. Los autores plantean como posibles mecanismos involucrados en la disminución de la conducción; por un lado a la alteración del proceso de mileinización y en segundo lugar la alteración del desarrollo de neurotransmisores.

ElAlfy et al (97), compararon los efectos de la ADH materna en la ABR de sus hijos versus un grupo de madres no anémicas. Excluyeron madres con procesos infecciosos agudos o crónicos, antecedente de enfermedades crónicas, complicaciones durante el embarazo, complicaciones durante el parto, RN prematuros con <1500g, RN que requirieron ventilación mecánica. Los RN fueron categorizados en dos grupos, según el nivel de FS de la madre: FS \geq 15ng/ml y FS <15ng/ml y según el nivel de FS del RN en FS < 11 ng/ml, FS entre 11-75ng/ml y FS >75ng/ml. Se tomaron muestras de sangre de la madre durante el trabajo de parto y del cordón umbilical. La prueba de ABR se realizó a 48 horas y 3 meses de edad, por un audiólogo que no conocía el nivel de FS. Los resultados mostraron que los RN de madres con ADH presentaron ondas de latencia significativamente más prolongadas que los RN de madres no anémicas y que este efecto se observó también a los 3 meses de edad. También el 88% de los RN con prueba anormal de ABR tenían niveles de FS entre 11-75ng/ml.

Geng et al (98), con la finalidad de evaluar a los 2 meses de edad, los efectos de la deficiencia de hierro en el periodo fetal-neonatal en la memoria de reconocimiento a la madre; incluyeron lactantes nacidos de embarazos únicos a término, sin complicaciones durante la gestación, madres sin antecedente de enfermedades crónicas, no fumadoras, sin complicaciones durante el parto, no evidencia de intoxicación por plomo, ni enfermedades agudas o crónicas en los lactantes, residentes en Zhejiang, China. Definieron deficiencia de hierro en el RN si en sangre de cordón umbilical, la relación ZPP/hemo fue >118umol/mol o FS <75ng/ml. Evaluaron los potenciales relacionados con eventos (ERP) para evaluar la memoria de reconocimiento auditivo, mediante ondas lentas tardías. Los ERP,

constituyen un método que se basa en el registro de la actividad del cerebro en respuesta a estímulos. Los estímulos presentados a los niños consistieron en voces de extraños y voces de su propia madre. Sus resultados mostraron que los hijos de madres con deficiencia de hierro tenían significativamente menor reconocimiento a la voz de la madre.

Basu et al (99), realizaron un estudio en gestantes de Varnasi , India donde la prevalencia de anemia es muy alta (65%). Los investigadores compararon el efecto de la anemia materna sobre el volumen del hipocampo y la producción del BDNF en el RN. Incluyeron 70 gestantes anémicas ($Hb < 11 \text{ g/dl}$ y $FS < 12 \text{ ng/ml}$) y 20 gestantes no anémicas ($Hb \geq 11 \text{ g/dl}$ y $FS > 12 \text{ ng/ml}$) como controles. Entre las madres anémicas 24 tenían Hb entre 10-10,9 g/dl, 24 tenían Hb entre 7– 9,9 g/dl y 22 tenía anemia severa con $Hb < 7 \text{ g/dl}$. Excluyeron gestantes y RN con infecciones. El volumen del hipocampo fue determinado por resonancia magnética nuclear entre 3 a 5 días de vida y se determinó BDNF en sangre de cordón umbilical. Los resultados mostraron una reducción significativa del volumen del hipocampo y los niveles de BDNF en los RN de madres con anemia, independiente del grado de anemia, respecto al grupo control. Este estudio confirma en humanos, un hallazgo previamente descrito en estudios experimentales con roedores (93) y da cuenta que la anemia materna incluso en su grado leve, tiene efectos sobre la estructura del hipocampo y la producción del BDNF, un factor muy importante ligado en la diferenciación neuronal, transmisión sináptica y plasticidad del hipocampo relacionada con la memoria y aprendizaje.

Bruner et al (100), en un estudio controlado doble ciego en grupo de adolescentes con deficiencia de hierro sin anemia ($FS < 12 \text{ ng/ml}$ y Hb normal para su edad y sexo)

que fueron aleatorizadas para recibir hierro (260mg de hierro elemental) diario o placebo durante 8 semanas; demostraron que los adolescentes que recibieron hierro tuvieron mejores resultados en el aprendizaje verbal y memoria respecto al grupo control ($p=0,02$). Este estudio demuestra que la deficiencia de hierro sin anemia ocasiona daño en el aprendizaje y memoria en los adolescentes.

Georgieff (17), ante estos hallazgos plantea dos posibles mecanismos para entender como la DH en algún momento del desarrollo cerebral, podría estar involucrado en daño permanente: Primero, el denominado “periodo crítico”, el cual significa que la carencia de determinada sustancia en un determinado momento de rápido crecimiento cerebral podría producir daño de manera irreversible, que cuando se restaura la deficiencia el daño persiste y la segunda, la hipótesis de la “regulación alterada”, el cual significa que la carencia temprana de determinados nutrientes en algún momento del desarrollo cerebral durante el periodo fetal neonatal producirían una desregulación de los genes de plasticidad sináptica en la vida adulta.

Impacto económico y carga de enfermedad

El costo real del impacto de la deficiencia de nutrientes en los dos primeros años de vida se manifiesta en la salud mental, el nivel educativo y la productividad laboral (17). Kassebau et al, (5) mostraron que el 8,8% de la carga de enfermedad, entre todas las causas de comorbilidad fueron atribuibles a la anemia, equivalente a 68,4 millones (IC 95 % ; 6,3-11, 7) de años de vidas saludables perdidos, de los cuales la mayor carga está relacionada con anemia moderada y severa debido a deficiencia de hierro, parasitosis y hemoglobinopatías. Sarifi et al (101), evaluaron

la carga de enfermedad de la anemia en 204 países, mostrando que los países con mas pobreza tienen mayor carga de enfermedad y entre las causas se encuentran las deficiencias nutricionales, las parasitosis , enfermedades crónicas y hemoglobinopatías.

En el Perú, pocos estudios se han realizado para indagar el impacto de la anemia en la economía. Alcazar (9), reportó que la carga de enfermedad de la anemia para la economía peruana es importante por la pérdida de años de escolaridad y productividad en el trabajo y que para el 2009 esta carga representaba un tercio del presupuesto nacional de salud, siendo Apurimac y Ucayali las regiones más afectadas.

Intervenciones efectivas para reducir la anemia por deficiencia de hierro

Desde 1958 la OMS, reconoce a la carencia de hierro como la causa más importante de anemia en el mundo y desde entonces recomendó la implementación de tres estrategias para combatirla: 1. Enriquecimiento de los alimentos con hierro, 2. Suplementación con hierro a los niños y gestantes 2. Control de las parasitosis (1). Sin duda, estas recomendaciones han sido implementadas en diferente medida por muchos países, con logros muy variables dependiente de muchos factores, entre los cuales las condiciones socioeconómicas del país, que a su vez incluye muchos factores determinantes del desarrollo de anemia especialmente en niños y gestantes.

Gera et al (102), en una revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados con placebo de suplementación con hierro por vía oral en niños en general, demostraron un incremento modesto en los niveles de Hb de 0,74g/dl y reducción

significativa de la anemia ($Hb < 11 \text{ g/dl}$) entre 37,9 % - 62,3 % en zonas no endémicas de malaria y entre 5,8% - 31,8 % en zonas endémicas de malaria; con lo cual los autores creen necesario la implementación de medidas adicionales a la sola suplementación con hierro para combatir la anemia.

Pasricha et al (103), en una revisión sistemática con metaanálisis de estudios controlados aleatorizados con placebo en niños entre 4 a 23 meses de vida, que recibieron suplemento de hierro versus un grupo control, encontraron que el riesgo de anemia fue 0,61 (IC 95%: 0,5-0,74) y para DH fue 0,3 (IC 95%: 0,15-0,6) y para ADH fue 0,14 (IC 95%: 0,1-0,22); no encontraron diferencia en el nivel mental, en el desarrollo psicomotor ni tampoco en el peso para edad y talla para la edad. Este estudio mostró que la prevalencia de anemia podría disminuir al 50 % con la suplementación de hierro en los 2 primeros años de edad, sin embargo, no habría beneficio en el nivel mental ni el desarrollo psicomotor; atribuibles según los autores a que la prueba de evaluación de estos parámetros no fue la adecuada o que la deficiencia de hierro ocasionó un daño irreversible no reparable con la restauración de niveles de hierro.

Chen et al (104), en una revisión sistemática con metaanálisis de estudios controlados aleatorizados en niños de 5 a 19 años de edad de países de bajos y medianos ingresos, que recibieron suplementos de hierro; mostraron un efecto positivo en las pruebas de inteligencia, pero no encontraron efectos significativos en la memoria a corto plazo, ni largo plazo, tampoco en el rendimiento escolar, ni la atención.

Brito et al (105), evaluaron el impacto del Plan Nacional de alimentación complementaria de Chile, correspondiente al programa de suplementación alimentaria sobre la anemia y el estado de hierro en niños de 11 a 18 meses de edad. Compararon resultados de estudios realizados en 1999, previo al inicio de la fortificación de la leche con hierro (10 mg hierro como sulfato ferroso, 5 mg de zinc, 0,4 mg de cobre y 70 mg de ácido ascorbico por 100 g de polvo), con los años 2000 y 2009 posteriores a la fortificación. Sus resultados mostraron incremento significativo ($p=0,001$) en la media de Hb ($11,5 \pm 1,2$ g/dl de 1999, respecto a $12,7 \pm 1,3$ del 2000). La prevalencia de anemia disminuyó de 27% a 9%. En el 2009 la prevalencia de anemia fue 14 %, Utilizaron puntos de corte para definir anemia: Hb<11g/dl, VCM<77ft, FS<15ng/ml. Aunque, desde el punto de vista metodológico los estudios no son comparables, fue una experiencia interesante.

Sadighi et al (106), realizaron una revision sistemática con metaanálisis de estudios controlados aleatorizados y estudios antes-después; para evaluar la efectividad de la harina (trigo, maíz o arroz) fortificada con hierro, sobre los niveles de Hb y FS y los riesgos de anemia en lactantes, niños, mujeres y otros grupos poblacionales. El tiempo medio de intervención fue 20,6 meses. Estudios que incluyeron aditivos como micronutrientes fueron excluidos. Fueron seleccionados 49 estudios controlados y 45 estudios antes-después. Los resultados mostraron que la fortificación de las harinas con hierro mejora los niveles de Hb y FS, y reduce la prevalencia de anemia, deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro, con efectos más fuertes del análisis, en los estudios controlados. Este estudio demuestra la efectividad de la suplementación de las harinas con hierro, por lo tanto útil para la salud pública.

Suplementación con hierro en gestantes

Peña-Rosas et al (107), realizaron una revisión sistemática para evaluar el beneficio y seguridad de la suplementación diaria o intermitente con hierro durante el embarazo para prevenir la anemia y los efectos adversos en la madre y el feto. De 49 estudios seleccionados entre controlados y cuasi controlados. Sus resultados mostraron que la Hb se incrementó y se redujo el riesgo de anemia al término del embarazo, pero no encontraron reducción significativa de los efectos adversos en el feto y la madre.

En USA, donde la prevalencia de ADH en gestantes y niños menores de 24 meses es muy baja, el grupo de trabajo de servicios preventivos de USA (USPSTF) no recomienda el tamizaje de detección, ni la suplementación rutinaria con hierro a gestantes ni menores de 24 meses de vida por la falta de evidencia científica (108). La ACOG (31) si recomienda la suplementación con hierro en gestantes. En los niños la AAP (38) y la OMS si recomiendan la suplementación con hierro (10).

LA OMS en el 2016, basado en la evidencia científica, recomendó la suplementación diaria con hierro (30 a 60 mg de hierro elemental) y 400 ug de ácido fólico. para prevenir la anemia, sepsis puerperal, bajo peso al nacimiento y la prematuridad. Estos suplementos se podrían realizar de manera intermitente (una vez por semana) con 120mg de hierro elemental y 2800 ug de ácido fólico en poblaciones donde la prevalencia de anemia en gestantes es menor del 20 % (110).

En el Perú se recomienda la suplementación en embarazadas a partir de las 14 semanas de gestación hasta 30 días posparto y monitoreo con niveles de Hb. En

niños con bajo peso al nacimiento o prematuridad se inicia a los 30 días de vida y en los nacidos a término a partir de los cuatro meses de vida (42).

Correlación entre el estado de hierro materno y el estado de hierro de sus RN

Varios estudios que han evaluado la correlación entre el estado de hierro materno y el estado de hierro de sus respectivos RN, mediante la determinación de los niveles de Hb y FS en gestantes con embarazo único a término y muestras de sangre venosa durante el trabajo de parto y sangre del cordón umbilical en RN, sin complicaciones, especialmente de países en vías de desarrollo, con alta prevalencia de anemia gestacional, sus resultados son discrepantes.

Qaiser et al (110), incluyendo gestantes con embarazo único a término, sin enfermedades crónicas ni complicaciones, con Hb ≥ 10 g/dl, residentes en Karachi, Pakistán, y sus respectivos RN nacidos de parto eutócico, sin complicaciones, no encontraron correlación entre Hb de la madre y Hb del RN. Por otro lado Paiva et al (34), en un estudio transversal, en el cual fueron incluidas gestantes de las cuales el 97,9 % tenía anemia leve, procedentes de Jundiaí del sureste de Brasil, con embarazo único a término, sin enfermedades crónicas, ni complicaciones, y sus respectivos RN sin complicaciones, no encontraron correlación tanto para Hb materna y Hb del RN ($r=0,08$) como para FS materna y FS del RN ($r=0,07$).

Shao et al (35), en un estudio en el cual fueron incluidas más de 3600 gestantes, procedentes de las zonas rurales del sureste de China, con embarazo único a término, sin enfermedades crónicas, ni complicaciones, en las cuales el 97,4 % tenían Hb $\geq 9,5$ g/dl, y sus respectivos RN sin complicaciones, encontraron una

correlación nula entre Hb materna y Hb del RN ($r=0,1$) y correlación nula entre FS materna y FS del RN ($r=0,07$). En este estudio se definió DH del RN si $FS < 75\text{ng/dl}$ y DH severa si $FS < 35\text{ng/ml}$. También reportaron niveles de Hb y FS del RN significativamente mayores respecto a sus madres (la media de FS del RN fue $189 \pm 18,3 \text{ ng/ml}$ respecto a $18,6 \pm 20,3\text{ng/ml}$ materno, y la media de Hb del RN fue $15,4 \pm 1,6 \text{ g/dl}$ respecto a la media de Hb materna de $11,6 \pm 1,2 \text{ g/dl}$. En sólo el 5,6 % de los RN encontraron anemia; definida con un punto de corte de $Hb < 13,3 \text{ g/dl}$, en 9,5 % de los RN encontraron $FS < 75\text{ng/m}$ y en 1,4% de RN la FS fue $< 35\text{ng/ml}$, considerada como DH severa. Un hallazgo importante de este estudio fue el punto de corte de FS materno en $13,6 \text{ ng/ml}$, punto a partir del cual los niveles de FS de los RN se mostraron significativamente más bajos. Este punto de corte de $FS < 75 \text{ ng/ml}$ ha sido utilizado en otros estudios, pero no ha sido validado.

En Addis Etiopia, Terefe et al (111), en gestantes con embarazo único a término, evaluaron 21 madres gestantes con ADH definida por $Hb < 11\text{g/dl}$ $FS < 15\text{ng/ml}$ y 68 gestantes no anémicas ($Hb \geq 11\text{g/dl}$) y sus respectivos RN; encontraron correlación débil pero significativa entre la Hb materna y Hb del RN ($r= 0,22$; $p=0,039$); entre Hb de la madre y la FS del RN ($r= 0,25$; $p < 0.018$) y correlación moderada y significativa entre la FS materna y FS del RN ($0,38$; $p=0,01$). Los niveles de FS y Hb de los RN de madres anémicas fueron significativamente más bajos que las madres no anémicas ($p=0,001$).

Otros estudios que incluyeron gestantes con anemia predominantemente moderada o severa o Hb por debajo de 9 g/dl , encontraron fuerte correlación positiva y significativa. Kakkar et al (36), en 112 gestantes con anemia leve (34,8%), anemia moderada (53,6 %), y anemia severa (11,6%), con media de $Hb = 8.92 \pm 1.46 \text{ g/dl}$,

reportaron fuerte correlación positiva para FS ($r=0,658$; $p=0,01$) y Hb ($0,836$; $p=0,01$); también reportaron que el 15,1 % de RN presentaron anemia ($Hb < 14 \text{ g/dl}$); FS y Hb de los RN de madres con anemia severa y moderada fueron significativamente menores que las madres con anemia leve y el perímetro cefálico y peso de los RN con anemia moderada y severa fueron significativamente menores que las madres con anemia leve. El-Farrash et al (112), comparando 50 gestantes anémicas (29 gestantes con Hb de 8,6-10,9 g/dl y 21 gestantes con Hb $< 8,6 \text{ g/dl}$) con embarazo único a término, sin complicaciones ni enfermedades crónicas de compromiso sistémico, que no recibieron suplementos de hierro, procedentes de Egipto, versus 30 gestantes sin anemia ($Hb \geq 11 \text{ g/dl}$) y sus respectivos RN quienes recibieron LME, mostraron correlación fuerte y positiva para Hb materna y Hb del RN ($r=0,76$; $p=0,01$) y correlación moderada significativa entre FS materna y FS del RN ($r=0,467$; $p=0,01$). Los niveles de Hb y FS de los RN de madres anémicas fueron significativamente menores que las madres no anémicas. Comparando el contenido de hierro en la leche materna entre madres anémicas y no anémicas, encontraron que las anémicas tenían significativamente niveles más bajos ($p=0,001$). El peso de los RN de madres anémicas fue significativamente menor que las madres no anémicas; la talla y perímetro cefálico no mostraron diferencia significativa. Este estudio es importante porque evalúa la concentración de hierro en la leche materna como un factor importante en el aporte de hierro en los primeros 6 meses de vida en lactantes que recibían LME.

Por su parte Basu et al (37), comparando los parámetros hematológicos de 30 gestantes de Varanasi, India con anemia severa ($Hb < 7 \text{ g/dl}$ y $FS < 12 \text{ ng/ml}$) versus 15 gestantes no anémicas ($Hb > 11 \text{ g/dl}$), reportaron fuerte correlación positiva para

FS ($r=0,939$; $p=0,001$) y Hb ($r=0,827$; $p=0,001$). EL peso de los RN fue significativamente menor en las madres anémicas ($p=0,001$), los niveles de Hb y FS de los RN de madres anémicas fueron significativamente menores respecto al grupo control ($p=0,001$), los niveles de hepcidina materna y hepcidina fetal fueron también significativamente menores en las madres anémicas ($p<0,05$) y entre hepcidina materna y hepcidina fetal se encontró correlación fuerte y positiva ($r=0,717$; $p=0,01$). Este estudio es importante porque incluye a la hepcidina materna y fetal; los principales reguladores de la homeostasis del hierro en la unidad madre-niño, sobre el cual existen muchas brechas en el conocimiento.

Otros investigadores, han demostrado que la deficiencia de hierro en sangre de cordón no sólo afectaría la reserva de hierro del RN, sino también tendría un impacto en el desarrollo neurológico posterior. Tamura et al (113), encontraron que los RN con FS baja en sangre de cordón (<76 ng/ml) respecto a los RN con FS entre 76-187 ng/ml, mostraron deterioro en el lenguaje, las funciones motoras finas y capacidad de conducción a los 5 años de edad.

Las discrepancias sobre la influencia del estado de hierro de la madre gestante sobre la reserva de hierro del lactante para enfrentar los primeros meses de edad, ha generado polémica entre las instituciones líderes de opinión, respecto a la edad de inicio de la suplementación con hierro en los lactantes nacidos a término. Bajo el argumento de que los lactantes nacidos a término tendrían suficiente reserva de hierro y que la lactancia materna exclusiva protegería del riesgo de deficiencia de hierro y anemia durante los primeros 6 meses de edad, la OMS recomienda la suplementación de hierro a partir de ésta edad (9), mientras que la Academia Americana de Pediatría recomienda iniciar a partir de los 4 meses (36). En nuestro

país, la norma técnica recomienda la suplementación de los niños nacidos a término a partir de los 4 meses de edad (40). Un estudio que evaluó el estado de hierro de los lactantes entre 2 a 5 meses de edad en Lima-Perú, encontró un alto porcentaje de anemia en los lactantes entre 2 a 5 meses de edad (78.9%), utilizando puntos de corte de hemoglobina para definir anemia $<11\text{ g/dl}$ y ferritina sérica $<12\text{ ug/L}$, esto sugiere que los lactantes nacidos a término, podrían no tener suficiente hierro para los primeros 4 a 6 meses de edad (114).

IV. METODOLOGIA

Tipo de estudio y población

Estudio correlacional, que incluyó gestantes mayores de 18 años, con embarazo único a término y sus respectivos recién nacidos (RN) de parto eutócico, sin complicaciones, admitidas en trabajo de parto al servicio de obstetricia del Hospital Cayetano Heredia de Lima (HCH). Se excluyeron a gestantes con infección aguda o crónica, enfermedades crónicas sistémicas, hipertensión arterial, anemia hemolítica, consumo de tabaco, hemorragia, toxemia, RN con bajo peso al nacimiento (<2500 gr), prematuros (<37 semanas), incompatibilidad Rh y malformaciones.

La muestra fue estimada considerándose un 95 % de confianza, un poder estadístico de 90 %; asumiendo un error tipo I (α) de 0,05, error tipo II (β) de 0,10. Se utilizará un coeficiente de correlación $r = 0,4$; puesto que en el HCH no se conoce el estado de hierro entre las gestantes anémicas y no anémicas. A la muestra obtenida se añadió un 20 %.

El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia y de tipo consecutivo.

Procedimientos y técnicas

A las gestantes que cumplieran con los criterios de inclusión, previo consentimiento informado por escrito, se tomó muestra de sangre de la vena cubital (5ml) y sangre del cordón umbilical del extremo placentario a flujo libre, luego del corte entre 2-3 minutos del nacimiento. La muestra para la dosaje de Hb se recolectó en tubos de polipropileno con anticoagulante EDTA y para FS sin anticoagulante. La determinación de Hb se realizó por impedancia mediante un analizador

automatizado Mindray BC 6200 y de FS se realizó por quimioluminiscencia mediante un analizador Abbott ARCHITECT i1000SR. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio del HCH, que cuenta con controles diarios de calidad interna y mensuales de calidad externa.

La edad gestacional de la madre y edad gestacional del RN fueron determinados por los médicos de cada servicio. EL peso, talla y perímetro cefálico del RN, fueron medidos por las enfermeras del servicio, en las primeras 6 horas del nacimiento, con instrumentos calibrados. El número de gestaciones fue categorizado en ≥ 3 y <3 gestaciones.

El estado de hierro materno se categorizó en suficiencia de hierro (SH) si FS ≥ 30 ng/ml, DH si FS <30 ng/ml, ADH: si Hb <11 g/dl y FS < 30 ng/ml (30). Anemia materna si Hb <11 g/dl, anemia leve: 10-10.9 g/dl, moderada: 7-9.9 g/dl, severa: <7 g/dl y no anemia materna si Hb ≥ 11 g/dl (41).

En los RN se consideró DH si FS <44 ng/ml en mujeres y FS < 36 ng/ml para varones, tomando como referencia el 2.5th percentil según el estudio de Larsson (32), puesto que la OMS no tiene valores de referencia para FS en sangre de cordón. Asimismo, debido a la carencia de estándares internacionales para definir anemia en sangre de cordón umbilical, la definición de anemia para el RN se basó en el estudio de Lorenz et al (115) que considera un nivel de Hb $<13,3$ g/dl en el 2,5th percentil para RN entre 37 a 42 semanas de gestación.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas en proporciones, las continuas y discretas como medias \pm DE para datos con distribución normal y mediana en rango intercuartil (RIQ) para variables sin distribución normal. La correlación entre variables continuas con distribución normal se realizó con el coeficiente de Pearson (r) y para variables sin distribución normal el coeficiente de Spearman (r). Los coeficientes de correlación fueron interpretados como positivos o negativos; fuerte: 0,5-1,0 ; moderado: 0,3-0 - <0,5 ; débil: 0,1- <0,3 y nula: 0,00- <0,1 (116). Para comparar dos medias de datos independientes con distribución normal se usó *T student* y para comparar dos medias de datos independientes sin distribución normal se usó la prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se consideró $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados con el programa STATA versión 17 (licencia de UPCH).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (código SIDISI 202266) y el Comité Institucional de Ética del HCH.

V. RESULTADOS

Se incluyeron 74 madres gestantes con sus respectivos RN, que fueron captadas entre febrero a julio del 2023. Las características generales y estado de hierro de la población de estudio se muestran en la tabla 1.

En las madres, la mediana de edad fue 26 años (RIQ: 22-31), la media de la edad gestacional: $39,06 \pm 1.07$ semanas (rango 37-41). El número de gestaciones fue <3 en 42 (56,7%) gestantes y ≥ 3 en 32 (43,3 %).

En las madres, la mediana de la FS: 24 ng/ml (RIQ:17-35,4ng/ml). En 24 (32,4%) fue ≥ 30 ng/ml, en 36 (48,6%) de 15 a <30 ng/ml y en 14 (19%) <15 ng/ml. La mediana de la Hb fue 11,7 g/dl (RIQ:10,3-12,4). En madres sin anemia fue 12,2 g/dl (RIQ: 11,8-13,1) y en madres anémicas: 10,1 g/dl (RIQ: 9,6-10,4), con diferencia estadísticamente significativa respecto a las no anémicas ($p=0,001$). En 27 (36,4%) gestantes se encontró anemia, de las cuales 16 (59,3%) presentaron anemia leve, 10 (37,0%) anemia moderada y en sólo un caso (3,7%) anemia severa. La Hb en 94,6 % de gestantes fue ≥ 9 g/dl. En todas las gestantes anémicas la FS fue <30 ng/ml.

En los RN, el sexo fue femenino en 43 (58,1 %), la mediana del peso: 3367,5 g (RIQ: 3160-3590), media de la talla: $49,5 \pm 1,87$ cm; media del perímetro cefálico: $34,0 \pm 1,03$ cm.

Respecto a la frecuencia DH en los RN, en ninguno de los casos se encontró FS por debajo de 2,5 th percentil según el referente utilizado en este estudio, y respecto a la frecuencia de anemia en los RN, en ninguno de los casos se encontró Hb $<13,3$ g/dl según el referente utilizado en este estudio.

La correlación global entre FS de todas las gestantes y FS de sus RN fue débil y no significativa ($r = 0,110$; $p=0,34$) Gráfica 1; entre Hb materna y Hb de sus RN fue nula ($r = 0,08$; $p=0,46$) Gráfica 2; entre Hb materna con la FS de sus RN fue nula ($r = 0,039$; $p=0,73$) y entre FS materna con Hb de sus RN fue débil y no significativa ($r= 0,187$, $p=0,11$).

Categorizando a las madres según su nivel de FS, la correlación entre la FS materna ≥ 30 ng/ml y FS de sus RN fue débil y no significativa ($r= 0,168$, $p=0,43$). Para un nivel de FS < 30 ng/ml materna la correlación fue moderada y significativa ($r = 0,339$; $p=0,01$) Gráfica 3. Para un nivel de FS < 15 ng/ml, la correlación fue fuerte pero no significativa ($r = 0,501$; $p=0,06$).

Categorizando según el nivel de Hb materna, para Hb < 11 g/dl materna, la correlación con ferritina del recién nacido fue $r=0,19$; $p=0,18$ y para Hb materna $Hb \geq 11$ g/dl fue $r = 0,08$, $p=0,69$) Gráfica 4.

La mediana de la FS: 155,62 ng/ml (RIQ: 114,4-205,8) y significativamente mayor que la FS materna ($p=0,0000$) Gráfica 5. La mediana de Hb: 16,25 g/dl (RIQ: 15-16,8) y significativamente mayor que la Hb materna ($p=0,0000$) Gráfica 6.

Según el número de gestaciones, la correlación fue nula para FS ($r = 0,019$, $p=0,90$) y para Hb ($r = 0,076$; $p=0,63$).

Comparando las medias de FS de los RN de madres con DH versus madres sin DH no se encontró diferencia significativa ($p=0,41$) y comparando las medias de Hb de los RN entre madres anémicas y no anémicas no se encontró diferencia significativa ($p=0,77$).

Comparando los niveles de FS del RN de madres con DH sin anemia (FS <30 ng/ml y Hb \geq 11g/dl) versus los RN de madres con ADH (FS<30ng/ml y Hb <11g/d)l, los niveles de FS fueron $184,3 \pm 14,4$ ng/ml y $148,85 \pm 10$ ng/ml respectivamente con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0445$).

Comparando las características antropométricas de los RN de madres anémicas versus madres no anémicas no se encontró diferencia significativa para el peso, talla y perímetro cefálico.

VI. DISCUSIONES

En el presente estudio se evaluó la correlación entre el estado de hierro materno y sus RN, mediante los niveles de FS y Hb, en gestantes con embarazo único a término, sin complicaciones, sin antecedentes maternos de enfermedades crónicas y sus respectivos recién nacidos de parto eutócico, sin complicaciones, en un hospital público de Lima, Perú; localizado por debajo de 1000 msnm; es importante destacar tres hallazgos: 1. Correlaciones nulas o débiles sin significancia estadística, tanto para los niveles de FS como para Hb de la madre con la FS y Hb de sus RN. Sin embargo, correlación positiva, moderada y significativa entre los niveles de FS de la madre y FS de sus RN, con un punto de corte de FS <30ng/ml de la madre y niveles de FS significativamente menores en los RN de madres con ADH (FS<30ng/ml y Hb<11g/dl) respecto a los RN madres con DH sin anemia (FS<30ng/ml y Hb ≥11g/dl). 2. Alto porcentaje de DH y ADH materna entre leve a moderada con Hb ≥9 g/dl, en contraste a la ausencia de DH y anemia en sus RN, cuyos niveles de FS y Hb fueron significativamente mayores que sus madres. 3. No diferencia significativa entre las características antropométricas de los RN de madres anémicas versus no anémicas. Estos hallazgos podrían reflejar la compleja interacción de la homeostasis del hierro en la unidad materno-placentaria-fetal.

Varios estudios se han realizado con la finalidad de conocer la relación entre el estado de hierro materno durante el embarazo y su relación con el estado de hierro de su RN, con el argumento que la madre anémica, proveería de menor cantidad de hierro a su RN al nacimiento y que esta menor provisión podría repercutir en la reserva del RN para enfrentar sus necesidades de hierro en los primeros meses de vida.

En nuestro estudio, el análisis global del estado de hierro materno y sus RN, medido por los niveles de FS y Hb, mostraron correlaciones nulas y débiles sin significancia estadística. Cabe resaltar, que el 96,3% de las madres anémicas de este estudio, tenían anemia leve o moderada, el 94,6 % de las madres tenían Hb ≥ 9 g/dl y el 67,5% tenían FS ≥ 15 ng/ml, considerado como no DH según la OMS (52). Estas características hematológicas de las madres, podrían explicar la correlación nula o débil sin significancia. Otros estudios, que incluyeron gestantes con características similares, también reportaron correlación nula o débil no significativa. Qaiser et al (108), encontraron correlación nula en gestantes con Hb ≥ 10 g/dl ($r=0,12$; $p > 0,05$); Paiva et al (32), también reportaron correlación nula para FS ($r=0,07$) y para Hb ($r=0,08$) en gestantes con Hb ≥ 9 g/dl, con anemia leve en 97,9 %. El estudio de Shao et al (33), mostró correlación nula para FS ($r=0,07$) y para Hb ($r=0,10$), en mas 3600 gestantes con Hb $\geq 9,5$ g/dl, de las cuales el 97,4% tenían anemia leve. Estos estudios tienen en común similar a nuestro estudio, alto porcentaje de madres con anemia leve y Hb ≥ 9 ng/dl.

Las correlaciones entre los niveles de FS y Hb de las madres y sus RN, difieren notablemente, cuando las gestantes presentan anemia predominantemente de moderada a severa. El estudio de Kakkar et al (34), en gestantes con moderada a severa en el 65,2% de las madres, con una media de Hb $=8.92 \pm 1.46$ g/dl, reportaron fuerte correlación significativa para FS ($r=0,658$; $p=0,01$) y Hb ($r=0,836$; $p=0,01$). La correlación es más fuerte cuando se incluyen gestantes con anemia exclusivamente severa, como se demuestra en el estudio de Basu et al (35), quienes, incluyendo gestantes con anemia severa por deficiencia de hierro, definida por (Hb < 7 g/dl y FS < 12 ng/ml); encontraron fuerte correlación positiva y significativa tanto para FS

($r=0,939$; $p=0,001$) y Hb ($r=0,827$; $p=0,001$). Los resultados de correlación de estos dos últimos estudios, comprometieron los niveles de Hb y FS.

En nuestro estudio, cuando se utilizó un punto de corte de FS <30 ng/ml de la madre, considerado como DH por la ACOG (29), se encontró correlación positiva, moderada y significativa ($r =0,339$; ($p=0,01$) entre FS materna y FS de sus RN. Cuando se bajó el punto de corte a FS <15 ng/ml, considerado como DH según la OMS (28), la correlación fue fuerte pero no significativa ($r=0,501$; $p=0,06$). Aunque, no se encontró significancia estadística con FS <15 ng/ml, que podría explicarse por el tamaño de la muestra, es importante resaltar el incremento de la correlación con menor nivel de FS. Los niveles de FS del RN, fueron significativamente más bajos ($P=0,0445$) en los RN de madres con FS <30 ng/ml pero $Hb \geq 11$ g/dl respecto a las madres con ADH (FS <30 ng/ml y $Hb < 11$ g/dl).

La valoración del estado de hierro de la madre durante el embarazo para conocer su reserva de hierro o el estado de DH sin anemia, es muy difícil por los mecanismos fisiológicos de compensación; que incrementan el volumen plasmático (19), los requerimientos de hierro (20), la producción de glóbulos rojos e incrementan los reactantes de fase aguda (48). A la fecha, se continúa debatiendo sobre el mejor o los mejores indicadores hematológicos y puntos de corte idóneos para medir las reservas de hierro y diagnosticar tempranamente la DH sin anemia, durante el embarazo.

El uso de la Hb, como único indicador ha demostrado baja sensibilidad y bajo VPP (24,54) y su caída por debajo de 11g/dl, considerado como umbral para diagnosticar anemia en el tercer trimestre del embarazo (9), ocurre en el último eslabón de la

deficiencia de hierro, cuando las reservas se han agotado totalmente (50). Por lo tanto, la Hb, no permite un diagnóstico temprano de la DH; que también está asociado a daños en la salud de la madre y el feto (16-18). En este contexto aparece la FS, como un indicador que mejor reflejaría la reserva de hierro, con una sensibilidad en 90 % y especificidad de 85,1 %, para diagnosticar DH sin anemia, durante el embarazo, comparado a otros indicadores hematológicos (26) y un buen indicador para el control de las poblaciones que reciben suplementos de hierro (28), sin embargo, el punto de corte para definir DH es controversial y no existe consenso (51)

Desde 1989, la OMS tomó particular interés por la FS (38) como un indicador para medir la reserva de hierro; pero sólo después de 30 años en el 2020 (28), basado en la evidencia científica, recomendó el uso de FS para medir las reservas de hierro y diagnosticar DH sin anemia a nivel individual y poblacional. Estableció como punto de corte de FS <15 ng/ml, para el primer trimestre del embarazo; no estableció criterios para el segundo ni tercer trimestre y propuso incrementar FS >70ng/ml, ante un proceso infeccioso o inflamatorio concurrente o la opción de determinar PCR o AGP.

El punto de FS <30 ng/ml materno, encontrado en este estudio, recomendado por la ACOG (29) y la guía del Reino Unido (30), podría representar el punto de FS, a partir del cual se compromete significativamente el estado de hierro del RN y que también podría afectar la reserva de hierro para los primeros meses de edad en lactantes nacidos a término con LME; considerando que la única fuente de hierro para el lactante en estos meses proviene de sus propias reservas y la leche materna. En el Perú, la prevención y tratamiento de la anemia en gestantes, se evalúa y

monitoriza con mediciones periódicas de Hb y no está establecido la determinación de FS (40).

Considerando, la alta prevalencia de anemia en gestantes en nuestro país, es necesario que se realicen investigaciones para validar la FS como indicador de diagnóstico temprano de las reservas y de DH sin anemia, antes que se presente la anemia, especialmente en el tercer trimestre del embarazo; periodo en el cual muchos procesos del desarrollo cerebral son muy activos y sensibles a la DH (16,17).

En nuestro estudio, los niveles de FS y Hb de los RN fueron significativamente mas altos respecto a sus madres y no se encontró DH ni anemia en los RN, en contraste al alto porcentaje de DH y ADH en las madres. Los mecanismos fisiológicos que protegen la disponibilidad de hierro en el feto, incluso en situaciones de DH materno y el alto porcentaje de madres con anemia leve o $Hb \geq 9g/dl$ de este estudio, podrían explicar estos resultados. Es conocido que, durante el embarazo existe un mayor requerimiento de hierro que puede incrementarse hasta 10 veces, especialmente en el tercer trimestre, para cubrir las necesidades de la propia madre, el feto y la placenta (20). Se ha estimado este requerimiento en aproximadamente 1000 mg, de los cuales 360 mg son transferidos al feto y la placenta, y 450 mg son destinados para incrementar los eritrocitos de la madre (49,64,82).

Durante el embarazo, la transferencia de hierro al feto depende del hierro circulante en la madre (64) y toda la fuente de hierro para el feto, proviene de la absorción intestinal y movilización de las reservas del hígado y bazo de la madre (64,65,67). También se conoce que la hepcidina materna, la hepcidina fetal y la placenta

controlan el metabolismo del hierro durante el embarazo (82). La hepcidina materna controla el hierro circulante en la madre mediante la absorción intestinal, la distribución de las reservas y la transferencia de hierro al feto y la placenta (69). Se conoce que el 80 % de la transferencia del hierro hacia el feto, ocurre en el tercer trimestre del embarazo (16), periodo en el cual la hepcidina materna disminuye notablemente, llegando a valores muy bajos, y constituyen el estímulo para incrementar la absorción intestinal de hierro y movilización de las reservas de la madre para proveer de suficiente hierro al feto (68,69).

Los mecanismos de provisión de hierro al feto, se hacen más intensos cuando la madre se encuentra en situación de DH. Se ha demostrado que los niveles de hepcidina materna en condiciones de DH, son significativamente más bajos que en madres con suficiente hierro (72) y que existiría también menores niveles de hepcidina fetal para facilitar la transferencia de hierro desde la placenta a la circulación fetal. Aunque no se conoce claramente la interacción entre hepcidina materna y la hepcidina fetal, se cree que la homeostasis del hierro en el feto, depende de su propia hepcidina (74,75). La placenta en estos procesos y situaciones de DH durante el embarazo, juega un rol dinámico muy importante; controlando y priorizando la transferencia de hierro hacia el feto mediante la ferroportina y ferrodoxinas (70,73).

Los mecanismos que protegen y priorizan la disponibilidad de hierro al feto incluso en condiciones de DH materna, podrían ser vulnerables en un determinado límite de DH. O'Brien et al (71), mediante isótopos estables, compararon la absorción intestinal y transferencia de hierro al feto entre madres suplementadas con hierro versus no suplementadas, procedentes de Lima, Perú, y encontraron mayor

absorción intestinal significativa en las madres sin suplemento y mayor priorización de la transferencia de hierro hacia feto en madres sin suplemento, que comprometieron significativamente sus reservas de hierro; aunque no establecieron un punto a partir del cual podría ocurrir esta priorización.

En el contexto actual de la anemia y la DH sin anemia, una de las grandes preocupaciones para una adecuada prevención y control de la anemia y DH sin anemia, debería ser los efectos negativos en las gestantes y el daño cerebral en los niños. Revisiones sistemáticas con metaanálisis han demostrado incremento de la morbimortalidad materna (83-85). Estudios en animales con DH en el periodo fetal-neonatal, han demostrado daño en diferentes áreas del cerebro (18).

El hipocampo, relacionada con la memoria y aprendizaje es muy sensible a la DH. Rao et al (90), en roedores con DH perinatal, demostraron daño estructural y funcional del hipocampo, que persistió incluso recuperado el estado de SH. El factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) estaría relacionado con este daño. Tran et al (89), en roedores con DH perinatal, demostraron disminución persistente de la actividad del BDNF. En humanos, Basu et al (35) encontraron volúmenes del hipocampo y niveles de BDNF significativamente menores en RN de madres anémicas respecto al grupo control.

El proceso de mielinización del tronco encefálico, también podría afectarse por la DH. Yu et al (88), evaluando la histología del cerebro de crías de roedores, de madres sometidas a deficiencia de hierro durante la gestación, mostraron retraso en la mielinización y menor cantidad de lípidos componentes de la mielina en el SNC, además encontraron que el retraso persistió a pesar de la restauración del hierro.

Greminger et al (92), demostraron daño significativo a la respuesta auditiva del tronco encefálico en roedores con DH. En humanos, Pallone et al (37), mostraron que neonatos con FS entre 11-75 ng/ml en sangre de cordón, tenían respuesta auditiva significativamente más retardada que el grupo control. Geng et (96), demostraron a los 2 meses de edad, los hijos de madres con DH durante el embarazo presentaron significativamente menor reconocimiento a la voz de su madre, en comparación a los hijos de madres sin DH. Roncagliolo et al (94), en lactantes con anemia a los 6 meses de edad, encontraron menor velocidad de conducción de la respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) que persistió significativamente hasta los 12 y 18 meses de edad a pesar de la restauración del hierro.

Considerando que la madre es la única fuente de hierro para el feto, las reservas al nacimiento y para los primeros 6 meses en lactantes con LME, es necesario que la madre inicie su gestación con reservas adecuadas de hierro, estimada en 300 mg (26). En el Perú, el 20,7% de mujeres en edad fértil tienen anemia (4), pero se desconoce su estado de hierro al inicio del embarazo. Pocos estudios han abordado este tema. Filkestein et al (112), en gestantes procedentes de Villa el Salvador, Lima, Perú, mostraron que el 72,8% de lactantes con LME a los 2 meses y 78,9 % a 5 meses de edad tenían anemia, el 59,2 % a los 5 meses tenían ADH; el 64,9% de madres a 2 meses postparto tenían anemia. Estos resultados podrían reflejar la realidad de muchos lugares del país donde existe alta prevalencia de anemia y desconoce el estado de DH al término del embarazo y los primeros meses. Se requiere investigar sobre estas brechas del conocimiento a fin de fortalecer las medidas preventivas de nutrición y de suplementación con hierro en las gestantes.

En el Perú, el 41,5 % de niños menores de 3 años tiene anemia; sin embargo, llama la atención que del 5,3% a los 4 meses y 10,1 % a los 5 meses, se incrementa abruptamente hasta 59,6% entre 6-11 meses de edad (6). En este contexto, siendo la LME obligatoria en los primeros 6 meses de edad y la suplementación con hierro en lactantes nacidos a término a partir de 4 meses de edad, se hace necesario identificar los factores involucrados en este incremento abrupto de la anemia con la edad.

Las bajas reservas de hierro al nacimiento o bajas concentraciones de hierro en la leche materna de madres anémicas, podrían estar involucrados. El-Farrash et al (110), demostraron que la leche materna de gestantes con anemia moderada o severa presentaron significativamente menores niveles de hierro respecto a madres sin anemia.

En nuestro estudio, las características hematológicas de las gestantes incluidas, caracterizada por alto porcentaje de anemia leve a moderada, podrían explicar la ausencia de significancia estadística entre las características antropométricas de los RN entre madres anémicas versus no anémicas, a diferencia de otros estudios que si encontraron diferencia estadística porque las gestantes que incluyeron tenían anemia predominantemente moderada a severa (34,35,110) Tabla2.

En este estudio, no se evaluaron otros parámetros hematológicos de la madre y del RN en sangre de cordón que podrían haber caracterizado mejor el estado de DH y la anemia; no se evaluaron otras causas de anemia en la madre que podrían tener impacto en los resultados, como deficiencia de vitamina A, vitamina B12 y ácido fólico; no se determinó niveles de PCR ante la posible existencia de estados

infamatorios no percibidos clínicamente; no se evaluó el estado nutricional de las madres y su adherencia a la suplementación con hierro durante el embarazo. El principal sesgo, fue de selección, en razón a que por aspectos logísticos el muestreo fue no probalístico, fue por conveniencia, también en este mismo sesgo está que la participación de las madres fue voluntaria, descartándose 1 (1.3%) de madres del total.

VII. CONCLUSIONES

1. Las correlaciones entre FS y Hb de la madres con la FS y Hb de sus RN fueron nulas o débiles sin significancia estadística, en el análisis global. Sin embargo, con FS materno $<30\text{ng/ml}$, se encontró correlación positiva y significativa; el cual podría representar un punto de FS a partir del cual se estaría comprometiendo significativamente el estado de hierro del RN. Este hecho, se refuerza con el hallazgo de niveles de FS significativamente más bajos en los RN de madres con ADH respecto a las madres con DH sin anemia.
2. Alto porcentaje de DH y ADH materna entre leve a moderada, con $\text{Hb} \geq 9 \text{ g/dl}$, en contraste a la ausencia de DH y anemia en sus RN, cuyos niveles de FS y Hb fueron significativamente mayores que sus madres; que podría explicarse por los mecanismos fisiológicos que protegen y priorización la transferencia del hierro hacia el feto, incluso en condiciones de anemia leve a moderada de la madre.
3. No diferencia significativa entre las características antropométricas de los RN de madres anémicas versus no anémicas.

VIII. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los siguientes considerandos:

- 1) Persistencia de altas prevalencias de anemia en las mujeres en edad fértil, gestantes y los niños en el primer año de vida.
- 2) Alto riesgo de daño cerebral en los niños cuando la anemia o DH se presentan en el tercer trimestre del embarazo o los primeros meses de la vida.
- 3) Baja sensibilidad y VPP de la Hb para evaluar el estado de DH antes que se presente la anemia.
- 4) Escaso conocimiento sobre el estado de hierro al inicio de la gestación, durante la gestación, al nacimiento y los primeros 6 meses de la vida.

En base a nuestros resultados, para un enfoque integral de la anemia y DH en el binomio madre-niño, recomendamos:

1. Investigar sobre el estado de hierro de las gestantes, medido por Hb y FS, desde el primer control y especialmente de las madres anémicas
2. Realizar investigación para identificar las causas de la anemia durante el embarazo y primeros 6 meses de vida.
3. Investigar la validación de FS para evaluar el estado de hierro durante el embarazo y al nacimiento utilizando sangre de cordón umbilical.
4. Investigar sobre el estado de hierro en los primeros 6 meses de vida

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia: Report of a Study Group*. Geneva, World Health Organization, 1959. World Health Organization technical report series; no. 182.
2. Rahman, M. M., Abe, S. K., Rahman, M. S., Kanda, M., Narita, S., et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-and middle-income countries: systematic review and meta-analysis, 2. *The American journal of clinical nutrition*.2016;103(2), 495-504.
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990– 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1545–602.
4. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16–25.
5. Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M. et al. . A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*.2014; 123(5), 615-624.
6. Ministerio de Salud del Perú. Plan Nacional para la Reducción y Control de la Anemia Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú: 2017-2021.

7. Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Antiporta DA, Cortés S. Análisis espacial de la anemia gestacional en el Perú, 2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017; 34(1):43-51. doi:10.17843/rpmesp.2017.341.2707.
8. INS. Vigilancia Del Sistema De Información Del Estado Nutricional en EESS: Informe Gerencial Anual 2022 [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Salud (INS) - Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN); 2022. Disponible:<https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cenan/van/informes/2021/Inf%20Gerencial%20SIEN-HIS%202022.pdf>
9. Alcazar L. The economic impact of anemia in Peru. Lima: Group for the Analysis of Development and Action Against Hunger ;2013.
10. WHO (2017) Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. (Department of Child, & Adolescent Health. (2002). The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review (Vol.1005) World Health Organization.
11. WHO, UNICEF, UNU. *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/ NHD/01.3.
12. World Health Organization. (2004). Assessing the iron status of populations: report of a joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level. *World Health Organization: Geneva, Switzerland*.

13. Daru, J., Zamora, J., Fernández-Félix, B. M., Vogel, J., Oladapo, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *The Lancet Global Health*.2018; 6(5), e548-e554.
14. Sukrat, B., Wilasrusmee, C., Siribumrungwong, B., McEvoy, M., Okascharoen, et al (2013). Hemoglobin concentration and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*, 2013.
15. Figueiredo, A., Gomes-Filho, I., Silva, R., Pereira, P., Mata, F., et al. maternal anemia and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*.2028;10(5), 60.
16. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 3):511–33
17. Georgieff, M. K. Iron assessment to protect the developing brain. *The American journal of clinical nutrition*.2017; 106(suppl_6), 1588S-1593S.
18. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*. 2001;131: 649S– 666S
19. Markova, V., Holm, C., Pinborg, A. B., Thomsen, L. L., & Moos, T. Impairment of the developing human brain in iron deficiency: correlations to findings in experimental animals and prospects for early intervention therapy. *Pharmaceuticals*. 2019;12(3), 120.

20. 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*. 2012; 28(3), 144-146.
21. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:257S–64S
22. Wang, Q., Würtz, P., Auro, K., Mäkinen, V. P., Kangas et al. Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC medicine*. 2016;14(1), 1-14.
23. Fisher, A. L., & Nemeth, E. Iron homeostasis during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2017; 106(suppl_6), 1567S-1574S.
24. Santhakumar, S., Athiyarath, R., Cherian, A. G., Abraham, V. J., George, B., et al. Impact of maternal iron deficiency anemia on fetal iron status and placental iron transporters in human pregnancy. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 2023; 99, 102727.
25. White, K. C. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics*. 2005; 115(2), 315-320.
26. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013; 71:35–51.
27. Den Broek, V., Letsky, & Shenkin. Iron status in pregnant women: which measurements are valid?. *British journal of haematology*. 1998; 103(3), 817-824.

28. Bah, A., Pasricha, S. R., Jallow, M. W., Sise, E. A., Wegmuller, R., et al. Serum hepcidin concentrations decline during pregnancy and may identify iron deficiency: analysis of a longitudinal pregnancy cohort in the Gambia. *The Journal of nutrition*.20217;147(6), 1131-1137.
29. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Anemia in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 233. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 138(2), e55-e64.
31. Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*.2020.
32. Larsson, S. M., Hillarp, A., Hellström - Westas, L., et al. When age really matters, ferritin reference intervals during infancy revisited. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2019;79(8), 590-594.
33. Janbek, J., Sarki, M., Specht, I. O., & Heitmann, B. L. A systematic literature review of the relation between iron status anemia in pregnancy and offspring neuro development. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 73(12),1561-1578)
34. Paiva Ade A, Rondo PH, Pagliusi RA, Latorre Mdo R, Cardoso MA, Gondim SS. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saude Publica*. 2007;41(3):321–7.

35. Shao, J., Lou, J., Rao, R., Georgieff, M. K., Kaciroti, N., et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *The Journal of nutrition*. 2012; 142(11), 2004-2009.
36. Kakkar, N., & Aundhakar, C. D. Effect of maternal anaemia on status of iron stores in neonates and anthropometry. *International Journal of Health Sciences*. 2022; 6(S2).
37. Basu, S., Kumar, N., Srivastava, R., & Kumar, A. Maternal and cord blood hepcidin concentrations in severe iron deficiency anemia. *Pediatrics & Neonatology*. 2016; 57(5), 413-419.
38. Baker, R. D., & Greer, F. R. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010; 126(5), 1040-1050.
39. World Health Organization. *Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group*. Geneva, World Health Organization, 1968. World Health Organization technical report series; no. 405.
40. *Preventing and controlling anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers*. Geneva, World Health Organization, Geneva, 1989.
41. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).

42. Preventivo de la Anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas. *Resolución Ministerial*, (250), 12.
43. Addo OY, Yu EX, Williams AM, et al. Evaluation of Hemoglobin Cutoff Levels to Define Anemia Among Healthy Individuals. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2119123.
44. Hurtado A, Merino C, Febres ED. La influencia de la anoxemia sobre la actividad hematopoyética. 1946. Report No.: 1609-9419 Contract No.: 2.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and Control Iron Deficiency in the United States. *MMWR* 1998; 47(No. RR-3): p13a.
46. Bartolo Marchena M, Pajuelo Ramírez J, Obregón Cahua- ya C, Bonilla Untiveros C, Racacha Valladares E, Bravo Rebatta F. Pro- puesta de factor de corrección a las mediciones de hemoglobina por pisos altitudinales en menores de 6 a 59 meses de edad en el Perú. *An Fac med*. 2017;78(3): 281-286.
47. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. Age and altitude of residence determine anemia prevalence in Peruvian 6 to 35 months old children. *PLoS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0226846.
48. Gonzales, G. F., de Celis, V. R., Begazo, J., del Rosario Hinojosa, M., Yucra, S., Zevallos, 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.

49. Ocas-Córdova S, Tapia V, Gonzales GF. Hemoglobin Concentration in Children at Different Altitudes in Peru: Proposal for [Hb] Correction for Altitude to Diagnose Anemia and Polycythemia. *High Alt Med Biol.*2018;19(4):398-403.
50. Wang, Q., Würtz, P., Auro, K., Mäkinen, V. P., Kangas, et al. Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC medicine.* 2016;14(1), 1-14.
51. Scholl, T. O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutrition reviews.*2011; 69(suppl1), S23-S29.
52. Cook, J. D., & Finch, C. A. Assessing iron status of a population. *The American journal of clinical nutrition.* 1979;32(10), 2115-2119.
53. Daru, J., Allotey, J., Peña-Rosas, J. P., & Khan, K. S. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfusion Medicine.* 2017;27(3), 167-174.
54. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2).
55. Cohen AR. Looking Behind the Iron Curtain. *Pediatrics.*2018;14(6):e20183068.

56. Oatley H, Borkhoff CM, Chen S, et al. Screening for Iron Deficiency in Early Childhood Using Serum Ferritin in the Primary Care Setting. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182095.
57. 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;106(Suppl):1640S–6S.
58. Mujica-Coopman, M. F., Brito, A., López de Romaña, D., Ríos-Castillo, I., Cori, H., & Olivares, M. (2015). Prevalence of anemia in Latin America and the Caribbean. *Food and nutrition bulletin*, 36(2_suppl), S119-S128.)
59. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES 2022. Lima: INEI; 2022.
60. Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Antiporta DA, Cortés S. Análisis espacial de la anemia gestacional en el Perú, 2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):43-51.
61. Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low-and middle-income countries. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1450(1), 15-31.
62. Fishman SM, Christian P & West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr* .2000;3: 125–150.
63. Weiss G & Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med*.2005; 352: 1011–1023.)

64. Sarna A, Porwal A, Ramesh S, Agrawal PK, Acharya R, Johnston R, Khan N, Sachdev HPS, Nair KM, Ramakrishnan L, Abraham R, Deb S, Khera A, Saxena R. Characterisation of the types of anaemia prevalent among children and adolescents aged 1-19 years in India: a population-based study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul;4(7):515-525.
65. Gonzales, E., Huamán-Espino, L., Gutiérrez, C., Aparco, J. P., & Pillaca, J. (2015). Caracterización de la anemia en niños menores de cinco años de zonas urbanas de Huancavelica y Ucayali en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32, 431-439.
66. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv. Nutr.* 2017; 8:126–36.
67. Dallman, P. R. (1986). Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annual review of nutrition*. 1986; 6(1), 13-40.
68. Mzardle, H.J.; Lang, C.; Hayes, H.; Gambling, L. Role of the placenta in regulation of fetal iron status. *Nutrition reviews*. 2011; 69 (suppl1), S17-S22.
69. Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastro* 2022;9:e000759.
70. van Santen S, Kroot JJ, Zijderveld 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.

71. Sangkhae, V., Fisher, A. L., Ganz, T., & Nemeth, E. Iron Homeostasis During Pregnancy: Maternal, Placental, and Fetal Regulatory Mechanisms. *Annual Review of Nutrition*.2023; 43.
72. Sangkhae V, Nemeth E. Placental iron transport: the mechanism and regulatory circuits. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;133:254–61)
73. O'Brien, K. O., Zavaleta, N., Abrams, S. A., & Caulfield, L. E. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 77(4), 924-930.
74. Zaman, B., Rasool, S., Jasim, S., & Abdulah, D. Hepcidin as a diagnostic biomarker of iron deficiency anemia during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.2021; 34(8), 1288-1296.
75. Santhakumar, S., Athiyarath, R., Cherian, A. G., Abraham, V. J., George, B., et al. Impact of maternal iron deficiency anemia on fetal iron status and placental iron transporters in human pregnancy. *Blood Cells Molecules and Diseases*.2023; 99, 102727.
76. Sangkhae, V., Fisher, A. L., Wong, S., Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *The Journal of clinical investigation*.2021;130(2).
77. Kämmerer, L., Mohammad, G., Wolna, M., Robbins, P. A., & Lakhal-Littleton, S. Fetal liver hepcidin secures iron stores in utero. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2020;136(13), 1549-1557.

78. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol Suppl.* 1998; 27:177–209.
79. Lin MY, Sheng ZH. Regulation of mitochondrial transport in neurons. *Exp Cell Res.*2015; 334:35– 44.
80. Rosato-Siri, M.V.; Marziali, L.; Guitart, M.E.; Badaracco, M.E.; Puntel, M.; Pitossi, F.; Correale, J.; Pasquini, JM. Iron availability compromises not only oligodendrocytes but also astrocytes and microglial cells. *Mol. Neurobiol.* 2018, 55, 1068–1081.
81. Connor, J. R., & Menzies, S. L. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia.*1996;17(2), 83–93.
82. Cheli, V. T., Correale, J., Paez, P. M., & Pasquini, J. M. Iron metabolism in oligodendrocytes and astrocytes, implications for myelination and remyelination. *ASN neuro.*2020; 12, 1759091420962681
83. Chiou, B., Neal, E. H., Bowman, A. B., Lippmann, E. S., Simpson, I. A., & Connor, J. R. Endothelial cells are critical regulators of iron transport in a model of the human blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.*2019;39(11), 2117-2131.
84. Georgieff, M. K. Iron deficiency in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*2020: 223(4), 516-524.
85. Rahman, M. M., Abe, S. K., Rahman, M. S., Kanda, M., Narita, S., et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-and

- middle-income countries: systematic review and meta-analysis, 2. *The American journal of clinical nutrition*.2016;103(2), 495-504.
86. Daru, J., Zamora, J., Fernández-Félix, B. M., Vogel, J., Oladapo, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *The Lancet Global Health*.2018; 6(5), e548-e554).
87. Sukrat, B., Wilasrusmee, C., Siribumrungwong, B., McEvoy, M., Okascharoen, et al (2013). Hemoglobin concentration and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*, 2013.
88. Blum, R., & Konnerth, A. Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology*. 2005; 20(1), 70-78.).
89. Takei N, Nawa H. Roles of neurotrophins on synaptic development and functions in the central nervous system. *Hum Cell*. 1998;11:157–65.
90. Yu GS, Steinkirchner TM, Rao GA, Larkin EC. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol* 1986; 125:620–4.)
91. Tran, P. V., Fretham, S. J., Carlson, E. S., & Georgieff, M. K. Long-term reduction of hippocampal brain-derived neurotrophic factor activity after fetal-neonatal iron deficiency in adult rats. *Pediatric research*.2009;65(5), 493-498.
92. Rao, R., Tkac, I., Schmidt, A. T., & Georgieff, M. K. Fetal and neonatal iron deficiency causes volume loss and alters the neurochemical profile of the adult rat hippocampus. *Nutritional neuroscience*. 2011;14(2), 59-65.

93. Ranade SC, Rose A, Rao M, Gallego J, Gressens P, Mani S. Different types of nutritional deficiencies affect different domains of spatial memory function checked in a radial arm maze. *Neuroscience*. 2008;152:859–66.
94. Greminger, A. R., & Mayer-Pröschel, M. Identifying the threshold of iron deficiency in the central nervous system of the rat by the auditory brainstem response. *ASN neuro*.2015;7(1), 1759091415569911.
95. Bastian, T. W., von Hohenberg, W. C., Georgieff, M. K., & Lanier, L. M. Chronic energy depletion due to iron deficiency impairs dendritic mitochondrial motility during hippocampal neuron development. *Journal of Neuroscience*.2019; 39(5), 802-813.
96. Roncagliolo, M., Garrido, M., Walter, T., Peirano, P., & Lozoff, B. (1998). Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *The American journal of clinical nutrition*, 68(3), 683-690.
97. ElAlfy, M.S.; El-Farrash, R.A.; Taha, H.M.; Ismail, E.A.; Mokhtar, N.A. Auditory brainstem response in full-term neonates born to mothers with iron deficiency anemia: Relation to disease severity. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med*. 2020, 33, 1881–1888.
98. Geng, F.; Mai, X.; Zhan, J.; Xu, L.; Zhao, Z.; Georgieff, M.; Shao, J.; Lozoff, B. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J. Pediatr*. 2015, 167, 1226–1232.

99. Basu, S., Kumar, D., Anupurba, S., Verma, A., & Kumar, A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. *Journal of Perinatology*.2018; 38(3), 233-239),
100. Bruner, A. B., Joffe, A., Duggan, A. K., Casella, J. F., & Brandt, J. (1996). Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *The Lancet*, 348(9033), 992-996.
101. Safiri, S., Kolahi, A. A., Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Karamzad, N., et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of hematology & oncology*.2021;14(1), 1-16.
102. Gera T, Sachdev HP, Nestel P, et al. Effect of iron supplementation on haemoglobin response in children: Systematic review of randomised controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(4):468-486
103. Pasricha, S. R., Hayes, E., Kalumba, K., & Biggs, B. A. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4–23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Global Health*.2013;1(2), e77-e86.
104. Chen, Z.; Yang, H.; Wang, D.; Sudfeld, C.R.; Zhao, A.; Xin, Y.; Chen, J.C.; Fawzi, W.W.; Xing, Y.; Li, Z. Effect of Oral Iron Supplementation on Cognitive Function among Children and Adolescents in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022, 14, 5332.

105. Brito, A.; Olivares, M.; Pizarro, T.; Rodríguez, L.; Hertrampf, E. Chilean Complementary Feeding Program reduces anemia and improves iron status in children aged 11 to 18 months. *Food Nutr. Bull.* 2013, 34, 378–385)
106. Sadighi, J., Nedjat, S., & Rostami, R. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide. *Public health nutrition.* 2019; 22(18), 3465-3484
107. Peña-Rosas, J. P., & Viteri, F. E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+ folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews.* 2009; (4).
108. Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(suppl 6):1555S–1558S.
109. World Health Organization. (2016). *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience.* World Health Organization.
110. Qaiser, D. H., Sandila, M. P., Omair, A., & Ghori, G. M. Correlation of routine haematological parameters between normal maternal blood and the cord blood of healthy newborns in selected hospitals of Karachi. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013; 23(2), 128-131.
111. Terefe, B., Birhanu, A., Nigussie, P., & Tsegaye, A. (2015). Effect of maternal iron deficiency anemia on the iron store of newborns in Ethiopia. *Anemia*, 2015.

112. El-Farrash, R. A., Ismail, E. A. R., & Nada, A. S. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;58(2), 233-238.
113. Tamura T, Goldenberg R, Hou J, Johnston K, Cliver SP, Ramsey SL, Nelson K: Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002; 140: 165–170.
114. Finkelstein, J. L., O'Brien, K. O., Abrams, S. A., & Zavaleta, N. Infant iron status affects iron absorption in Peruvian breastfed infants at 2 and 5 months of age. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(6), 1475-1484.
115. Lorenz, L., Peter, A., Poets, C. F., & Franz, A. R. A review of cord blood concentrations of iron status parameters to define reference ranges for preterm infants. *Neonatology*. 2013;104(3), 194-202
116. Lalinde, J. D. H., Castro, F. E., Rodríguez, J. E., Rangel, J. G. C., Sierra, C. A. T. et al. Sobre el uso adecuado del coeficiente de correlación de Pearson: definición, propiedades y suposiciones. *Archivos venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2018;37(5), 587-595.

X. TABLAS Y GRAFICOS

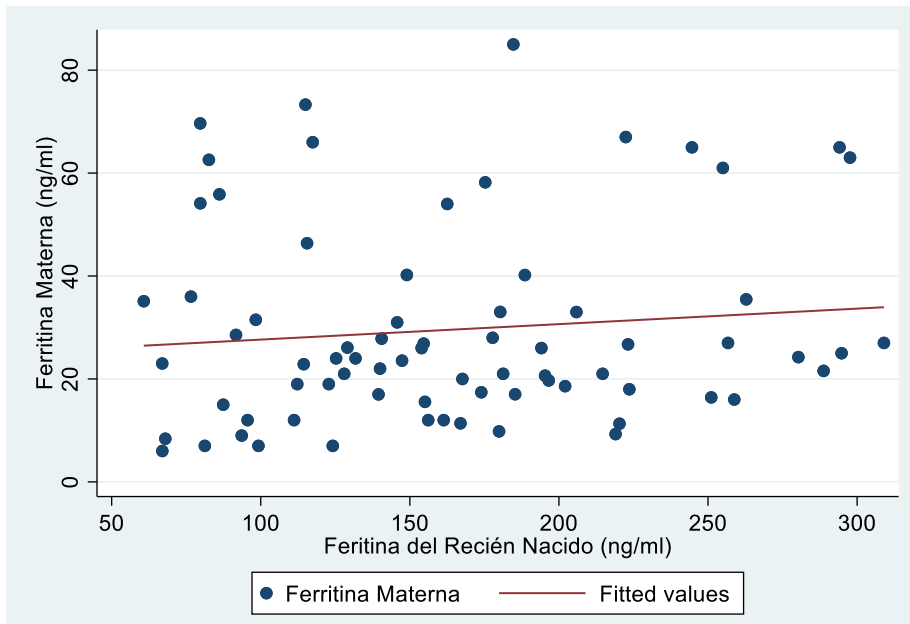
Tabla 1. Características generales y estado de hierro de las madres y recién nacidos

Variable	Media/DE/Mediana/RIQ
Madres gestantes (n)	74
Edad (años)	26 (RIQ: 22-31)
Edad gestacional (semanas)	39,06 ± 1.07 DE
Número de gestaciones (n/%)	
≥ 3	32 (43,3)
< 3	42 (56,7)
Ferritina sérica (ng/ml)	24 (RIQ: 17-35,4)
≥30 (n/%)	24 (32,4)
15 - <30 (n/%)	36 (48,6)
<15 (n/%)	14 (19,0)
Hemoglobina (g/dl)	11,7 (RIQ:10,3-12,4)
≥ 11 No anémicas (n/%)	47(63,5)
<11 Anémicas (n/%)	27(36,4)
10- 10,9 (n/%)	16 (59,3)
7- 9,9 (n/%)	10 (37,0)
< 7 (n/%)	1(3,7)
Recién nacidos (n)	74
Peso (gramos)	3367,5 (RIQ: 3160-3590)
Talla (cm)	49,5 ± 1,87 DE
Perímetro cefálico (cm)	34,0 ± 1,03 DE
Ferritina sérica (ng/ml)	155,6(RIQ:114,4-205,8)
FS <44 ng/ml (mujeres) n/%	0 %
FS<36 ng/ml (varones) n/%	0 %
Hemoglobina (g/dl)	16,25 (RIQ: 15,0-16,8)
Hb<13,3 g/dl	0 %

Tabla 2. Comparación de las medidas antropométricas con otros estudios

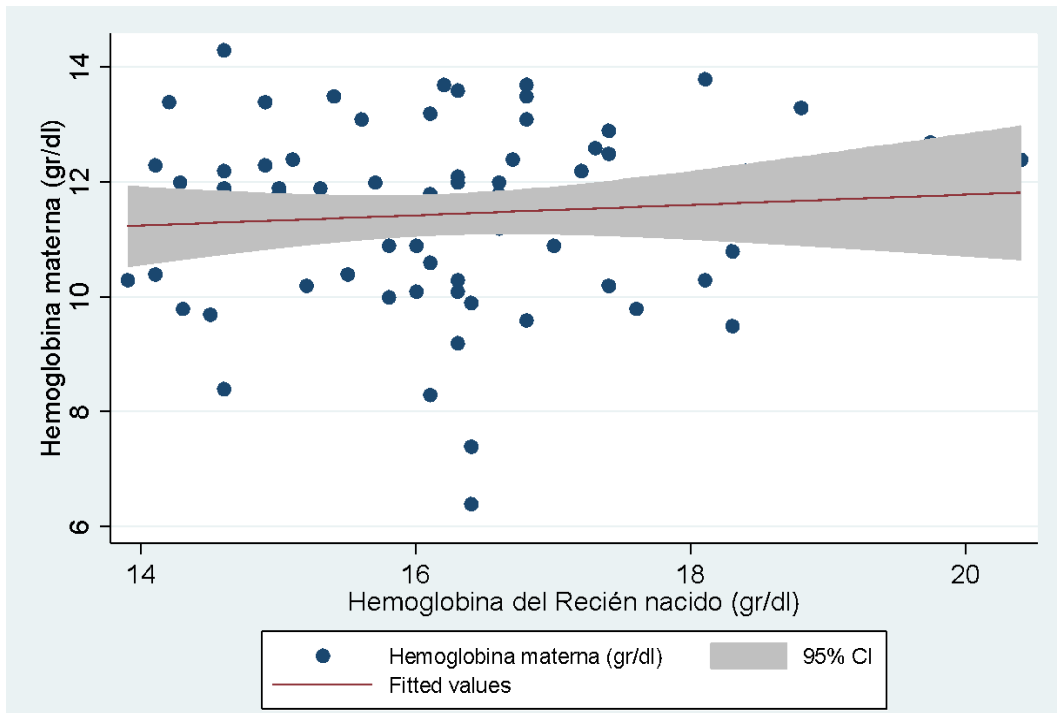
Estudios	Medidas antropométricas	Gestante sin anemia	Gestante con anemia	p
Este estudio	Tipo de anemia		Leve /moderado	
	n	47	27	
	Peso(g)	3297 ± 366	3425 ± 351	NS
	Talla(cm)	49.3 ± 1.7	49.7 ± 2.0	NS
Basu et al (37)	PC (cm)	33.9 ± 0.14	34.16 ± 0.21	NS
	Tipo de anemia		Severa	
	n	15	30	
	Peso(g)	3002 ± 428	2396 ± 305	0.001
Kakkar et al (36)	Tipo anemia (n)	Moderada (60)	Severa (39)	
	Peso(g)	2370± 140	1911± 240	0-001
	Talla(cm)	43.64± 1.01	41.45± 1.07	0.001
	PC (cm)	32.16± 1.64	30.27± 0.61	0.001
El-Farrash et al (112)	Tipo anemia		Moderada/severa	
	n	50	30	
	Peso(g)	3300±400	2500±300	0.001
	Talla(cm)	51.1±2.2	51.3±2.1	NS
	PC (cm)	35.3±1.7	35.1±1.36	NS

Gráfico 1. Correlación entre ferritina materna y ferritina del recién nacido



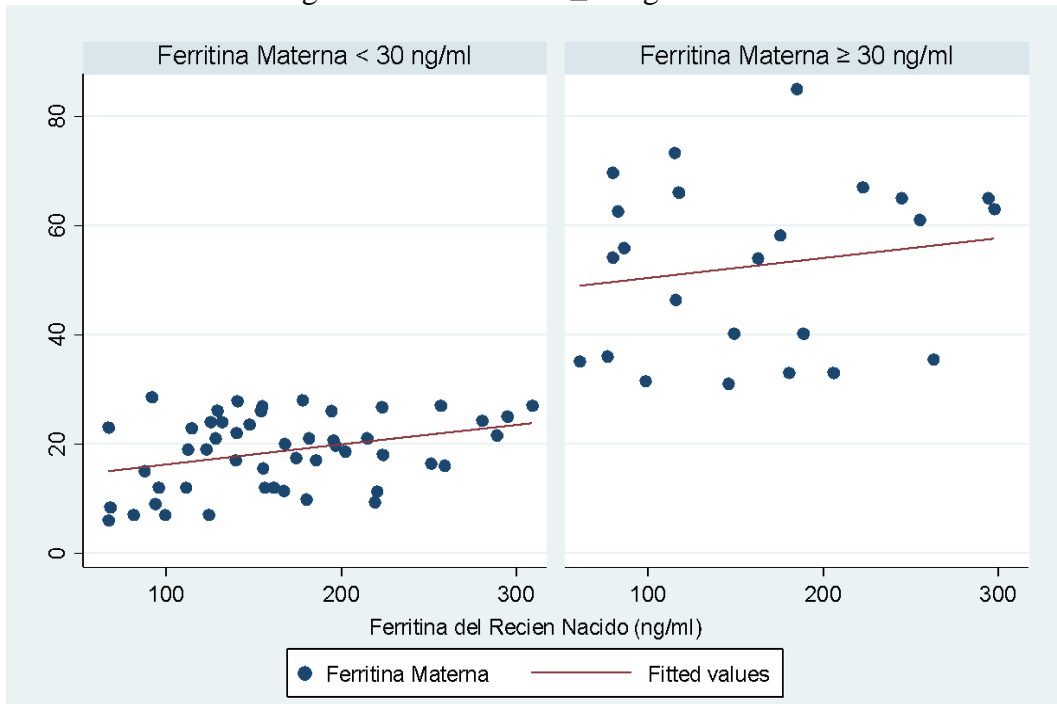
$r = 0,11$ ($p = 0,34$).

Gráfico 2. Correlación entre hemoglobina materna y hemoglobina del recién nacido



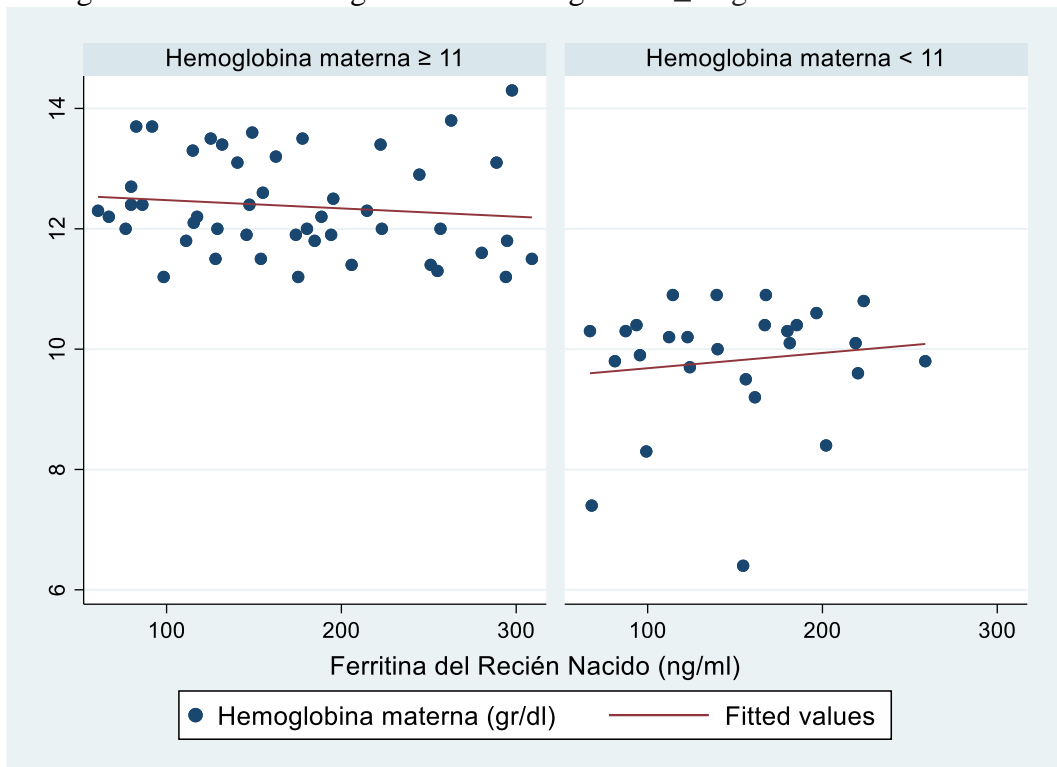
$r = 0,08$ ($p = 0,46$).

Gráfico 3. Correlación entre ferritina Materna y ferritina del Recién Nacido con ferritina materna < 30ng/ml versus ferritina ≥30 ng/ml



$r = 0,339$ ($p=0,01$) si FS mat <30ng/ml, $r = 0,168$ ($p=0,43$) si FS mat ≥ 30 ng/ml.

Gráfico 4. Correlación entre ferritina Materna y ferritina del Recién Nacido con hemoglobina materna < 11g/dl versus hemoglobina ≥ 11g/dl



$r = -0,19$ ($p=0,18$) si Hb ≥ 11 g(dl), $r = 0,08$ ($p=0,69$) si Hb <11g/dl

Gráfico 5. Comparación de los niveles de ferritina materna y ferritina del Recién Nacido

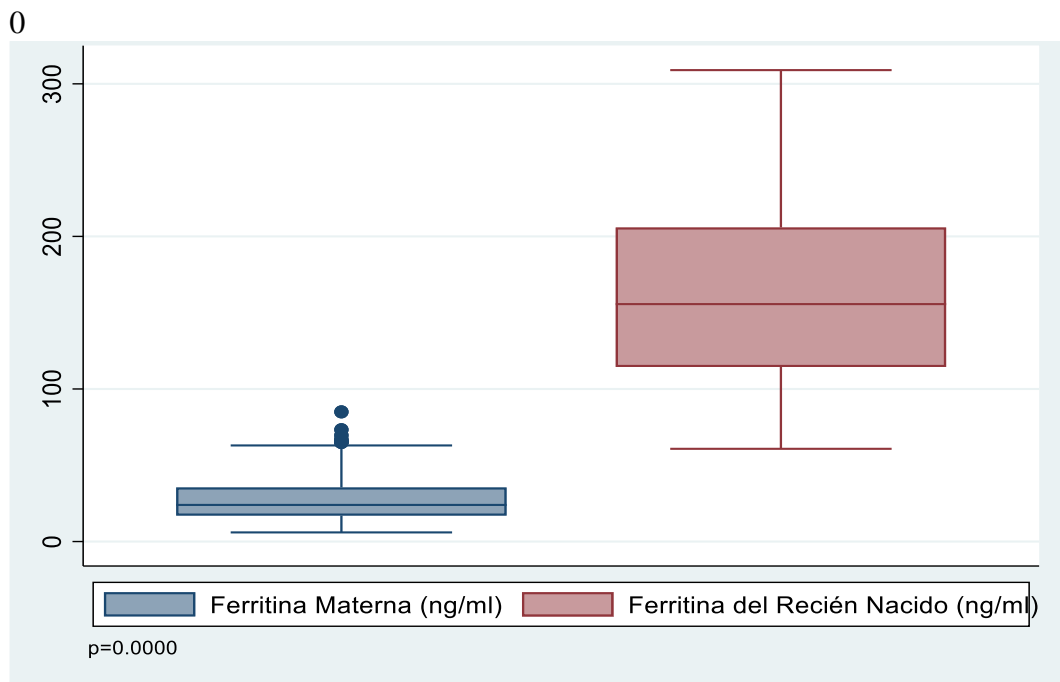


Gráfico 6. Comparación de los niveles de hemoglobina materna y hemoglobina del Recién nacido

