



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO Y
SOBRECARGA DE HIERRO EN HOMBRES
Y MUJERES ADULTAS EN FUNCIÓN DE LA
EDAD A NIVEL DEL MAR Y EN LA
ALTURA: SU RELACIÓN CON LA
HEMOGLOBINA Y LA HEPCIDINA
SÉRICA”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN FISIOLOGÍA

VALERIA JANICE VALVERDE BRUFFAU

LIMA - PERÚ

2022

ASESOR

Dr. Gustavo Gonzales Rengifo

JURADO DE TESIS

PRESIDENTE

DRA. MARÍA VICTORIA MARULL ESPINOZA

VOCAL

DRA. FABIOLA MEJIA RODRIGUEZ

SECRETARIO (A)

DR. MANUEL ENRIQUE GASCO TANTACHUCO

Lo que con mucho trabajo se obtiene, más se ama

Aristóteles

DEDICATORIA

A mis padres, Denisse y Jean Carlo, por su amor y apoyo incondicional. Especialmente, a mi madre, Denisse Bruffau, con todo mi amor y cariño. Le dedico todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de esta tesis, sin ti nada de esto hubiera sido posible. Este trabajo es tuyo.

A mi hermana, Micaela, por las madrugadas que no la dejé dormir por la luz prendida. Y, por la que cada día me esfuerzo para ser un buen ejemplo.

AGRADECIMIENTOS

A mi maestro y mentor, Dr. Gustavo F. Gonzales, por su inagotable paciencia y ser más que solo mi asesor, sino también mi amigo. Me enseñó a ver más allá de lo que otros ven. La excelencia obtenida fue gracias a usted. Mi cariño y respeto siempre.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada

CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO Y SOBRECARGA DE HIERRO EN HOMBRES Y MUJERES ADULTAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA: SU RELACIÓN CON LA HEMOGLOBINA Y LA HEPCIDINA SÉRICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
3	repositorio.unsaac.edu.pe Fuente de Internet	<1%
4	Gustavo F. Gonzales, Vilma Tapia. "Asociación de los diferentes niveles de hipoxemia en la altura con el perfil lipídico y la glucemia en varones y mujeres a 4.100m de altitud en los Andes Centrales del Perú", Endocrinología y Nutrición, 2013 Publicación	<1%
5	search.scielo.org Fuente de Internet	<1%
6	twas.org Fuente de Internet	<1%



UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
Dr. Gustavo Gonzales Rengifo

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	9
2.1. Planteamiento del problema	9
2.2. Justificación del estudio	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	12
3.1. Preguntas de investigación	12
3.2. Hipótesis	13
3.3. Objetivos	13
3.3.1. Objetivo general	13
3.3.2. Objetivo específico	14
4. MATERIALES Y METODOS	15
4.1. Materiales	15
4.1.1. Tipo de estudio	15
4.1.2. Descripción de la base de datos	15
4.1.3. Variables utilizadas	16
4.1.4. Descripción de las variables utilizadas	16
4.2. Métodos	21
4.2.1. Criterios de inclusión	21
4.2.2. Criterios de exclusión	21
4.2.3. Aspectos éticos	22
4.2.4. Diagrama para selección de la muestra de estudio	23
4.2.5. Análisis estadístico	23
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSIÓN	42
7. COMENTARIOS FINALES	52
8. CONCLUSIONES	54
9. REFERENCIAS	54

RESUMEN

Antecedentes: El hierro tiene un papel clave en una serie de procesos metabólicos. La deficiencia de hierro (ID) es la deficiencia nutricional más común en el mundo, con alrededor de 1620 millones de personas afectadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, no solo la ID produce complicaciones en la población, sino que el exceso de hierro también puede provocar alteraciones como cardiopatías y problemas neurológicos, como el Parkinson o el Alzheimer. Por ello es importante no solo detectar y tratar su deficiencia, sino también evitar que el organismo reciba más hierro de lo necesario. **Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo determinar diferencias a nivel del mar y altura con la edad y sexo en el contenido corporal de hierro (CCH), así como el efecto de la sobrecarga de hierro en los niveles de hepcidina sérica y hemoglobina. **Materiales y Métodos:** El estudio fue de tipo analítico - observacional de diseño transversal, basado en el análisis secundario de datos. La base de datos fue proporcionada por el Laboratorio de Endocrinología y Reproducción de la UPCH. Para el análisis estadístico, se realizaron análisis descriptivos, bivariados y multivariados, evaluando previamente los supuestos para cada prueba. Usando el programa STATA 16. **Resultados:** El presente estudio evidencia diferencias entre sexos para los marcadores de hierro y eritropoyesis. Así el contenido corporal de hierro es mayor en varones que en mujeres y ello se asocia a mayores valores de hepcidina, ferritina y menores del receptor soluble de transferrina (RsTf) o del index RsTf/Ferritina. Sin embargo, la diferencia por sexo va desapareciendo con la edad. Valores altos de hepcidina y ferritina sérica y bajos de RsTf se asocian a sobrecarga de hierro.

Conclusiones: El contenido corporal de hierro aumenta a medida que aumenta la edad en mujeres y no varía en función de la altitud de residencia.

Palabras clave: Contenido corporal de hierro, Sobrecarga de hierro, Hemoglobina, Edad, Sexo, Altura, CVRS.

ABSTRACT

Background: Iron have a key role in a number of metabolic processes. Iron deficiency (ID) is the most common nutritional deficiency in the world, with about 1620 million people affected, according to the World Health Organization (WHO). However, it is not only ID that causes complications in the population; excess iron can also lead to disorders such as heart disease and neurological problems, such as Parkinson's or Alzheimer's disease. It is therefore important not only to detect and treat iron deficiency, but also to prevent the body from receiving more iron than necessary.

Objective: The present study aimed to determine differences at sea level and altitude with age and sex in body iron content (BIC), as well as the effect of iron overload on serum hepcidin and hemoglobin levels. **Materials and Methods:** The study was of an analytical-observational cross-sectional design, based on secondary data analysis. The database was provided by the Laboratory of Endocrinology and Reproduction of the UPCH. For the statistical analysis, descriptive, bivariate and multivariate analyses were performed, previously evaluating the assumptions for each test. Using the STATA 16 program.

Results: The present study showed differences between sexes for iron and erythropoiesis markers. Thus, body iron content is higher in men than in women and this is associated with higher values of hepcidin, ferritin and lower values of the RsTf/Ferritin index or the RsTf. This difference, disappears with age. High serum hepcidin and ferritin values and low RsTf values are associated with iron overload. **Conclusions:** Body iron content increases with increasing age in women and does not vary with altitude of residence.

Key words: Body iron content, Iron overload, Hemoglobin, Age, Sex, Height, HR-QL

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 50 años el mundo ha venido enfrentando una pandemia, que es la anemia infantil (Frater, 2021). Este problema también ha sido identificado en el Perú y es motivo de gran preocupación (Montag y col, 2021; Valverde-Bruffau y col., 2021).

Ello ha motivado que los diferentes gobiernos del mundo desarrollen programas de intervención con suplementación de hierro y en los últimos años de prevención al intervenir con suplementos y alimentos fortificados con hierro incluso en niños no anémicos (Paulino y col, 2021). Esto se adiciona a la suplementación con hierro en gestantes sean o no anémicas (Keats y col, 2019; 2021; Peña-Rosas y col, 2015). Los resultados han sido modestos pues la prevalencia de anemia infantil a nivel mundial para 2019 fue de 39.8% (en los últimos 5 años prácticamente no ha variado la prevalencia de anemia a pesar de que los esfuerzos de intervención se han ido incrementando (Banco mundial, 2019).

Lo anterior sugiere que, si bien las poblaciones consumen en mayor proporción suplemento de hierro y la prevalencia de anemia no se reduce, indicaría que la anemia persistente se debe a otra causa o que los criterios para definir anemia infantil no son adecuados.

El hierro tiene una característica singular con respecto a los otros micronutrientes y es que no se tiene un sistema de excreción y por lo tanto se recicla. Su pérdida por descamación de células entéricas, sudor y otros no supera a 1 mg/día; en el caso de las mujeres puede haber una pérdida adicional por las menstruaciones.

Todo lo anterior determina que para que el organismo tenga suficiencia de hierro debe aportar en los varones 1 mg/día de hierro en la dieta y un poco más en las mujeres. Este ingreso a nivel del duodeno es regulado por la hepcidina, hormona de 25 KDa producido en el hígado (Nemeth y Ganz, 2022).

Cuando el hierro es requerido para el progreso de la eritropoyesis, el eritroblasto produce eritroferrona, la cual suprime la producción y liberación de hepcidina en el hígado y con ello se deja activado la ferroportina que se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos y en los tejidos donde el hierro se encuentra almacenado y aumenta la disponibilidad de hierro para el desarrollo de sus funciones (Srole y Ganz, 2021).

Cuando el hierro ingresa al organismo la señal para producir eritroferrona por el eritroblasto desaparece y la hepcidina sérica se incrementa. Este incremento favorece la internalización y degradación de la ferroportina, el único exportador de hierro conocido a la fecha. Con ello se mantiene la homeostasis de hierro.

Recientemente se ha demostrado, que el aumento de hierro en la célula hepática puede directamente bloquear la señal de hepcidina a través de inhibición de la vía BMP/SMAD e independiente de STAT 3 (Yu y col., 2021). STAT 3 normalmente se activa por IL-6 (Kowdley y col., 2021).

Este mecanismo puede producirse bajo ciertas condiciones como hemocromatosis hereditaria, anemia hemolítica, enfermedades hepáticas crónicas, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, y enfermedades renales. Lo anterior puede contribuir a la sobrecarga de hierro que puede generar problemas en la salud.

La sobrecarga de hierro se ha asociado con diferentes enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas que se incrementan con la edad ([Zhang y col., 2014](#)) ([Kumfu y col., 2022](#)).

El hierro es uno de los cuatro metales más abundantes en el planeta; sin embargo, la OMS considera que la deficiencia de hierro es un problema importante de salud pública. Asociado a la deficiencia de hierro en la dieta, un proceso inflamatorio es también causa importante de anemia. En este caso la inflamación aumenta la concentración de hepcidina y evita la absorción duodenal de hierro y su liberación en los tejidos donde se almacena (hígado, corazón, riñón, cerebro). Ello puede conducir a anemia, pero con tejidos con sobrecarga de hierro, lo cual puede afectar la funcionalidad de los órganos donde se encuentra. Por ello, se ha sido descrito en la literatura anemia en presencia de valores de ferritina sérica mayores de 100 ng/ml ([Oo, 2014](#)). Normalmente, la anemia se asocia a valores bajos de ferritina sérica.

Las poblaciones que habitan en las grandes alturas se caracterizan por una mayor producción de hemoglobina, que en muchos casos puede aumentar con la edad y conducir a eritrocitosis y a eritrocitosis excesiva (EE); ello significa que durante los periodos de aumento de la eritropoyesis hay una mayor absorción de hierro en el duodeno o que el hierro requerido es utilizado de las células donde se almacenan, como por ejemplo los macrófagos. ([Srole y Ganz, 2021](#))

La OMS, basado en el aumento de la Hb por la altura, recomienda ajustar el punto de corte de la hemoglobina para definir anemia en la altura (OMS, 2011). Este ajuste se realiza a partir de los 1000 msnm y el valor ajustado se denomina

hemoglobina corregida. Con el uso de esta Hb corregida la prevalencia de anemia aumenta de manera significativa ([Gonzales y col, 2021](#)).

Esta corrección de la hemoglobina por la altura, al aumentar la prevalencia de anemia corregida, determina que las poblaciones en el mundo que habitan en las alturas desde la infancia están ingiriendo un exceso de hierro que al parecer debe ser regulado a través de los niveles de hepcidina circulantes. Así, en casos de que el organismo no requiera hierro, los niveles de hepcidina aumentan y ello no permite un ingreso adicional de hierro y no debería ocurrir una sobrecarga de hierro ([Nemeth y Ganz, 2021](#)). Esto, sin embargo, no parece estar ocurriendo de manera fisiológica pues Cook y col ([2003](#)) demostraron que el contenido corporal de hierro (CCH) en varones y en particular en mujeres aumenta con la edad mayormente sobre los 50 años lo que podría asociarse con una sobrecarga de hierro. Igualmente se ha observado a nivel experimental en roedores ([Chen y col, 2021](#)).

El Contenido Corporal de Hierro (CCH) es un marcador de la reserva tisular de hierro y utiliza para su cálculo los valores de ferritina sérica y del receptor soluble de transferrina ([Cook y col, 2003](#)). Este marcador no utiliza el hierro en la hemoglobina que representa más bien parte del hierro funcional, y no de reserva.

A los valores aumentados de hierro en la dieta se le denomina exceso de hierro y a los valores elevados del CCH o de ferritina sérica se le denomina sobrecarga de hierro. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que el riesgo de sobrecarga de hierro ocurre en individuos sanos cuando los valores de ferritina sérica son >200 ng/ml en varones y >150 ng/ml en mujeres de cualquier edad por encima de los 5 años ([OMS, 2020](#)).

La inflamación es un factor importante que mantiene el hierro en los tejidos de reserva al evitar su salida por la elevación de los niveles séricos de hepcidina. Esto igualmente evita la absorción de hierro y puede producir anemia. Durante la inflamación de alta (infecciosa) o de baja intensidad (enfermedades crónicas) hay una elevación de la interleucina 6 (IL-6), una citoquina inflamatoria. La inflamación aumenta la expresión de hepcidina a través del transductor de señales de interleucina-6 (IL-6)-Janus quinasa 2 (JAK2) y activador de la vía de transcripción 3 (STAT3) en los hepatocitos ([Kowdley y col., 2021](#))

La obesidad, que se asocia a un proceso inflamatorio de baja intensidad, un consumo más alto del alcohol y del hierro heme son factores de riesgo principales para sobrecarga de hierro en varones mientras que solamente la edad fue asociada a la sobrecarga del hierro en mujeres. El control de peso y la promoción de un estilo de vida saludable pueden ayudar a prevenir la sobrecarga de hierro, especialmente en personas obesas. Es necesaria mayor investigación para aclarar los determinantes del exceso de hierro en la población adulta sana, que ayudaría a reducir las comorbilidades asociadas ([Iglesias-Vásquez y col, 2021](#)).

En situaciones de exceso de hierro en la gestante, hay un efecto perjudicial a largo plazo en el niño afectando el crecimiento infantil, la cognición, y aumentando la diabetes infantil tipo 1 ([Quezada-Pinedo y col, 2021](#)). Niveles elevados de hemoglobina y/o hierro durante la gestación se asocia también a un aumento en la tasa de bajo peso al nacer ([Dewey y Oaks, 2017](#)).

Esto implica que valores bajos y altos de hemoglobina y/o hierro son perjudiciales para la salud, lo cual se debe tener en cuenta para futuros estudios de investigación.

Del mismo modo, teniendo en cuenta que la sobrecarga de hierro (con o sin anemia, con o sin eritrocitosis) es perjudicial para la salud, y teniendo en cuenta que el hierro no se excreta, es evidente que con la edad se va acumulando y la prevalencia de sobrecarga de hierro pueda aumentar con el envejecimiento. El presente estudio valorará estos cambios con la edad en adultos que residen a diferentes altitudes.

Lo anterior permitiría sugerir que la sobrecarga de hierro en sujetos aparentemente normales podría reducirse si la ingesta de hierro en la dieta se reduce de 12 a 9 mg/día; sin embargo, ello no ha logrado ser posible; así, cuando se ha reducido la ingesta de hierro en las mujeres en edad adulta no ha sido posible disminuir el CCH ([Milman y col, 2003](#)).

Igualmente, en una población en que se ha logrado ausencia de fortalecimiento del hierro en los alimentos, las reservas del hierro en el organismo (CCH) en las mujeres premenopáusicas no se redujeron; en tanto, la reserva del hierro (CCH) y la prevalencia de sobrecarga del hierro en mujeres posmenopáusicas más bien aumentaron ([Milman y col, 2003](#)).

Esto sugiere que, en la mujer adulta pre-menopáusica, el CCH se autorregula a través del sistema hepcidina-ferroportina y dado que regularmente se necesita reponer las pérdidas que son aproximadamente 1 mg/día, el consumir hierro en una cantidad de 9 mg/día estaría por encima de su valor requerido y por lo tanto al aumentar hepcidina no permitiría el ingreso de más hierro al organismo. Esto parece no estar ocurriendo en las mujeres después de la menopausia.

En el caso de los varones daneses, a pesar de la reducción del hierro en la dieta de 17 a 12 mg/d desde el año 1984 y hasta el año 1994, el CCH y la prevalencia

de la sobrecarga del hierro aumentaron significativamente ([Milman y col, 2002](#)). Lo que indica que reducir el hierro en la dieta en la edad adulta no va a resolver el problema de sobrecarga de hierro o de aumento del CCH.

El hierro dietético alto indujo defectos cognoscitivos en ratones viejos, pero no en ratones jóvenes, sugiriendo que la gente de mayor edad debe evitar consumir concentraciones anormalmente altas de hierro ([Chen y col, 2021](#)). Esto sugeriría que con la edad se afecta la homeostasis del hierro. Es posible que ello tenga que ver con cambios en los niveles de hormonas sexuales. En la menopausia hay una reducción dramática del estradiol y la progesterona ([Geraci y col, 2021](#)) y una elevación de la relación testosterona/estradiol ([Gonzales y Villena, 2000](#)).

En varones también hay una disminución en la concentración de testosterona ([Decaroli y col, 2020](#)), pero también una reducción marcada del estradiol lo que incrementa también la relación testosterona/estradiol ([Gonzales y col, 2009](#)). Este aumento de la relación T/E2 en la población adulta tiene un efecto mayor en las poblaciones de altura donde se asocia a un incremento en las tasas de Eritrocitosis Excesiva (EE).

La EE, se diagnostica cuando los niveles de Hb son mayores a 21g/dL en varones o mayores de 19 g/dL en mujeres, en zonas de altura por encima de los 3000 m.s.n.m. La EE es un signo cardinal del mal de montaña crónico (MMC) o mala adaptación a la altura ([León – Velarde y col, 2005](#)).

Un aumento de la testosterona o de la relación testosterona/estradiol se asocia a una disminución en los niveles de hepcidina sérica ([Dandona y col, 2021](#)) y ello

sería un estímulo suficiente para aumentar la absorción de hierro a nivel duodenal y con ello se produciría un aumento del hierro corporal.

En un estudio longitudinal desde la premenopausia hasta la postmenopausia, las mujeres aumentan sus reservas de hierro. Las mujeres que tenían los cambios más grandes en hierro durante menopausia (medidas más bajas de hierro premenopáusico y mayores aumentos en las reservas de hierro en la menopausia) tenían mayor resistencia a la insulina (Kim y col, 2012). Esto sugeriría que estos cambios “fisiológicos” con la edad en el contenido de hierro no resultarían beneficiosos, y más bien podría explicar muchos de los cambios cardio-metabólicos que se observan con el aumento de la edad en mujeres.

El presente estudio ha sido diseñado para evaluar el contenido corporal de hierro (CCH) en pobladores peruanos entre 17 - 90 años y demostrar si los cambios se asocian con cambios en los niveles de hepcidina sérica y hemoglobina. Igualmente, como objetivos específicos se evaluarán hormonas sexuales, como testosterona y estradiol, también una hormona eritropoyética como la eritropoyetina (EPO) y un marcador inflamatorio como la interleucina 6 ambos reguladores de los niveles de hepcidina sérica. Con la finalidad de asociar la sobrecarga de hierro con el estado de salud, se evaluará la percepción de salud basado en un cuestionario de Calidad de Vida Relacionado a Salud (SF 20), que ha sido validado para el Perú para zonas de baja y de gran altitud (Gonzales y col., 2013a).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1. Planteamiento del problema

La anemia es uno de los problemas de global preocupación por su alta prevalencia en el mundo entero donde se estima que el 27% de la población la padece. Se considera, según OMS, que el hierro es la principal causa de la anemia y por ello los gobiernos de casi todos los países del mundo han desarrollado programas tanto para la suplementación de hierro como la fortificación de alimentos como maíz, trigo, arroz y sal con hierro. Existen también fortificaciones en productos lácteos.

En los últimos años numerosos estudios están enfocados a investigar el efecto deletéreo de la sobrecarga de hierro, no solo en aquellas poblaciones con hemoglobinopatías como las hemocromatosis hereditarias o en los casos de talasemias; sino también las observadas en la población general, donde valores de ferritina sérica mayores de 150 ng/ml y mayores de 200 ng/ml en mujeres y varones aparentemente sanos son signos de preocupación ([OMS, 2020](#)).

Más recientemente se ha sugerido en base a datos experimentales y epidemiológicos, que los niveles óptimos de ferritina para reducir la mortalidad cardiovascular oscilan entre 20 y 100 ng/ml con niveles de saturación de transferrina del 20 al 50%, para garantizar un estado adecuado del hierro ([DePalma y col, 2021](#)). Estos autores están sugiriendo que valores de ferritina mayores de 100 ng/ml ya deberían ser signos de preocupación.

Teniendo en cuenta que la ferritina sérica puede aumentar por un exceso de hierro en los tejidos y también en respuesta a un proceso inflamatorio al ser un reactante de fase aguda (DePalma y col, 2021), se dificultaría su interpretación en circunstancias donde anemia e inflamación co – existen.

Lo importante por ello sería estudiar una población donde se controle el marcador inflamatorio como la IL-6 que es la señal inflamatoria que aumenta los niveles séricos de hepcidina. Esto se puede realizar en el diseño, no incluyendo sujetos con valores elevados de IL-6 séricos o en el análisis estadístico en las pruebas multivariadas.

2.2. Justificación del estudio

El presente estudio se justifica en el hecho que Perú es considerado un país con alta prevalencia de anemia infantil y gestacional, y que la mayor prevalencia de anemia según las estadísticas oficiales se encuentra en las poblaciones de altura, particularmente en zonas por encima de 3,000 metros sobre el nivel del mar. Igualmente, la población de la selva del Perú se caracteriza por una mayor probabilidad de enfermedades parasitarias que van a conducir a inflamación. Dada la alta prevalencia de anemia, el gobierno ha dispuesto suplementar con hierro a toda gestante y niños de 6 a 59 meses sean o no anémicos. Igualmente, por Ley 28314 de 9 de julio de 2002 se ha autorizado la fortificación de trigo y por Ley 31348 del 18 de agosto de 2021 la fortificación de arroz con hierro. Así mismo, en el mercado existen bebidas como lácteos y otros productos fortificados con hierro.

No se conoce sin embargo cual es la reserva de hierro medida por el contenido corporal de hierro (CCH) que incluye en su cálculo los valores de ferritina sérica (reserva de hierro) y del receptor soluble de transferrina (marcador de eritropoyesis) en los varones y mujeres adultos que viven en zonas de costa, sierra y selva. El controlar por la presencia de un marcador inflamatorio como IL-6 nos permitirá conocer los cambios de la ferritina con el sexo, la edad, con la región geográfica y con el nivel de altitud. Igualmente nos permitirá conocer como varía con la edad, la sobrecarga de hierro definido por valores altos del contenido corporal de hierro (>2 DS) y si esta sobrecarga es menor o mayor en zonas de altura y en la selva.

Un aspecto importante y que justifica el estudio es como estos hallazgos correlacionan con marcadores de salud. En particular se evaluará la calidad de vida relacionado a salud (CVRS), que usa un cuestionario de auto percepción de la salud que distingue tres componentes salud general, salud física y salud mental.

Se han publicado en la literatura científica diversos trabajos que asocian la CVRS con la sobrecarga de hierro en particular en poblaciones con hemoglobinopatías hereditarias ([Fadel y col, 2020](#); [Wenzel y col, 2007](#); [Porter y col, 2012](#)). La presente tesis es la primera en relacionar el cuestionario de CVRS con la sobrecarga de hierro en población general.

Este cuestionario que contiene 20 preguntas y se denomina SF-20 (Short Form -20) ha sido validado para poblaciones de nivel del mar y de la

altura y ha sido aplicado en poblaciones de la costa, sierra y selva del Perú (Gonzales y col., 2013a).

Esto daría un valor importante a nuestro estudio pues podría demostrar según la hipótesis planteada que la sobrecarga de hierro o los valores más altos de contenido corporal de hierro (CCH) se asocian a más bajos puntajes del cuestionario de CVRS.

Se sabe que los niveles de ferritina sérica, CCH y la hemoglobina varían según sexo, y en las mujeres según la función menstrual. Por ello es importante conocer como intervienen la testosterona, el estradiol y la relación testosterona/estradiol en la población adulta sobre los parámetros de CCH, ferritina sérica, hepcidina y el puntaje del cuestionario de CVRS.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1.Preguntas de investigación

- ¿Cómo se asocia el contenido corporal de hierro con la edad en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes?
- ¿Cómo se asocia la sobrecarga de hierro con la hepcidina sérica y con los niveles de hemoglobina en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes?
- ¿Cómo se asocia el contenido corporal de hierro con el puntaje del cuestionario de calidad de vida relacionado a salud?

3.2. Hipótesis

- El Contenido corporal de hierro aumenta a medida que aumenta la edad en mujeres y no varía en función de la altitud de residencia.
- La sobrecarga de hierro se asocia a mayores niveles de hepcidina en ambos sexos; mientras que, en ambos sexos la sobrecarga de hierro no varía en función de la altitud de residencia y no modifica los niveles de hemoglobina .
- El mayor contenido corporal de hierro y la sobrecarga de hierro se asocian con menor puntaje del cuestionario de CVRS.

3.3.Objetivos

3.3.1. Objetivo general

- Determinar diferencias con la edad en el CCH en varones y mujeres de 18 a 90 años en pobladores de Lima (150 m), Huancayo (3280 m.s.n.m.), Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m), Cusco (3400 m.s.n.m), Puno (3800 m.s.n.m) e Iquitos (130 m.s.n.m)
- Determinar el efecto de la sobrecarga de hierro en los niveles de hepcidina sérica en varones y mujeres de 18 a 90 años en pobladores de Lima (150 m.s.n.m), Huancayo (3280 m.s.n.m), Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m), Cusco (3400 m.s.n.m), Puno (3800 m.s.n.m) e Iquitos (130 m.s.n.m).
- Determinar el efecto de la sobrecarga de hierro en los niveles de hemoglobina en varones y mujeres de 18 a 90 años en

pobladores de Lima (150 m.s.n.m), Huancayo (3280 m.s.n.m), Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m), Cusco (3400 m.s.n.m), Puno (3800 m.s.n.m) e Iquitos (130 m.s.n.m).

3.3.2. Objetivo específico

- Determinar la asociación entre cambios en el CCH y hepcidina sérica con la edad en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes
- Determinar la asociación entre cambios en el CCH y los niveles de hemoglobina con la edad en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes
- Determinar la asociación entre cambios en el CCH y el puntaje en el cuestionario de Calidad de Vida Relacionado a Salud (CVRS) con la edad en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes
- Determinar la asociación entre cambios en el CCH y los niveles de testosterona con la edad en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes
- Determinar la asociación entre cambios en el CCH y los niveles de estradiol con la edad en varones y mujeres adultos residentes a diferentes altitudes

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. Materiales

4.1.1. Tipo de estudio

El estudio será de tipo analítico – observacional de diseño transversal, basado en el análisis secundario de datos. Se usará la base de datos proporcionada por el Laboratorio de Endocrinología y Reproducción ubicado en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

4.1.2. Descripción de la base de datos

La base de datos empleada procede del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción, con un tipo de muestreo aleatorizado. La base cuenta con un total de 828 datos, teniendo 419 mujeres y 409 varones de las provincias de Cerro de Pasco, Puno, Huancayo, Cusco, Iquitos y Lima. La base cuenta además con datos de mediciones de ferritina, receptor soluble de transferrina (RsTf), hepcidina, eritropoyetina, testosterona, estradiol, interleucina 6 y hemoglobina; así como, sexo, edad, peso, talla, cuestionario de calidad de vida relacionado a salud (CVRS), previamente validado para población peruana.

4.1.3. Variables utilizadas

VARIABLES	
- Edad (años)	- Testosterona (ng/ml)
- Sexo (dicotómica)	- Estradiol (pg/ml)
- Hemoglobina (g/dL)	- Altura (categórica)
- Hemoglobina corregida (g/dL)	- Eritrocitosis excesiva (dicotómica)
- Eritropoyetina (mUI/ml)	- Provincia (categórica)
- Ferritina (ng/ml)	- Cuestionario de calidad de vida relacionado a salud (CVRS)
- Contenido de Hierro corporal (mg/Kg)	- Receptor soluble de Transferrina (mg/L)
- Sobrecarga de hierro (dicotómica)	- Anemia con Hb sin corregir (dicotómica)
- Hpcidina (ng/mL)	- Anemia con Hb corregida (dicotómica)
- Interleucina 6 (pg/mL)	- Altura (m.s.m.m)

4.1.4. Descripción de las variables utilizadas

Variable	Tipo de variable	Definición operacional de la variable	Escala de medición

Edad	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Edad del participante en años	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa 	Género del participante <ul style="list-style-type: none"> • Femenino (0) • Masculino (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nominal • Dicotómica
Hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Concentración de hemoglobina en sangre (g/dL) sin corrección por altura	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Hemoglobina corregida	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Concentración de hemoglobina en sangre (g/dL) con corrección por altura	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Eritropoyetina	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de eritropoyetina (mUI/ml) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Ferritina	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de ferritina (ng/ml) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Hepcidina	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de hepcidina (ng/ml) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón

Interleucina 6	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de interleucina 6 (pg/ml) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Testosterona	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de testosterona (ng/ml) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Estradiol	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de estradiol (pg/ml) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Eritrocitosis excesiva	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	<p>Hb varones >21 g/dL</p> <p>Hb Mujeres >19 g/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> • No (0) • Si (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nominal • Dicotómica
Provincia	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa 	<p>Se evaluarán seis provincias del Perú:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerro de Pasco (1) • Puno (2) • Lima (3) • Iquitos (4) • Huancayo (5) • Cusco (6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nominal • Categórica

Receptor Soluble de Transferrina	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Niveles de receptor soluble de Transferrina (mg/L) en sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Índice de masa corporal (IMC)	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	Peso corporal dividido por el cuadrado de la estatura en metros y se expresa en unidades de kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Anemia sin Hb corregida	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa 	<p>Clasificación del nivel de anemia usando los valores de hemoglobina sin corregir por altitud</p> <p><u>Anémico</u></p> <p>Mujeres: Hb < 11 g/dL</p> <p>Hombres: Hb < 13 g/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> • No (0) • Si (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nominal • Dicotómica
Anemia con Hb corregida	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa 	<p>Clasificación del nivel de anemia usando los valores de hemoglobina corregida por altitud</p> <p><u>Anémico</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nominal • Dicotómica

		<p>Mujeres: Hb < 11 g/dL</p> <p>Hombres: Hb < 13 g/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> • No (0) • Si (1) 	
Altitud	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	<p>Es el conglomerado en metros de la altura (m.s.n.m) de cada región</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Altitud C.	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa 	<p>El conglomerado en metros de la altura (m.s.n.m) se agrupo en 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baja Altitud (1): corresponde a Lima e Iquitos • Altitud Media (2): corresponde a Huancayo y Cusco • Gran altitud (3): corresponde a Puno y Cerro de Pasco 	<ul style="list-style-type: none"> • Categórica • Nominal

Cuestionario de calidad de vida relacionado a salud (CVRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cuantitativa 	Cuestionario de calidad de vida relacionado a salud (CVRS) resuelto por cada participante con una escala de puntuación de 0 a 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Contenido de Hierro corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cuantitativa 	El CCH es dependiente del receptor soluble de Transferrina como de la Ferritina	<ul style="list-style-type: none"> • Continua • De razón
Sobrecarga de hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa 	Mujeres >15 mg/kg Varones >17 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> • No (0) • Si (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nominal • Dicotómica

4.2.Métodos

4.2.1. Criterios de inclusión

Se ha tomado como criterio de inclusión para el estudio a hombre y mujeres con edad de 17– 90 años, que tengan el valor de ferritina y receptor soluble de transferrina.

4.2.2. Criterios de exclusión

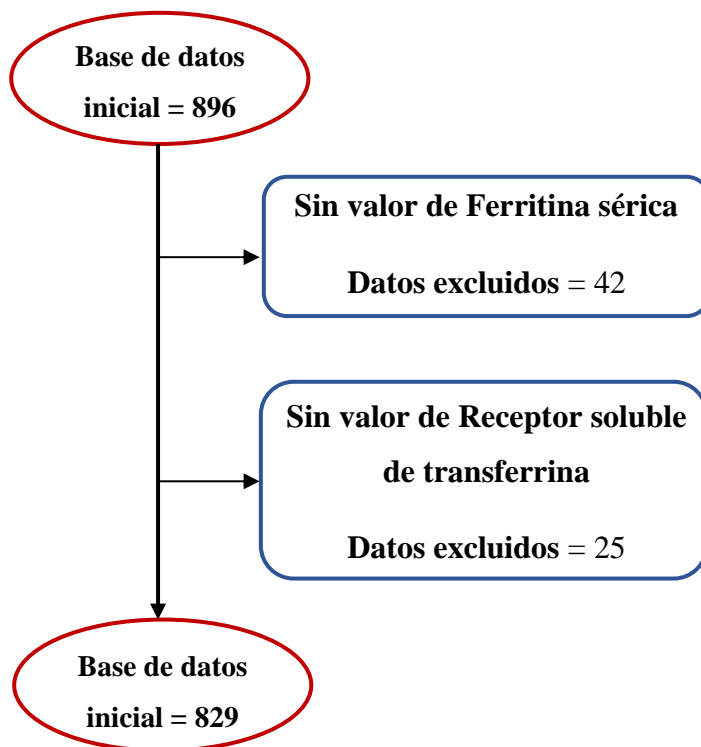
Se usará como criterio de exclusión para el estudio a hombres o mujeres con edad menor a 17 años o mayor a 90 años, y a aquellos

que no cuenten con los valores de ferritina y receptor soluble de transferrina.

4.2.3. Aspectos éticos

El proyecto fue presentado al Comité Institucional de Ética – Humanos (CIEI). Luego de levantadas las recomendaciones y/u observaciones se procedió con la ejecución. Cabe mencionar que la información que se analizó no contiene información alguna que permita identificar al individuo o participante del estudio, asegurando la confidencialidad de los datos. Se usaron códigos que brindan el total anonimato de los participantes. Se respetaron las pautas de la Declaración de Helsinki. Tanto la maestranda como el asesor han aprobado un curso de conducta responsable en investigación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

4.2.4. Diagrama para selección de la muestra de estudio



4.2.5. Análisis estadístico

La base ha sido proporcionada por el Laboratorio de Endocrinología y Reproducción, siendo la unión de los datos recopilados en tres diferentes proyectos. La base unida no ha sido usada antes en ningún proyecto como base consolidada. La base cuenta con la información de participantes de 6 provincias de estudio; la misma se encuentra totalmente anonimizada y que solo tiene códigos. Los 3 proyectos de los que proviene la base fueron aprobados por el comité de ética.

El análisis de la base de datos se realizó en 2 partes, con análisis estadísticos específicos para cada uno. Se aplicó un análisis de asociación y de estadística descriptiva, mediante el empleo de

modelos bivariados y multivariados, en la versión Stata 16.0 provista por la UPCH en el portal “Intranet”. El plan de análisis estadístico se realizó de acuerdo con los objetivos específicos de la presente investigación, según los siguientes procedimientos estadísticos:

Se comenzó con la limpieza de la base seleccionando a las personas mayores a 17 años que cuenten con los valores de ferritina (ng/L) y receptor soluble de transferrina mg/L. Posteriormente, se evaluaron los supuestos estadísticos como la evaluación de supuestos de independencia, normalidad y homocedasticidad.

La independencia estadística se evaluó mediante la prueba de Chi – Cuadrado, considerando que hay independencia de datos cuando $P > 0.05$. La independencia de los residuos se evaluó con la prueba de Durbin Watson. La homocedasticidad se evaluó mediante la prueba de White, considerando que hay homocedasticidad cuando $P > 0.05$. Por último, se evaluó normalidad de los residuos mediante la prueba de Shapiro Wilk. Se considera que hay una distribución normal cuando $P > 0.05$.

Finalmente, con estos datos se realizaron análisis bivariados y multivariados para determinar si existe asociación entre las variables de contenido corporal de hierro (CCH) y otras variables independientes cuantitativas, en este caso se aplicó regresión lineal múltiple (Ej. Contenido corporal de hierro, Puntaje de calidad de vida relacionado a salud), o la regresión logística cuando la variable

dependiente es dicotómica (sobrecarga de hierro: si o no) y otras variables independientes cuantitativas. Asimismo, se evaluó si los análisis presentaban colinealidad entre las variables. Para ello, se aplicó la prueba de Factor de Inflación de la Varianza (FIV), con un valor menor a 10 se considerará que no existe colinealidad entre las variables.

5. RESULTADOS

La **Tabla 1** describe las variables sociodemográficas y fisiológicas según sexo. Los datos son presentados en forma de medias y error estándar, así como en forma de porcentaje. La distribución de sujetos según lugar y sexo no fueron significativamente diferentes ($p>0.05$), por lo que los grupos son comparables.

La edad, IL-6, RsTf, PAS, PAD, y SO₂ no fueron diferentes entre sexos (Tabla 1). Los niveles séricos de hepcidina, ferritina, y contenido corporal de hierro fueron significativamente más altos en varones que en mujeres ($p<0.01$). El Index RsTf/ferritina fue significativamente mayor en mujeres que en varones ($p<0.05$) La concentración de Hb corregida y no corregida fue mayor en varones que en mujeres ($p<0.01$). La Hb corregida es menor que la no corregida tanto en varones como en mujeres

Tabla 1. Características sociodemográficas y fisiológicas de la población estudiada según sexo

Característica	Varones (N= 409)	Mujeres (N= 418)
Edad (años)	41.87 ± 0.82	40.77 ± 0.74
Cerro de Pasco	55%	45%
Puno	50%	50%
Lima	49%	51%
Iquitos	47%	53%
Huancayo	63%	37%
Cusco	45%	55%
Hepcidina (ng/ml)	15.44 ± 0.67	11.34 ± 0.57*
IL-6 (pg/ml)	21.03 ± 1.83	26.45 ± 2.99
Estradiol (pg/ml)	35.01 ± 1.88	73.96 ± 3.61*

Testosterona (ng/ml)	6.64 ± 0.22	1.12 ± 0.07*
Ferritina (ng/ml)	74.42 ± 4.63	41.33 ± 3.31*
Receptor Soluble de Transferrina (ug/ml)	1.73 ± 0.10	1.74 ± 0.70
Contenido Corporal de Hierro (mg/Kg)	11.25 ± 0.23	8.55 ± 0.21*
Sobrecarga de hierro (%)	13.7%	11.9%
Anemia no corregida (%)	1.98%	5.9%*
Anemia corregida (%)	11.05%	22.7%*
Eritrocitosis excesiva (%)	8.2%	6.4%
Eritropoyetina (mU/ml)	41.42 ± 4.51	23.55 ± 2.35*
PAS (mm Hg)	111.78 ± 0.84	110.56 ± 0.61
PAD (mm Hg)	71.56 ± 0.61	71.64 ± 0.44
SO2 (%)	90.87 ± 0.27	91.28 ± 0.25
Hemoglobina sin corregir (g/dl)	17.49 ± 0.13	15.38 ± 0.79*
Hemoglobina corregida (g/dl)	14.94 ± 0.9	12.92 ± 0.09*
Puntajes del cuestionario de Calidad de Vida asociado a salud	1507.78 ± 13.86	1416.35 ± 14.55*
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	25.97 ± 0.23	26.88 ± 0.25**
INDEX RsTf-Ferritina	1.16 ± 0.08	1.43 ± 0.08**

Los datos cuantitativos son medias ± error standard de la media (ee). Los datos de anemia, y de lugar de residencia están en porcentajes. *p<0.01; **p<0.05 respecto a varones. IL-6= Interleucina 6; PAS= Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; SO2= saturación de oxígeno del pulso. INDEX RsTF-Ferritina= índice [Receptor soluble de transferrina]/Logaritmo de ferritina. Los valores en porcentajes son analizados por chi cuadrado.

Los niveles de la Eritropoyetina y de la testosterona fueron más altos y el de estradiol sérico más bajos en varones que en mujeres (p<0.01). El puntaje de CVRS

fue mayor en varones que en mujeres ($p < 0.01$). El IMC fue mayor en mujeres ($p < 0.05$).

La tasa de anemia corregida y no corregida fueron mayores en mujeres que en varones adultos ($p < 0.01$). La corrección de la Hb por la altura aumenta en 5.58 veces la anemia en varones y 3.84 veces en mujeres ($p < 0.01$) (Tabla 2). La sobrecarga de hierro fue similar en varones (13.7%) que en mujeres (11.9%) ($p > 0.05$), al igual que la eritrocitosis excesiva (8.2% en varones y 6.4% en mujeres; $p > 0.05$) (Tabla 1).

En la **Tabla 2** se muestra que a medida que aumenta la altitud de residencia, los valores de CCH no se modifican ($p > 0.05$). A mayor edad (>50 años) y el sexo masculino se asocian mayores valores de CCH (Tabla 2).

Tabla 2. Regresión lineal multivariada entre CCH y altitud de residencia, edad y sexo en población adulta

CCH	Coefficiente	EE	P> Z	IC 95%	
Baja altitud	REF				
Altitud media	- 0.561	0.420	0.183	- 1.387	0.264
Gran altitud	0.381	0.323	0.239	- 0.254	1.017
18 a 35 años	REF				
36-50 años	0.573	0.349	0.101	- 0.112	1.258
>50 años	1.109	0.354	0.002	0.413	1.805
Sexo	2.592	0.289	0.001	2.024	3.160

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **Baja altitud:** Iquitos (130 m.s.n.m) y Lima (150 m.s.n.m). **Altitud media:** Huancayo (3280 m.s.n.m) y Cusco (3400 m.s.n.m). **Gran altitud:** Puno (3800 m.s.n.m) y Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m). **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

En la **Tabla 3** se realizó una prueba regresión múltiple para determinar la asociación entre el Contenido corporal de hierro con la hepcidina sérica por sexo en diferentes altitudes. En adultos de ambos sexos, luego de controlar por altitud de residencia, edad y sexo, a medida que aumenta la hepcidina sérica el contenido corporal de hierro aumenta aproximadamente en 0.15 mg/kg ($p < 0.05$). Así mismo, los que residen a gran altitud tienen aproximadamente 1.10 mg/kg más de contenido corporal de hierro que aquellos que viven a baja altitud ($p < 0.05$).

También se observa que los varones tienen aproximadamente 2.04 mg/kg más de CCH que las mujeres ($p < 0.05$). Por otro lado, la altitud media con respecto a baja altitud y la mayor edad con respecto al grupo de 18 a 35 años no tuvieron significancia en el CCH ($p > 0.05$) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Regresión lineal multivariada entre CCH (mg/Kg) y hepcidina sérica (ng/ml) en sujetos adultos de 18 a 35 años 36-50 años y >50 años residentes a diferentes altitudes.

CCH	Coefficiente	EE	P> Z	IC 95%	
Hepcidina	0.158	0.011	0.001	0.136	0.181
Baja altitud	REF				
Altitud media	0.339	0.403	0.401	- 0.452	1.130
Gran altitud	1.193	0.397	0.003	0.413	1.974
18 a 35 años	REF				
36-50 años	0.098	0.336	0.770	- 0.561	0.758
>50 años	0.250	0.345	0.468	- 0.427	0.928
Sexo	2.041	0.281	0.001	1.489	2.593

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **Baja altitud:** Iquitos (130 m.s.n.m) y Lima (150 m.s.n.m). **Altitud media:** Huancayo (3280 m.s.n.m) y Cusco (3400 m.s.n.m). **Gran altitud:** Puno (3800 m.s.n.m) y Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m). **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

CCH Y HEMOGLOBINA

En la **Tabla 4** se realizó una prueba de regresión múltiple para determinar la asociación entre el CCH con la hemoglobina por sexo y edad en diferentes altitudes. Se observa que los varones tienen aproximadamente 2.85 mg/kg más de CCH que las mujeres ($p < 0.05$). Con respecto a la edad, los mayores de 50 años tienen mayor CCH, con aproximadamente 1mg/kg más que los menores de 50 años ($p < 0.05$) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Regresión lineal multivariada entre CCH (mg/Kg) y hemoglobina (g/dl) en sujetos adultos según grupos de edad (18 a 35 años 36-50 años y >50 años), altitud de residencia (baja, media y gran altitud) y sexo.

CCH	Coficiente	EE	P> Z	IC 95%	
Hemoglobina	0.082	0.098	0.399	- 0.109	0.275
Baja altitud	REF				
Altitud media	- 0.237	0.621	0.703	- 1.457	0.982
Gran altitud	1.038	0.552	0.060	- 0.045	2.123
18 a 35 años	REF				
36-50 años	0.513	0.398	0.198	- 0.269	1.296
>50 años	1.008	0.421	0.017	0.179	1.836
Sexo	2.855	0.388	0.001	2.091	3.618

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **Baja altitud:** Iquitos (130 m.s.n.m) y Lima (150 m.s.n.m). **Altitud media:** Huancayo (3280 m.s.n.m) y Cusco (3400 m.s.n.m). **Gran altitud:** Puno (3800 m.s.n.m) y Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m). **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

El modelo anterior (**Tabla 4**) mejora al agregar una interacción edad*sexo. Bajo este modelo se observa que tanto la gran altitud como la edad, el sexo y la interacción edad*sexo tienen una asociación significativa con el CCH (**Tabla 5**).

Tabla 5. Regresión lineal multivariada entre CCH (mg/Kg) y hemoglobina (g/dl) en sujetos adultos según edad, altitud de residencia (baja, media y gran altitud), sexo y una interacción Edad * Sexo.

CCH	Coefficiente	EE	P> Z	IC 95%	
Hemoglobina	0.132	0.092	0.154	- 0.049	0.313
Baja altitud	REF				
Altitud media	0.012	0.577	0.983	- 1.120	1.145
Gran altitud	0.803	0.375	0.033	0.065	1.541
Interacción	0.086	0.020	0.001	- 0.126	-0.046
Edad	0.074	0.015	0.001	0.044	0.103
Sexo	6.165	0.900	0.001	4.397	7.933

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **Baja altitud:** Iquitos (130 m.s.n.m) y Lima (150 m.s.n.m). **Altitud media:** Huancayo (3280 m.s.n.m) y Cusco (3400 m.s.n.m). **Gran altitud:** Puno (3800 m.s.n.m) y Cerro de Pasco (4340 m.s.n.m). **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

Los mayores niveles de hepcidina, testosterona y la mayor edad estuvieron significativamente asociados a mayores valores de CCH en tanto que en este

modelo, la Hb, la EPO, el estradiol, la IL-6 y el sexo no estuvieron asociados ($p>0.05$) (Tabla 6).

Tabla 6. Regresión lineal multivariada entre CCH y los valores de hemoglobina, hepcidina, eritropoyetina, testosterona, estradiol, IL-6, edad y sexo en población adulta residentes a diferentes niveles de altitud.

CCH	Coefficiente	EE	P> Z	IC 95%	
Hemoglobina	0.030	0.078	0.701	-0.124	0.184
Hepcidina	0.148	0.015	0.001	0.116	0.179
Eritropoyetina	- 0.006	0.005	0.222	- 0.018	0.004
Testosterona	0.181	0.053	0.001	0.076	0.286
Estradiol	- 0.001	0.002	0.585	- 0.006	0.003
IL – 6	- 0.001	0.003	0.778	- 0.007	0.005
Edad	0.033	0.011	0.003	0.011	0.055
Sexo	0.614	0.446	0.169	- 0.263	1.492

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. EE = error standard.

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

Tabla 7: Regresión lineal multivariada entre CCH y los valores de hepcidina, eritropoyetina, testosterona, estradiol, IL-6, edad sexo y altura.

CCH	Coefficiente	EE	P> Z	IC 95%	
Altura	- 0.00004	0.00009	0.667	- 0.0002	0.00001
Inter Sexo * Edad	- 0.024	0.017	0.162	- 0.059	0.009
Sexo	1.742	0.847	0.040	0.077	3.406

Edad	0.042	0.013	0.001	0.016	0.067
Hepcidina	0.147	0.013	0.001	0.120	0.174
Eritropoyetina	- 0.005	0.005	0.327	- 0.015	0.005
Testosterona	0.136	0.041	0.001	0.055	0.217
Estradiol	- 0.0007	0.003	0.762	- 0.005	0.004
IL – 6	- 0.0007	0.003	0.808	- 0.006	0.005

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard.

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

En la **Tabla 7** se observa que el CCH se asocia significativamente de manera directa con hepcidina. El sexo masculino, la mayor edad y la testosterona fueron también directamente asociados con CCH. Estradiol, EPO e LIL-6 no mostraron significancia en este modelo.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADO A SALUD (CVRS)

En adultos, por cada incremento de 1 mg/kg de CCH, disminuye en 5 puntos, el puntaje de Calidad de Vida Relacionado a Salud ($p < 0.05$). Con la edad, los mayores de 50 años tienen menor puntuación, con aproximadamente 121 puntos menos por año que los menores de 50 años ($p < 0.05$). Así mismo, las residentes de altitud media y los de gran altitud tienen menor puntuación de CVRS que las residentes de baja altitud ($p < 0.05$). Los residentes de altitud media tienen aproximadamente 88 puntos menos en CVRS; mientras que los de gran altitud tienen aproximadamente 206 puntos menos. Sin embargo, los varones tienen 101 puntos más de CVRS que las mujeres ($p < 0.05$) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Asociación entre el puntaje en el cuestionario de Calidad de Vida Relacionado a Salud (CVRS) y CCH en sujetos adultos de 18 a 35 años 36-50 años y >50 años residentes a diferentes altitudes

CVRS	Coefficiente	EE	P> Z	IC 95%	
CCH	- 5.779	2.234	0.010	- 10.166	- 1.392
Baja altitud	REF				
Altitud media	- 88.222	27.433	0.001	- 142.079	- 34.365
Gran altitud	- 206.410	27.405	0.001	- 260.212	- 152.607
18 a 35 años	REF				
36-50 años	- 14.859	23.038	0.519	- 60.087	30.368
>50 años	- 121.914	23.821	0.001	- 168.680	- 75.149
Sexo	101.893	20.144	0.001	62.345	141.440

CCH: Contenido Corporal de Hierro. **CVRS:** Calidad de Vida Relacionado a Salud. **Baja**

altitud: Iquitos (130 m.s.n.m) y Lima (150 m.s.n.m). **Altitud media:** Huancayo (3280

m.s.n.m) y Cusco (3400 m.s.n.m). **Gran altitud:** Puno (3800 m.s.n.m) y Cerro de Pasco (4340

m.s.n.m). **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de

confianza al 95%

ERITROCITOSIS EXCESIVA (EE)

No se observan casos de EE en lugares de baja altitud (Datos no mostrados). En Huancayo y Cusco no se observan casos de EE en mujeres y en Puno solo se observó un caso de EE en mujeres.

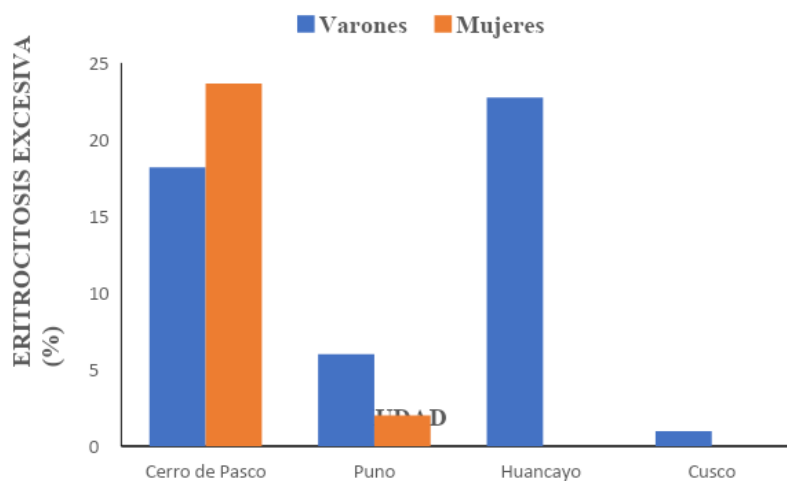


Figura 1. Prevalencia de eritrocitosis excesiva en varones y mujeres adultas residentes a diferentes altitudes. Huancayo (3280 m), Cusco (3400 m), Puno (3800 m) y Cerro de Pasco (430 m). Chi cuadrado: $p=0.09$.

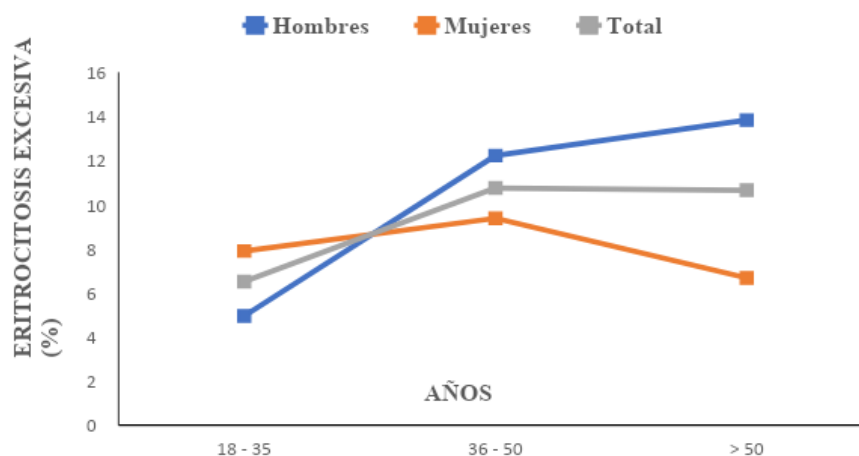


Figura 2. Prevalencia de eritrocitosis excesiva en pobladores de altura. $p>0.05$ en cada grupo (varones, mujeres o total).

La prevalencia de EE en mujeres de C. Pasco fue similar al de varones ($p=0.09$) (**Figura 1**). En resumen, la EE es de mayor presentación en los Andes Centrales (Huancayo y Cerro de Pasco) que en los Andes Sur (Cusco y Puno). Las mujeres tienen mayor presencia de EE solo en Cerro de Pasco (4340 m).

Cuando se analiza la EE por edad, se observa diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$) en la prevalencia de EE a medida que aumenta la edad, siendo los varones el grupo con mayor prevalencia (**Figura 2**). No se observan cambios de la EE con la edad en mujeres.

En el análisis de regresión logística se observa que la probabilidad de tener EE es tangencialmente mayor en varones y significativamente mayor en la interacción edad*sexo ($p=0.01$), en tanto que el CCH no se asocia significativamente con EE (**Tabla 9**). Igualmente, cuando se incorpora en el modelo las hormonas que intervienen en la eritropoyesis y un marcador inflamatorio (IL-6), solo se observa asociación con la concentración de EPO (**Tabla 10**). Igualmente, los varones tienen una mayor probabilidad para EE ($p=0.03$).

Tabla 9. Regresión logística multivariada entre eritrocitosis excesiva con contenido corporal de hierro (CCH), sexo y edad.

EE	Coefficiente beta	EE	P> Z	IC 95%	
CCH	0.97	0.037	0.48	0.90	1.05
Sexo	0.17	0.16	0.05	0.03	1.04
Edad	0.99	0.02	0.56	0.96	1.02
Inter	1.05	0.02	0.01	1.01	1.09

Inter= Sexo*Edad. **CCH**: Contenido Corporal de Hierro. **EE**: Eritrocitosis excesiva. **Sexo**: 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

Tabla 10. Regresión logística multivariada entre EE con contenido corporal de hierro (CCH), sexo, edad, interacción sexo*edad, hepcidina, Eritropoyetina, testosterona, estradiol e IL-6

EE	Coeficiente beta	EE	P> Z	IC 95%	
CCH	0.99	0.08	0.89	0.84	1.16
Sexo	0.03	0.04	0.03	0.001	0.818
Edad	0.97	0.02	0.25	0.92	1.02
Inter Sexo*Edad	1.06	0.04	0.09	0.99	1.14
Hepcidina	0.99	0.03	0.73	0.93	1.05
Eritropoyetina	1.01	0.004	0.01	1.002	1.02
Testosterona	1.10	0.09	0.22	0.94	1.29
Estradiol	0.99	0.01	0.22	0.98	1.01
IL – 6	0.99	0.01	0.44	0.96	1.02

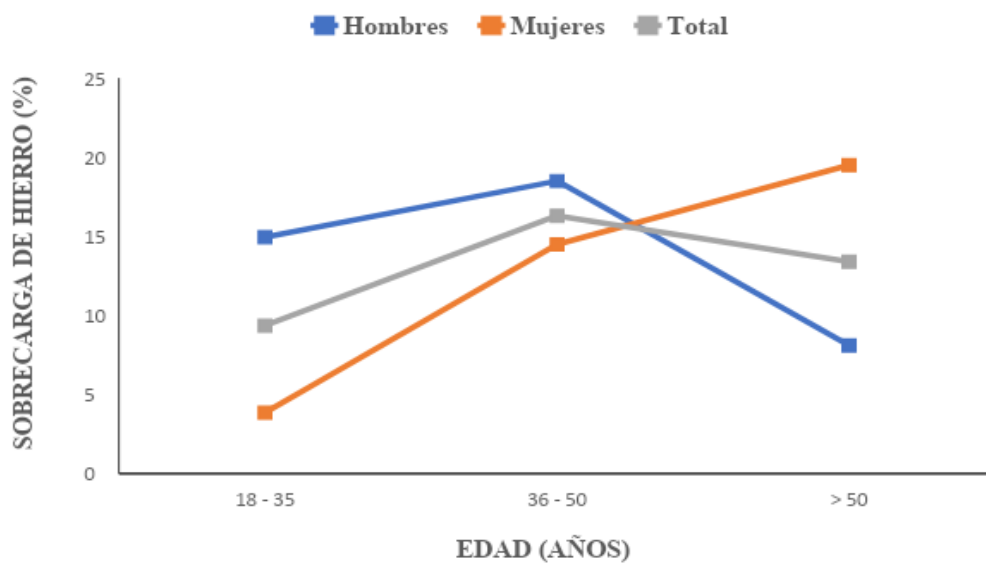
CCH: Contenido Corporal de Hierro. **EE**: Eritrocitosis excesiva. **Sexo**: 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

SOBRECARGA DE HIERRO

La prevalencia de sobrecarga de hierro aumenta con la edad en las mujeres de 18 a >50 años (p<0.001). En varones, la sobrecarga de hierro aumenta hasta los 50 años y luego se observa una disminución de tal manera que en >50 años, las mujeres tienen mayor sobrecarga de hierro que los varones. Hay diferencia

significativa entre hombres y mujeres de 18 - 35 años ($p= 0.001$), 36 - 50 años no hay diferencia significativa ($p=0.299$) y en mayores de 50 años ($p=0.006$) (**Figura 3**).

En la **Figura 4** se observa que la mayor prevalencia de varones con sobrecarga de hierro se encuentra en Huancayo (3280 m) seguido de Cerro de Pasco. Los valores más bajos de sobrecarga de hierro se encuentran a baja altitud (Lima e Iquitos) y en los Andes sur (Cusco y Puno) ($p=0.001$). En el caso de las mujeres no se observan diferencias en las prevalencias de sobrecarga de hierro entre diferentes altitudes ($p=0.30$). Comparativamente los varones de Huancayo tienen significativamente mayor prevalencia de sobrecarga de hierro que las



mujeres ($p=0.013$).

Figura 3. Prevalencia de sobrecarga de hierro en varones, mujeres y población total de baja y gran altitud en función de la edad. Varones por edad: $p= 0.047$. Mujeres por edad: $p= 0.001$. Total, por edad: $p=0.044$. Hay diferencia

significativa entre hombres y mujeres de 18 - 35 años ($p= 0.001$), 36 - 50 años no hay diferencia significativa ($p=0.299$) y en mayores de 50 años ($p=0.006$).

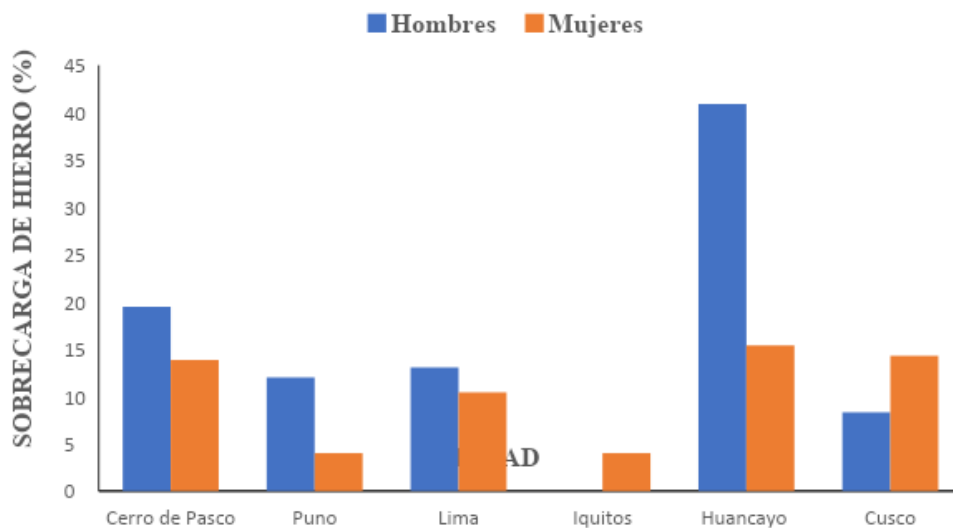


Figura 4. Prevalencia de Sobrecarga de hierro en hombres y mujeres adultas residentes a diferentes altitudes. Iquitos (120 m), Lima (150 m), Huancayo (3280 m), Cusco (3400 m), Puno (3800 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Chi cuadrado: $p=0.013$. Chi cuadrado varones: $p=0.001$. Chi cuadrado mujeres: $p=0.3$

En la **Tabla 11** se observa que tanto como la edad y el sexo y la interacción edad*sexo se asocian significativamente con la sobrecarga de hierro. A mayor edad y el sexo masculino se asocia a sobrecarga de hierro luego de controlar por una interacción sexo*edad. Mientras que, los valores altos de hepcidina se asocian a sobrecarga de hierro (**Tabla 12**).

Tabla 11. Regresión logística multivariada entre sobrecarga de hierro con la altitud de residencia, sexo y edad

Sobrecarga de hierro	Coefficiente beta	EE	P> Z	IC 95%	
Altura	1.000	0.00008	0.092	0.999	1.003
Inter Sexo*Edad	0.955	0.013	0.002	0.929	0.983
Sexo	9.589	6.422	0.001	2.580	35.638
Edad	1.034	0.011	0.002	1.012	1.056

Sobrecarga de hierro: 1 = Si, 0 = No. Sexo: 1 = Hombres, 0 = Mujeres. EE = error standard.

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

Tabla 12. Regresión logística multivariada entre sobrecarga de hierro con la altitud de residencia, sexo y edad, hepcidina, testosterona, estradiol, eritropoyetina e IL-6.

Sobrecarga de hierro	OR	EE	P> Z	IC 95%	
Altura	1.0002	0.0002	0.318	0.999	1.001
Sexo	1.158	0.888	0.848	0.257	5.206
Edad	1.013	0.018	0.473	0.977	1.051
Hepcidina	1.061	0.017	0.001	1.027	1.096
Eritropoyetina	1.009	0.005	0.075	0.999	1.020
Testosterona	0.984	0.085	0.855	0.829	1.167
Estradiol	0.993	0.008	0.460	0.977	1.010
IL - 6	1.005	0.004	0.144	0.997	1.013

Sobrecarga de hierro: 1 = Si, 0 = No. **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard.

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

En la **Tabla 13** luego de controlar por altura, sexo, edad, interacción sexo*edad, testosterona y estradiol se observa que la sobrecarga de hierro no se asocia con la concentración de la hemoglobina. De manera independiente, la altura y el sexo masculino, y bajos niveles de estradiol se asocian con mayor concentración de hemoglobina.

En la **Tabla 14**, luego de controlar por altura, sexo, edad y la interacción sexo*edad se observa que la sobrecarga de hierro se asocia con menores puntajes de calidad de vida relacionado a salud (CVRS).

Tabla 13. Regresión lineal multivariada entre hemoglobina con la altitud de residencia, sexo, edad, interacción edad*sexo, testosterona, y estradiol.

Hemoglobina	Coefficiente beta	EE	P> Z	IC 95%	
Sobrecarga de hierro	0.304	0.239	0.204	- 0.165	0.774
Altura	0.001	0.00004	0.001	0.0009	0.001
Inter Sexo*Edad	0.010	0.008	0.227	- 0.006	0.027
Sexo	1.429	0.404	0.001	0.635	2.223
Edad	0.005	0.006	0.375	- 0.006	0.018
Testosterona	0.017	0.023	0.467	- 0.029	0.064
Estradiol	- 0.002	0.001	0.043	- 0.004	- 0.00007

Sobrecarga de hierro: 1 = Si, 0 = No. **Sexo:** 1 = Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard.

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

Tabla 14. Regresión lineal multivariada entre puntaje de calidad de vida relacionado a salud (CVRS) con sobrecarga de hierro, la altitud de residencia, sexo, edad, interacción edad*sexo.

CVRS	Coefficiente beta	EE	P> Z	IC 95%	
Sobrecarga de hierro	- 91.396	30.393	0.003	- 151.061	- 31.731
Altura	- 0.032	0.006	0.001	- 0.045	- 0.019
Inter Sexo*Edad	1.663	1.263	0.188	- 0.816	4.143
Sexo	29.504	55.530	0.595	- 79.507	138.516
Edad	- 5.007	0.893	0.001	- 6.762	- 3.253

CVRS: Calidad de Vida Relacionado a Salud. **Sobrecarga de hierro:** 1 = Si, 0 = No. **Sexo:** 1

= Hombres, 0 = Mujeres. **EE** = error standard. **IC95%** = Intervalo de confianza al 95%

6. DISCUSIÓN

La presente tesis demuestra que el CCH aumenta con la edad y que ello ocurre luego de controlar por la altitud de residencia y por el sexo. Los varones tienen aproximadamente 2.85 mg/kg más de CCH que las mujeres; esto se aprecia solo hasta los 50 años. Igualmente, los mayores de 50 años tienen mayor CCH, en aproximadamente 1mg/kg que los menores de 50 años ($p < 0.05$). Sorprendentemente, las mujeres aumentan de manera significativa los valores de CCH luego de los 50 años superando a los valores de los varones.

Estos resultados confirman nuestra hipótesis de que el CCH aumenta a medida que aumenta la edad en mujeres y no varía en función de la altitud de residencia. Los

resultados nos muestran que a pesar de que los pobladores de altura tienen mayor valor de Hb asociado a la hipoxia de altura, esto no refleja una menor reserva de hierro. Esto confirma los resultados en gestantes de Lima (150 m) y en la ciudad de Cusco (3400 m) (**Figuroa-Mujica y col, 2022**). Lo anterior significa que la mayor eritropoyesis en la altura se realiza a expensas de una mayor absorción de hierro y no a una mayor utilización de sus reservas.

Como se ha demostrado en otros estudios, en nuestra muestra de estudio hay un mayor incremento con la edad en mujeres que en varones. Esto puede deberse, a que las mujeres están sometidas durante la vida a un mayor consumo de hierro tanto en la etapa de niñez como en el embarazo donde reciben suplementación de hierro tanto estén en estado anémico o no. También es posible que el estado menopáusico la capacidad de absorción de hierro aumenta.

Los resultados del presente estudio evidencian diferencias entre sexos para los marcadores de hierro y eritropoyesis. Así el CCH es mayor en varones que en mujeres hasta los 50 años y ello se asocia a mayores valores de hepcidina, ferritina y un menor index $R_{sTf}/Ferritina$. Esta diferencia, sin embargo, va desapareciendo con la edad sobre los 50 años en mujeres (**Cook y col., 1993**), y parece deberse a un efecto de la menopausia o cese de la función ovárica; así, en la postmenopausia, la tasa de sobrecarga de hierro es 16% en tanto que en la pre-menopausia es de 4% (**Valverde-Bruffau y col., 2022**).

El CCH es menor en mujeres y ello puede asociarse a un mayor riesgo de ID que en los varones. La literatura nos indica que la ID es común en las mujeres y se asocia con hepcidina más baja y eritroferrona elevada, pero no con diferencias en las citoquinas inflamatorias (**Goodrich y col., 2020**).

El mayor valor de hepcidina en varones que en mujeres adultas parece deberse a que durante la pubertad por acción de la testosterona hay una disminución de la hepcidina sérica para aumentar el CCH y la Hb. En ese momento, los niveles de hepcidina se mantienen más altas en mujeres. El aumento de CCH y de la Hb por la pubertad en varones a su vez va a aumentar los niveles de hepcidina sérica para evitar un mayor ingreso de hierro. Ello determina que en la edad adulta los niveles de hepcidina sean más altos en varones que en las mujeres (**Cangemi y col., 2013**).

El hierro tiene un papel clave en una serie de procesos metabólicos. La deficiencia de hierro (ID) es la deficiencia nutricional más común en el mundo, con alrededor de 1620 millones de personas afectadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Khan, 2018**). Sin embargo, no solo la ID produce complicaciones en la población, sino que el exceso de hierro en los tejidos también puede provocar alteraciones como cardiopatías y problemas neurológicos, como el Parkinson o el Alzheimer (**Bao, 2021**). Por ello es importante no solo detectar y tratar su deficiencia, sino también evitar que el organismo reciba más hierro de lo necesario.

De acuerdo con nuestros resultados, el CCH aumenta con la edad en mujeres, pero no en varones. Esto se mantiene luego de controlar por diferentes variables. Estos datos sugieren que un riesgo de CCH elevado y de sobrecarga de hierro es mayor en las mujeres adultas mayores. Esto determinaría un mayor riesgo de sobrecarga de hierro en los tejidos. Se ha demostrado que las alteraciones celulares y moleculares relacionadas con la edad en el metabolismo del hierro también pueden conducir a la alteración de la homeostasis y deposición de hierro (**Grubić Kezele y col., 2020**).

Igualmente, el aumento de la evidencia experimental y clínica sobre el metabolismo del hierro apoya la idea que tanto el metabolismo del hierro con el envejecimiento y los trastornos neurológicos, difieren entre mujeres y hombres (**Grubić Kezele y col., 2020**). Muchos mecanismos homeostáticos del hierro parecen verse afectados durante el envejecimiento fisiológico. Por lo tanto, la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de ID, reservas elevadas de hierro en el cuerpo y un aumento de los niveles de hierro en el cerebro (**Fairweather-Tait y col., 2014**).

Un aumento en la reserva de hierro puede ser evidenciado por aumento en los niveles de la ferritina sérica, midiendo hierro en hígado, marcadores genéticos y de imagen en diferentes tejidos como corazón, hígado o cerebro (Resonancia Magnética nuclear, MRI-T2; MRI-R2), los cuales se han visto incrementados en el hígado, tejido adiposo y cerebro en situación de un proceso inflamatorio como por ejemplo la obesidad o en casos de hemoglobinopatías hereditarias como talasemias (**Al-Momen y col., 2018; Beutler y col., 2003; Moreno-Navarrete y col., 2016**).

El CCH se mantiene en valores bajos pero iguales entre niños y niñas hasta la pubertad donde se van haciendo mayores en varones que en mujeres. En varones se mantienen los valores de CCH hasta la quinta década en tanto en mujeres se ve una elevación del CCH desde los 45 años, de tal manera que sobre la quinta y sexta década se van reduciendo las diferencias con los varones (**Cook y col., 2003**). Nuestro estudio se ha diseñado para evaluar los valores del CCH en población adulta, donde se evidencia mayores niveles de CCH en varones y mujeres; igualmente a ello se observan valores mayores de hepcidina y ferritina.

Un estudio en una población sueca sana muestra un aumento en la ferritina sérica y una disminución en los niveles del RsTf en hombres, lo que indica un aumento de las reservas de hierro. En las mujeres, la ferritina sérica no aumentó significativamente, mientras que el RsTf y la relación RsTF/Ferritina disminuyeron entre 17 y 21 años, lo que indica que se satisficieron las necesidades celulares de hierro (**Samuelson y col., 2003**).

El seguimiento de varones y mujeres suecos de 15 a 17 años indican reservas insuficientes de hierro en las niñas de 17 años en relación con la eritropoyesis y las necesidades de hierro, pero reservas de hierro más favorables en los niños. (**Samuelson y col., 2000**).

Las diferencias en el estado de hierro entre niños y niñas en la adolescencia son el resultado principalmente de diferencias biológicas distintas, del sangrado menstrual o a la ingesta insuficiente de hierro. Además, los resultados cuestionan el papel de la ferritina sérica como indicador de deficiencia de hierro en la adolescencia, en particular si no se tienen en cuenta la edad y el sexo. Estos autores sugieren que se consideren diferentes valores de referencia para ferritina sérica, incluido el punto de corte para FS baja, ajustado por edad y sexo. Las altas ingestas de hierro y los subsecuentes valores altos de FS encontrados en los jóvenes varones de mayor edad son notables a la luz de las posibles consecuencias negativas para la salud de la sobrecarga de hierro (**Bergström y col., 1995**).

Durante la pubertad, la concentración del receptor de transferrina soluble (RsTf) se mantuvo estable en diferentes etapas de desarrollo genital, pero la ferritina fue menor en la etapa puberal que en los niños prepúberes. El aumento de la concentración del RsTF no condujo a un aumento de la anemia por deficiencia de

hierro. En contraste, el RsTF aumentó en niños cuya hemoglobina también aumentó. En los niños puberales con un estado de hierro relativamente amplio, el RsTF puede ser un indicador de una mayor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. La disminución de la concentración de ferritina indica que parte del hierro extra se moviliza a través de la redistribución de las reservas a la masa de glóbulos rojos y generalmente se asocia con un gran aumento de la absorción. Por lo tanto, los cambios puberales en el RsTF y la ferritina no son necesariamente indicaciones de deficiencia de hierro (**Anttila y Siimes, 1996**).

Una serie de estudios han determinado la poca utilidad de la medición sola de ferritina sérica como marcador del estado de hierro. Entre otras cosas se debe a su gran variabilidad individual entre días, además que cambia por efecto de un proceso inflamatorio como se ha establecido en otras partes de esta tesis. La baja variabilidad biológica y analítica de RsTf respalda su uso para evaluar el estado de hierro de una persona (**Cooper y Zlotkin, 1996**).

La evaluación del estado del hierro en personas adultas mayor es diferente. En comparación con datos publicados en adultos más jóvenes, demuestran que el envejecimiento se asocia con una menor variación entre días en algunos índices del estado del hierro, como la ferritina sérica (**Ahluwalia y col., 1993**).

Para lo mostrado en altura, los resultados del presente estudio revelan que los niveles de CCH no se modifican con la altitud de residencia (Tabla 2), por lo que los casos de anemia no son explicados por una deficiencia de hierro, como ha sido recientemente reportado para gestantes de Cusco (**Figuroa-Mujica y col., 2022**). Igualmente, un estudio en las alturas de Etiopía en mujeres en edad reproductiva

muestra que la deficiencia de hierro no es una causa de anemia en esa población (**Gebreegiabher y Stoecker, 2017**).

La exposición aguda a la altura por 21 días suprime la expresión de hepcidina aumentando la disponibilidad de hierro (**Hennigar y col., 2020; Talbot y col., 2012**). Esta situación es diferente a lo observado en poblaciones nativas residentes en la altura tanto de Etiopía (**Lundgrin y col., 2013**) como en Cusco, Perú (**Alarcon-Yaquetto y col, 2022**) donde los valores de hepcidina pueden ser similares o mayores en la altura que a menor altitud. Igualmente, las mujeres embarazadas en la altura tienen un estado de hierro adecuado durante el embarazo, como se refleja en niveles séricos más altos de ferritina, niveles más bajos de sTfR y valores más altos de hepcidina que las mujeres embarazadas en LA (**Figuroa-Mujica y col., 2022**).

En el presente estudio se muestra mayores valores de hepcidina en la altura que a nivel del mar. Lo que confirma que en la altura poblacionalmente no hay una deficiencia de hierro y más bien hay más chance para una mayor deposición de hierro en los tejidos. Esto se aúna a los mayores niveles de Hb observados en estas poblaciones sobre todo los de gran altitud.

En la altura una de las patologías características es la eritrocitosis excesiva (EE) o policitemia de altura. La policitemia de altura es común en el mal crónico de montaña (MMC) causado por la hipoxia y es la causa principal de otros síntomas asociados con MMC (**Yi y col., 2021**). Se ha sugerido que una elevación en marcadores inflamatorios se asocie a una mayor concentración de Hb y producir la EE. Entre los marcadores inflamatorios identificados se encuentran, los niveles de interleucina-1 beta (IL-1 beta), IL-2, IL-3, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), MCP-1 e interleucina-16 (IL-16). Más interesante aún, la expresión de IL-1

beta, IL-2, IL-3, TNF-alfa, MCP-1 e IL-16 en el grupo normal de altura mostró un valor notablemente menor que el del grupo normal de nivel del mar (Yi y col., 2021). Un exceso de hierro de reserva en los tejidos causado por niveles elevados de IL 1-10 e IL-22 han sido también correlacionados con EE (Liu y col., 2018).

En nuestro estudio no se ha mostrado en el análisis multivariado una asociación entre Hb y CCH en varones ni en mujeres; sin embargo, los varones en la gran altura, pero no las mujeres tuvieron una asociación significativa con mayor CCH.

La presente tesis muestra que hay una mayor prevalencia de EE en los Andes centrales (Huancayo y Cerro de Pasco) que en los Andes del Sur (Puno y Cusco). Estas diferencias se pueden explicar por la mayor antigüedad poblacional que tienen las poblaciones del sur del Perú comparado a lo observado en los Andes centrales donde sus pobladores se han asentado mucho más recientemente.

Este mismo fenómeno ha sido observado en el Tíbet donde los tibetanos con mayor antigüedad generacional (25,000 años) tienen menores valores de Hb y menor prevalencia de EE que los de la etnia Han que fueron migrantes de la China hace no más de 70 años (Wu y col., 2014).

Los resultados del presente estudio también muestran que la sobrecarga de hierro en ambos sexos no modifica los niveles de hemoglobina. Estos resultados sugieren que cuando en una determinada persona se obtiene un nivel propio de hemoglobina, el tener más reserva de hierro no necesariamente determina tener una mayor eritropoyesis, por lo que el ser o no un individuo con eritrocitosis excesiva debe depender de otros factores.

De acuerdo a nuestros resultados se puede apreciar que la EE está más asociada a mayores valores de EPO, en tanto que la sobrecarga de hierro se asocia a mayores valores de EPO y de hepcidina. De esto resulta que la medición de hepcidina sérica es fundamental como un marcador de sobrecarga de hierro cuando se encuentra en concentraciones elevadas.

Esta asociación que ha sido observada en casos de Talasemia (**Kaddah y col., 2017**) cuando la sobrecarga de hierro es mucho mayor que lo observado en una población general como la nuestra, evidencia el importante rol que tiene la medición de hepcidina para determinar que un individuo está en mayor probabilidad de tener sobrecarga de hierro, y por ende poder realizar las medidas correctivas.

Nuestro estudio encuentra que los valores más altos de CCH se asocian a puntajes más bajos en el cuestionario de calidad de vida relacionado a salud (CVRS) confirmando la hipótesis bajo estudio. En adultos, por cada incremento de 1 mg/kg de CCH disminuye en cinco puntos, el puntaje de CVRS. Los valores son igualmente mayores en varones que mujeres. Igualmente, los mayores de 50 años tienen menor puntaje de CVRS, con aproximadamente 121 puntos menos que los menores de 50 años ($p < 0.05$). Así mismo, las residentes de altitud media y los de gran altitud tienen menor puntuación que las residentes de baja altitud.

La CVRS representa la evaluación subjetiva de las personas de su bienestar mental y físico. La CVRS es altamente predictiva de la salud futura (**Rigas y col., 2022**). Mucho se ha discutido que la deficiencia de hierro sin anemia genera ya efectos negativos en la salud; sin embargo, un estudio en 8692 varones y 7683 mujeres danesas donantes de sangre no muestra relación significativa entre la

deficiencia de hierro y la salud mental o física en el cuestionario de CVRS (**Rigas y col., 2015**).

La inflamación de bajo grado, la cual se observa en diferentes enfermedades crónicas también ha sido asociada a bajos puntajes de CVRS (**Dihn y col., 2019**). Una inflamación de bajo grado también se observa en casos de sobrecarga de hierro en enfermedades hereditarias como hemocromatosis. Igualmente, en hemocromatosis donde existe sobrecarga de hierro se ha descrito bajos puntajes en el cuestionario de CVRS (**Wenzel y col., 2007**). Nuestro estudio ha utilizado la medición de IL-6 como marcador inflamatorio y no se ha mostrado ninguna asociación de este marcador con las variables de interés como CCH, sobrecarga de hierro, Hb, EE y CVRS revelando que los valores que se encuentran de IL-6 en el presente estudio son de normalidad.

El presente estudio también acepta la hipótesis de que la sobrecarga de hierro se asocia a mayores niveles de hepcidina en ambos sexos. En efecto el análisis de regresión logística muestra que luego de controlar por el sexo, la edad y la altura se observa que a mayor nivel de hepcidina mayor probabilidad de sobrecarga de hierro.

Niveles elevados de hepcidina se han observado en casos de sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia beta mayor (**Zaman e Ibrahim, 2022**). Nuestro estudio demuestra que esta asociación también ocurre en poblaciones no portadoras de enfermedades hematológicas hereditarias como la peruana.

Igualmente, el presente estudio muestra que la sobrecarga de hierro no varía en función de la altitud de residencia como lo muestra el análisis multivariado. Este hallazgo es importante pues se estimaba que al tener el poblador de altura mayor

nivel de hemoglobina como consecuencia de una menor presión parcial de oxígeno por la hipoxia de altura, ello podría afectar la reserva de hierro. El estudio nuestro, muestra que la probabilidad de tener sobrecarga de hierro es similar en poblaciones tanto de baja como de alta altitud.

Numerosos estudios asocian a la sobrecarga de hierro en los tejidos con daños en la salud afectando la función hepática, renal, cardiovascular y generando enfermedades neurodegenerativas (**Brittenham y Badman, 2003; Fernandez y col., 2022; Tziomalos y Perifanis, 2010; Fan y col., 2022; Long y col., 2022**). Por ello la importancia de tener un control más estricto para tratar la deficiencia de hierro cuando esté comprobada y evitar la sobrecarga de hierro.

7. COMENTARIOS FINALES

Durante el envejecimiento fisiológico, el hierro se acumula en el cerebro con una distribución preferencial en regiones que son más vulnerables a la neurodegeneración dependiente de la edad, como la corteza cerebral y el hipocampo (**Mezzanotte y col., 2022**).

El hierro se acumula en el cerebro envejecido y en los cerebros con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EH) y la demencia con síndrome de Down (DS) (**Raha y col., 2022**). Estos últimos hallazgos deben ser tomados en cuenta en los programas de salud cuando se pretende suplementar con hierro a poblaciones como niños y mujeres en edad reproductiva y en gestantes que no se encuentran anémicos.

Se ha encontrado que una variedad de proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro se expresa anormalmente en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y en modelos de ratón, lo que resulta en la deposición de hierro y promueve la progresión de la EA. La β amiloide ($A\beta$) y la tau hiperfosforilada, dos características patológicas de la EA, también pueden promover la deposición de hierro en el cerebro, formando un círculo vicioso de desarrollo de la EA:deposición de hierro. Se ha encontrado que la deposición de hierro y la ferroptosis posterior son un mecanismo potencial subyacente a la pérdida neuronal en muchas enfermedades neurodegenerativas (**Wang y col., 2022**).

Igualmente, el hierro se acumula en otros tejidos como el hígado aumentando con la edad y siendo mayor en las mujeres, aumentando desde antes de los 50 años como ha sido evidenciado en estudios por imágenes (**Metens y col., 2014**).

Existe un predominio masculino de hígado graso no alcohólico (NAFLD) desde la población pediátrica hasta la quinta década de vida en adultos. Después de la edad de 60 años, las mujeres superan a sus homólogos masculinos en la prevalencia de NAFLD. Un mayor contenido de hierro en el hígado puede ser responsable de este cambio con la edad en mujeres. El contenido de hierro en hígado en los hombres permanece relativamente sin cambios con el envejecimiento (**Wang, 2021**).

En resumen, el presente estudio evidencia diferencias entre sexos para los marcadores de hierro y eritropoyesis. Así el CCH es mayor en varones que en mujeres hasta los 50 años y ello se asocia a mayores valores de hepcidina, ferritina y menores del RsTf o del index RsTf/Ferritina. Sin embargo, la diferencia por sexo va desapareciendo con la edad, siendo los valores de CCH luego de los 50 años mayor en las mujeres que en los hombres.

8. CONCLUSIONES

- El contenido corporal de hierro aumenta a medida que aumenta la edad en mujeres y no varía en función de la altitud de residencia.
- La sobrecarga de hierro se asocia a mayores niveles de hepcidina en ambos sexos.
- La sobrecarga de hierro en ambos sexos no modifica los niveles de hemoglobina
- La sobrecarga de hierro en ambos sexos no varía en función de la altitud de residencia.
- El mayor contenido corporal de hierro se asocia con menor puntaje del cuestionario de CVRS.
- La sobrecarga de hierro se asocia a menores puntajes del cuestionario de CVRS

9. REFERENCIAS

1. Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Haley NR, Beard JL. Day-to-day variation in iron-status indexes in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 1993 Mar;57(3):414-9. doi: 10.1093/ajcn/57.3.414. PMID: 8438777.
2. Alarcón-Yaquetto DE, Figueroa-Mujica R, Valverde-Bruffau V, Vásquez-Velásquez C, Sánchez-Huamán JJ, Jimenez-Troncoso L, Rozas-Gamarra R, Gonzales GF. Hematological Parameters and Iron Status in Adult Men and Women Using Altitude Adjusted and Unadjusted Hemoglobin Values for Anemia Diagnosis in Cusco, Peru (3400 MASL). *Physiologia.* 2022; 2(1):1-19

3. Al-Momen H, Jasim SK, Hassan QA, Ali HH. Relationship between liver iron concentration determined by R2-MRI, serum ferritin, and liver enzymes in patients with thalassemia intermedia. *Blood Res.* 2018 Dec;53(4):314-319. doi: 10.5045/br.2018.53.4.314. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30588469; PMCID: PMC6300676.
4. Anttila R, Siimes MA. Serum transferrin and ferritin in pubertal boys: relations to body growth, pubertal stage, erythropoiesis, and iron deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1996 Feb;63(2):179-83. doi: 10.1093/ajcn/63.2.179. PMID: 8561058.
5. Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* 2021;28(5):1548-1562. doi:10.1038/s41418-020-00685-9
6. Bergström E, Hernell O, Lönnerdal B, Persson LA. Sex differences in iron stores of adolescents: what is normal? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995 Feb;20(2):215-24. doi: 10.1097/00005176-199502000-00013. PMID: 7714689.
7. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:40-61. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.40. PMID: 14633776.
8. Bi Y, Ajoalabady A, Demillard LJ, Yu W, Hilaire ML, Zhang Y, Ren J. Dysregulation of iron metabolism in cardiovascular diseases: From iron deficiency to iron overload. *Biochem Pharmacol.* 2021 Jun 23; 190:114661. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114661. Epub ahead of print. PMID: 34157296.

9. Brissot P, Loréal O. Hemochromatoses. *J Hepatol.* 2021 Jul 11: S0168-8278(21)00226-9. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.001. Epub ahead of print. PMID: 34261579.
10. Brittenham GM, Badman DG; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Workshop. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood.* 2003 Jan 1;101(1):15-9. doi: 10.1182/blood-2002-06-1723. Epub 2002 Aug 29. PMID: 12393526.
11. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Aquila M, Bicocchi MP, Gastaldi R, Riccardi F, Gatti C, Fioredda F, Calvillo M, Melioli G, Martini A, Dufour C. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur J Haematol.* 2013 Apr;90(4):323-30. doi: 10.1111/ejh.12081. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23438060.
12. Chen M, Xu E, Zeng C, Zhu W, Zheng J, Chen H. High Dietary Iron Has a Greater Impact on Brain Iron Homeostasis and Cognitive Function in Old Compared with Young C57BL/6J Male Mice. *J Nutr.* 2021 Jun 30: nxab189. doi: 10.1093/jn/nxab189. Epub ahead of print. PMID: 34191031.
13. Chen M, Zheng J, Liu G, Zeng C, Xu E, Zhu W, Anderson GJ, Chen H. High Dietary Iron Disrupts Iron Homeostasis and Induces Amyloid- β and Phospho- τ Expression in the Hippocampus of Adult Wild-Type and APP/PS1 Transgenic Mice. *J Nutr.* 2019 Dec 1;149(12):2247-2254. doi: 10.1093/jn/nxz168. PMID: 31373375; PMCID: PMC6887700.
14. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003 May 1;101(9):3359-64. doi: 10.1182/blood-2002-10-3071. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12521995.

15. Cooper MJ, Zlotkin SH. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 1996 Nov;64(5):738-42. doi: 10.1093/ajcn/64.5.738. PMID: 8901794.
16. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jan;23(1):18-28. doi: 10.1111/dom.14206. Epub 2020 Oct 19. PMID: 32991053.
17. Decaroli MC, De Vincentis S, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Vitam Horm.* 2021; 115:333-366. doi: 10.1016/bs.vh.2020.12.014. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33706953.
18. DePalma RG, Hayes VW, O'Leary TJ. Optimal serum ferritin level range: iron status measure and inflammatory biomarker. *Metallomics.* 2021 Jun 11;13(6):mfab030. doi: 10.1093/mtomcs/mfab030. PMID: 34048587; PMCID: PMC8195161.
19. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1694S- 1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070565; PMCID: PMC5701708.
20. Dinh KM, Kaspersen KA, Mikkelsen S, Pedersen OB, Petersen MS, Thørner LW, Hjalgrim H, Rostgaard K, Ullum H, Erikstrup C. Low-grade inflammation is negatively associated with physical Health-Related Quality of Life in healthy individuals: Results from The Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One.* 2019 Mar 28;14(3):e0214468. doi: 10.1371/journal.pone.0214468. Erratum in:

- PLoS One. 2019 May 28;14(5):e0216339. PMID: 30921429; PMCID: PMC6438577.
21. Elalfy MS, Ibrahim AS, Ibrahim GS, Hussein HMAG, Mohammed HGE, Ebeid FSE. Hidden brain iron content in sickle cell disease: impact on neurocognitive functions. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul 8. doi: 10.1007/s00431-021-04189-7. Epub ahead of print. PMID: 34236515.
 22. Fadel HT, Zolaly MA, Alharbi MO, Qarah LA, Alrehili MS, Alamri AD, Tarawah AM. Oral Health Profiles and Related Quality of Life in Thalassemia Children in Relation to Iron Overload: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 16;17(24):9444. doi: 10.3390/ijerph17249444. PMID: 33339305; PMCID: PMC7766577.
 23. Fairweather-Tait S.J., Wawer A.A., Gillings R., Jennings A., Myint P.K. Iron Status in the Elderly. *Mech. Ageing Dev*. 2014;136:22–28. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.005.
 24. Fan X, Li A, Yan Z, Geng X, Lian L, Lv H, Gao D, Zhang J. From Iron Metabolism to Ferroptosis: Pathologic Changes in Coronary Heart Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Aug 10;2022:6291889. doi: 10.1155/2022/6291889. PMID: 35993022; PMCID: PMC9385341.
 25. Fernandez M, Lokan J, Leung C, Grigg A. A critical evaluation of the role of iron overload in fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul 29. doi: 10.1111/jgh.15971. Epub ahead of print. PMID: 35906772.
 26. Figueroa-Mujica R, Ccahuantico LA, Ccorahua-Rios MS, Sanchez-Huaman JJ, Vásquez-Velasquez C, Ponce-Huarancca JM, Rozas-Gamarra RE, Gonzales GF. A Critical Analysis of the Automated Hematology Assessment in Pregnant

- Women at Low and at High Altitude: Association between Red Blood Cells, Platelet Parameters, and Iron Status. *Life (Basel)*. 2022 May 13;12(5):727. doi: 10.3390/life12050727. PMID: 35629394; PMCID: PMC9143551.
27. Frater JL. The Top 100 Cited Papers in the Field of Iron Deficiency in Humans: A Bibliometric Study. *Biomed Res Int*. 2021 Jun 12; 2021:5573790. doi: 10.1155/2021/5573790. PMID: 34235219; PMCID: PMC8218916.
28. Gebreegziabher T, Stoecker BJ. Iron deficiency was not the major cause of anemia in rural women of reproductive age in Sidama zone, southern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2017 Sep 12;12(9):e0184742. doi: 10.1371/journal.pone.0184742. Erratum in: *PLoS One*. 2017 Dec 7;12 (12):e0189553. PMID: 28898272; PMCID: PMC5595314.
29. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 19; 12:682012. doi: 10.3389/fendo.2021.682012. PMID: 34093446; PMCID: PMC8170301.
30. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Jun;296(6): E1319-25. doi: 10.1152/ajpendo.90940.2008. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318512; PMCID: PMC2692401.
31. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, Del Rosario Hinojosa M, Yucra S, Zevallos-Concha A, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2018 Jan;93(1): E12–6.

32. Gonzales GF, Rubio J, Gasco M. Chronic mountain sickness score was related with health status score but not with hemoglobin levels at high altitudes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188(2):152–60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Gonzales GF, Gasco M, Lozada-Requena I. Role of maca (*Lepidium meyenii*) consumption on serum interleukin-6 levels and health status in populations living in the Peruvian Central Andes over 4000 m of altitude. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013a Dec;68(4):347-51. doi: 10.1007/s11130-013-0378-5. PMID: 23934543; PMCID: PMC3856628.
34. Gonzales GF, Villena A. Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Nov;71(2):147-54. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00270-8. PMID: 11064012.
35. Goodrich JA, Frisco DJ, Kim S, Holliday M, Rueda M, Poddar S, Byrnes WC. The importance of lean mass and iron deficiency when comparing hemoglobin mass in male and female athletic groups. *J Appl Physiol* (1985). 2020 Oct 1;129(4):855-863. doi: 10.1152/jappphysiol.00391.2020. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32881623.
36. Greenland S, Morgenstern H. Confounding in health research. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:189-212. doi: 10.1146/annurev.publhealth.22.1.189. PMID: 11274518.
37. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79: 340-349

38. Grubić Kezele T, Ćurko-Cofek B. Age-Related Changes and Sex-Related Differences in Brain Iron Metabolism. *Nutrients*. 2020 Aug 27;12(9):2601. doi: 10.3390/nu12092601. PMID: 32867052; PMCID: PMC7551829.
39. Harms K, Kaiser T. Beyond soluble transferrin receptor: old challenges and new horizons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;29(5):799-810
40. Hennigar SR, Berryman CE, Kelley AM, Anderson BJ, Young AJ, McClung JP, Pasiakos SM. High-Altitude Acclimatization Suppresses Hepcidin Expression During Severe Energy Deficit. *High Alt Med Biol*. 2020 Sep;21(3):232-236. doi: 10.1089/ham.2019.0109. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316799.
41. Iglesias-Vázquez L, Arija V, Aranda N, Aglago EK, Cross AJ, Schulze MB, Quintana Pacheco D, Kühn T, Weiderpass E, Tumino R, Redondo-Sánchez D, de Magistris MS, Palli D, Ardanaz E, Laouali N, Sonestedt E, Drake I, Rizzolo L, Santiuste C, Sacerdote C, Quirós R, Amiano P, Agudo A, Jakšzyn P. Factors associated with serum ferritin levels and iron excess: results from the EPIC-EurGast study. *Eur J Nutr*. 2021 Jul 2. doi: 10.1007/s00394-021-02625-w. Epub ahead of print. PMID: 34213605.
42. Kaddah AM, Abdel-Salam A, Farhan MS, Ragab R. Serum Hepcidin as a Diagnostic Marker of Severe Iron Overload in Beta-thalassemia Major. *Indian J Pediatr*. 2017 Oct;84(10):745-750. doi: 10.1007/s12098-017-2375-4. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28600663.
43. Khan L. Anemia in Childhood. *Pediatr Ann*. 2018;47(2):e42-e47. doi:10.3928/19382359-20180129-01

44. Keats EC, Akseer N, Thurairajah P, Cousens S, Bhutta ZA; Global Young Women's Nutrition Investigators' Group. Multiple-micronutrient supplementation in pregnant adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review and a meta- analysis of individual participant data. *Nutr Rev.* 2021 Apr 13; nuab004. doi: 10.1093/nutrit/nuab004. Epub ahead of print. PMID: 33846729.
45. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 14;3(3):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6. PMID: 30873598; PMCID: PMC6418471.
46. Kim C, Nan B, Kong S, Harlow S. Changes in iron measures over menopause and associations with insulin resistance. *J Womens Health (Larchmt).* 2012 Aug;21(8):872-7. doi: 10.1089/jwh.2012.3549. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22731657; PMCID: PMC3411341.
47. Kowdley KV, Gochanour EM, Sundaram V, Shah RA, Handa P. Hepcidin Signaling in Health and Disease: Ironing Out the Details. *Hepatol Commun.* 2021 Mar 26;5(5):723-735. doi: 10.1002/hep4.1717. PMID: 34027264; PMCID: PMC8122377.
48. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005; 6(2):147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147.

49. Liu YS, Huang H, Zhou SM, Tian HJ, Li P. Excessive Iron Availability Caused by Disorders of Interleukin-10 and Interleukin-22 Contributes to High Altitude Polycythemia. *Front Physiol.* 2018 May 22;9:548. doi: 10.3389/fphys.2018.00548. PMID: 29872401; PMCID: PMC5972294.
50. Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, Luo HY, Wen DD, Gao LC. The key roles of organelles and ferroptosis in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2022 Jun;100(6):1257-1280. doi: 10.1002/jnr.25033. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35293012.
51. Lundgrin EL, Janocha AJ, Koch CD, Gebremedhin A, Di Rienzo A, Alkorta-Aranburu G, Brittenham GM, Erzurum SC, Beall CM. Plasma hepcidin of Ethiopian highlanders with steady-state hypoxia. *Blood.* 2013 Sep 12;122(11):1989-91. doi: 10.1182/blood-2013-03-491068. PMID: 24030262; PMCID: PMC3772503.
52. Metens T, Ferraresi KF, Farchione A, Moreno C, Bali MA, Matos C. Normal hepatic parenchyma visibility and ADC quantification on diffusion-weighted MRI at 3 T: influence of age, gender, and iron content. *Eur Radiol.* 2014 Dec;24(12):3123-33. doi: 10.1007/s00330-014-3353-0. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25097130.
53. Mezzanotte M, Ammirata G, Boido M, Stanga S, Roetto A. Activation of the Hepcidin-Ferroportin1 pathway in the brain and astrocytic-neuronal crosstalk to counteract iron dyshomeostasis during aging. *Sci Rep.* 2022 Jul 9;12(1):11724. doi: 10.1038/s41598-022-15812-4. PMID: 35810203; PMCID: PMC9271044.

54. Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchhoff M, Jürgensen KS. Iron status in Danish men 1984-94: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol*. 2002 Jun;68(6):332-40. doi: 10.1034/j.1600-0609.2002.01668.x. PMID: 12225390.
55. Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchhoff M, Jürgensen KS. Iron status in Danish women, 1984-1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol*. 2003 Jul;71(1):51-61. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00090.x. PMID: 12801299.
56. Montag D, Delgado CA, Quispe C, Wareham D, Gallo V, Sanchez-Choy J, Sánchez V, Anaya R, Flores E, Roca L, Mamani V, Rivera Medina J, Velasquez P, Del Aguila C, Prendergast A, Palomino J. Launching of the Anaemia Research Peruvian Cohort (ARPEC): a multicentre birth cohort project to explore the iron adaptive homeostasis, infant growth and development in three Peruvian regions. *BMJ Open*. 2021 May
57. Moreno-Navarrete JM, Blasco G, Xifra G, Karczewska-Kupczewska M, Stefanowicz M, Matulewicz N, Puig J, Ortega F, Ricart W, Strackowski M, Fernández-Real JM. Obesity Is Associated With Gene Expression and Imaging Markers of Iron Accumulation in Skeletal Muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):1282-9. doi: 10.1210/jc.2015-3303. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26765579.
58. Nemeth E, Ganz T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 17;22(12):6493. doi: 10.3390/ijms22126493. PMID: 34204327; PMCID: PMC8235187.

59. Nemeth E, Ganz T. Heparin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med.* 2022 Jul 29. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816. Epub ahead of print. PMID: 35905974.
60. Oo TH. Serum ferritin level >100 ng/mL does not virtually exclude iron deficiency anemia (IDA). *J R Coll Physicians Edinb.* 2014 Jun;44(2):187. doi: 10.4997/JRCPE.2014.221. PMID: 25151696.
61. Organización Mundial de la Salud (OMS). Concentraciones de ferritina en suero para evaluar el estado de nutrición en hierro en las personas y las poblaciones: informe técnico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
62. Porter J, Bowden DK, Economou M, Troncy J, Ganser A, Habr D, Martin N, Gater A, Rofail D, Abetz-Webb L, Lau H, Cappellini MD. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in β -Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia.* 2012; 2012:297641. doi: 10.1155/2012/297641. Epub 2012 Aug 12. PMID: 22924125; PMCID: PMC3424665.
63. Raha AA, Biswas A, Henderson J, Chakraborty S, Holland A, Friedland RP, Mukaetova-Ladinska E, Zaman S, Raha-Chowdhury R. Interplay of Ferritin Accumulation and Ferroportin Loss in Ageing Brain: Implication for Protein Aggregation in Down Syndrome Dementia, Alzheimer's, and Parkinson's Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 19;23(3):1060. doi: 10.3390/ijms23031060. PMID: 35162984; PMCID: PMC8834792.

64. Rigas AS, Pedersen OB, Sørensen CJ, Sørensen E, Kotzé SR, Petersen MS, Thørner LW, Hjalgrim H, Erikstrup C, Ullum H. No association between iron status and self-reported health-related quality of life in 16,375 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*. 2015 Jul;55(7):1752-6. doi: 10.1111/trf.13085. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25851623.
65. Samuelson G, Lönnerdal B, Kempe B, Elverby JE, Bratteby LE. Serum ferritin and transferrin receptor concentrations during the transition from adolescence to adulthood in a healthy Swedish population. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):5-11. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00460.x. PMID: 12650291.
66. Samuelson G, Lönnerdal B, Kempe B, Elverby JE, Bratteby LE. A follow-up study of serum ferritin and transferrin receptor concentrations in Swedish adolescents at age 17 age 15. *Acta Paediatr*. 2000 Oct;89(10):1162-8. doi: 10.1080/080352500750027501. PMID: 11083369.
67. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol*. 2021 Jul;236(7):4888-4901. doi: 10.1002/jcp.30247. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33372284; PMCID: PMC8026552.
68. Talbot NP, Lakhali S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Velarde F, Dorrington KL, Mole DR, Robbins PA. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood*. 2012 Jan 19;119(3):857-60. doi: 10.1182/blood-2011-03-341776. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22130801.
69. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 7;16(13):1587-97. doi: 10.3748/wjg.v16.i13.1587. PMID: 20355237; PMCID: PMC2848367.

70. Valverde-Bruffau VJ, Steenland K, Gonzales GF. Association between iron supplementation and the presence of diarrhoea in Peruvian children aged 6-59 months: analysis of the database of the Demographic and Family Health Survey in Peru (DHS, Peru), years 2009-2019. *Public Health Nutr.* 2021 Dec 10:1-9. doi: 10.1017/S1368980021004808. Epub ahead of print. PMID: 34889181; PMCID: PMC9184299.
71. Valverde-Bruffau VJ, Gonzales GF. El contenido corporal de hierro (CCH), la sobrecarga de hierro y la hepcidina sérica en adultos peruanos. En: *Anemia gestacional, anemia de enfermedades crónicas y sobrecarga de Hierro.* Academia Nacional de Medicina. 2022; Capítulo 8: 269-311.
72. Wang F, Wang J, Shen Y, Li H, Rausch WD, Huang X. Iron Dyshomeostasis and Ferroptosis: A New Alzheimer's Disease Hypothesis? *Front Aging Neurosci.* 2022 Mar 22;14:830569. doi: 10.3389/fnagi.2022.830569. PMID: 35391749; PMCID: PMC8981915.
73. Wáng YXJ. Gender-specific liver aging and magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2021 Jul;11(7):2893-2904. doi: 10.21037/qims-21-227. PMID: 34249621; PMCID: PMC8250034.
74. Wenzel LB, Anderson R, Tucker DC, Palla S, Thomson E, Speechley M, Harrison H, Lewis-Jack O, Fadojutimi-Akinsiku M, Eckfeldt JH, Reiss JA, Rivers CA, Bookman E, Snively BM, McLaren CE; Hemochromatosis and Iron Overload Study Research Investigators. Health-related quality of life in a racially diverse population screened for hemochromatosis: results from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study. *Genet Med.*

- 2007 oct;9(10):705-12. doi: 10.1097/gim.0b013e3181571f31. PMID: 18073584.
75. Wu TY, Liu FY, Hu L, Wei CY, Wang ZG, Ouzhou-Loubu, Cu CY, Bianba, Qi XB, Su B. Hematological parameters in high altitude residents: Tibetan natives versus Han migrants. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2014 Nov;30(6):516-25. PMID: 26016361.
76. Yi H, Yu Q, Zeng D, Shen Z, Li J, Zhu L, Zhang X, Xu Q, Song H, Kong P. Serum Inflammatory Factor Profiles in the Pathogenesis of High-Altitude Polycythemia and Mechanisms of Acclimation to High Altitudes. *Mediators Inflamm*. 2021 Aug 25; 2021:8844438. doi: 10.1155/2021/8844438. PMID: 34483727; PMCID: PMC8413029.
77. Yu LN, Wang SJ, Chen C, Rausch V, Elshaarawy O, Mueller S. Direct modulation of hepatocyte hepcidin signaling by iron. *World J Hepatol*. 2021 Oct 27;13(10):1378-1393. doi: 10.4254/wjh.v13.i10.1378. PMID: 34786173
78. Zaman BA, Ibrahim SA. Hpcidin-to-Ferritin Ratio as an Early Diagnostic Index of Iron Overload in β -Thalassemia Major Patients. *Hemoglobin*. 2022 Aug 5:1-8. doi: 10.1080/03630269.2022.2083969. Epub ahead of print. PMID: 35930276.