



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

RELACIÓN DEL PESO AL NACER CON LA HEMOGLOBINA Y
BIOMARCADORES DEL ESTADO DE HIERRO EN NEONATOS NACIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL DE LIMA

“Relation between the weight of full-term newborns and hemoglobin and
biomarkers levels of iron state evaluated in the Instituto Nacional Materno
Perinatal in Lima”

**TESIS PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

XIN HUANG YANG

JIMENA ALEXANDRA PALACIOS PAREDES

ASESOR

GUSTAVO GONZALES RENGIFO

CO-ASESOR

CINTHYA VÁSQUEZ VELÁSQUEZ

LIMA - PERÚ

2021

JURADOS

Presidente: Dra. Yolanda Prevost Ruiz
Vocal: Dra. Evelyn Gisselle Mejía Gil
Secretario: Dr. Leandro Enrique Bambarén Páez

Fecha de Sustentación: 8 de setiembre de 2021

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dr. Gustavo Gonzales Rengifo

Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas

ORCID: 0000-0003-1611-2894

CO-ASESOR

Lic. Cinthya Vásquez Velásquez

Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas

ORCID: 0000-00002-3326-0437

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a la investigación del país, para que pueda seguir desarrollándose y a nuestras familias, por ser la principal fuente de motivación y apoyo a lo largo de nuestras vidas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros asesores y al Lic. Diego Alejandro Sizgorich por apoyarnos en el desarrollo de nuestra tesis, tanto en la parte metodológica como estadística.

Agradecemos a la Dra. Rommy Novoa Reyes por su constante apoyo, paciencia y disposición a solucionar nuestras dudas a lo largo del proyecto.

Finalmente, agradecemos a la Dra. Tania Gisella Paredes Quiliche por guiarnos, escucharnos, estar dispuesta a apoyarnos en cualquier momento y por el apoyo moral antes, durante y después del desarrollo del presente trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaramos que la presente tesis no ha sido previamente utilizada para la obtención de algún grado académico. Se declara la autenticidad del trabajo de investigación.

Declaramos que se han respetado todos los principios éticos de la investigación.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Materiales y métodos	6
Diseño	6
Población	6
Variables	7
Procedimientos	8
Plan de análisis	9
Limitaciones	9
IV. Resultados	10
V. Discusión	13
VI. Conclusiones y recomendaciones	18
VII. Referencias bibliográficas	19
VIII. Tablas	24
Anexos	

RESUMEN

Antecedente: Existen diversos estudios que asocian el nivel de la hemoglobina materna con el bajo peso al nacer. Pero, no se sabe cómo se correlaciona el peso al nacer con la hemoglobina y los biomarcadores del estado de hierro obtenidos de muestras de sangre del cordón umbilical. **Objetivo:** Determinar la relación entre el peso al nacer de neonatos a término nacidos por parto vaginal en un Hospital de Lima con la hemoglobina y los biomarcadores del estado de hierro (ferritina, hepcidina, RsTf, RsTf/log ferritina) neonatales. **Materiales y Métodos:** Estudio transversal, observacional. Se analizó una base de datos secundaria obtenidas de muestras de sangre del cordón umbilical de 127 neonatos nacidos a término en un Hospital de Lima entre abril y junio de 2019. Se realizó la relación lineal y se determinó la frecuencia de anemia ferropénica mediante STATA v17.0. Se consideró anemia ferropénica a: hemoglobina <13,5 g/dL, VCM <95fl, HCM <31pg y ferritina <35ug/L; ferropenia sin anemia con ferritina <35 ug/L o RsTf/log ferritina >22.46. **Resultados:** No se observó relación entre la hemoglobina y los biomarcadores séricos con el peso al nacer. La frecuencia de anemia ferropénica fue 0,00% mientras que la de ferropenia sin anemia fue de un 22,41% calculado con una disminución de ferritina y de 14,17% calculado con el índice de RsTf/log ferritina. **Conclusiones:** Gran parte de nuestra muestra presentó ferropenia en ausencia de anemia, por ello es importante el seguimiento neonatal, pediátrico y promover las medidas de prevención primaria de la anemia.

Palabras Clave: *peso, neonatos a término, parámetros hematológicos, biomarcadores de estado de hierro, biomarcadores de inflamación.*

SUMMARY

Background: There are several studies that associate the maternal hemoglobin with low birth weight. However, the correlation between birth weight and the hematological parameters and serum biomarker levels from an umbilical cord sample is unknown. **Objective:** To determine the relation between the birth weight of full-term newborns with vaginal delivery in a Hospital in Lima, Peru with the hemoglobin and the serum biomarker levels (ferritin, hepcidin, sTfR, sTfR/log ferritin) **Materials and methods:** Cross-sectional, observational study. A secondary database obtained from umbilical cord blood samples of 127 term infants born in a Hospital in Lima between April and June 2019 was analyzed. The relationship was made, and the frequency of iron deficiency anemia was determined through STATA v17.0. Iron deficiency anemia was defined with hemoglobin <13.5 g / dL, MCV <95fl, HCM <31pg and ferritin <35 ug/L; iron deficiency without anemia with ferritin <35 ug/L or RsTf/log ferritin index >22.46. **Results:** No relationship was observed between hemoglobin and the iron biomarkers with the birth weight. The frequency of iron deficiency anemia in the population was 0.00% while iron deficiency without anemia was 22.41% calculated with ferritin and 14.17% calculated with the RsTf/log ferritin index. **Conclusions:** A great part of our population sample presented ferropenia without anemia, that is why it is important to have adequate neonatal and pediatric follow-up and promote the primary prevention measures. **Keywords:** *weight, term neonates, hematological parameters, iron status biomarkers, inflammation biomarkers*

INTRODUCCIÓN

La anemia es definida por la OMS como un trastorno sanguíneo que se presenta cuando existe un hematocrito en sangre o una concentración de hemoglobina menor de un valor esperado (dos desviaciones estándar debajo de la media) y el cual varía dependiendo de la edad, sexo, estado de gestación, altitud, etc. (1)

Entre los diferentes tipos de anemia, destaca aquella por deficiencia de hierro, que se ha situado como uno de los principales problemas nutricionales del mundo. Sobre todo, se sabe que variaciones de hemoglobina durante el embarazo puede influir en el desarrollo del feto. Sin embargo, existen diversas controversias sobre los niveles de hemoglobina materna, ya que valores elevados no siempre se relacionan con los mejores resultados clínicos en el peso del neonato (2), así como valores definidos por la OMS como anemia no siempre se relacionan con bajo peso al nacer (3).

En un estudio realizado en el Perú que evaluó la correlación entre la hemoglobina materna con el peso al nacer, se determinó que tanto un nivel muy bajo de hemoglobina (< 7 g/dl) como un nivel alto ($>14,5$ g/dl) de esta, en el primer trimestre se asociaban a un bajo peso al nacer formándose un U-Shape, siendo esta relación más débil e incluso inexistente en el segundo y tercer trimestre (2, 3); no obstante, en un estudio llevado a cabo en China, se determinó que incluso una anemia leve (9-11 g/dl) se asociaba a bajo peso al nacer (4). En otro estudio se

encontró que la media de peso al nacer fue mayor en las mujeres con valores de hemoglobina de 8,5 a 9,5 g/dL y que la menor incidencia de bajo peso al nacer y de parto pretérmino se obtuvo en mujeres con valores de Hb que se encontraban entre 9,5 a 10,5 g/dL (5). Esto demuestra que no se ha llegado a un consenso sobre los rangos exactos de hemoglobina materna que puedan asociarse a bajo peso al nacer debido a que pueden influir numerosas características maternas como el nivel socioeconómico, el número de gestaciones previas, la etnia, la altitud donde residen, entre otros. Por ello, se cree importante hacer la correlación del peso al nacer con valores tomados de sangre del cordón umbilical, con la finalidad de obtener un rango de valores más exactos para analizar su asociación con el peso al nacer. Asimismo, es una técnica menos invasiva para el neonato, ya que no lo expone a riesgos de punciones y complicaciones relacionadas a este tipo de procedimientos invasivos.

Esto nos permitiría describir si existe un rango de hemoglobina fetal ideal para obtener mejores resultados en el peso neonatal, lo cual serviría para que en el futuro, se promueva el mayor o menor consumo de hierro por parte de la madre, ya que en caso la hemoglobina fetal relacionada a un peso neonatal ideal sea baja, deberá extrapolarse a evitar consumo excesivo de hierro en la madre; mientras que, si la hemoglobina fetal relacionada a un peso neonatal ideal es alto, se favorecerá el consumo de hierro en la madre, entre otras medidas. Por otro lado, éste sería el primer estudio que busca una relación directa entre la hemoglobina y los biomarcadores del estado de hierro neonatal en conjunto, con el peso al nacer, abriendo paso a futuras investigaciones en el ámbito.

Por otro lado, en el Perú, durante el primer semestre del año 2019, en los niños de 6 a 35 meses de edad, la prevalencia de anemia a nivel nacional fue de 42,2%, siendo a nivel rural 49,00%, en comparación de la zona urbana, donde se alcanzó un 39,6%. Si bien, estas cifras en comparación a las de 2018 muestran una reducción de un 1,9% y de un 1,3% respectivamente (6), el porcentaje actual sigue siendo una cifra alarmante, que no solo significa la alteración de un valor en un parámetro hematológico, sino que la anemia ferropénica conlleva a alteraciones, sobre todo a nivel neurológico, ya que el hierro es un micronutriente indispensable para el normal desarrollo temprano cerebral y de su funcionalidad a través de su participación en procesos bioquímicos como el metabolismo energético neuronal y glial, la mielinización y la síntesis de neurotransmisores, por lo cual es un micronutriente cuyo requerimiento es elevado durante los periodos de diferenciación y crecimiento rápido como lo sería el período neonatal.(7). Sin embargo, existen muy pocos estudios relacionados a la anemia neonatal en el Perú.

De esta forma, el objetivo principal del presente estudio radica en determinar la relación entre el peso al nacer de neonatos a término nacidos por parto vaginal en un Hospital de Lima con la hemoglobina y biomarcadores séricos del estado del hierro (ferritina, hepcidina, RsTf, RsTf/log ferritina) de modo que esta información serviría para poder considerar medidas que puedan mejorar específicamente estos parámetros intraútero. Asimismo, como objetivos secundarios se encuentran, el determinar la frecuencia de anemia ferropénica y de ferropenia sin anemia en neonatos a término en nuestra población de estudio en base

a biomarcadores del estado de hierro, que no se encuentran incluidos en las pruebas de rutina que se realizan a los neonatos a nivel nacional, según normas aprobadas por el Ministerio de Salud.

OBJETIVOS

El presente estudio tiene como objetivo principal determinar la relación entre el peso al nacer de neonatos a término nacidos por parto vaginal en un Hospital de Lima con el nivel de hemoglobina y los biomarcadores del estado de hierro (ferritina, hepcidina, RsTf, RsTf/log ferritina) medidos en sangre de la vena umbilical.

Por otro lado, dentro de los objetivos secundarios se encuentran los siguientes: Determinar la influencia de características maternas (edad materna y peso materno) en la relación del peso al nacer de neonatos a término con la hemoglobina y los biomarcadores séricos en sangre del cordón umbilical, determinar la frecuencia de anemia ferropénica en esta muestra de neonatos; determinar la media de la hemoglobina y de los biomarcadores séricos (ferritina, hepcidina, RsTf, RsTf/log ferritina,) de los neonatos nacidos a término en la población de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

Este es un estudio observacional de tipo transversal que tiene como objetivo describir cómo varían la hemoglobina y los biomarcadores séricos del estado de hierro (ferritina, hepcidina, RsTf, RsTf /log ferritina,) en los neonatos a término, según peso al nacer. Se analizó una base de datos (análisis secundario de base de datos) cuya información fue tomada a partir de muestras de sangre proveniente del cordón umbilical (vena umbilical).

Población

La población estudiada está conformada por neonatos a término nacidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre los meses de abril y junio del 2019. Fue necesario que todos los neonatos que participaron en el estudio cumplan los siguientes criterios de inclusión: 1) Neonatos nacidos a término por parto vaginal y atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal; 2) neonatos cuyas madres hayan firmado el consentimiento informado autorizando su participación en el estudio; 3) neonatos que presentaron al minuto un APGAR > 7, un examen físico sin alteraciones y ausencia de malformaciones; 4) neonatos que no hayan tenido complicaciones durante la gestación ni durante el parto. Se excluyeron a los que nacieron prematuros o postérmino, los que requirieron de maniobras de reanimación, los que nacieron con alguna patología como malformaciones congénitas o sufrimiento fetal agudo al igual que aquellos de madres con presencia de patología obstétrica como preeclampsia, eclampsia, insuficiencia placentaria, ruptura prematura de membranas, TORCH.

Según el Boletín Estadístico del Instituto Nacional Materno Perinatal del año 2019 (8), durante el año 2019 se atendieron 9175 partos vaginales, de los cuales 7632 correspondían a recién nacidos a término. Para el cálculo del tamaño muestral, se definió un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y considerando una proporción de anemia proyectada en los recién nacidos (8%), se calculó el tamaño muestral en 111 casos, adicionando un 10% esperado de pérdidas; por lo tanto, la muestra total ajustada a las pérdidas considerada fue de 124 (ver Tabla 1).

Variables:

Se clasificó el peso al nacer de los neonatos en los siguientes rangos: menor o igual a 2 499 gramos (9), entre 2 500 a 3 999 gramos y mayor o igual a 4 000 gramos (10).

Se definió anemia ferropénica como la concentración de hemoglobina en sangre de vena de cordón umbilical debajo de 13,5 g/dL, volumen corpuscular medio menor de 95 fl, hemoglobina corpuscular media menor de 31 pg y una ferritina menor de 35 ug/L (11) y además, se definió déficit de hierro sin anemia como hemoglobina en rangos normales con una ferritina menor de 35 ug/L. Adicionalmente, a fin de evitar sesgos en la interpretación de los valores de ferritina, la cual puede estar modificada por la presencia de procesos inflamatorios, se propuso corroborar la deficiencia de las reservas de hierro a través del índice $RsTf / \log$ ferritina (valor mayor de 22,46) (12) .

En cuanto a los parámetros hematológicos que se emplearon en el presente estudio se encuentran: la hemoglobina neonatal, que se definió como la proteína en los

glóbulos rojos que transporta oxígeno y dióxido de carbono de los tejidos periféricos hasta los pulmones (13), el volumen corpuscular medio (VCM) como la descripción del tamaño y volumen promedio de cada eritrocito y la hemoglobina corpuscular media (HCM), definida como la descripción de la carga media de hemoglobina que tiene cada eritrocito. Por otro lado, los biomarcadores séricos que se analizaron, fueron: ferritina, que se definió como proteína transmembrana que permite cuantificar las reservas de hierro (14), hepcidina como la hormona reguladora del metabolismo del hierro (15), el receptor soluble de transferrina (RsTf) como el fragmento del receptor de transferrina que se encuentra en suero e indica cuando está incrementada la mayor actividad eritropoyética y/o la baja disponibilidad de hierro (16) y por último, el índice RsTf/log ferritina, considerado el mejor indicador de depleción de las reservas de hierro cuando se encuentra elevado (17). Los datos de los biomarcadores del estado de hierro y de la hemoglobina fueron variables cuantitativas continuas, mientras que el peso se definió tanto como una variable cuantitativa continua como una variable cualitativa nominal, según el análisis estadístico aplicado.

Procedimientos:

Se realizó un análisis secundario de una base de datos proveniente del proyecto registrado bajo el título de “Studies on iron homeostasis in population living at high altitude”. La información personal de los pacientes fue protegida mediante la asignación de códigos. Esta base de datos contiene la información de 180 neonatos (127 de Lima y 53 de Cuzco). La técnica de muestreo utilizada fue de tipo no probabilístico (por conveniencia). La base de datos se elaboró en formato Excel

Microsoft 2016 y se exportó al programa STATA versión 17 para su respectivo análisis.

El proyecto de investigación “Studies on iron homeostasis in population living at high altitude”, con código SIDISI: 101555, contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional Materno Perinatal e incluyó consentimiento informado para las madres participantes en dicha investigación (Anexo 1).

Por otro lado, el presente trabajo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Plan de análisis:

Los datos se evaluaron empleando el programa STATA versión 17.

Limitaciones:

Por corresponder a una base de datos secundaria, no se contó con valores maternos de parámetros hematológicos (HB, VCM, HCM, etc.) para realizar comparaciones con los hallazgos encontrados con la hemoglobina de sangre de cordón y otros. Por otro lado, no se contó con proteína C reactiva para aplicar en la determinación de puntos de corte del valor de ferritina y definir ferropenia. Asimismo, no se han encontrado estudios similares en Perú para realizar comparaciones con el presente estudio, así como la existencia de limitada información publicada sobre los rangos definidos de normalidad sobre los biomarcadores del estado de hierro en neonatos. Para algunos registros, la base de datos analizada no contaba con todos los valores registrados.

RESULTADOS

La primera característica poblacional que se analizó fue el peso; el promedio del peso de los neonatos fue $3\,366,19 \pm 461,53$ gramos (media \pm DE); además, se clasificó a los neonatos de acuerdo a su peso al nacer. Estos rangos fueron: menor o igual a 2 499 gr, entre 2 500 y 3 999 gr y mayor e igual a 4 000 gr.

En un recuento de todos los registros de peso de neonatos, el 87,40% (n=111) de ellos pesaban entre 2 500 a 3 999 gr, 7,87% (n=10) pesaban igual o mayor a 4 000 gr, 3,94% (n=5) pesaban menos o igual a 2 499 gr. La edad gestacional promedio fue de 39,20 semanas y todos los registros corresponden a neonatos a término. (ver Tabla 1). Por otro lado, al evaluar algunas características poblacionales de las madres, el peso promedio de las madres fue de 67,40 kilogramos con una desviación estándar de 11,48. Y, por último, el promedio de la edad de las madres de los neonatos incluidos en el estudio fue de $26,49 \pm 6,60$ años (ver Tabla 2).

En la Tabla 3 y Tabla 4 se describen las características hematológicas y los biomarcadores séricos del estado de hierro de la población de estudio, respectivamente. Entre los cuales, destacan: la hemoglobina, con una media de $15,95 \pm 1,50$ gr/dL (media \pm DS) el volumen corpuscular medio (VCM), con una media de $106,70 \pm 5,19$ fl; la hemoglobina corpuscular media (HCM), con una media de $15,95 \pm 1,50$ y la ferritina, con $84,68 \pm 127,41$ ug/L. También se determinó que la media del índice de RsTf/log ferritina en nuestra población fue de $17,94 \pm 12,84$ y la media de RsTf fue de $27,81 \pm 10,42$ nmol/mL (ver Tabla 3 y 4)

Se realizó el diagnóstico de anemia ferropénica cuando la hemoglobina tenía un valor menor de 13,5 gr/dL, volumen corpuscular medio menor de 95 fl, hemoglobina corpuscular media menor de 31 pg y una ferritina menor de 35 ug/L. Ninguno de los neonatos de nuestra población de estudio cumplía juntamente los cuatro criterios, por lo que la frecuencia de anemia ferropénica en la población incluida en el estudio fue 0,00%.

No obstante, se determinó la frecuencia de neonatos con déficit de hierro sin anemia, cuyo criterio de diagnóstico es: valor de hemoglobina en rango normal con un valor de ferritina baja (< 35 ug/L). La frecuencia de déficit de hierro sin anemia fue 22,41% (n=26) de los neonatos incluidos en el estudio.

Considerando que el valor de la ferritina puede estar influenciada por la presencia de procesos inflamatorios, se propuso corroborar la deficiencia de las reservas de hierro a través del índice RsTf /log ferritina (valor mayor de 22,46), encontrándose que en la población de estudio, el 14,17% (n = 18) presentaron un valor mayor de 22,46.

Por otro lado, se realizó una regresión lineal cruda inicialmente relacionando el peso al nacer de los neonatos con la hemoglobina y biomarcadores del estado de hierro obtenidos de la sangre de cordón. En la población de estudio no se observó asociación estadísticamente significativa con ninguno de los parámetros (ver Tabla 5)

Seguidamente, se realizó una regresión lineal ajustada con las características maternas que fueron: edad de la madre y peso de la madre, además se ajustó la regresión según la edad gestacional, corroborando los mismos resultados.

Por otro lado, se trabajó con las 3 categorías de peso, determinando así, la mediana y rango intercuartílico de cada categoría con respecto a cada variable estudiada (hemoglobina y biomarcadores séricos del estado de hierro). Asimismo, se decidió identificar si es que existían diferencias significativas entre las tres categorías con respecto a la hemoglobina y biomarcadores del estado de hierro estudiados. Por ello, usando la prueba de Kruskal-Wallis, se determinó un valor p para identificar estas diferencias; sin embargo, todos los valores hallados tuvieron un $p > 0,05$; por lo no se encontraron diferencias significativas. (ver Tabla 6)

DISCUSIÓN

Se han realizado estudios previos sobre la relación entre la hemoglobina materna y el peso al nacer del neonato (2, 3, 4, 5) y en ellos se ha concluido que no se llega a determinar rangos de hemoglobina materna que se puedan asociar a un buen peso al nacer debido a que la hemoglobina materna es influenciada por diferentes aspectos como el nivel socioeconómico, número de gestaciones previas, etc; por lo que, en el presente estudio se planteó buscar la relación con la hemoglobina neonatal, obtenida mediante una muestra de sangre de vena umbilical. No obstante, evaluando los resultados de la regresión lineal cruda y ajustada, se pudo observar que no hubo relación significancia entre estos valores; es decir, que no se observó una asociación entre ellos.

Adicionalmente, al buscar una relación entre los biomarcadores de hierro estudiados (ferritina, hepcidina, receptor soluble de transferrina y RsTf/log ferritina) con el peso, tampoco se encontró significancia alguna. Por lo que se concluye que no se observó una asociación lineal entre ambas variables.

Debido a la falta de estudios previos publicados sobre la relación de estas variables neonatales con el peso al nacer, ya que en la gran mayoría de publicaciones previas se asocian parámetros maternos (como la hemoglobina) con los resultados clínicos (peso al nacer del neonato) y no es posible realizar comparaciones ni confirmar nuestros resultados, quedando esto como un hallazgo del presente estudio.

Por otra parte, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, ya que las variables empleadas no cumplían con los criterios de normalidad. Sin embargo, no se pudo encontrar una relación de ninguno de los parámetros analizados (hemoglobina, ferritina, hepcidina, receptor soluble de transferrina, RsTf/log ferritina) con el peso categorizado en rangos (menor o igual a 2 499 gramos, entre 2 500 y 3 999 gramos y mayor o igual a 4 000 gramos ya que, en ningún resultado, se obtuvo un valor de p significativo. Por lo tanto, la diferencia de los valores de los parámetros en cada categoría no está sujetos al peso del neonato, pudiendo estos explicarse por el azar.

Es probable que este resultado se deba a que el número de neonatos en cada categoría no fueron suficientes, ya que los neonatos en el rango de peso menor o igual a 2 499 gramos incluidos fueron solo 5, mientras que los que pertenecían al rango mayor o igual de 4 000 gramos fueron 10, teniendo un número más grande de neonatos ($n = 111$) que formaron parte entre el rango de 2 500 a 3 999 gramos. Esta información se debe tomar en cuenta al momento de analizar los resultados.

Uno de los objetivos secundarios, fue determinar la frecuencia de anemia ferropénica en la muestra de neonatos estudiados. Se pudo observar que esta fue de un 0,00% en nuestra población debido a que ningún neonato cumplía con los 4 criterios propuestos para su diagnóstico; no obstante, la frecuencia de ferropenia sin anemia fue de 22,41% ($n=26$). Este dato es relevante ya que la ferropenia o el déficit de hierro sin anemia es un paso previo a desarrollar anemia ferropénica, sobre todo si este estado se mantiene en un periodo prolongado de tiempo (27). Sin embargo

al saber que la ferritina no es el único biomarcador para poder diagnosticar ferropenia, ya que esta no solo varía en condiciones de deficiencia de hierro, sino también puede modificarse en condiciones de inflamación, enfermedades neurodegenerativas y en malignidades (28), se optó por utilizar otros parámetros como el índice RsTf/log ferritina, el cual permite evaluar el almacenamiento y el compartimiento funcional del hierro, que a diferencia de la ferritina, no se altera en situaciones como de enfermedad aguda o crónica, infecciones o neoplasias (29). Además, se sabe que es la única prueba junto a la biopsia de médula ósea que tiene una sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de 100% para determinar ferropenia (30). Evaluando la ferropenia con el índice RsTf/log ferritina, en la muestra de neonatos estudiada se encontró una frecuencia de 14,17% (n = 18). Hay varios aspectos que pueden sustentar el hecho que un neonato curse con ferropenia, siendo el tiempo de clampaje del cordón uno de ellos. Se ha evidenciado que lo ideal es el clampaje tardío del cordón umbilical (esperar entre uno y tres minutos antes del clampaje y corte del cordón umbilical), lo cual beneficia al bebé en el periodo neonatal y primeros meses de vida. Esto se debe al aporte principal de hierro al nacer que se agrega al hierro que ha sido almacenado durante las últimas semanas de gestación, y por ello, al clampar tempranamente el cordón umbilical se incrementa el riesgo de lograr menores reservas de hierro, al evitar el pasaje adicional de glóbulos rojos que se logra con el clampaje tardío. Se ha determinado que al clampar el cordón al minuto, el aporte sanguíneo que recibe el neonato es de 80 ml, mientras que al clamparlo entre los dos y tres minutos, recibe 100 ml; siendo esto un volumen de 30-35 ml/kg, es decir 75% más de lo que se obtendría en un clampaje temprano. Adicionalmente, se sabe que al clampar el cordón al minuto, el

aporte de hierro es de 40 mg, mientras que, a los tres minutos, se obtiene 50 mg. Esta diferencia de 10 mg es suficiente para prevenir la deficiencia de hierro en los primeros 6 meses de edad. Asimismo, también se describen beneficios del clampaje tardío del cordón en el periodo de lactancia, al reducir el riesgo de desarrollar anemia ferropénica entre los dos a tres meses de edad, cuando aún se dependen de los depósitos de hierro de las últimas semanas de gestación (31). Sin embargo, dentro de la base de datos analizada, no se obtuvo el valor del tiempo de clampaje de nuestra población de neonatos, de modo que lo explicado anteriormente podría ser una posibilidad para el hallazgo de la frecuencia reportada.

Otras condiciones que podrían predisponer a las bajas concentraciones de ferritina al nacer es la presencia de patologías maternas durante la gestación como hipertensión en el embarazo, diabetes gestacional o la misma presencia de anemia; los cuales podrían predisponer que el bebé nazca prematuramente favoreciendo significativamente el desarrollo de ferropenia al nacimiento porque tendrían una tendencia a menores depósitos de hierro así como una vida media de hematíes más corta (siendo entre 40 a 60 días) y una mala respuesta eritropoyética en caso que se presente anemia. (31). Sobre todo, se ha visto una fuerte relación entre la diabetes gestacional con las bajas concentraciones de hierro sin presentar anemia en el neonato al nacer (32). Sin embargo, en nuestra población no se identifican la participación de estos factores, debido a que los neonatos incluidos en el estudio son neonatos a término y provienen de madres sin complicaciones en el embarazo.

Otra posibilidad es que el punto de corte de ferritina en cordón usado para definir ferropenia puede ser menor. Nosotros hemos usado como definición de ferropenia un valor de ferritina <35 ug/L. Un reciente estudio define ferropenia con valor de ferritina < 30 ug/l cuando la proteína C reactiva es $\leq 8,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ferropenia en ausencia de inflamación), o ferritina < 70 ug/l cuando CRP es $>8,2$ ug/ml (ferropenia en la presencia de inflamación) (33). En la base de datos analizada no se cuenta con el dosaje de CRP, por lo que no ha sido posible aplicar estos niveles de ferritina para realizar mayores comparaciones.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

No se pudo observar asociación significativa entre la hemoglobina y biomarcadores del estado de hierro obtenidos de una muestra de cordón umbilical con el peso al nacer del neonato como variable cuantitativa ni por rango de peso.

La frecuencia de anemia en neonatos incluidos en el estudio fue de 0,00%, sin embargo, el 22,41% presentó niveles bajos de ferritina y el 14,17% presentó niveles elevados del índice RsTf/log ferritina, lo que corresponde a estados de depleción de reservas de hierro.

Considerando que una gran parte de la población de recién nacidos estudiada tiene ferropenia sin anemia (un paso previo al desarrollo de anemia), es importante el seguimiento neonatal y pediátrico, la toma de medidas de prevención para el desarrollo de anemia ferropénica (lactancia materna exclusiva, suplementación con sales de hierro, ingesta de alimentos ricos en hierro durante la ablactancia, etc) y el clampaje tardío del cordón umbilical.

Se requieren más investigaciones con una mayor muestra poblacional a fin de determinar la necesidad de incorporar biomarcadores del estado de hierro como parte de las pruebas a aplicar en los neonatos a fin de identificar los grupos de mayor riesgo de desarrollar anemia en etapas más tempranas de la vida y evitar el impacto negativo en el neurodesarrollo infantil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atlanta P. WHO Global Database on Anaemia [Internet]. Who.int. [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1
2. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Supplement 6): 1694S-1702S.
3. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 May;117(2):134-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.024. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22356761.
4. Chen JH, Guo XF, Liu S, Long JH, Zhang GQ, Huang MC, Qiu XQ. [Impact and changes of maternal hemoglobin on birth weight in pregnant women of Zhuang Nationality, in Guangxi]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2017 Feb 10;38(2):154-157. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.004. PMID: 28231657.
5. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1285S-7S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1285s. PMID: 10799403.
6. INEI. Indicadores de resultados de los programas presupuestales, primer semestre 2019 [Internet]. *Proyectos.inei.gob.pe.* 2019 [cited 8 March 2020]. Available from:

https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/ppr/Indicadores_de_Resultados_de_los_Programas_Presupuestales_ENDES_Primer_Semestre_2019.pdf

7. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics*. 2009;123(4):1208–16.
8. Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. Gob.pe. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.inmp.gob.pe/institucional/boletines-estadisticos/1422371837>.
9. Nacimiento prematuro y bajo peso al nacer. In: *Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020*. OECD; 2020.
10. Pacora Portella P. Macrosomía fetal: Definición, Predicción, Riesgos y Prevención. *Rev peru ginecol obstet*. 2015;39(17):42–50.
11. Zhang J, Wang J, Lu Q, Tan M, Wei R, Lash G. Iron stores at birth in a full-term normal birth weight birth cohort with a low level of inflammation. *Bioscience Reports*. 2020;40(12).
12. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki E-A, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr*. 2007;89(10):1169–73.
13. Gallagher PG. The neonatal erythrocyte and its disorders. En: Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds), *WB Saunders. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed., Philadelphia 2015. p.52.

14. Kling PJ, Schmidt RL, Roberts RA, Widness JA. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis. *J Pediatr.* 1996;128(6):791–6.
15. Brandan N, Aguirre M, Giménez C. Hemoglobina. Cátedra de Bioquímica – Facultad de Medicina - UNNE. 2008.
16. Bonastre-Blanco E, Thió-Lluch M, Monfort-Carretero L. Anemia neonatal. *An Pediatr Contin.* 2010;8(2):73–80.
17. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907–16.
18. Kulik-Rechberger B, Kościeszka A, Szponar E, Domsud J. Hcpidin and iron status in pregnant women and full-term newborns in first days of life. *Ginekol Pol.* 2016;87(4):288–92.
19. Gonzales GF, Fano D, Vásquez Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(4):699.
20. Vázquez López M aA, Carracedo Morales A, Muñoz Vico J, Morcillo Llorens R, Calvo Bonachera MD, López Muñoz J, et al. Receptor sérico de la transferrina en niños sanos. *An Pediatr (Barc).* 2001;55(2):113–20.
21. Valdés NP, Meneses JTC, González YP, Carmona EE, de Aparicio CGZM. Valores de laboratorio clínico y test especiales de referencia en recién nacidos. *Gac médica espirituana.* 2012;11(Supl 1):22.
22. Alviso Gonzales, S., Escobar Gubo, A., Figueredo Mora, M. and Visser Santacruz, A., 2016. Vista de ASOCIACIÓN ENTRE PESO AL NACER Y EL PORCENTAJE NEUTROFÍLICO Y LINFOCITARIO.

- ASUNCIÓN-PARAGUAY. [online] Cimel.felsocem.net. Available at: <<https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/view/649/367>> [Accessed 20 July 2021].
23. Baley J. Neonatal Neutropenia. *American Journal of Diseases of Children*. 1988;142(11):1161.
24. 19. Correa-Rocha R, Pérez A, Lorente R, Ferrando-Martínez S, Leal M, Gurbindo D, et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr Res*. 2012;71(5):590–7.
25. Maheshwari A. Neutropenia in the newborn. *Current Opinion in Hematology*. 2014;21(1):43-49.
26. Vazquez P. Intervalos de referencia e interpretación del hemograma en recién nacidos sanos en sangre venosa [Especialización]. Universidad Católica de Córdoba; 2020.)
27. Jacob EA. Hematological differences in newborn and aging: A review study. *Hematol transfus int j* [Internet]. 2016;3(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.15406/htij.2016.03.00067>
28. Carrillo Esper R, Peña Pérez C, Zepeda Mendoza AD, Meza Márquez JM, Neri Maldonado R, Meza Ayala CM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico: Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Intensiva*. 2015;29(3):157–66.
29. Aleo Luján E, Gil López C, González Fernández FA, Villegas Martínez A, Valverde Moreno F. Receptor sérico de transferrina en niños sanos. Valor

- diagnóstico en la anemia infecciosa y en la ferropénica. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(5):428–35.
30. Velandia LSC, Bohórquez MC, Mora AI. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DE DONANTES [Internet]. Org.co. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v15n1/v15n1a05.pdf>
31. Bae S, Yoon S, Lim C, Kim K, Choi B. Hematological profile of Korean very low birth weight infants. *Journal of Perinatal Medicine*. 2008;36(3).
32. Ali MA, Shahidullah M, Hossain MA, Ahmed NU, Kawsar CA. Comparison of haematological values among different groups of low birth weight babies and normal birth weight babies. *Mymensingh Medical Journal : MMJ*. 2008 Jul;17(2):152-156.
33. de Paz R, Canales M, Hernández F. Anemia ferropénica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):100–3.
34. Sánchez Ruiz-Cabello FJ. Prevención y cribado de la ferropenia en lactantes. *Pediatr aten primaria*. 2012;14(53):75–82.
35. Petry C, Eaton M, Wobken J, Mills M, Johnson D, Georgieff M. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*. 1992;121(1):109-114.
36. Kabyemela ER, Fried M, Kurtis JD, Moses G, Gorres JP, Muehlenbachs A, Duffy PE. Fetal Cytokine Balance, Erythropoietin and Thalassemia but Not Placental Malaria Contribute to Fetal Anemia Risk in Tanzania. *Front Immunol*. 2021 Apr 30;12:624136. doi: 10.3389/fimmu.2021.624136. PMID: 33995348; PMCID

TABLAS

Tabla 1. Cálculo de muestra poblacional.

Parámetro	Porcentaje
Total de la población (N)	7632
Nivel de confianza	95%
Precisión	5%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir)	8%
Tamaño muestral (n)	111
Tamaño muestral ajustado a pérdidas:	
Proporción esperada de pérdidas (R)	10%
Muestra ajustada a pérdidas	123,844

Tabla 2. Características generales de las madres y los neonatos (N=127) †

Características	N (%)
Neonatos	
Promedio de peso al nacer	3 366,19 ± 461,53
Menor o igual a 2 499 g	5 (3,94)
Entre 2 500 y 3 999 g	111 (87,40)
Mayor o igual a 4 000 g	10 (7,87)
Edad gestacional (semanas)	39,20 ± 0,99
Madres	
Peso (kg)	67,40 ± 11,48
Edad (años)	26,49 ± 6,60

Media ± desviación estándar

† Algunas variables pueden sumar menos de 127 debido a datos faltantes

Tabla 3. Parámetros hematológicos neonatales

Parámetro	Media ± desviación estándar
Hemoglobina (gr/dL)	15,95 ± 1,50
Volumen corpuscular medio (fl)	106,70 ± 5,19
Hemoglobina corpuscular media (pg)	35,63 ± 1,53

Tabla 4. Biomarcadores séricos del estado de hierro neonatales

Biomarcador	Media \pm desviación estándar	Rango
Ferritina (ug/L)	84,68 \pm 127,41	2,42 – 1195,91
Hepcidina (ng/dL)	31,83 \pm 19,22	2,99 – 115,78
Receptor soluble de transferrina (nmol/mL)	27,81 \pm 10,42	8,78 – 67,24
RsTf/ log ferritina	17,94 \pm 12,84	4,61 – 115,37

Tabla 5. Regresión lineal cruda

Parámetros hematológicos

Parámetro	B- Coeff	95% IC	p- value
Hemoglobina	32,21	-23,89; 88,30	0,26

Biomarcadores séricos del estado de hierro e inflamación

Biomarcador	B- Coeff	95% IC	p- value
Ferritina	0,17	-0,52; 0,85	0,63
Hepcidina	0,80	-4,09; 5,69	0,75
Receptor soluble de transferrina	0,02	-0,09; 0,12	0,73
RsTf/ log ferritina	-41,14	-124,68; 42,40	0,33

* Se muestran los coeficientes β de regresión lineal

Tabla 6. Regresión lineal ajustada

Parámetros hematológicos

Parámetro	B- Coeff	95% IC	p- value
Hemoglobina	38,68	-10,64; 88,01	0,12

Biomarcadores séricos del estado de hierro e inflamación

Biomarcador	B- Coeff	95% IC	p- value
Ferritina	0,05	-0,58; 0,67	0,88
Hepcidina	1,73	-2,62; 6,09	0,43
Receptor soluble de transferrina	-0,01	-0,10; 0,08	0,86
RsTf/ log ferritina	-30,95	-104,32; 42,41	0,40

* Se muestran los coeficientes β de regresión lineal ajustados

* El modelo fue ajustado por las variables: peso de la madre, edad de la madre y edad gestacional

Tabla 6. Prueba de Kruskal-Wallis

Parámetros hematológicos

Parámetro	Menor o igual a 2 4999 gramos	Entre 2 500 a 3 999 gramos	Mayor o igual a 4 000 gramos	p -value
Hemoglobina	14,90 (1,60)	15,90 (1,65)	16,30 (2,20)	0,40

Biomarcadores séricos del estado de hierro e inflamación

Parámetro	Menor o igual a 2 499 gramos	Entre 2 500 y 3 999 gramos	Mayor o igual a 4 000 gramos	p -value
Ferritina	30,26 (14,54)	56,42 (59,59)	72,10 (69,22)	0,26
Hepcidina	29,67 (10,48)	27,04 (17,56)	28,74 (20,16)	0,73
Receptor soluble de transferrina	2 416,58 (536,16)	2 158,78 (1 071,26)	2 598,45 (1 698,30)	0,88
RsTf/ log ferritina	1,28 (0,79)	1,53 (0,35)	1,38 (1,11)	0,60

* Los valores de cada categoría se expresan en mediana y rango intercuartílico (IQR)

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Padres-Neonatos)	
<i>Título del estudio:</i>	La Hemoglobina y la homeostasis de hierro en Lima (150m) y Cusco (3400m)
<i>Investigador (a) :</i>	Dra. Tania Paredes
<i>Institución :</i>	Instituto Nacional Materno Perinatal

Propósito del estudio:

Estamos invitando a su hijo(a) a participar en un estudio donde se evaluará la anemia en personas que viven en altitudes y al nivel del mar. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Instituto Nacional Materno Perinatal.

La anemia es una enfermedad que afecta el desarrollo en general de las personas, y que tiene tasas muy elevadas en el Perú, es por ello que queremos saber si se están considerando de forma correcta a las persona (recién nacidos, infantes, niños, adolescentes, adultos y mujeres gestantes) que presentan esta enfermedad.

Procedimientos:

Si usted acepta que su hijo participe y su hijo decide participar en este estudio se le realizará lo siguiente:

1. Se te tomará una muestra de sangre de 5ml del cordón umbilical, esto es aproximadamente una cucharadita de té, para ver tu concentración de hemoglobina.
2. A sus muestras de sangre, se separará el suero para hacer pruebas ELISA, y medir marcadores inflamatorios.
3. Se te realizará una evaluación antropométrica por tu médico.

Riesgos:

No cuenta con ningún riesgo.

Beneficios:

Su hijo(a) se beneficiará de una evaluación clínica para el despistaje de esta enfermedad. Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados. Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno.

Costos y compensación

No deberá pagar nada por la participación de su hijo(a) en el estudio. Igualmente, no recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole, solo una compensación por gastos de transporte y/o un refrigerio por el tiempo brindado.

Confidencialidad:

Nosotros guardaremos la información de su hijo(a) con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de su hijo(a) o de otros participantes del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Padres-Neonatos)	
<i>Título del estudio:</i>	La Hemoglobina y la homeostasis de hierro en Lima (150m) y Cusco (3400m)
<i>Investigador (a) :</i>	Dra. Tania Paredes
<i>Institución :</i>	Instituto Nacional Materno Perinatal

Uso futuro de la información obtenida (sección aplicable también para almacenamiento de muestras biológicas)/

Deseamos conservar las muestras de su hijo(a) almacenándolas por 10 años. Estas muestras serán usadas para evaluar algunas pruebas diagnósticas. También usaremos esto para diagnosticar otras enfermedades.

Estas muestras solo serán identificadas con códigos.

Si usted no desea que las muestras de su hijo(a) permanezcan almacenadas ni utilizadas posteriormente, su hijo(a) aún puede seguir participando del estudio.

Además la información de los resultados será guardada y usada posteriormente para estudios de investigación beneficiando al mejor conocimiento de la enfermedad y permitiendo la evaluación de medidas de control de hidatidosis, se contará con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto Nacional Materno Perinatal, cada vez que se requiera el uso de las muestras y estas no serán usadas en estudios genéticos u otros estudios no relacionados al tema.

Autorizo a tener las muestras de sangre de mi hijo(a) almacenadas SI () NO ()

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A.

B. DATOS DE HISTORIA CLÍNICA

1. Datos del neonato

- a. Tiempo de vida: ____ días
- b. Sexo: M / F
- c. Peso al nacer: ____ gramos
- d. Edad gestacional: ____ semanas
* tiene que ser a término (entre 37-40 semanas)

2. Datos de la madre

- a. Edad materna: ____ años
- b. # de gestaciones: ____ gestaciones
- c. Número de hijos: ____ hijos
- d. Estado civil: Soltera / Casada /
Divorciada / Viuda
- e. Peso de la madre: ____ gramos
- f. Talla de la madre: ____ centímetros

C. DATOS DE LABORATORIO:

1. Anemia neonatal: SI / NO

- Hemograma:

- a. Hemoglobina: ____ g/dL
- b. Hematocrito: ____ %
- c. VCM: ____ fl
- d. HCM: ____ pg
- e. CHCM: ____ %
- f. Reticulocitos: ____ %

- g. Leucocitos: ____ x10⁹/uL

- h. Plaquetas: ____ x10⁹/uL

- Biomarcadores:

- a. Ferritina: ____ ng/mL
- b. Hepcidina: ____ ng/dL
- c. Rstf: ____ nm/L
- d. Rstf/log ferr: ____ U
- e. IL-6: ____