



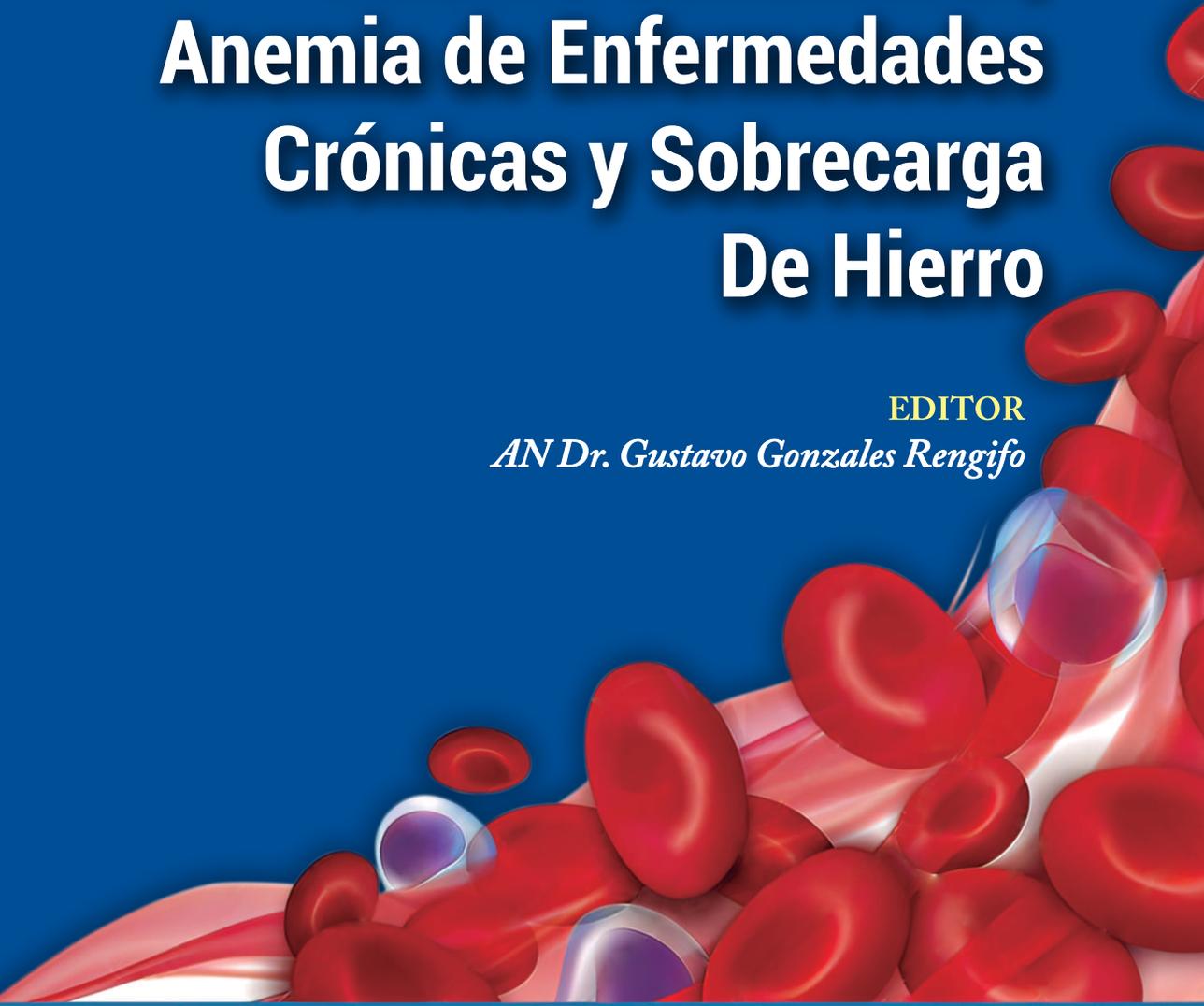
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

OPINIÓN INSTITUCIONAL

Anemia Gestacional, Anemia de Enfermedades Crónicas y Sobrecarga De Hierro

EDITOR

AN Dr. Gustavo Gonzales Rengifo



OPINIÓN INSTITUCIONAL

**ANEMIA GESTACIONAL,
ANEMIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS
Y SOBRECARGA DE HIERRO**

**ANEMIA GESTACIONAL,
ANEMIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS
Y SOBRECARGA DE HIERRO**



Editor
AN Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo
Academia Nacional de Medicina

Edición de:

© Academia Nacional de Medicina, Perú
Av. 28 de Julio 776, 8° Piso. Miraflores, Lima 18, Perú.
Correo: academianacionaldemedicina@gmail.com
Web: www.anmperu.org.pe

Editor: **AN Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo**

Primera edición, Abril 2022

Tiraje: 500 ejemplares

Fecha de diagramación: Enero 2022

Fecha de publicación: Abril 2022

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú
N° 2022-01876 ISBN 978-612-48557-9-5

**Impresión, diseño
y diagramación**

Jas Print Service
RUC. 10459562929
Av. Bolivia 222. Of.107
Telf: (01) 332 2778
Lima - Perú
Abril 2022



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

**ANEMIA GESTACIONAL,
ANEMIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS
Y SOBRECARGA DE HIERRO**

Informe del Grupo de Trabajo

Edición

Academia Nacional de Medicina

Editor

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

Autores

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

AN Dr. Patrick Wagner Grau

Dra. Lidia Caballero Gutiérrez

Mag (c) Cinthya Vásquez-Velásquez

Med. Enrique Guevara Ríos

Dra. Brígida Ramírez-Quijada

Obst. Katia Castro-Paniagua

Lic. Silvia Carhuayo-Lujan

Mag. Aurelio Carrasco-Venegas

Dra. Maria Marull

Melany de la Cruz Isihuaylas

Med. Roberto Vigil Guerrero

Mag. Dulce Esperanza Alarcón Yaquetto

Mag. Ramón Figueroa Mujica

Lic. Diana Isis Villanueva

Mag (c) Valeria Janice Valverde Bruffau



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

JUNTA DIRECTIVA 2019-2021

**AN Dr. Alejandro Bussalleu
Presidente**

**AN Dr. Agustín Iza
Vicepresidente**

**AN Dr. Óscar Guillermo Pamo Reyna
Secretario Permanente**

**AN Dr. Eduardo R. Ticona Chávez
Secretario Bienal**

**AN Dr. Eduardo Acevedo
Secretario Bienal**

**AN Dr. Gustavo F. Gonzales
Tesorero**

**AN Dr. Javier E. Saavedra Castillo
Bibliotecario**

**AN Dr. Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas
Vocal**

**AN Dr. Juan Angulo Solimano
Vocal**



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

JUNTA DIRECTIVA 2021-2023

AN Dr. Agustín Iza
Presidente

AN Dr. Gustavo F. Gonzales
Vicepresidente

AN Dr. Óscar Guillermo Pamo Reyna
Secretario Permanente

AN Dr. Juan Manuel Angulo Solimano
Secretario Bienal

AN Dra. Lucy Herminia López Reyes
Secretario Bienal

AN Dr. Víctor Sandor Morales Corrales
Tesorero

AN Dr. Elmer Alejandro Llanos Cuentas
Bibliotecario

AN Dr. Edgar Rolando Vera Béjar
Vocal

AN Dr. Juan Jorge Huamán Saavedra
Vocal

CONTENIDO

Prólogo	11
AN Dr. Agustín Iza Stoll Presidente de la Academia Nacional de Medicina	
Presentación	15
AN Dr. Gustavo F. Gonzales	
ANEMIA GESTACIONAL	
1. Anemia y estado de hierro en pobladores de la altura	19
AN Dr. Gustavo F. Gonzales Dra. Lidia Caballero Gutiérrez Mag (c) Cinthya Vásquez-Velásquez	
2. Impacto de la nutrición en la gestación y su asociación con la anemia	65
Dra. Maria Marull Srta. Melany de La Cruz Isihuaylas	
3. Impacto de la suplementación con multimicronutrientes durante la gestación	115
Dra. Lidia Caballero Gutiérrez	
4. Realidad de la anemia gestacional en el Perú	145
Med. Enrique Guevara Ríos	

5. Anemia en el embarazo en la Región Ayacucho, Perú: Determinantes y efectos materno perinatales	167
Dra. Brígida Ramírez-Quijada	
Obst. Katia Castro-Paniagua	
Lic. Silvia Carhuayo-Lujan	
Mag. Aurelio Carrasco-Venegas	
6. Anemia y hemodilución en el embarazo	197
AN Dr. Gustavo F. Gonzales	
Mag (c) Cinthya Vásquez-Velásquez	
ANEMIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS	
7. Anemia en la Enfermedad Renal Crónica.	251
AN Dr. Patrick Wagner	
SOBRECARGA DE HIERRO	
8. El contenido corporal de hierro (CCH), la sobrecarga de hierro y la hepcidina sérica en adultos peruanos.	269
Mag (c) Valeria Janice Valverde Bruffau	
AN Dr. Gustavo F. Gonzales	
9. Sobrecarga de hierro asociado a la obesidad y a las enfermedades metabólicas asociadas al sobrepeso.	313
Mag. Roberto E. Vigil-Guerrero.	
Mag. Dulce Esperanza Alarcón-Yaquette	
Lic. Diana Isis Villanueva	
Mag. Ramón Figueroa Mujica	
AN Dr. Gustavo F. Gonzales	
REFLEXIONES Y RECOMENDACIONES	333

PRÓLOGO

Prosiguiendo con el análisis y sugerencias sobre este importante problema, la Academia Nacional de Medicina organizó un segundo simposio sobre anemia y presenta este libro orientado a tres áreas importantes: anemia y altura; anemia y gestación; y anemia en algunas enfermedades crónicas, y sobrecarga de hierro, que han sido materia de investigaciones y aportes.

La anemia es un problema preocupante de salud pública mundial, que se ha presentado desde la antigüedad: se encontró coiloniquia-uñas en cuchara-en una mano y antebrazo de la cultura celta, (“la mano de Lydein”), posteriormente identificada clínicamente como expresión de anemia en 1931.

En estudios en el Perú prehispánico se han encontrado, por diversos autores imágenes relacionadas a lesiones en el cráneo como son la criba orbitalia (CO) y la hiperostosis porótica (HP) y finalmente la extracción tabla de lesiones en los huesos, como expresiones de anemia.

La anemia, que se define como la disminución de eritrocitos o de hemoglobina, afecta principalmente a niños, mujeres adolescentes, en edad reproductiva y gestantes, se presenta predominantemente en los países de medianos y bajos ingresos y se ha considerado en los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS). La meta de reducir al 50% de la anemia en mujeres en edad reproductiva en el año 2025 será prácticamente imposible de cumplir. Globalmente la deficiencia de hierro es la causa principal y ha originado que los términos de anemia, deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro se usen como sinónimos, oscureciendo las otras causas de anemia que no comprometen directamente al hierro por lo que su identificación etiológica resulta importante para el tratamiento efectivo.

La OMS ha establecido desde hace años, los niveles de anemia leve, moderada y severa en niños de diferentes edades y asimismo en los tres trimestres de la gestación. Está suficientemente demostrado que la carencia de hierro, en los niños lactantes y menores de cinco años y también si la madre tiene menor cantidad de hierro en el tercer trimestre del embarazo, se altera el desarrollo cerebral y que luego en los años escolares se traduce en menores desarrollo cognitivo y en el rendimiento escolar.

En la presente publicación se encuentran actualizaciones, comentarios y sugerencias importantes en la comprensión de las causas de la anemia y en el enfoque terapéutico.

Se estima que 42% de los niños menores de 5 años de edad y 40% de las mujeres en estado de gestación tienen anemia. La deficiencia de hierro, las hemoglobinopatías y la malaria son las tres principales causas de anemia en el mundo y el comité de expertos ha actualizado los niveles de ferritina (que es un indicador de las reservas de hierro) que se usan para determinar la deficiencia o sobrecarga de hierro, tanto en individuos supuestamente sanos como en aquellos con comorbilidades, usando métodos rigurosos. Se sugiere, en este texto, asimismo la utilización del hemograma automatizado como método diagnóstico ya que proporciona mayor información.

Un tema en actual discusión es la corrección para los niveles de anemia que la OMS ha establecido a diferentes niveles de altitud, desde los 1000 metros sobre el nivel del mar. Una parte importante de esta publicación se refiere a las observaciones que investigadores peruanos y extranjeros están realizando para modificar estos estándares, ya que si se considera anémicos a quienes no lo son, y se les administra suplementos de hierro, no solo pudieran no ser pertinentes, sino que ocasionarían sobrecarga innecesaria y perjudicial de este micronutriente.

Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (Endes 2020), la anemia afectó al 40 % de menores de tres años en Perú en el 2020 y al 20.9% de mujeres en edad fértil (de 15 a 49 años), y se presenta en mayor medida en la población andina y rural. La anemia en menores de tres años que viven en el área rural está presente en 48.4 % de esa población infantil, contra el 36.7 % del área urbana, y las regiones más afectadas son la sur andina Puno con 69.4 %, y las amazónicas Ucayali con 57.2 % y Madre de Dios con 55 %.

Desafortunadamente los resultados para resolver este serio problema han sido pobres: en los niños menores de tres años: solo se ha reducido 3.5% en los últimos 5 años y en mujeres en edad fértil se redujo de 21.1% en el 2019 a 20.9% en el 2020 según esta misma encuesta, mientras que las cifras de desnutrición se mantienen en 12.1% entre los menores de cinco años, una reducción de 2.3% desde el año 2015; comparativamente los esfuerzos para reducir la desnutrición muestran mejores resultados porcentuales, aunque muy lejos de lo deseado. En las zonas rurales, la desnutrición crónica afecta al 24.8 % de menores, mientras que en los centros urbanos se reduce al 7.2 %.

De otro lado, la ENDES 2020 muestra que actualmente, un 10 % de esta población infantil presenta sobrepeso y obesidad, dos puntos más que en 2019, con mayor incidencia en la costa (14.7 %), que en la selva (4 %).

Se exponen en esta publicación nuevos mecanismos fisiopatológicos, la importancia de la hepcidina, la ferritina y otras sustancias que intervienen en el metabolismo del hierro y de otros elementos inductores de anemia. Estas cifras, que son de conocimiento público, sustentan el interés de nuestra Academia de difundir y contribuir con el conocimiento de las múltiples causalidades de la anemia, en diferentes edades, en mujeres en edades fértiles, pero asimismo como parte importante de enfermedades crónicas, como la insuficiencia renal, diabetes mellitus y otras que se asocian a sobrecarga de hierro y que afectan órganos importantes.

Esperamos que los artículos presentados en este texto sirvan no solo para actualizar los conocimientos básicos de la anemia, sino que contribuyan a mejorar los procedimientos diagnósticos, los conocimientos fisiopatológicos de sus diferentes causas, pero que también estimulen la investigación de forma tal que las buenas intenciones se conviertan prontamente en las soluciones de este serio problema de salud en nuestro país.

AN Dr. Agustín Iza Stoll
Presidente de la Academia Nacional de Medicina

PRESENTACIÓN

La anemia sigue constituyendo un problema severo de salud pública a nivel mundial donde se estima que dos mil millones de personas son diagnosticadas como tal. La OMS en 1958 organiza una reunión de expertos para discutir sobre la anemia por deficiencia de hierro que predominaba sobre todo en los países menos desarrollados.

En 1959, la OMS publica el informe de este grupo de estudio resaltando la necesidad de la intervención con suplemento de hierro. Igualmente se definen los puntos de corte de la hemoglobina (Hb) para definir anemia. En 1967 nuevamente la OMS organiza una reunión de expertos para esta vez discutir sobre anemia nutricionales, entendiéndose que la anemia no solo es causada por deficiencia de hierro. El reporte de los expertos fue publicado por OMS en 1968.

En 1986, a través de datos de la CDC de Atlanta se recomienda corregir el punto de corte de la Hb por cada nivel de altitud. Con esta corrección la prevalencia de anemia aumenta en las poblaciones que residen en zonas de altura en el mundo.

El Perú por su diversidad geográfica tiene una población de aproximadamente 30% que radica en alturas por encima de los 2,000 metros por lo que sus prevalencias de anemia se ven incrementadas por esta corrección.

En las últimas dos décadas muchos científicos en el mundo han llamado la atención sobre el nivel que utiliza la OMS para definir anemia en niños de 6 a 59 meses y en gestantes. En niños se usa un mismo valor de Hb de 11 g/dl para todo el rango de edad que es considerado como punto

de corte para definir anemia. En gestantes se recomendó igualmente usar 11 g/dl de Hb para definir anemia en la gestante en contraste a 12 g/dl en no gestante.

Esta corrección es igualmente arbitraria pues en muchos casos gestantes normales reducen su Hb a valores menores de 11 g/dl sin ser esto anormal. A partir de 2016, la OMS ha cambiado la definición de anemia gestacional y ahora se reconoce como anemia en primer y tercer trimestre a valores de Hb < 11 g/dl y en el segundo trimestre a valores de Hb < 10.5 g/dl.

Muchos gobiernos basados en las altas cifras de anemia calculados según las recomendaciones de OMS han desarrollado diversos programas tanto de suplementación como de fortificación de alimentos con hierro. Los resultados; sin embargo, se consideran como modestos pues no logran revertir la anemia a las metas esperadas.

Esta situación se hace más patente en el Perú en las zonas de altura, en particular en aquellas poblaciones por encima de los 3,000 metros de altura. La Academia Nacional de Medicina en su rol de participar en la discusión y orientación de los problemas de salud y de contribuir al progreso de las ciencias de la salud y la investigación de la realidad médico-social del Perú desarrolla entre otros, el trabajo de grupos de expertos y emite Opinión Institucional que luego de un trabajo de equipo se publica para su difusión nacional.

En 2021, La ANM publicó como Opinión Institucional las Anemia Nutricionales de la Infancia, donde participaron en su elaboración el AN Dr. Jorge Castillo Aguirre, el AN Dr. Gustavo F. Gonzales, el AA Dr. Pedro Mendoza Arana y la maestranda Cinthya Vásquez Velásquez. En esta oportunidad, la Academia Nacional de Medicina presenta una segunda publicación relacionado a la anemia gestacional, la anemia por enfermedades crónicas en particular por enfermedad renal crónica, y se discute sobre un tema poco abordado en el país que representa el exceso de hierro en la ingesta y el riesgo de sobrecarga de hierro en los tejidos.

La sobrecarga de hierro es un problema que no solo se observa en las enfermedades hereditarias (hemocromatosis hereditaria, talasemia, enfermedad de rasgo falciforme), sino también en la población

aparentemente normal y está muy ligado a problemas en hígado, páncreas, riñón, corazón y cerebro. En la actualidad se conoce que niveles elevados de ferritina sérica se asocia a diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, renales y neurodegenerativas.

La publicación de este libro se debe al aporte económico que el Ministerio de Salud otorga a la Academia Nacional de Medicina y que le permite el desarrollo de sus fines establecidos en su Estatuto.

AN Dr. Gustavo F. Gonzales
EDITOR

CAPÍTULO 1

ANEMIA Y ESTADO DE HIERRO EN POBLADORES DE LA ALTURA

**AN Dr. Gustavo F. Gonzales^{*},^{1,2}, Dra. Lidia Caballero
Gutiérrez^{1,3}, Mag (c) Cinthya Vásquez-Velasquez^{1,2}**

^{*}Academia Nacional de Medicina, Lima-Perú.

¹Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas,
Facultad de Ciencias y Filosofía e ²Instituto de
Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana
Cayetano Heredia. ³Universidad Nacional del Altiplano,
Puno.

RESUMEN

El hierro es fundamental para la vida, por ello, un desbalance y/o alteración de su homeostasis, como la deficiencia o sobrecarga de hierro, ponen en riesgo la salud. El 70% del hierro en el cuerpo humano se encuentra en la hemoglobina (Hb), proteína encargada del transporte de gases. Debido a que la concentración de Hb se incrementa conforme aumenta la altitud de residencia, la OMS propone de manera universal aplicar un ajuste de su valor por cada altura de residencia a partir de los 1000 metros, el cual consiste en recortar el valor de hemoglobina reportado. Los reportes científicos muestran que el incremento de la concentración de Hb en los residentes en zonas de la altura no ocurre de manera similar en las diversas poblaciones y tampoco aumenta de manera lineal con la altura. Las poblaciones que tienen mayor tiempo generacional en una determinada altura tienen valores más bajos de la Hb que aquellas poblaciones con menor tiempo generacional residiendo a la misma altitud. En la altura aumenta la prevalencia de anemia cuando se ajusta la Hb. Los programas del gobierno intentan disminuir la elevada tasa de anemia a través de la suplementación universal con hierro; sin embargo, los resultados son modestos, en particular, en las poblaciones alto-andinas. La concentración de hepcidina en suero, hormona hepática que regula la biodisponibilidad de hierro, es similar en pobladores a baja altitud y a gran altitud sugiriendo que en las poblaciones residentes en las alturas no hay deficiencia de hierro. Aquí nace una preocupación, pues al ajustar la concentración de hemoglobina por la altura, y aumentar la intervención con suplementación con hierro a niños y gestantes anémicos y no anémicos es que se está exponiendo a estas poblaciones a una sobrecarga de hierro que podría dañar su salud. En conclusión, el corregir la hemoglobina por la altura no es pertinente, y se debería evitar suplementar con hierro indiscriminado a personas no anémicas.

Palabras claves: anemia, hierro, factor de ajuste de Hb, hepcidina.

SUMMARY

Iron is fundamental for life, therefore, an imbalance and/or alteration of its homeostasis, such as iron deficiency or overload, put health at risk. 70% of the iron in the human body is found in hemoglobin (Hb), a protein responsible for gas transport. Because the concentration of Hb increases as the altitude of residence increases from 1000 meters, the WHO universally proposes to apply an adjustment of its value for each altitude of residence which consists of cutting the value of hemoglobin reported. Scientific reports show that the increase in Hb concentration in residents in altitude zones does not occur in a similar way in the various populations and does not increase linearly as the altitude increases. Populations that reside for a longer generational time at a given altitude have lower Hb values than those populations with less generational time residing at the same altitude. At high altitudes (HA), the prevalence of anemia increases when Hb is adjusted per altitude. Government programs attempt to decrease the high rate of anemia through universal iron supplementation; however, the results are modest, particularly in the high-Andean populations. The concentration of hepcidin in serum, a liver hormone that regulates the bioavailability of iron, is similar in low-altitude inhabitants and at HA, suggesting that in populations residing at altitudes there is no iron deficiency. Here a concern arises, because by correcting hemoglobin by altitude, and increasing the intervention with iron supplementation to anemic and non-anemic children and pregnant women is that populations are being exposed to an iron overload that could harm their health. In conclusion, adjusting hemoglobin for altitude is not relevant, and indiscriminate iron supplementation to non-anemic people should be avoided.

Key words: anemia, iron, Adjustment factor, hepcidin.

INTRODUCCION

Se estima que 500.3 millones de habitantes viven permanentemente en altitudes ≥ 1500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.), 81.6 millones en altitudes $\geq 2,500$ m.s.n.m., y 14.4 millones a $\geq 3,500$ m.s.n.m. (Tremblay y Ainslie, 2021). En el Perú, la población es algo mayor de los treinta millones de habitantes de los cuales diez millones residen en altitudes por encima de los 2000 m.s.n.m. La vida en las alturas se realiza en medio de una menor presión parcial de oxígeno, una menor temperatura, mayor aridez y mayor radiación solar.

Los organismos expuestos a estas condiciones presentan una alta concentración de hemoglobina (Hb) producto de la menor saturación arterial de oxígeno resultado de la hipoxia ambiental al cual se encuentra sometido. Durante muchos años se consideró que el aumento en la cantidad de eritrocitos y en la concentración de hemoglobina era una respuesta adaptativa a la altura; en la actualidad, este concepto ya no es aceptado.

Por el contrario, los estudios actuales demuestran que los seres humanos que se encuentran adaptados a vivir en las grandes alturas se manifiestan con valores de Hb más cercanos a los de nivel del mar. Por ejemplo, tenemos a los tibetanos que tienen una mayor antigüedad viviendo en la altura que sus cohabitantes de la etnia Han. Otra población que se considera adaptada a la altura es la de los etíopes. Al comparar las concentraciones de Hb en estas poblaciones se observan valores de Hb más bajos en tibetanos y en etíopes que los observados en la etnia Han o que en aquellos medidos en las poblaciones alto-andinas en Perú y Bolivia; estas marcadas diferencias se aprecian aún al comparar poblaciones residentes de la misma altitud (Beall, 2006).

El Perú es otro país que puede servir para analizar diferentes poblaciones con diferente antigüedad generacional viviendo en la altura y poder encontrar las mismas diferencias en los niveles de Hb. Así, los

pobladores en los Andes del Sur como la observada en Puno, tienen menor concentración de Hb que en los residentes en las zonas de los Andes centrales, que se caracterizan por tener una menor antigüedad generacional que las poblaciones alto-andinas del sur del Perú (Gonzales y col, 2011). Se estima que los pobladores de Puno mayormente de origen aimara son de mayor antigüedad generacional que aquellos de los Andes centrales.

El pueblo aimara ha sido un grupo relativamente homogéneo desde la conquista española en el año 1.532 d.C. Ellos se establecieron y aún se establecen en el altiplano andino alrededor del lago Titicaca que involucra a Bolivia y Perú; también se encuentran en el norte de Argentina y de Chile (Arnaiz-Villena y col, 2020).

Estos diferentes patrones de adaptación a la altura se manifiestan por ejemplo en el peso al nacer. Antiguamente, se consideraba un dogma que al aumentar la altitud el peso del recién nacido disminuía; ahora se sabe que hay poblaciones consideradas adaptadas a la vida en las grandes alturas que no muestran la restricción en el crecimiento fetal (Wilsterman y Chevion, 2021). Esto por ejemplo se observa en los Andes centrales donde el peso del recién nacido va disminuyendo conforme va aumentando la altitud donde ocurre el parto; este patrón, sin embargo, es diferente cuando se incluye en el análisis los datos obtenidos en Puno (3800 m), quienes tienen al nacer un mayor peso que los recién nacidos en los Andes centrales como Huancayo que está incluso a una menor altitud (3280 m) que Puno (Hartinger y col, 2006). Este menor peso del recién nacido ocurre sin cambios en la edad gestacional al parto (Levine y col, 2015).

Al igual que lo descrito para el caso de la hemoglobina, se encuentra un mayor peso al nacer en los tibetanos que llevan viviendo unos 25,000 años en las alturas del Himalaya que el peso al nacer de la etnia Han que no tiene más de 70 años de antigüedad generacional. Los tibetanos muestran menores valores de hemoglobina materna frente a los Han,

signo de su mayor grado de adaptación a la altura (Moore y col, 2001; Wu y col, 2005).

La reducción del suministro de oxígeno fetal observada en mujeres nacidas a nivel del mar que gestan en zonas de gran altura causa restricción del crecimiento fetal, un efecto que se cree que se mitiga en las poblaciones nativas de las grandes alturas. La mayor masa corporal materna y el diámetro de la arteria uterina son factores que favorecen un mayor peso al nacer de gestantes adaptadas a la vida en las grandes alturas (Dolma y col, 2021).

En Perú, la tasa de muerte fetal o de óbitos fetales es 4.8 veces superior en las grandes alturas que a baja altitud. Aquí también se puede apreciar que, los residentes de Puno presentan una más baja tasa de muerte fetal que en los del centro del país (Gonzales y col, 2008). Los niveles de Hb materna en Puno fueron menores que en los Andes centrales, lo cual constituiría una evidencia más de que las poblaciones de los Andes del Sur del Perú se encuentran más adaptadas a la altura. Al tener una menor concentración de Hb por efecto del tiempo generacional de residencia en la altura, cuando se ajusta la Hb por altitud para definir anemia se observan que las tasas de anemia se elevan de manera significativa. Las evidencias científicas más bien demostrarían que las poblaciones altoandinas del sur peruano muestran concentraciones más bajas de Hb materna por su adecuado proceso de adaptación a la altura y por lo tanto no serían anémicas (Gonzales y col, 2011; 2014).

De acuerdo a las estadísticas oficiales del Ministerio de Salud del Perú, la tasa de desnutrición crónica infantil es mayor en el departamento de Huancavelica (3,600 m) con 30.6%, en tanto que en el departamento de Puno (3800 m) se observa una cifra de 14.6% de niños con desnutrición crónica, valor que se halla por debajo de la media nacional (15.3%); estos resultados no concuerdan con los observados para la anemia en niños menores de 3 años de edad, donde la mayor tasa se observa en el departamento de Puno con un valor del 75.2%.

Esta discordancia se debería al ajuste de la Hb por la altura en una población que con sus valores normalmente más bajos por su proceso de adaptación aumentan de manera exagerada su tasa de anemia luego del ajuste (Gonzales y col, 2014; WHO, 2001).

En resumen, en la zona de Puno tenemos una baja tasa de bajo peso al nacer, pero una elevada prevalencia de anemia infantil, en tanto que, en Huancavelica, una región de mayor pobreza en el Perú muestra una alta tasa de bajo peso al nacer comparado a Puno, pero menor prevalencia de anemia infantil que Puno. Son indicios que pueden ser producto de la capacidad adaptativa fisiológica de los nativos a la altura, así como de la necesidad de mejorar las metodologías diagnósticas de anemia en poblaciones que habitan las grandes altitudes.

NECESIDADES DE HIERRO

El hierro es fundamental para el normal funcionamiento y para la supervivencia de las células de casi todos los organismos vivos incluido los microorganismos; por ello es importante evitar su deficiencia. Del mismo modo, una serie de estudios han demostrado, que el exceso de hierro produce estrés oxidativo que es también dañino para las células y los tejidos. Basado en estos conceptos resulta importante mantener la homeostasis del hierro en el organismo (Reichert y col, 2017; Dev y Babitt, 2017).

El principal mecanismo que emplea el organismo para lograr la homeostasis del hierro es evitar su excreción del organismo. Ello no quiere decir que no existan pérdidas de hierro, pues se dan por descamación de las células entéricas duodenales y otras pequeñas pérdidas por otras vías y se calcula que en promedio se pierde 1 mg al día, valor que debe reponerse con la dieta. En el caso de las mujeres se estima una cifra algo mayor debido a la pérdida que ocurre con las menstruaciones (Gonzales y col, 2017).

Cuando la pérdida de hierro resulta ser mayor, por ejemplo, en casos de sangrados masivos, o en sujetos donantes frecuentes de sangre o cuando la necesidad de hierro aumenta como ocurre durante el embarazo, en el que se requiere un gramo adicional para el feto, la placenta y el parto, el organismo deberá absorber una mayor cantidad del hierro proveniente de la dieta (Figura 1).

La absorción del hierro de la dieta previo al embarazo es de aproximadamente el 10% de la ingesta; ante esta misma ingesta, durante el segundo trimestre de gestación, inicio de la alimentación hemotrófica madre-feto, la absorción puede aumentar tres o cuatro veces según sea el requerimiento del organismo. Esta mayor absorción de hierro por el enterocito duodenal es regulada por la hormona peptídica hepcidina, sintetizada principalmente a nivel hepático, la principal reguladora de la biodisponibilidad del hierro (Pigeon y col, 2001).

La hepcidina fue descubierta el 2000 por Krause y detectada inicialmente por sus propiedades antibacterianas, por ello su denominación inicial de péptido antimicrobiano hepcidina (HAMP) (Krause y col, 2000; Park y col, 2001). La actividad antimicrobiana es debido a su capacidad de disminuir la cantidad de hierro disponible a los microbios patógenos evitando su supervivencia. El descubrimiento de la hepcidina abrió una era sobre los mecanismos de la regulación de la biodisponibilidad de hierro en el organismo (Barton y Acton, 2019). Desde entonces, se acepta que la contribución de hierro en el organismo no depende de cuanto se ingiere sino de cuando necesita ser absorbido a través del duodeno y ello dependerá de la síntesis de la hepcidina.

Su acción es unirse a una proteína transmembranal, llamada ferroportina, a nivel del duodeno, donde se absorbe el hierro, y/o en las células donde se almacena el metal como por ejemplo, el hígado, y los macrófagos, entre otros. Cuando aumentan los niveles séricos de hepcidina, esta hormona se une a la ferroportina en la membrana ya sea del enterocito o de las células que almacenan hierro. La ferroportina

es el único exportador de hierro que se conoce en el organismo. Luego de esta unión hepcidina-ferroportina, el transportador de hierro es internalizado dentro de la célula y degradado con lo cual se evita el ingreso de hierro hacia la circulación sanguínea (Billesbølle y col, 2020).

La expresión de la hepcidina tiene un comportamiento inversamente proporcional a la biodisponibilidad del hierro (Knutson, 2017). Una vez que el contenido corporal de hierro ha llegado a sus niveles de adulto, más altos en varones que en mujeres, también se estabilizan los valores de hepcidina siendo más altos en varones que en mujeres. A partir de este “steady state” los niveles de hepcidina van a variar de acuerdo al requerimiento de hierro del organismo, que a su vez dependerá del pool de hierro almacenado en el organismo, principalmente a nivel celular y tisular (Gonzales y col, 2017). Igualmente, disminuye cuando la necesidad de hierro se incrementa como ocurre en el segundo trimestre de gestación (Figura 1).

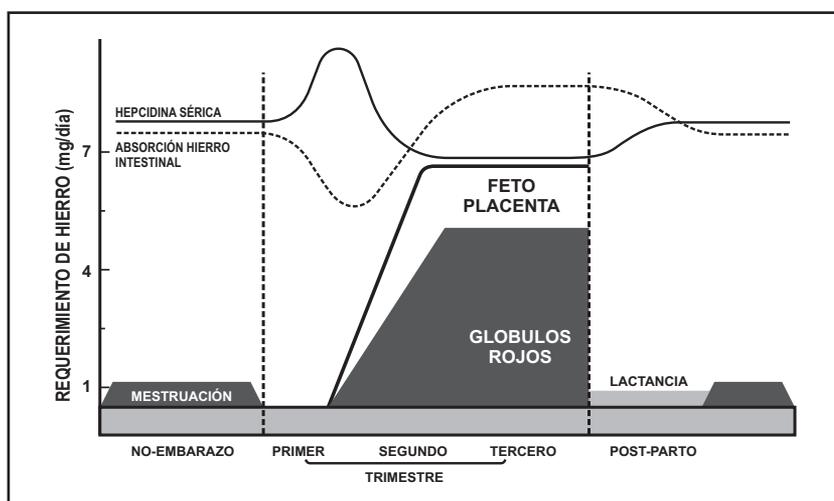


Figura 1: Cambios en los niveles de hepcidina sérica, absorción de hierro intestinal y producción de glóbulos rojos durante el embarazo. Se muestran cambios antes del embarazo, en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación y en el post-parto (Adaptado de Bothwell, 2000; Evans y col, 2010).

La OMS recomienda la medición de la Hb para diagnosticar anemia e igualmente lo asocia mayormente a deficiencia de hierro probablemente debido a que cerca del 70% del hierro en el organismo se encuentra en la molécula heme de la hemoglobina; alrededor de un gramo del hierro corporal se almacena en el hígado ligado a una proteína, la ferritina. En términos generales un varón adulto tiene cuatro gramos y una mujer adulta tres gramos de hierro en el organismo. Cada día se produce 20 ml de sangre, la cual contiene seis gramos de hemoglobina y veinte mg de hierro (Muckenthaler y col, 2017).

En la exposición aguda a la altura hay una disminución en la concentración de hepcidina sérica. Esto ocurre como respuesta a la hipoxia aguda y no a una deficiencia de hierro (Talbot y col, 2012). En la población que nace y vive en la altura, la situación es diferente. En un estudio en Etiopía, los niveles séricos de hepcidina en adultos son similares o mayores que en adultos residentes a baja altitud (Lundrig y col, 2013); ello nos permite sugerir que la población residiendo a mayor altura tiene suficiente hierro y que ha llegado a un valor similar o mayor que en pobladores de bajas altitudes.

Un estudio interesante fue el de evaluar cómo se comporta la sangría en nativos de la altura. A nivel del mar se sabe que luego de la sangría hay una reducción en los niveles de hepcidina que van a permitir aumentar la absorción de hierro a nivel duodenal. Igualmente, en la altura los niveles de hepcidina sérica disminuyen para aumentar la disponibilidad de hierro producida por la extracción de sangre (Talbot y col, 2016).

En el embarazo, los niveles de hepcidina disminuyen en el segundo trimestre de gestación (Bah y col, 2017) y con ello aumenta la absorción de hierro en el duodeno (Gao y col, 2015; Koenig y col, 2014).

En humanos, el 80% del hierro fetal se logra acumular al tercer trimestre de la gestación, con una velocidad máxima de transferencia

estimada de 7 mg/d (Cao y Fleming, 2016). Esto ha cambiado el paradigma de “*a mayor requerimiento de hierro en el organismo, la cantidad de hierro consumido en la dieta debe aumentar*”. En efecto, si el hierro en la dieta de mujeres no embarazadas es suficiente, no se necesitará aumentar el hierro en la dieta, ya que la absorción de hierro en el duodeno aumentará como consecuencia de la reducción de la hepcidina en suero y no porque se ingiere más hierro.

Al aumentar la masa globular, aumentaría la viscosidad sanguínea y con ello se afectaría el flujo útero-placentario, y la disponibilidad de nutrientes para el feto. Para evitar esto, hay un aumento del volumen plasmático en una mayor proporción que el aumento de la masa globular roja y en situaciones de mayor producción de Hb, la concentración de la Hb se reduce. A este fenómeno se le conoce como hemodilución fisiológica del embarazo (Gonzales y Olavegoya, 2019).

Incluso en poblaciones a nivel del mar, el feto se desarrolla en el útero en condiciones hipóxicas. Dentro del útero genera una hemoglobina de alta afinidad denominada Hb fetal (HbF), por lo que al momento del nacimiento tiene un valor elevado de hemoglobina. La hemoglobina fetal (HbF) es la forma predominante en el feto durante la gestación. Esta HbF se produce en las células precursoras eritroides desde las 10 a 12 semanas de embarazo hasta los primeros seis meses de vida postnatal. Estructuralmente, la HbF contiene dos subunidades alfa y dos subunidades gamma, a diferencia de la forma adulta o hemoglobina A (HbA), que contiene dos subunidades alfa y dos subunidades beta. La subunidad gamma difiere de su contraparte adulta en que contiene una alanina o una glicina en la posición 136, los cuales son aminoácidos neutros y no polares. Esta diferencia genera cambios conformacionales en la proteína que serían responsables de las diferencias fisiológicas en el suministro de oxígeno que son importantes en la circulación fetal (mayor afinidad de la Hb por el oxígeno) (Kaufman y col, 2021).

Aproximadamente toda la HbF es reemplazada por HbA entre los 6 y 12 meses postnatal a menos que alguna hemoglobinopatía esté presente en el individuo; como resultado, el adulto promedio tiene menos del 1% de HbF. El cambio de la cadena gamma a la beta ocurre a través de un interruptor transcripcional en las células precursoras eritroides en la médula ósea (Hardison, 2012). Al ser destruida la HbF se libera el hierro que contiene, el cual es reciclado para producir hemoglobina adulta o HbA. Con este hierro que tiene al nacimiento y con lo que recibe de la madre por la lactancia materna, el infante tendrá hierro suficiente hasta el destete, a partir del cual el requerimiento de hierro será cubierto con la dieta (Gonzales y col, 2017; Marques y col, 2014).

Durante la etapa de la niñez el Contenido de Hierro Corporal (CHC) es bajo sin diferencias entre niños y niñas y luego aumenta durante la pubertad, por acción hormonal, donde llegan a los valores de adulto siendo el CHC mayor en varones que en mujeres (Cook y col, 2003). Los niveles de hepcidina serán igualmente mayores en varones que en mujeres adultos (Dahlfors y col, 2015). En el sujeto adulto, los requerimientos de hierro a ser absorbidos a través del duodeno y hacia la circulación van a depender de los niveles de hepcidina sérica. Cuando disminuye la hepcidina sérica, aumenta la absorción de hierro en el enterocito duodenal, y aumenta el ingreso de hierro a la circulación.

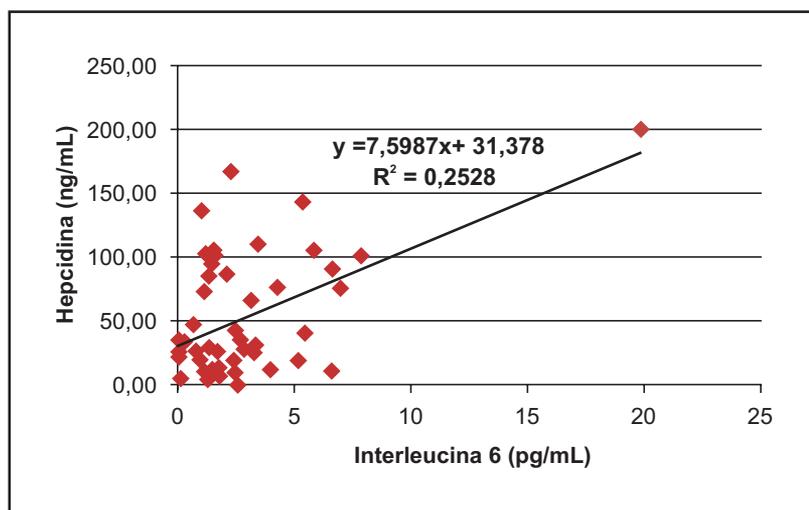


Figura 2. Asociación entre interleucina 6 (IL6) (pg/ml) y hepcidina sérica (ng/ml) en gestantes del Hospital Nacional San Bartolomé (Lima) y de la región de Ayacucho. $p < 0,05$

En presencia de inflamación hay un incremento en los niveles de hepcidina sérica por lo que la disponibilidad de hierro se reduce (Cappellini y col, 2017). En la inflamación aumentan los niveles de interleucina 6 (IL-6), la principal citoquina que favorece el incremento de los niveles séricos de hepcidina (Kowdley y col, 2021). La Figura 2 muestra como los niveles de IL-6 en gestantes se asocian a mayores concentraciones de hepcidina sérica. La obesidad es un proceso inflamatorio y también se asocia a mayores niveles de hepcidina sérica (Tussing-Humphreys y col, 2012).

En la altura se observa un aumento en la eritropoyesis (Su y col, 2015). Sin embargo, también hay una reducción en volumen plasmático (Sánchez y col, 1970). No se sabe si las personas diagnosticadas como eritrocitosis excesiva, ésta se deba a una mayor eritropoyesis que las personas normales de la altura o si se deba a un menor volumen plasmático (hemoconcentración). Un reciente estudio ha mostrado que los sujetos con mal de montaña

crónico tienen menor volumen plasmático que aquellos sujetos en la altura sin MMC (Steele y col, 2021).

MEDICIÓN DE LA HEMOGLOBINA

El principal marcador de anemia es la medición de la concentración de la hemoglobina. Aunque la OMS sugiere como estándar de oro la medición del hemograma automatizado, el hecho de que en muchos países y regiones particularmente en aquellos de pobres recursos no existe disponibilidad de equipos automatizados para el conteo globular es que se acepta el uso de la hemoglobina (OMS, 2016).

Existen diferentes métodos para evaluar la hemoglobina y en caso de no tener ninguno se puede usar la medición de hematocrito y luego de usar un factor de conversión se pueden obtener valores de hemoglobina.

El método más usado en la actualidad es el de Hemocue, que relaciona bien con el método estándar de la cianometahemoglobina. La medición de la concentración de la hemoglobina por hemocue se hace ya sea en sangre capilar o en sangre venosa (Vásquez-Velásquez y col, 2019). Existe una variación de +0.57 g/dl [Límites de acuerdo -11.2, 22.6) en niños en edad preescolar; rango de -2.8 g/dL a +2.0 g/dl en mujeres embarazadas; sesgo de +0.88 g/dl (LdA -0.52, 2.29) en mujeres no embarazadas]. El sesgo observado al medir indistintamente en sangre capilar o venosa podría introducir cambios en las prevalencias de la anemia de las encuestas de población de hasta -2.07 puntos porcentuales en niños y -2.82 puntos porcentuales en mujeres no embarazadas después del ajuste venoso (Larson y col, 2021).

El análisis de datos de 16 analizadores hematológicos diferentes obtenidos de un programa internacional de aseguramiento de la calidad, demostró que la variación entre ellas es mínima y es poco probable que influya en el diagnóstico de anemia. Estos hallazgos sugieren que las estimaciones globales de la prevalencia de anemia derivada de la

hemoglobina capilar, como suelen ser, pueden ser inexactas y conducir a una clasificación errónea de la gravedad de la salud pública, y que el uso de diferentes analizadores hematológicos no introduce variaciones si se usan adecuadamente (Larson y col, 2021).

DEFINICION DE ANEMIA

La anemia es un signo común tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios y se define como una disminución en el número de glóbulos rojos circulantes o en el nivel de hemoglobina. A menudo, la anemia no se evalúa ni se maneja adecuadamente. Se enumera rutinariamente como un diagnóstico independiente, sin embargo, de hecho, es un signo clínico (en si no es una enfermedad) que indica la presencia de una etiología subyacente y se requiere un análisis adicional para dilucidar su causa. La anemia conduce a una disminución de la oxigenación de los tejidos y puede empeorar la progresión de muchas enfermedades coexistentes. A pesar de esto, sigue habiendo discordancia clínica tanto en la definición formal de anemia como en los protocolos para detectarla (Freeman y col, 2021).

El diagnóstico de anemia se hace utilizando diferentes puntos de corte de la hemoglobina y van a variar de acuerdo a la edad, el sexo, la altitud de residencia, el hábito de fumar y la gestación. Estos valores se han establecido en reuniones de expertos, y se basan en consideraciones de distribución estadística y/o por puntos de corte.

La anemia en las gestantes y en niños de 6-59 meses se define cuando los niveles de hemoglobina son menores que 11 g/dl (OMS, 2011). Para el segundo trimestre en gestantes se usa un punto de corte diferente de 10.5 g/dl (OMS, 2016). Para las poblaciones de altura se hace una corrección que varía según la altitud en que se encuentra la persona evaluada. La mayor parte del hierro presente en el organismo está en la hemoglobina, por ello se trata de asociar un valor bajo de Hb con una deficiencia de hierro.

La anemia se clasifica como leve, moderada y severa. La anemia es leve cuando hay valores de 10.9 a 10 g/dl, a moderada cuando hay valores de 7 a 9 g/dl, y anemia severa cuando es menor de 7g/dl en niños de 6 a 50 meses o en gestantes.

La anemia materna moderada/severa es la que afecta tanto la salud de la madre como la del feto. La mayor proporción de anemia es la leve en tanto que la prevalencia de anemia materna moderada/severa en hospitales públicos del país llegan en promedio al 2% de las gestantes estudiadas, con una mayor predominancia en la región de la selva ([Gonzales y col, 2011](#)).

En una reciente publicación con datos de 19 hospitales en Estados Unidos entre 2002 y 2008 muestran que las mujeres con anemia antes del parto experimentaron mayores tasas de morbilidad materna grave y otros resultados adversos graves. Los autores sugieren que el diagnóstico y el tratamiento de la anemia durante el período antes del parto pueden conducir a la identificación y el tratamiento de las mujeres con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna ([Harrison y col, 2021](#)). Este estudio no tuvo datos de la severidad de la anemia para conocer si alguna en particular tenía mayor impacto adverso.

En el otro extremo tenemos los casos de eritrocitosis o Hb alta, algunos también lo mencionan como hemoconcentración. Según la literatura, inicialmente se consideraba eritrocitosis cuando los valores de Hb eran >14.5 g/dl; después se usó como punto de corte 14 g/dl y últimamente se describen como eritrocitosis a valores de Hb > 13 g/dl.

En el Perú, la tasa de gestantes con eritrocitosis es de 23.7% en la sierra centro y casi la mitad en la sierra sur (11.9%). Este hallazgo confirma que la eritrocitosis es mayor en los Andes centrales que en los Andes sur ([Gonzales y col, 2011](#)). Estas diferencias entre regiones se deben al hecho de que la población de los Andes sur es más antigua en su residencia multigeneracional a la altura y por lo tanto son más

adaptadas a la vida en las grandes alturas. La adaptación a las grandes alturas se refleja por tener valores de Hb más bajo que en aquellas poblaciones de menor grado de adaptación.

Cuando se analizan las asociaciones de la Hb con efectos adversos en la gestante o en el recién nacido se puede observar que las concentraciones de Hb tienen una asociación en forma de U con diversos resultados adversos de la gestación entre ellos, el aborto espontáneo, donde se observa una menor incidencia en las mujeres con Hb de 12-13 g/dl, y más altos con niveles bajos y altos de Hb (>14 g/dl) medidos hasta la semana 14 de gestación. Estos datos resaltan la importancia de considerar la anemia y los altos niveles de Hb en el embarazo temprano como indicadores dañinos para el aborto espontáneo (Díaz-López y col, 2021).

Otros autores consideran hemoconcentración a valores de Hb de >13 g/dl en el segundo y tercer trimestre de gestación (Ribot y col, 2018). Este último estudio encuentra una tasa de 10% de hemoconcentración en el tercer trimestre de gestación.

Existen muchas opiniones discordantes respecto a que si los puntos de corte que se tiene para definir anemia en gestantes y en niños menores de cinco años son los correctos.

Un reciente estudio donde se usa el receptor soluble de transferrina como un marcador de deficiencia de hierro para definir anemia por deficiencia de hierro demuestra que el punto de corte de la Hb para definir anemia en mujeres en edad reproductiva y en niños menores de cinco años deben ser 1 g/dl menores de lo que actualmente se usa por recomendación de la OMS (Addo y col, 2021).

Es importante el adecuado diagnóstico de la anemia pues en sus grados moderado y severo tienen un gran impacto negativo en la salud. Es importante su vigilancia en poblaciones de adolescentes mujeres pues ellas son las que posteriormente serán las futuras madres.

En un estudio en Noruega donde se hizo un seguimiento durante dos años y se encontró que la deficiencia de hierro y la anemia ocurrieron en el 18.1% y el 19.9% de las niñas y el 1.6% y el 2.9% de los niños en el primer estudio y aproximadamente la mitad de los casos eran crónicos dos años después. La mayoría de las niñas tenían deficiencia moderada de hierro (14.5%) y anemia leve (16.0%). El consumo diario de leche se asoció con un aumento de la deficiencia de hierro en las niñas (Odds Ratio 2.3; IC del 95%: 1.1-4.9), y las niñas más activas físicamente tuvieron los niveles más bajos de deficiencia de hierro (Odds Ratio 0.4; IC del 95%: 0.2-0.9). La deficiencia de hierro fue el factor de riesgo más importante para la anemia crónica en las niñas (Stabell y col, 2021).

AJUSTE DE LA HEMOGLOBINA POR LA ALTURA

La OMS recomienda ajustar el punto de corte de la hemoglobina para definir anemia según el nivel de altura (OMS, 2011). Este ajuste asume que todas las poblaciones aumentan la hemoglobina conforme se incrementa la altitud de residencia. Luego del ajuste de la Hb por la altura, el cálculo de la prevalencia de anemia aumenta de manera exagerada (Gonzales y col, 2011; 2017).

En la actualidad, se puede decir que no resulta generalizable el aumento de la Hb con la altura, pues hay poblaciones que ubicadas a la misma altitud que otras poseen valores más bajos de Hb debido a un proceso de adaptación como se ha descrito para los etíopes, tibetanos, y los residentes de los Andes del Sur (Beall, 2006; Gonzales y col, 2011;2021; Wu y col, 2005).

Se sabe que, en el otro lado de la curva de distribución de la hemoglobina en gestantes, las concentraciones de Hb por encima de 14.5 g/dl son adversos tanto para las madres como para el producto de la gestación (Gonzales y col, 2009; 2012). La eritrocitosis excesiva (EE) que se diagnostica cuando los varones tienen Hb>21 g/dl y las mujeres >19 g/dl (Leon-Velarde y col, 2005) son considerados signos de

un proceso de mala adaptación a la altura. Al corregir la hemoglobina por la altura, al moverse la curva de distribución de la hemoglobina hacia la izquierda, aumenta el diagnóstico de anemia, y al mismo tiempo disminuye el diagnóstico de eritrocitosis y de EE (Gonzales y col, 2017).

Si bien matemáticamente se están cambiando los valores de hemoglobina, los niveles de hierro corporal, la viscosidad de la sangre entre otros parámetros se va a asociar al valor original, no corregido de la hemoglobina, por lo cual el análisis de la Hb corregida se presta a confusión. Así, una gestante con >14.5 g/dl de Hb en una zona de altura va a mantener una viscosidad aumentada a pesar que por corrección se le reduzca su valor de Hb por altura y pase a ser considerada dentro del rango de normalidad.

Varios estudios han demostrado que el ajuste de la hemoglobina por la altura para definir anemia en sujetos con suficiencia de hierro, sin inflamación y sin evidencia de deficiencia de otros micronutrientes ni hemoglobinopatías hereditarias falsamente aumenta el diagnóstico de anemia, por lo que dicho ajuste sería innecesario (Sarna y col, 2018; 2020).

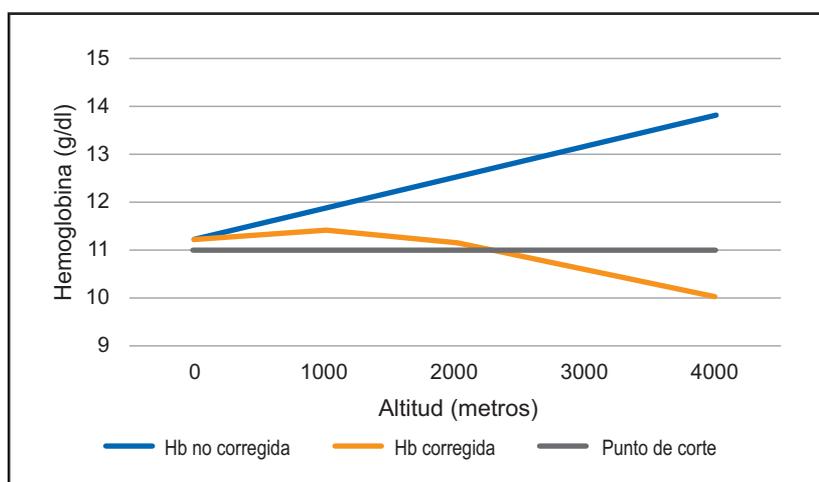


Figura 3. Niveles de hemoglobina no corregida, Hb corregida según OMS, y punto de corte de Hb para anemia (Hb=11 g/dl)

En las zonas altoandinas de Bolivia se ha podido demostrar que luego de ajustar la concentración de hemoglobina por la altura, la prevalencia de anemia en mujeres adultas resulta ser 4.7 veces mayor usando el valor de la hemoglobina corregida que utilizando a marcadores del estatus de hierro para definir anemia. Igualmente, la prevalencia de anemia en niños resulta ser 3.8 veces mayor cuando se usa la hemoglobina corregida que cuando se usan marcadores de hierro para definir anemia (Gonzales y col, 2014; Cook y col, 2005; Choque-Quispe y col, 2020).

La idea de usar un factor de corrección por la altura es tratar de nivelar el valor de Hb a la situación de nivel del mar. Esto debería producir con la corrección que los valores de Hb en la altura tengan un valor similar o cercano a los 11 g/dl que se considera como punto de corte para anemia en gestantes y niños de 6 a 59 meses. Lo que realmente se observa es una gran desviación en alturas mayores de 3000 m.s.n.m., y una subvaluación en altitudes menores de 2000 m.s.n.m. (Figura 3). Estos mismos resultados han sido descritos por otros autores (Sharma y col, 2019).

IMPACTO CLINICO DE LA HEMOGLOBINA CORREGIDA Y NO CORREGIDA POR LA ALTURA

La mayoría de estudios que apoyan el uso de factor de corrección por la altura no evalúan marcadores clínicos para validar la corrección de Hb por altura de residencia (Sharma y col, 2019; Addo y col, 2021).

En nuestro laboratorio, teniendo en cuenta que este factor de corrección es basado en ecuaciones matemáticas y no clínicas, y que, con este ajuste por la altura, la prevalencia de anemia en la altura aumenta de manera importante, más aún en poblaciones adaptadas a la altura como aquellas que residen en los Andes sur, se ha analizado para diferentes grupos etarios y condiciones fisiológicas, el impacto clínico de la anemia, con o sin ajuste de la hemoglobina por la altura.

GESTANTES Y RECIEN NACIDOS

En el Perú, la anemia materna leve no se asocia negativamente con el peso del recién nacido; más bien se ha observado que tiene un efecto favorable en la salud materna y del feto (Gonzales y col, 2009; 2012; Becerra y col, 1998; Gonzales, 2012). Esto fue identificado en nuestro laboratorio por primera vez cuando se evaluó la asociación de la anemia con el peso del recién nacido en Pucallpa, Ucayali en la selva del Perú.

En dicha población en 1998 se detectó que un poco más del 70% de gestantes tenían anemia, la mayoría de las cuales era clasificada como anemia leve. Los resultados demostraron que el peso al nacer y la tasa de bajo peso al nacer en anémicas no eran diferente al de gestantes sin anemia (Becerra y col, 1998).

En estudios posteriores asociando nivel de hemoglobina con resultados del embarazo se pudo demostrar que la concentración óptima de hemoglobina para tener menor riesgo de nacer pequeño para edad gestacional se encuentra en el rango definido como anemia leve. La anemia materna leve a cualquier nivel de altitud no estuvo asociada con riesgo de preeclampsia, ni de hemorragia post parto (Gonzales y col, 2012).

Estudios en poblaciones a nivel del mar ya habían demostrado que los valores de Hb en el nivel de anemia leve resultan en óptimo para tener la menor tasa de bajo peso al nacer (<2.5 Kg) y de tener partos a pretérmino (<37 semanas de edad gestacional). Esto ocurre asociado a un volumen corpuscular medio >84 fL (Steer, 2000). Igualmente, se ha reportado que la anemia leve es protectora y evita abortos espontáneos y muerte fetal (Buzyan, 2015), y tiene mejores resultados maternos (Malhotra y col, 2002).

Las gestantes con anemia moderada/severa tienen mayor riesgo de muerte fetal tardía, partos pretérminos y de partos de pequeños para edad gestacional, tasas de inducción, y trabajo de parto prolongado

(Malhotra y col, 2002). La anemia severa muestra efectos adversos no solo a nivel del mar, sino también a altitud moderada (Gonzales y col, 2012) y a grandes alturas (Gonzales y col, 2009).

Es sumamente importante corregir la anemia severa pues es un factor de riesgo para mortalidad materna. Su rápida corrección puede requerir infusión endovenosa de hierro. El hierro intravenoso es una opción en los siguientes escenarios: una respuesta deficiente o ausente al hierro oral, anemia severa (una concentración de hemoglobina <8 g / dl), tratamiento rápido para la anemia en el tercer trimestre, mujeres con alto riesgo de hemorragia grave (como aquellas con placenta accreta) y mujeres para quienes la transfusión de glóbulos rojos no es una opción (Butwick y McDonnell, 2021).

La infusión de carboximaltosa férrica corrige rápidamente la anemia, mantiene su efecto hasta el parto y repone las reservas de hierro corporal. El tratamiento con infusión de carboximaltosa férrica mostró ser efectiva en la corrección rápida de la anemia y de la reposición de las reservas de hierro corporal. Así lo demuestra un estudio llevado a cabo en un centro de salud de la India, donde la infusión de carboximaltosa férrica mostró ser segura y eficaz en el tratamiento de la anemia en gestantes del segundo y tercer trimestre manteniendo su efecto hasta el parto (Kant y col, 2020).

Por otro lado, los niveles altos de Hb (eritrocitosis) se asocian con efectos adversos, en particular en el peso del recién nacido; igualmente, el vivir a moderada o gran altitud muestra un efecto negativo sobre el recién nacido independiente del nivel de Hb, lo cual sugiere que en la altura hay un doble efecto negativo en la salud del feto, la asociada a la altura y la asociada a valores altos de Hb (Gonzales y col, 2009).

Las diferencias en el crecimiento fetal entre las poblaciones a baja y gran altitud son evidentes a partir de las 33 semanas de embarazo (Gonzales y Tapia, 2009), por lo que se debería monitorizar a las gestantes en la altura en particular, en este periodo crítico.

Estas evidencias científicas no avalarían la necesidad de suplementar con hierro a todas las gestantes (anémicas y no anémicas) (Gonzales y col, 2009), y que trabajos de otros autores confirman que aquellas mujeres no anémicas viviendo a moderadas altitudes y que reciben suplemento de hierro durante la gestación aumentan la Hb por encima de 14.5 g/dl y se asocia a mayor tasa de hijos nacidos pequeños para edad gestacional (Casanueva y col, 2006; Viteri y col, 2012; Ziaei y col, 2007).

Igualmente, el OR para preeclampsia se hace mayor cuando los niveles de hemoglobina materna son >14.5 g/dl o <7.0 g/dl (Figura 4); asimismo, el OR para hemorragia post parto es mayor en el rango de anemia moderada/severa. Igualmente, la mortalidad materna es mayor en el rango de anemia moderada/severa y en el rango de eritrocitosis (Hb>14.5 g/dl) (Gonzales y col, 2012).

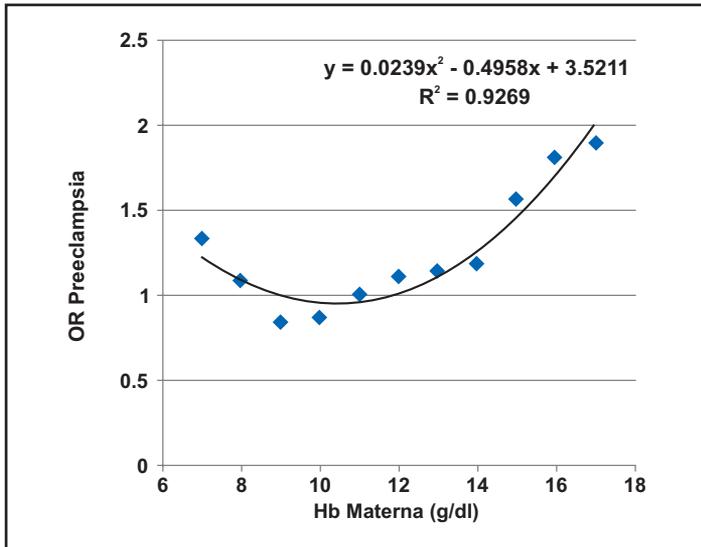


Figura 4. Regresión entre hemoglobina materna y preeclampsia en población peruana, 2000-2010. N= 379,816. OR ajustado por edad, IMC, escolaridad, CPN, paridad, región estado civil, EG de toma de Hb, cardiopatía, diabetes gestacional. Antecedente de preeclampsia. P<0.001

Aquellas gestantes que según su primera medición de hemoglobina no presentaron anemia y posteriormente presentaron $Hb > 14.5$ g/dl, duplicaron las tasas de nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) (19.9%) con relación a lo observado en gestantes que se mantienen no anémicas en la segunda medición (10.5%) (Gonzales y col, 2012).

Al corregir la Hb por la altura, la tasa de anemia es cinco veces mayor que sin corrección; sin embargo, los efectos adversos del recién nacido que se afectan por la anemia (no corregida) como la muerte fetal y el parto pretérmino, en vez de ser igual o mayor con la corrección de la Hb son más bien menores, pues muchas mujeres no anémicas y que se vuelven “anémicas por la corrección” no tienen riesgo de muerte fetal o parto pretérmino (Gonzales y col, 2014).

Esto sugiere que muchas mujeres diagnosticadas como anémicas por el ajuste de la hemoglobina por la altura no lo son y que sus niveles más bajos de hemoglobina serían un reflejo de su proceso de adaptación a la altura.

Los estudios clínicos confirman que las mujeres con valores bajos de hemoglobina en las alturas del Asia y del Perú tienen un mejor resultado reproductivo que aquellas con niveles de hemoglobina más altos (Gonzales y col, 2011; Hartinger y col, 2006; Cho y col, 2017).

Hay varios mecanismos a través de los cuales niveles elevados de hierro durante el embarazo pueden tener efectos adversos en los resultados del parto, incluido el estrés oxidativo, el aumento de la viscosidad de la sangre (por hemoglobina alta) y una respuesta sistémica alterada del hierro ante la inflamación y la infección (por elevación de hepcidina).

Se necesitan mayores investigaciones que nos permitan comprender los procesos biológicos que subyacen a las curvas en forma de U reportadas en diversos estudios observacionales. También es necesaria una reevaluación de los puntos de corte para las concentraciones de

hemoglobina y los indicadores del estado del hierro durante el embarazo (Dewey y Oaks, 2017).

INFANTES Y NIÑOS MENORES DE 60 MESES

La menor prevalencia de malnutrición crónica (<2DS del Z-score talla-por-edad) está en el rango de anemia leve, en tanto, que la prevalencia de malnutrición crónica aumenta en niños con anemia moderada/severa y en aquellos con Hb>14.5 g/dL (Gonzales y col, 2017; 2021).

La prevalencia de niños con estatus normal de nutrición se reduce de 82% en el grupo con hemoglobina normal a 53% en el grupo con hemoglobina normal luego de la corrección, debido a que niños con hemoglobina alta y desnutrición crónica están pasando al rango de hemoglobina normal (corregida), y niños con hemoglobina normal no corregida y nutrición normal están pasando al rango de anémicos luego de la corrección de la hemoglobina por la altura de residencia (Gonzales y col, 2017).

ADULTOS

Aunque se escucha con frecuencia que los pobladores de las zonas de grandes alturas tienen una baja ingesta de hierro por lo que se justifica la suplementación con hierro particularmente en las mujeres gestantes y en niños de 6 a 50 meses, un estudio sobre consumo de hierro en mujeres adultas en edad reproductiva evaluadas en sus zonas de residencia en Lima, Puno (3800 m) y Cerro de Pasco (4340 m) muestran que la población de altura consume más hierro que la población de mujeres de Lima (Caballero, 2017).

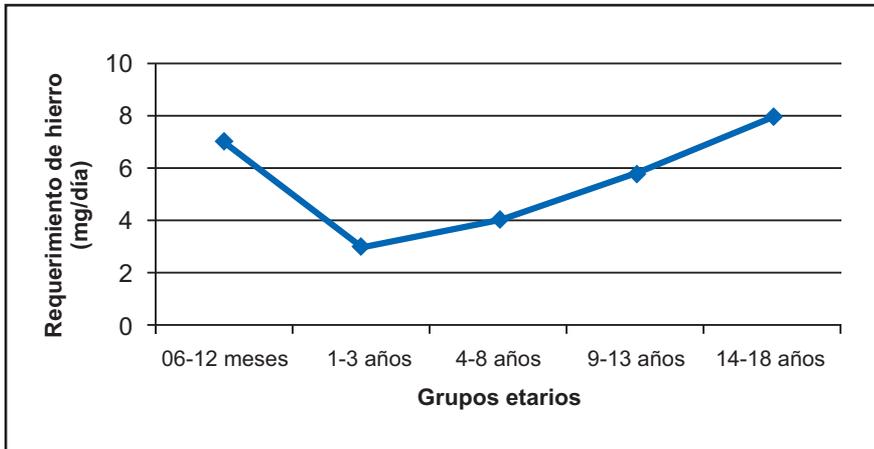


Figura 5. Requerimiento de hierro (mg/día) a diferentes edades. Fuente: Iron requirements (mg/day) from 6 months to 18 years (data from Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies). Fuente: (Grandone y col,2015).

Tabla 1. Consumo de hierro heme y no heme en mujeres residentes a diferentes altitudes

Lugar	Fe-heme	Fe-No heme	P
Pasco (51)	3.53±0.34**	14.07±0.83*	<0.001
Puno (50)	3.21±0.32	13.18±0.56*	<0.001
Lima (46)	2.38±0.43	8.96±0.46	<0.001

Datos son medias ± EE. El número de mujeres entre paréntesis. *p<0.012; **p<0.05 con respecto a Lima.

Igualmente, se confirma que el consumo de hierro no-heme es mayor que el de hierro heme ($p < 0.01$). En términos generales el consumo de hierro no heme es 4 veces mayor que el de hierro heme (Tabla 1).

El consumo de hierro en las mujeres peruanas residentes de Lima, Puno y Pasco que se aprecia en la Tabla 1 excede al requerimiento de hierro diario propuesto por el Instituto de Academias Nacionales de Medicina en Estados Unidos (Figura 5).

La necesidad de hierro que debe absorber por el duodeno un adulto varón es de 1 mg/día, y de una mujer adulta puede ser de 1 a 1.5 mg/día.

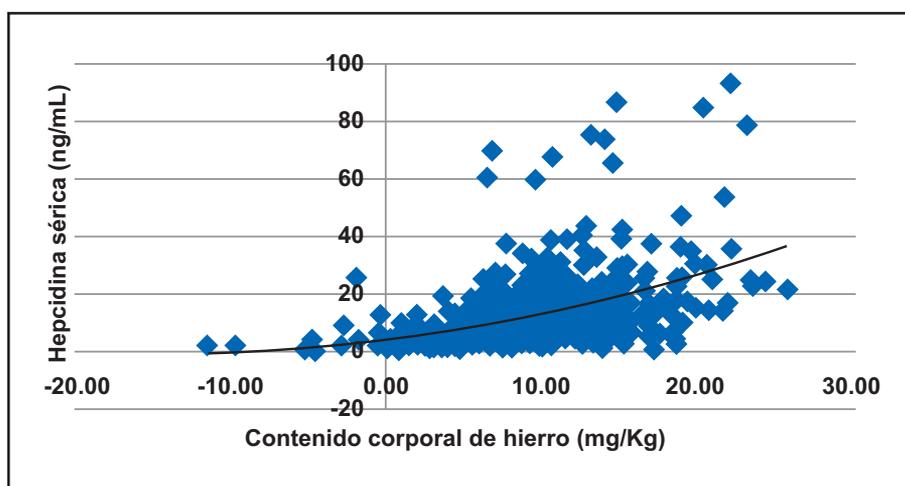


Figura 6. Correlación entre el contenido corporal de hierro y la hepcidina sérica en varones y mujeres adultas residentes a bajas y a grandes altitudes en Perú. $Y = 0.022X^2 + 0.68X + 3.74$. $R^2 = 0.20$; $p < 0.01$

El análisis de regresión entre el contenido corporal de hierro (reserva de hierro en el organismo) con el nivel de hepcidina sérica muestra que a menor contenido corporal de hierro hay un menor nivel de hepcidina, lo que permitiría aumentar la absorción de hierro para restituir la baja de

hierro en las reservas del organismo (Figura 6). El patrón de correlación es similar en varones y en mujeres y entre pobladores de zonas de bajas como de grandes alturas.

Los niveles de hepcidina son similares en población adulta a nivel del mar y en la altura (Figura 7).

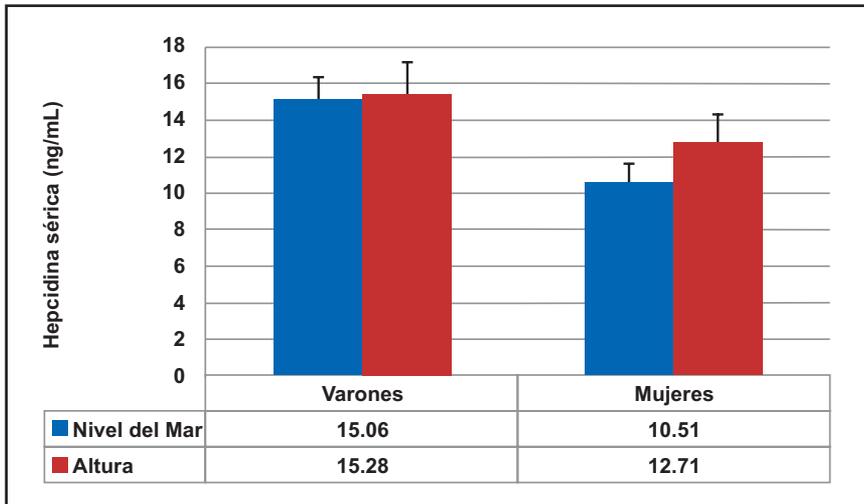


Figura 7. Niveles de hepcidina sérica en varones y mujeres adultas residentes a nivel del mar y en la altura. Los datos muestran las medias y el error standard. $p > 0.05$ entre nivel del mar y altura; $p < 0.05$ entre varones y mujeres.

Como en otros estudios los valores de hepcidina sérica son mayores en varones que en mujeres. Igualmente, se ha demostrado que varones y mujeres con niveles de Hb en el rango de eritrocitosis excesiva se asocian con menores puntajes en el cuestionario de calidad de vida relacionado a salud, y estos valores más bajos se asocian a su vez con mayor puntaje de mal de montaña crónico (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles séricos de hemoglobina, EPO, IL-6 y estado de salud en sujetos adultos a baja altitud y con o sin eritrocitosis excesiva (EE) a gran altitud

Variable	Baja altitud (n=141)	Con EE (n=51)	Sin EE (n=287)
Varón/Mujer	68/73	28/23	154/133
Edad (Años)	37.93±1 ^{**} .14	44.61±2.57 ^{##}	37.77±0.89
Hemoglobina (g/dl)	13.52±0.11 ^{*.#}	21.54±0.24 [#]	17.11±0.11
Eritropoyetina (mU/ml)	15.39±2.55 ^{*.#}	69.17±15.28	58.56±5.90
Interleucina 6 (pg/ml)	27.91±3.71 ^{**}	16.99±2.9	21.91±3.94
Puntaje de MMC	1.70±0.18 ^{*.#}	7.6±0.61 [#]	3.35±0.18
Puntaje de CVRS	1597±18 [*]	1365±52 ^{##}	1516±16

Los datos son medias ± error estándar de la media. *p<0.01; **p<0.05 con respecto al grupo con EE. #p<0.01:##p<0.05 con respecto al grupo sin EE. La proporción entre hombres y mujeres se evaluó con la prueba de chi cuadrado (prueba de chi cuadrado = 1,70; p = 0,42). CVRS: Calidad de vida relacionado a salud.

MARCADORES DEL ESTADO DEL HIERRO

La justificación de corregir o no la hemoglobina por la altura dependerán de una evaluación del estatus de hierro. En la actualidad, los mecanismos para el mantenimiento de la homeostasis de hierro se entienden de manera diferente a lo que se conocía antes de la era de la hepcidina (antes del 2000). La absorción de hierro aumenta cuando el organismo requiere más hierro por ejemplo durante la gestación, durante el crecimiento y desarrollo, después de una donación de sangre, o por una hemorragia.

Como se ha indicado anteriormente, la gestante requiere 1 gramo adicional de hierro. En ese caso, en el segundo trimestre de gestación, el

nivel de hepcidina en suero de la gestante se reduce (Fisher y Nemeth, 2017). Aún se desconoce cómo se genera la señal para la disminución de hepcidina en ese período (Lakhal-Littleton, 2021). Esto se ha observado en una población de gestantes en Lima (Figura 8).

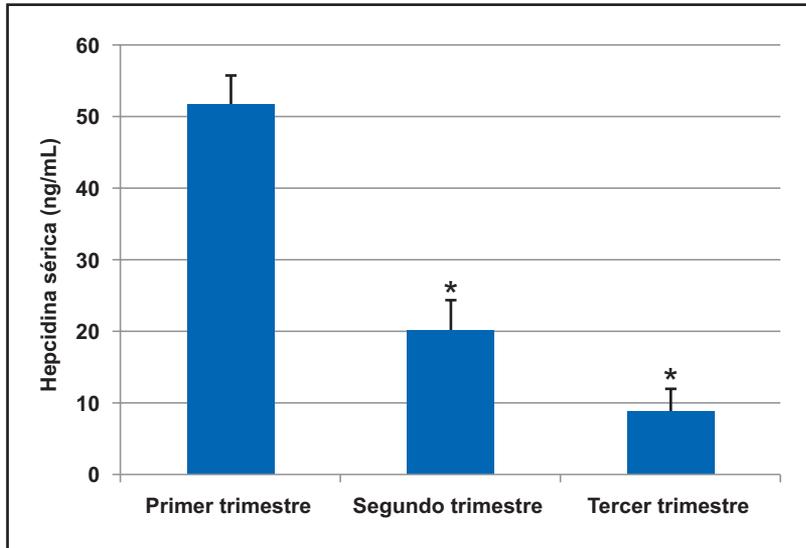


Figura 8. Niveles de hepcidina sérica por trimestre de gestación evaluado en el Instituto Nacional Materno Perinatal (Lima). Comparando los niveles de los demás trimestres con respecto al primer trimestre * $p < 0.05$.

En la Figura 9, se aprecia que la concentración de hepcidina es similar en gestantes de nivel del mar y en la altura ($p > 0.05$). Por lo tanto, una gestante en la altura tiene un estatus de hierro exactamente igual que una gestante a nivel del mar. Los valores de hepcidina en gestantes son menores que en la no gestante que es el reflejo de la mayor absorción de hierro durante la gestación.

En 2014 se descubrió a la eritroferrona, una proteína producida en los eritroblastos por acción de la eritropoyetina, y cuya liberación genera una supresión de la salida de hepcidina en el hígado, reduciendo los niveles séricos de hepcidina y favoreciendo la absorción de hierro

que será de utilidad para proseguir con el desarrollo del eritroblasto a eritrocito (Kautz y col, 2014).

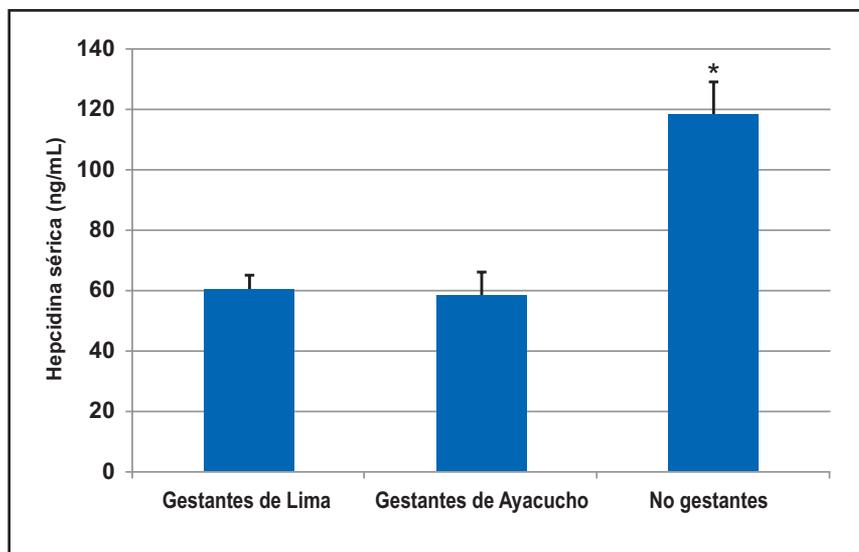


Figura 9. Niveles de hepcidina sérica en gestantes residentes de Lima y de Ayacucho comparados con un grupo control de no gestantes: $p > 0.05$ entre gestantes de Lima y Ayacucho; $*p < 0.01$ entre gestantes y no gestantes.

En la gestante, la eritroferrona se asoció significativamente con la EPO, pero no fue útil para identificar a las gestantes con deficiencia de hierro. En los embarazos a término, la relación hepcidina-EPO, un índice que sirve para evaluar el estado de hierro como la demanda eritropoyética, y la EPO fueron los mejores indicadores para detectar deficiencia de hierro materna y anemia (Delaney y col, 2021).

No queda claro aún si la eritroferrona es la señal que hace que la hepcidina se reduzca en el segundo trimestre y permita el ingreso de hierro requerido para la placenta y el feto.

Los niveles de estrógenos se incrementan de manera significativa en segundo y tercer trimestre de gestación. Se sabe que estradiol puede regular a la baja la concentración de hepcidina (Hamad y col. 2020) y

ello podría ser la señal de menor hepcidina en el segundo trimestre de gestación, lo cual debería ser confirmada a través de la investigación científica.

En un embarazo normal, los niveles de hepcidina aumentan en el primer trimestre en comparación con las mujeres no embarazadas, pero luego disminuyó durante el segundo trimestre.

Los niveles de hepcidina en el segundo trimestre disminuyeron a pesar de las concentraciones séricas estables de hierro, lo que sugiere una supresión activa de la hepcidina (no se conoce aún quien da la señal), presumiblemente para mejorar la disponibilidad de hierro a medida que aumenta la demanda de hierro por parte de la placenta y del feto.

La hepcidina materna parece estar regulada por señales relacionadas con la progresión del embarazo, por lo que se sugiere la existencia de señales feto-placentarias que modulan la homeostasis materna del hierro (Guo y col, 2019).

Al aumentar los niveles de hepcidina sérica al inicio del embarazo se produciría una menor absorción de hierro en esa etapa de la gestación. Ello es necesario pues el hierro es sumamente tóxico para el embrión.

En un modelo en ratones se ha demostrado que la exposición materna tanto al exceso de hierro como a la inflamación, pero no a ninguna de las dos condiciones por sí sola, causa malformaciones embrionarias y la pérdida del embrión.

Esta interacción adversa depende de $\text{TNF}\alpha$, y causa apoptosis del endotelio placentario y embrionario, y se previene mediante tratamiento con anti- $\text{TNF}\alpha$ o con antioxidantes. Estos hallazgos plantean a los autores preguntas importantes sobre la seguridad de la suplementación indiscriminada de hierro durante el embarazo, en particular a aquellas que no son anémicas y sobre todo desde el inicio del embarazo (Fisher y col, 2021).

Los estudios sobre el estado de hierro materno por encima de lo normal, o el exceso de hierro, sugieren efectos perjudiciales sobre el crecimiento infantil, la cognición y la diabetes tipo 1 infantil.

El estado de hierro materno en el embarazo no se asoció consistentemente con el estado de hierro del niño después del nacimiento. Este estudio sistemático hace hincapié que el conjunto muy heterogéneo de estudios sugiere efectos perjudiciales de la deficiencia de hierro, y posiblemente también de la sobrecarga de hierro, en otros resultados clínicos, incluido un retardo en el neurodesarrollo infantil (Quezada-Pinedo y col, 2021).

Es importante destacar que el eje EPO/ERFE/hepcidina se encuentra intacto en el periodo neonatal por lo cual los niveles de hemoglobina que cambian después del nacimiento ocurren bajo la regulación de este eje (Bahr y col, 2021).

Cuando hay una disminución en el contenido corporal de hierro, se observa una disminución de las reservas de hierro que son evaluadas a través de la medición de la ferritina sérica; si la deficiencia persiste y se ha agotado la reserva de hierro en los tejidos, el hierro que se utiliza es el de la hemoglobina; así los valores de Hb disminuyen y tenemos la anemia por deficiencia de hierro. En ese estado aumenta el receptor soluble de transferrina, un marcador eritropoyético (Sermini y col, 2017).

Por lo general las tasas de deficiencia de hierro (ID) en las poblaciones es mayor que la tasa de anemia por deficiencia de hierro (IDA), esto se puede apreciar en los resultados de la Encuesta de Salud de los Estados Unidos, NHANES entre 2003-2010. Según datos de esta encuesta, las prevalencias de ID (\pm SE) fueron de 15.1% \pm 1.7%, 10.4% \pm 0.5% y 16.3% \pm 1.3% en niños pequeños, mujeres no embarazadas y mujeres embarazadas, respectivamente. La prevalencia de ID en mujeres embarazadas aumentó significativamente con cada trimestre (5.3% \pm 1.5%, 12.7% \pm 2.3% y 27.5% \pm 3.5% en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente). La prevalencia de IDA fue de 5.0%

$\pm 0.4\%$ y $2.6\% \pm 0.7\%$ en mujeres no embarazadas y embarazadas, respectivamente (Gupta y col, 2017).

En la ciudad de Puno a 3800 m, la prevalencia de anemia en infantes de 6-24 meses aumenta de 11.3% a 94.7% ($p < 0.01$) luego de la corrección de la Hb por la altura. De acuerdo al valor de la ferritina sérica < 12 ng/ml, el 26.3% tendría deficiencia de hierro (ID) y el 12% tendría anemia con deficiencia de hierro.

Luego de la corrección de la Hb, se encuentra que el 51.9% tiene anemia (Hb corregida < 11 g/dl) pero sus valores de ferritina sérica son normales, lo cual revela que no son deficientes de hierro, y que por lo tanto cualquier tratamiento con suplemento de hierro no será de ninguna utilidad. Aquellos, infantes con valores de Hb entre 11 y 14.5 g/dl) tienen niveles más altos de la ferritina en suero comparados con aquellos que tienen anemia leve (Hb: 10.9-10 g/dl).

En este caso, cuando se procede a la corrección de la hemoglobina por la altura, los sujetos que siendo normales pasan a ser diagnosticados como anémicos leves presentan valores normales de ferritina sérica indicando que no tienen deficiencia de hierro, y por lo tanto están siendo clasificados de manera errónea como anémicos.

En adultos residentes de 0 a 4340 m.s.n.m., los sujetos con anemia aumentan de una prevalencia de 5.5% a 19.8% luego del ajuste de la Hb ($p < 0.01$), mientras que la tasa de EE se reduce de 4.8% a 0.2% ($p < 0.01$) (Gonzales y col, 2017).

En anémicos verdaderos (antes del ajuste de la Hb por altura de residencia), los valores de la ferritina (ng/ml) y el Contenido Corporal de Hierro (mg/Kg) son menores que los observados en aquellos sujetos diagnosticados como anémicos luego del ajuste de la Hb por la altura, indicando que el ajuste recomendado por OMS aumenta el número de personas diagnosticadas erróneamente como anémicas cuando el contenido corporal de hierro en el organismo es normal (Figura 10).

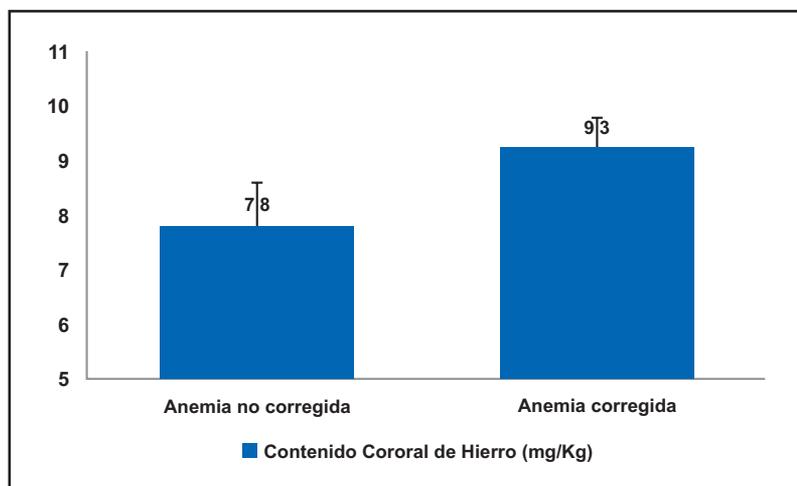


Figura 10. Contenido corporal de hierro en sujetos adultos de altura con anemia no corregida o con anemia diagnosticada luego de la corrección de la hemoglobina por la altura. $P < 0.05$ entre grupos.

En resumen, los datos revelan que en la media poblacional no existe deficiencia de hierro por la altura, y por lo tanto si el ajuste de Hb por altura es necesario, el mayor porcentaje de anemia que se observa luego de dicha corrección no sería por deficiencia de hierro sino por otras causas.

De acuerdo a nuestros datos y de otros autores, la corrección de Hb por la altura incrementa de manera errónea las tasas de anemia en particular en las poblaciones por encima de los 3,000 metros de altura.

COMENTARIOS FINALES

Las investigaciones científicas en las poblaciones de altura realizadas en el Perú benefician tanto a nuestra población de peruanos que habitan casi permanentemente sobre los 2000 m s.n.m., como a 44'807,237 de latinoamericanos que residen en diversas ciudades capitales en zonas

altas; y en general beneficia a 500.3 millones de habitantes en zonas $\geq 1,500$ metros de altura en el mundo. Más aún, el tener valores bajos (<9 g/dl) o altos (>14.5 g/dl) de la Hb es frecuente también en poblaciones residentes a nivel del mar por lo que el aporte de estos estudios impacta a una amplia población a nivel mundial.

Muchos de los estudios han utilizado un modelo de regresión lineal entre hemoglobina y resultados sobre salud, enfatizando que a mayor hemoglobina mejor el estado de salud. Las evidencias científicas no avalan esta presunción. Los estudios recientes demuestran que hay una relación en forma de U donde los valores muy bajos (anemia moderada/severa) y valores altos (eritrocitosis/sobrecarga de hierro) son dañinos para la salud.

La valoración de los niveles de la Hb ajustado por altura es utilizada por los gobiernos para sus decisiones políticas. Del mismo modo, las normas del Ministerio de Salud en el Perú, así como aquellas emanadas en otros países mandan la obligatoriedad de la suplementación con hierro a todas las mujeres gestantes (anémicas y no anémicas), y lo mismo ocurre para los niños entre 4 y 59 meses de edad (MINSA, 2017). Estas medidas pueden exponer a una sobrecarga de hierro, que podría ser perjudicial para la salud. Una revisión sistemática da evidencia preclínica de efectos adversos sobre la salud cerebral en adultos, cuando en la etapa neonatal hay una ingesta elevada de hierro (Agrawal y col. 2017).

Basados en la evidencia científica es preciso revisar si el suplemento de hierro debe ser universal o solo ser administrados en casos de anemia moderada/severa. Dar exceso de hierro cuando no se necesita particularmente en la altura puede aumentar el riesgo de sobrecarga de hierro para el organismo. El suplemento con hierro en población sana se basa en un criterio preventivo. Ello, sin embargo, no se sustenta en la evidencia científica.

El hierro no se excreta luego que ha ingresado al organismo, sino que se recicla. Por ello, cuando el organismo es suficiente de hierro, aumenta sus niveles de hepcidina y no permite que el hierro que ha ingresado al enterocito pase a la circulación. Dichos enterocitos al cumplir su ciclo de vida serán descamados y el hierro contenido eliminado en las heces. Bajo ese concepto no habría forma de consumir exceso de hierro con la finalidad de que pueda prevenir futuras situaciones de deficiencia de hierro.

La evidencia científica también ha mostrado que en etapas de necesidad de hierro como en el embarazo es posible que más hierro ingrese al organismo aumentando con ello la tasa de sobrecarga de hierro y la tasa de eritrocitosis. Se ha demostrado que, si una gestante desarrolla una eritrocitosis luego de haber tenido una Hb normal en su primera medición durante la gestación, aumenta al doble la probabilidad de que nazca un niño pequeño para edad gestacional.

Es necesario recordar que un niño que nace con bajo peso tiene un alto riesgo de hacer diabetes mellitus, dislipidemias, síndrome metabólico, enfermedades coronarias y enfermedad renal, entre otras en la vida adulta (Arima y Fukuoda, 2020; Argeri y col, 2020). Esto es conocido como la hipótesis de Barker de la programación fetal de la salud y enfermedad en la vida adulta.

En resumen, el ajuste de la hemoglobina por la altura aumenta el número de casos de anemia que tienen un Contenido de Hierro Corporal normal, por lo que el tratamiento con suplemento de hierro en estas poblaciones no tendrá ningún resultado para reducir la prevalencia de anemia.

La anemia por deficiencia de hierro se desarrolla, luego que la reserva de hierro se agota. En este caso en forma sucesiva veremos primero deficiencia de hierro sin anemia, y luego deficiencia de hierro con anemia. Este patrón no se observa cuando se usa el ajuste de la

Hb por la altura. Por el contrario, luego del ajuste se observan casos de anemia donde los niveles de ferritina sérica son normales y no indican deficiencia de hierro.

En conclusión, los conceptos actuales respecto de la regulación de la homeostasis del hierro, basados en los descubrimientos de dos hormonas, la hepcidina y la eritroferrona, revelan que la recomendación de la OMS para los puntos de corte de la Hb a nivel del mar (niños y en la gestación) y el de ajustar el punto de corte de la Hb para definir anemia en la altura han llevado en muchos países con poblaciones viviendo en las alturas a un injustificado aumento de las tasas de anemia. Se hace necesario como consecuencia de las evidencias científicas el utilizar marcadores apropiados para identificar la deficiencia de hierro a nivel del mar y en la altura, y como esto correlaciona con parámetros clínicos. Esto es sumamente importante en la actualidad dado que hay numerosos estudios que revelan que la sobrecarga de hierro tiene un efecto negativo en la salud.

REFERENCIAS

1. Addo OY, Yu EX, Williams AM, Young MF, Sharma AJ, Mei Z, y col. Evaluation of Hemoglobin Cutoff Levels to Define Anemia Among Healthy Individuals. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2119123. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19123.
2. Agrawal S, Berggren KL, Marks E, Fox JH. Impact of high iron intake on cognition and neurodegeneration in humans and in animal models: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 2017;75(6), 456-470.
3. Argeri R, Thomazini F, Lichtenecker DCK, Thieme K, do Carmo Franco M, Gomes GN. Programmed Adult Kidney Disease: Importance of Fetal Environment. *Front Physiol*. 2020 Sep 25;11:586290. doi: 10.3389/fphys.2020.586290. PMID: 33101064; PMCID: PMC7546361.
4. Arima Y, Fukuoka H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. *J Cardiol*. 2020;76(1):14-17.
5. Arnaiz-Villena A, Juárez I, López-Nares A, Crespo-Yuste E, Callado A, Suárez-Trujillo F. HLA study in Amerindian Bolivia La Paz Aymaras. *Hum Immunol*. 2020;81(6):265-266.
6. Bah A, Pasricha SR, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, Armitage AE, y col.

- Serum Hcpidin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. *J Nutr.* 2017 Jun;147(6):1131-37.
7. Bahr TM, Ward DM, Jia X, Ohls RK, German KR, Christensen RD. Is the erythropoietin-erythroferone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol Dis.* 2021;88:102536. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102536.
 8. Barton JC, Acton RT. Hcpidin, iron, and bacterial infection. *Vitam Horm.* 2019;110:223-242.
 9. Beall CM. A ndean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hipoxia. *Integr Comp Biol* 2006; 46(1):18-24.
 10. Becerra C, Gonzales GF, Villena A, de la Cruz D, Florián A. Prevalence of anemia in pregnant women, Pucallpa Regional Hospital, Peru. *Rev Panam Salud Publica,* 1998; 3(5), 285-292.
 11. Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, Powers AS, Gonen S, Schneider S, y col. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature.* 2020 Oct;586(7831):807-811.
 12. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1): 257s-264s.
 13. Butwick AJ, McDonnell N. Antepartum and postpartum anemia: a narrative review. *Int J Obstet Anesth.* 2021 Aug; 47:102985. doi: 10.1016/j.ijoa.2021.102985.
 14. Buzyan LO. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27 Suppl 1: S7-8.
 15. Caballero L. Patrones de consumo alimentario, estado nutricional y características metabólicas en muestras poblacionales urbanas del nivel del mar y altura del Perú. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 2017
 16. Cao C, Fleming MD. The placenta: the forgotten essential organ of iron transport. *Nutr Rev.* 2016 Jul;74(7):421-31.
 17. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, S P Lam C, y col.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017 Oct;92 (10):1068-78.
 18. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loría A, Schnaas L, y col. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res.* 2006; 37(5), 674-82.
 19. Cho JI, Basnyat B, Jeong C, y col. Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes. *Evol Med Public Health.* 2017;2017(1):82-96.
 20. Choque-Quispe BM, Alarcón-Yaquetto DE, Paredes-Ugarte W, Zaira A, Ochoa A, Gonzales GF. Is the prevalence of anemia in children living at high altitudes real? An observational study in Peru. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Aug;1473(1):35-47.
 21. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood,* 2003; 101(9), 3359-3363.
 22. Cook JD, Boy E, Flowers C, Daroca M del C. The influence of high-altitude living

- on body iron. *Blood* 2005;106(4):1441-1446.
23. Dahlfors G, Stål P, Hansson EC, Bàràny P, Sisowath C, Onelöv L, y col. Validation of a competitive ELISA assay for the quantification of human serum hepcidin. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(8):652-8.
 24. Delaney KM, Guillet R, Pressman EK, Ganz T, Nemeth E, O'Brien KO. Serum Erythroferrone During Pregnancy Is Related to Erythropoietin but Does Not Predict the Risk of Anemia. *J Nutr*. 2021 Jul 1;151(7):1824-1833. doi: 10.1093/jn/nxab093. PMID: 33982118; PMCID: PMC8245876.
 25. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*. 2017 Jun;21 Suppl 1:S6-S20.
 26. 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.
 27. Díaz-López A, Ribot B, Basora J, Arija V. High and Low Haemoglobin Levels in Early Pregnancy Are Associated to a Higher Risk of Miscarriage: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2021 May 8;13(5):1578. doi: 10.3390/nu13051578.
 28. Dolma P, Angchuk PT, Jain V, Dadhwal V, Kular D, Williams DJ, y col. High-altitude population neonatal and maternal phenotypes associated with birthweight protection. *Pediatr Res*. 2021. doi: 10.1038/s41390-021-01593-5.
 29. Evans P, Cindrova-Davies T, Muttukrishna S, Burton GJ, Porter J, Jauniaux E. Hpcidin and iron species distribution inside the first-trimester human gestational sac. *Mol Hum Reprod*. 2010;17(4): 227-32.
 30. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S.
 31. Fisher AL, Sangkhae V, Balušíková K, Palaskas NJ, Ganz T, Nemeth E. Iron-independent apoptosis causes embryotoxicity in inflamed and obese pregnancy. *Nat Commun*. 2021 Jun 29;12(1):4026. doi: 10.1038/s41467-021-24333-z. PMID: 34188052; PMCID: PMC8242011.
 32. Freeman AM, Rai M, Morando DW. Anemia Screening. 2021 Jul 31. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29763080.
 33. Gao G, Liu SY, Wang HJ, Zhang TW, Yu P, Duan XL, y col. Effects of Pregnancy and Lactation on Iron Metabolism in Rats. *Biomed Res Int*. 2015;2015:105325. doi: 10.1155/2015/105325.
 34. Gonzales GF. Impact of high altitude on pregnancy and newborn parameters. *Rev Per Med Exp Salud Publica*. 2012; 29(2), 242-249.
 35. Gonzales G.F, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2019; 65(4): 489-502.
 36. Gonzales GF, Tapia V, Carrillo CE. Stillbirth rates in Peruvian populations at high

- altitude. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):221-7
37. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M. Correcting haemoglobin cut-offs to define anaemia in high-altitude pregnant women in Peru reduces adverse perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):65-74.
 38. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura [Diagnosis of anemia in populations at high altitudes]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017 Oct-Dec;34(4):699-708.
 39. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. [Maternal hemoglobin in Peru: regional differences and its association with adverse perinatal outcomes]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(3):484-91
 40. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, Hinojosa MDR, Yucra S, Zevallos A, y col. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol.* 2017 Oct 6. doi: 10.1002/ajh.24932
 41. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo C, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(2):134-139.
 42. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297(5): R1477-R1485.
 43. Gonzales GF, Tapia V. Birth weight charts for gestational age in 63,620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr.* 2009 Mar;98(3):454-8
 44. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in second hemoglobin measurement in nonanemic women at first booking: effect of altitude of residence in Peru. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:368571. doi: 10.5402/2012/368571
 45. Gonzales GF, Tapia V, Vásquez-Velásquez C. Changes in hemoglobin levels with age and altitude in preschool-aged children in Peru: the assessment of two individual-based national databases. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Mar;1488(1):67-82.
 46. Grandone A, Marzuillo P, Perrone L, del Giudice EM. Iron metabolism dysregulation and cognitive dysfunction in pediatric obesity: Is there a connection? *Nutrients.* 2015;7(11), 9163-9170.
 47. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, y col. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Hematol.* 2019 Feb;94(2):184-188.
 48. Gupta PM, Hamner HC, Suchdev PS, Flores-Ayala R, Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1640S-1646S.
 49. Hamad M, Bajbouj K, Taneera J. The Case for an Estrogen-iron Axis in Health and Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(4):270-277.
 50. Hardison RC. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Dec 01;2(12): a011627.

51. Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol* MFM. 2021 May 13;3(5):100395. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100395.
52. Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales GF. Birth weight at high altitudes in Peru. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Jun;93(3):275-81
53. Kant S, Haldar P, Malhotra S, Kaur R, Rath R, Jacob OM. Intravenous ferric carboxymaltose rapidly increases haemoglobin and serum ferritin among pregnant females with moderate-to-severe anaemia: A single-arm, open-label trial. *Natl Med J India*. 2020 Nov-Dec;33(6):324-328.
54. Kaufman DP, Khattar J, Lappin SL. Physiology, Fetal Hemoglobin. 2021 Mar 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29763187.
55. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):678-84. doi: 10.1038/ng.2996. Erratum in: *Nat Genet*. 2020 Apr;52(4):463. PMID: 24880340; PMCID: PMC4104984.
56. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem*. 2017 Aug 4;292(31):12735-12743
57. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014 Aug 4;6(8):3062-83.
58. 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.
59. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, y col. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000 Sep 1;480(2-3):147-50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7. PMID: 11034317.
60. Lakhali-Littleton S. Advances in understanding the crosstalk between mother and fetus on iron utilization. *Semin Hematol*. 2021 Jul;58(3):153-160. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.06.003.
61. Larson LM, Braat S, Hasan MI, Mwangi MN, Estepa F, Hossain SJ, y col. Preanalytic and analytic factors affecting the measurement of haemoglobin concentration: impact on global estimates of anaemia prevalence. *BMJ Glob Health*. 2021 Jul;6(7):e005756. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005756.
62. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, y col. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6(2):147-157. Review
63. Levine LD, Gonzales GF, Tapia VL, Gasco M, Sammel MD, Srinivas SK, y col. Preterm birth risk at high altitude in Peru. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;212(2):210.e1-8.
64. Lundring EL, Janocha AJ, Koch CD, Gebremedhin A, Di Rienzo A, Alkorta-Aranburu G, y col. Plasma hepcidin of Ethiopian highlanders with steady-state

- hypoxia. *Blood* 2013;122(11):1989-91
65. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Nov;79(2):93-100.
 66. Marques RF, Taddei JA, Lopez FA, Braga JA. Breastfeeding exclusively and iron deficiency anemia during the first 6 months of age. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014 Jan-Feb;60(1):18-22.
 67. MINSA. NTS N° 134. Normas Técnicas para el manejo preventivo y terapéutico de la anemia en niños, adolescentse, gestantes y en puerperio. Ministerio de Salud, Peru. 2017:1-35.
 68. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. Plan Nacional para la Reducción de la Desnutrición Crónica Infantil y la Prevención de la Anemia en el País, Periodo 2014 – 2016: documento técnico / editado por el Instituto Nacional de Salud – Lima. 2014.
 69. Moore LG, Young D, McCullough RE, Droma T, Zamudio S. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. *Am J Hum Biol.* 2001 Sep-Oct;13(5):635-44.
 70. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 2017 Jan 26;168(3):344-61.
 71. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob_in_es.pdf,
 72. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Estados Unidos, Organización Mundial de la Salud, 2016 (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/es/)
 73. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hcpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001 Mar 16;276(11):7806-10.
 74. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, y col. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001 Mar 16;276(11):7811-9.
 75. Quezada-Pinedo HG, Cassel F, Duijts L, Muckenthaler MU, Gassmann M, Jaddoe VWV, y col. Maternal Iron Status in Pregnancy and Child Health Outcomes after Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Jun 28;13(7):2221. doi: 10.3390/nu13072221.
 76. Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hcpidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol.* 2017;137(4):220-36

77. Ribot B, Ruiz-Díez F, Abajo S, March G, Fargas F, Arijia V. Prevalence of anaemia, risk of haemoconcentration and risk factors during the three trimesters of pregnancy. *Nutr Hosp*. 2018 Jan 10;35(1):123-30.
78. Sánchez C, Merino C, Figallo M. Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol*, 1970; 28(6), 775-8.
79. Sarna K, Brittenham GM, Beall CM. Current WHO hemoglobin thresholds for altitude and misdiagnosis of anemia among Tibetan highlanders. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):E134-E136. doi: 10.1002/ajh.25765.
80. Sarna K, Gebremedin A, Brittenham GM, Beall CM. WHO hemoglobin thresholds for altitude increase the prevalence of anemia among Ethiopian highlanders. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):E229-E231.
81. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro [Biomarkers of Metabolism and Iron Nutrition]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Oct-Dec;34(4):690-698.
82. Sharma AJ, Addo OY, Mei Z, Suchdev PS. Reexamination of hemoglobin adjustments to define anemia: altitude and smoking. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Aug;1450(1):190-203. doi: 10.1111/nyas.14167.
83. Stabell N, Averina M, Flaegstad T. Chronic iron deficiency and anaemia were highly prevalent in a population-based longitudinal study among adolescent girls. *Acta Paediatr*. 2021 Oct;110(10):2842-2849.
84. Steele AR, Tymko MM, Meah VL, Simpson LL, Gasho C, Dawkins TG, y col. Global REACH 2018: Volume regulation in high-altitude Andeans with and without chronic mountain sickness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021 Aug 4. doi: 10.1152/ajpregu.00102.2021.
85. 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.
86. Su J, Li Z, Cui S, Ji L, Geng H, Chai K, y col. The Local HIF-2 α /EPO Pathway in the Bone Marrow is Associated with Excessive Erythrocytosis and the Increase in Bone Marrow Microvessel Density in Chronic Mountain Sickness. *High Altitude Med Biol*, 2015;16(4): 318-30.
87. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, y col. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood*. 2012 Jan 19;119(3):857-60.
88. Talbot NP, Smith TG, Lakhal-Littleton S, Gülsever C, Rivera-Ch M, Dorrington KL, y col. Suppression of plasma hepcidin by venesection during steady-state hypoxia. *Blood*. 2016 Mar 3;127(9):1206-7.
89. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 May 4;118(18):e2102463118. doi: 10.1073/pnas.2102463118.
90. Tussing-Humphreys L, Pusatcioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease,

- and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Mar;112(3):391-400. doi: 10.1016/j.jada.2011.08.038. Erratum in: *J Acad Nutr Diet*. 2012 May;112(5):762. Pustacioglu, Cenk [corrected to Pusatcioglu, Cenk]. PMID: 22717199; PMCID: PMC3381289.
91. Vásquez-Velásquez C, Aguilar-Cruces L, López-Cuba JL, Paredes-Quiliche T, Guevara-Ríos E, Rubín-de-Celis-Massa V, y col. ¿La medición de hemoglobina es más costo-efectiva que el uso del hemograma automatizado? *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2019; 8(2): 27-39.
 92. Viteri FE, Casanueva E, Tolentino MC, Díaz-Francés J, Erazo AB. Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic women. *Reprod Toxicol*. 2012; 34(1): 125-32.
 93. WHO: Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control. In *A Guide for Programme Managers* Geneva: World Health Organization; 2001.
 94. Wilsterman K, Cheviron ZA. Fetal growth, high altitude, and evolutionary adaptation: a new perspective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021; 321(3):R279-R294.
 95. Wu T, Wang X, Wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, y col. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(2):598-604.
 96. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin > or = 13.2 g/dl. *BJOG*. 2007; 114(6):684-8.

CAPÍTULO 2

IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN LA GESTACIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON LA ANEMIA

Dra. María Marull¹, Melany De la Cruz¹

¹Carrera de Nutrición, Facultad de Ciencias y Filosofía
Universidad Peruana Cayetano Heredia

RESUMEN

La anemia es una de las afecciones más prevalentes en las gestantes y su presencia se relaciona con complicaciones durante el embarazo, y la deficiencia de hierro es una de las principales causas. Durante esta etapa el aporte dietario tiene una vital importancia y el hierro es fundamental, así como determinados micronutrientes, para evitar la anemia. Los alimentos de origen animal son los más adecuados y ofrecen hierro heme, el cual es más biodisponible en el enterocito que luego pasa a la circulación, pero es necesario una reducción de la hormona hepcidina. Asimismo, es importante que se satisfagan los requerimientos nutricionales. Es por ello, que en el Perú se desarrollan estrategias que garanticen el adecuado aporte de nutrientes en las gestantes como una adecuada alimentación; suplementación y controles natales. Sin embargo, a pesar de las intervenciones la prevalencia de anemia no se ha reducido de manera sustancial aun cuando la suplementación (hierro y ácido fólico) se incrementó. Además, existen otros factores que afectan a la alimentación, por ello se deben tomar consideraciones específicas en grupos determinados, como las gestantes adolescentes, veganas y las que habitan las zonas alto andinas. Por otro lado, actualmente existe un aumento de casos de exceso de peso en gestantes lo cual se ha asociado con diversas complicaciones. También, se mantiene la prevalencia de anemia y desnutrición crónica en infantes durante los últimos años demostrando que los esfuerzos por combatirlas no son suficientes y que es necesario incluir los determinantes de la salud. En el presente capítulo se explicará las necesidades nutricionales de las gestantes, la biodisponibilidad del hierro exógeno, la suplementación, recomendaciones alimenticias, la necesidad de una alimentación diferenciada en poblaciones específicas de gestantes, un análisis del exceso de peso en gestantes, y la anemia y desnutrición en infantes

Palabras claves: Gestación, anemia, nutrición, hierro, micronutrientes, alimentación, requerimientos, biodisponibilidad, suplementación, recomendaciones, peso.

ABSTRACT

Anemia is one of the most prevalent conditions in pregnant women and its presence is related to complications during pregnancy, and iron deficiency is one of the main causes. During this stage, dietary intake is of vital importance and iron is essential, as well as certain micronutrients, to avoid anemia. Foods of animal origin are the most suitable and offer heme iron, which is more bioavailable in the enterocyte and then passes into the circulation, but a reduction of the hormone hepcidin is necessary. Likewise, it is important that nutritional requirements are met. For this reason, strategies are being developed in Peru to guarantee the adequate supply of nutrients in pregnant women, such as adequate nutrition, supplementation and birth controls. However, despite these interventions, the prevalence of anemia has not been substantially reduced, even though supplementation (iron and folic acid) has increased. In addition, there are other factors that affect nutrition, so specific considerations should be taken into account in certain groups, such as adolescent pregnant women, vegans and those living in high Andean areas. On the other hand, there is currently an increase in cases of excess weight in pregnant women, which has been associated with various complications. Also, the prevalence of anemia and chronic malnutrition in infants has remained high in recent years, demonstrating that efforts to combat them are not sufficient and that it is necessary to include health determinants. This chapter will explain the nutritional needs of pregnant women, the bioavailability of exogenous iron, supplementation, dietary recommendations, the need for a differentiated diet in specific populations of pregnant women, an analysis of excess weight in pregnant women, and anemia and malnutrition in infants.

Key words: Gestation, anemia, nutrition, iron, micronutrients, diet, requirements, bioavailability, supplementation, recommendations, weight.

INTRODUCCIÓN

La gestación es la etapa donde la mujer en edad reproductiva concibe y genera un nuevo ser humano hasta su nacimiento, por un periodo promedio de 40 semanas. Se considera como una etapa fisiológica donde la mujer sufre cambios anatómicos, fisiológicos y psicológicos que lo vuelve vulnerable a muchas situaciones, entre ellas, enfermedades ocasionadas por microorganismos oportunistas, alteraciones fisiológicas y por deficiencias nutricionales entre las más prevalentes. En estas últimas, a nivel mundial, la más prevalente sin duda es la anemia, afectando al 40% de las gestantes (OMS, 2020).

Según el Grupo Consultivo Internacional sobre anemia nutricional (INACG), las bajas concentraciones de hemoglobina, indicativas de anemia moderada o severa durante el embarazo, están asociadas a mayores riesgos de prematuridad, mortalidad materno infantil y enfermedades infecciosas. De las anemias, la causada por deficiencia de hierro en específico puede afectar al crecimiento y el desarrollo del feto; sin embargo, elevadas concentraciones de hierro en la sangre de las gestantes serían contraproducentes ya que pueden estar asociados a partos prematuros o bajo peso al nacer (OMS, 2014).

El hierro durante la etapa de gestación se constituye como uno de los nutrientes más determinantes para el adecuado crecimiento y desarrollo del feto y la salud de la madre, al mismo tiempo que se constituye en la principal causa de la anemia de las gestantes (anemia ferropénica). Cabe resaltar que toda anemia no es ocasionada por deficiencia de hierro, sino por otros nutrientes o la combinación de estos. Así, las deficiencias de: cobre, folatos, vitamina B12 y vitamina A, pueden generar bajos niveles de hemoglobina en sangre, es decir anemia (Gonzales y col, 2017).

Respecto a la anemia por deficiencia de hierro, la de mayor prevalencia, los nuevos descubrimientos acreditan que no existiría una única relación causa-efecto, donde toda anemia es causada de manera

directa y exclusiva por el bajo aporte de hierro externo (dieta o suplemento nutricional), dado que en los procesos de absorción y metabolismo intervienen factores hormonales como la hepcidina, eritroferrona, y fisiopatológicos como eventos de inflamación ocasionados por cuadros infecciosos, infestaciones u otros (Gonzales y Olavegoya, 2019; Gonzales y col, 2017), qué duda cabe que el contar con la disponibilidad de este mineral para su absorción es fundamental.

En este contexto, es el aporte externo del hierro, vitaminas y otros minerales que determinará el estado nutricional de la madre gestante, que actualmente no se circunscribe solo a la vía alimentaria, sino al uso de complementos (alimentos fortificados) y suplementos nutricionales, que en muchos casos ya forman parte del esquema de atención de toda gestante; sin embargo, es el aporte dietario el que tiene el mayor nivel de importancia para garantizar la disponibilidad de estos micronutrientes específicos así como la de macronutrientes que permitan cubrir la demanda de la gestante.

LA ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN

Se trata no solamente de comer y satisfacer la necesidad de hambre, sino que se trata de satisfacer consecuentemente las necesidades del cuerpo con un adecuado equilibrio de aporte de energía a través de los macronutrientes y, el aporte de los micronutrientes que debe consumir el hombre como una unidad biológica según sus necesidades nutricionales individuales, y según la sociedad a la que pertenece con costumbres, hábitos y prácticas diferenciadas entre ellas, que a su vez es influenciada por factores económicos, ecológicos y religiosos que complejizan una práctica usual que es el comer, más aún en gestantes que se ve influenciada por mitos de las personas de su entorno y vulnerabilidad emocional propia de las hormonas en esta etapa.

NECESIDADES NUTRICIONALES DE LAS GESTANTES

Las recomendaciones nutricionales, son pautas a nivel poblacional de las cantidades de los nutrientes que se deben consumir para lograr un normal funcionamiento de metabolismo del ser humano. Desde 1943 se han publicado y existen diferentes métodos que se usan para establecer dichas recomendaciones. Para este trabajo se han tomado como documentos de referencia Las Ingestas dietéticas de referencia (DRI, 2004); las recomendaciones del Consejo de Alimentación y Nutrición de los EE.UU., (2002), los Comités de Expertos de Energía y Proteínas de FAO/OMS/UNU, (2004).

El aporte energético de las gestantes resulta fundamental, principalmente en el segundo y tercer trimestre de gestación, donde el crecimiento del feto se acelera y requiere formación y crecimiento de células del feto, como la generación de reservas para una exitosa lactancia materna futura. Todo ello, hacen necesario que se cubran los requerimientos energéticos, que representan un incremento de aproximadamente 1% a 5% de consumo energético adecuado (normo calórico) por día, en el primer trimestre, un incremento entre 10% y 15% de consumo normo calórico por día, durante el segundo trimestre y un incremento entre 20% y 25% de requerimiento normo calórico por día, durante el tercer trimestre (CENAN, 2012; MINSA, 2004).

En la Tabla 1 se muestra el consumo de energía adicional en Kcal que debe tener la gestante en cada trimestre de gestación. (FAO 2001).

Tabla 1. Consumo de energía adicional para la mujer gestante

ESTADO FISIOLÓGICO	ADICIÓN DE ENERGÍA
MUJERES GESTANTES	1° trimestre + 85 kcal/día
	2° trimestre + 285 kcal/día
	3° trimestre + 475 kcal/día
	Nota: para gestantes con peso adecuado que acuden a su primer control en el 2° trimestre, se recomienda adicionar a sus requerimientos 360 kcal/día durante el resto del mismo trimestre.

Fuente: FAO/WHO/UNU. Human Energy Requirements. Food and Nutrition Technical Report Series. Report of a Joint FAO/WHO/UNU. Expert Consultation. Rome, 2001

En este sentido, el aporte de energía aún no puede ser reemplazado por otro componente que no sea la alimentación, por lo cual su adecuación resulta fundamental para el estado de salud de la gestante y feto actual, como la lactante y recién nacido futuro.

El aporte energético resulta importante para la salud de la gestante, sin embargo, tan importante como la cantidad de energía, es la calidad del origen de esa energía consumida. El equilibrio de la alimentación debe permitir un aporte adecuado de carbohidratos, grasas y proteínas con una distribución calórica de 60% para carbohidratos, 30% para grasas y 10% de proteínas, en promedio (CENAN, 2012).

Respecto al aporte de carbohidratos y proteínas, existe un incremento respecto a los requerimientos de las mujeres en edad fértil (MEF) (Tabla 2), siendo las proteínas determinantes en el crecimiento y desarrollo celular del feto; los requerimientos de proteínas en las MEF son de 0.8 g/kilo de peso corporal, mientras que en las gestantes, el requerimiento será de 1.1 g/kilo de peso corporal (utilizando el peso

previo al embarazo), que garantizaría el balance nitrogenado (UNED, 2011; Hernández Triana, 2004).

La cantidad de energía que requiere la gestante será mayor mientras avance el crecimiento del feto, siendo el tercer trimestre el de mayor requerimiento energético, sin embargo, los requerimientos de micronutrientes no siempre se incrementan durante la gestación, lo cual complejiza la adecuación de la dieta respecto a los macronutrientes y micronutrientes en gestantes (Tabla 3).

Tabla 2. Ingestas dietéticas de referencia de macronutrientes

Grupo	Agua (L/día)	CHO (g/día)	Fibra (g/día)	Grasa (g/día)	Linoleico (g/día)	a-Linoleico (g/día)	Proteína (g/día)
MEF	2.7*	130	26*	ND	12*	1.1*	46
Gestante	3.0*	175	28*	ND	13*	1.4*	71

Fuente: tomada de los informes DRI, presenta las cantidades dietéticas recomendadas (RDA). * = Ingestas adecuadas (AI). ND = No definido

La anemia, no es una enfermedad *per se*, más bien, es una consecuencia de un proceso subyacente producida por carencia de hierro (la más frecuente), o la carencia de vitaminas (Vitamina A, Vitamina B12, o el Ácido Fólico), o la deficiencia de minerales como el zinc o el cobre (Marull Espinoza, 2019).

Hierro

La recomendación para este mineral aumenta de 18 mg/día a 27 mg/día en las gestantes. El cálculo del requerimiento, es el resultado de dividir la cantidad requerida de hierro absorbido entre la absorción fraccional de hierro dietario (18% para adultos con dieta tipo norteamericana).

Por tanto, esta recomendación podría alterarse si la dieta es rica en alimentos fuente de hierro con altos niveles de porcentaje de absorción, donde el consumo de alimentos en cantidad de la dieta será menor, a diferencia de otras dietas como las veganas (hierro no heme), donde el porcentaje de absorción es menor, se requerirá mayor consumo de alimentos para cubrir el hierro dietario.

Se debe precisar que las recomendaciones de requerimientos se desarrollaron antes del descubrimiento de la hepcidina en el año 2000. En la actualidad se sabe que el hierro se va a absorber de acuerdo a la cantidad de la hepcidina circulante. A menor hepcidina sérica ocurrirá mayor absorción de hierro y a mayor hepcidina sérica se observará una menor absorción de hierro.

El incremento de la volemia y la hemodilución, son factores fisiológicos que generan la anemia en gestantes, por lo cual, se le considera como “*anemia fisiológica*”, dado que forma parte de la adaptación del cuerpo de la mujer a la gestación, la volemia tiene un incremento de hasta 45% en gestantes en el último trimestre en condiciones normales (Purizaca, 2010), mientras las recomendaciones nutricionales se incrementan en 50%, a fin de mantener una concentración similar de hemoglobina entre MEF no gestantes (12-15 g/dl) y gestantes (por encima de 11 g/dl) (MINSA, 2004).

Este incremento no considera los cambios fisiológicos que el cuerpo de la gestante tiene para adaptarse a esta nueva condición, en este sentido, se vienen planteando nuevas posiciones respecto a las modificaciones de los puntos de normalidad de la hemoglobina de la gestante y si es necesario la universalización de la suplementación con hierro en gestantes anémicas y no anémicas (Gonzales y Olavegoya, 2019).

El incremento en 50% de los requerimientos de hierro exógeno (teóricamente proveniente de dieta) en las gestantes, se vuelve

complicado de sostener con solamente dieta, aunado a que la mayoría de los alimentos tienen una baja biodisponibilidad e interacción negativa con otros nutrientes, las recomendaciones internacionales protocolizan la suplementación de hierro en gestantes.

La sangre como alimento aporta 27 mg de hierro por cada 100 g de sangre, y las otras principales fuentes de hierro dietario como las vísceras y carnes rojas aportan en 100 g entre 3 y 8 mg de hierro, mientras que la carne de ave y pescado aportan entre 1 y 5 mg/día.

En este escenario, un incremento de 50% de requerimiento de hierro dietario, no se garantizaría sólo con la dieta, aun cuando se consuma una dieta omnívora, rica en vísceras y carnes rojas, lo que daría lugar a la suplementación del hierro con una opción viable.

Sin embargo, la concurrencia de estrategias para satisfacer los requerimientos de hierro como la consejería nutricional (dieta alta en hierro), más la fortificación con hierro (harina de trigo) y suplementación (30-60 mg/día) (MINSAs, 2000; OMS, 2014), podrían generar sobrecarga de hierro, ocasionando efectos adversos a la protección de la gestación por deficiencia de hierro.

Teniendo en consideración el límite máximo tolerable de consumo de hierro en gestantes es de 45 mg/día (Oliveira Fuster y Gonzalo Marín, 2007), se debería generar un análisis de estas estrategias concurrentes.

Estos resultados demostrarían que el aumento del hierro en la dieta o como suplemento no es la solución para el mayor requerimiento de hierro por la gestación.

En efecto, desde el año 2000 en que se descubre la hormona hepcidina queda claro que la mayor o menor absorción de hierro en el duodeno va a depender de si hay menor o mayor concentración de hepcidina circulante, por lo que el contenido de hierro en la dieta no debería ser tan elevado como inicialmente se calculó.

Zinc

Este micronutriente es uno de los más abundantes del cuerpo, dado que cumple múltiples funciones enzimáticas en el citoplasma de las células.

El zinc interviene en el metabolismo de hierro en los enterocitos, al facilitar su absorción, cuando ocurre un déficit de zinc en esta célula, el proceso de absorción se aminora produciendo un posterior déficit de hierro en sangre. (Thachil y col, 2014).

Por ende, aunque su deficiencia directa, altera la absorción del hierro, también altera el sistema inmunológico y crecimiento celular que afectan el estado nutricional generando infecciones, principalmente en los niños, con lo que el organismo responde con una inflamación y posterior incremento de hepcidina que aminora la absorción de hierro (González Urrutia, 2005).

En gestantes, el incremento de sus requerimientos representa el 37% adicional, pasando de 8.0 mg/día en MEF a 11.0 mg/día en gestantes y según los protocolos internacionales también se recomienda su suplementación (MINSa, 2004).

Los principales alimentos fuentes de zinc son los provenientes de origen animal (carnes y pescados) y los de mejor biodisponibilidad, por lo cual su satisfacción es posible, con una dieta omnívora (Torres Acosta y Bahr Valcarcel, 2004).

Así, 100 g de hígado puede aportar entre 5 y 7 mg de zinc, carne de res entre 4 y 5 mg/100 g y carne de pollo entre 1 y 2 mg/100 g. Las menestras y oleaginosas entre 1 y 3 mg/100 g; mientras que las verduras entre 0.25 y 0.5 mg/100 g.

Cobre

La anemia causada por deficiencia de cobre se debe a un daño en el transporte del hierro hacia la sangre por una deficiencia de la enzima ceruloplasmina, que depende del cobre para su funcionamiento, así como la hefaestina (HEPH), enzima ferroxidasa que contiene cobre, localizada en la mucosa duodenal, que oxida el hierro (de ferroso a férrico) y facilita su transporte a través de la membrana basolateral hacia la circulación unido a la transferrina, por tanto, interviene en la absorción del hierro de la dieta desde el interior de los enterocitos al sistema circulatorio (Klevay, 2006; Chen, y col, 2006; Ishikau y col, 1998; Feoktistova Victorava y Clark Feoktistova, 2018).

Los requerimientos nutricionales del cobre son mínimos, por ende, se le considera un oligonutriente.

Se necesita 900 ug/día en MEF y se incrementa a 1000 ug/día (10% adicional), el cual puede ser cubierta sólo con la dieta, dado que sus fuentes alimentarias son muchas, (mariscos, ostras, granos enteros, legumbres, nueces, tubérculos (papa) y vísceras rojas) (CENAN, 2017).

Entre los alimentos con mayor contenido de cobre, tenemos al hígado de res que en 100 g aporta 14,000 ug, mientras que las ostras y otros moluscos de valvas marinos que aportan entre 1000 y 2000 ug/100g y frutos oleaginosos secos (almendra, nueces, sésamo) aportan entre 2000 y 4000 ug/100g, pudiendo ser cubiertas dichas demandas con una dieta omnívora (CENAN, 2017; El Mercurio, 2012).

Tabla 3. Ingestas dietéticas de referencia de minerales

Grupo	Hierro (mg/día)	Zinc (mg/día)	Calcio (mg/día)	Cobre (ug/día)	Se (ug/día)	Mg (mg/día)	Iodo (ug/día)
MEF	18	8	1,000	900	55	320	150
Gestante	27*	11	1.000	1.000	60	350	220

Fuente: tomada de los informes DRI, presenta las cantidades dietéticas recomendadas (RDA). *Se recomienda administrar suplementos de hierro en forma de comprimidos a todas las mujeres embarazadas debido a las dificultades para evaluar correctamente el nivel de hierro durante el embarazo. En mujeres embarazadas no anémicas, los suplementos diarios de 100 mg de hierro (p. Ej., Como sulfato ferroso) administrados durante la segunda mitad del embarazo son adecuados. Las mujeres anémicas suelen requerir dosis más altas. MEF= mujeres en edad fértil. Se= Selenio; Mg= Magnesio.

REQUERIMIENTO DE VITAMINAS.

Los requerimientos de vitaminas se encuentran en la Tabla 4.

Vitamina A

Es un micronutriente multifuncional que cumple funciones estructurales, inmunológicas y metabólicas. Su relación con la anemia se da respecto a la absorción y utilización del hierro. Se ha demostrado que existen mejores resultados cuando se suplementa hierro más vitamina A como tratamiento para reducir la anemia en gestantes, respecto a la suplementación sola de hierro (Djoko, 1996).

Su requerimiento nutricional durante la gestación se incrementa en un 7% más de lo que requiere una MEF, pasando de 700 ug/día a 750 ug/día de equivalentes de retinol. Las principales fuentes de retinol son las vísceras rojas (principalmente el hígado), carnes rojas, pescados y frutas y verduras amarillos anaranjados bajo la forma del predecesor de retinol (β -caroteno) con una equivalencia de 1/12 (1ug retinol equivale a 12ug de β -caroteno) (Hernandez Triana, 2004).

Así, 100 g de hígado de res y pollo aportan entre 4000 – 6000 ug de retinol que corresponde a 5 veces lo que en promedio se requiere en un día. Respecto a las fuentes de frutas y verduras, la zanahoria con 1696 ug de retinol por cada 100 g es quien aporta mayor cantidad, mientras que el zapallo, lúcuma, maracuyá, contienen entre 300 y 400 ug por cada 100 g, pudiendo satisfacer las necesidades diarias con una dieta variada por la gestante.

Folatos

Forman parte del grupo de vitaminas del complejo B, que intervienen en procesos metabólicos (principalmente en la síntesis de proteínas para la formación de ADN y ARN); su carencia se relaciona con el desarrollo de enfermedades crónicas como la anemia y enfermedades cardio vasculares (Armas Merino, 2019).

Respecto a su relación con la anemia, los folatos cumplen un rol importante en la formación de glóbulos rojos y leucocitos en la médula, así como su proceso de maduración y recambio rápido. Su deficiencia afecta la síntesis de RNA y proteínas, alterando la producción de glóbulos rojos normales a megaloblastos, generando anemia megaloblástica, cuyas características de forma (alargadas) y de fondo (viven menos tiempo, transportan menos oxígeno) alteran el transporte de oxígeno (Suárez de Ronderos, 2003; Djoko, 1996).

Tabla 4. Ingestas dietéticas de referencia de vitaminas

GRUPO	MEF	Gestante
Vitamina C (mg/día)	75	85
Tiamina (mg/día)	1.1	1.4
Riboflavina (mg/día)	1.1	1.4
Niacina (mg/día)	14	18
Vitamina B6 (mg/día)	1.5	1.9
Pantoténico (mg/día)	5.0	6.0
Vitamina B12 (ug/día)	2.4	2.6
Folato ^a (ug DFE/día)	400	600
Vitamina A ^b (ug/día)	700	750
Vitamina D ^c (ug/día)	15	15
Vitamina E ^d (mg/día)	15	15
Vitamina K	90	90

Fuente: tomada de los informes DRI, presenta las cantidades dietéticas recomendadas (RDA). a= En vista de la evidencia que relaciona la ingesta de folato con defectos del tubo neural en el feto, se recomienda que todas las mujeres que puedan quedar embarazadas consuman 400 µg de suplementos o alimentos fortificados además de la ingesta de folato alimenticio de una dieta variada. b= Como equivalentes de actividad del retinol (RAE). 1 RAE = 1 µg de retinol, 12 µg de β-caroteno, 24 µg de α-caroteno o 24 µg de β-criptoxantina. El RAE para los carotenoides de provitamina A en la dieta es dos veces mayor que los equivalentes de retinol (RE), mientras que el RAE para la vitamina A preformada es el mismo que el RE. c= Como colesterciferol. 1 µg de colesterciferol = 40 UI de vitamina D. Datos bajo el supuesto de luz solar mínima. d= Como α-tocoferol. El α-tocoferol incluye RRR-α-tocoferol, la única forma de α-tocoferol que se encuentra naturalmente en los alimentos, y las formas estereoisoméricas 2R del α-tocoferol (RRR-, RSR-, RRS- y RSS-α-tocoferol) que ocurren en alimentos y suplementos fortificados. No incluye las formas estereoisoméricas 2S de α-tocoferol (SRR-, SSR-, SRS- y SSS-α-tocoferol), que también se encuentran en alimentos y suplementos fortificados.

Los folatos no se producen en el organismo humano y deben ser proveídos por los alimentos, los cuales cuentan con pocos niveles, y por su importancia en la formación de la médula espinal, la síntesis del ácido fólico se usa para la suplementación, dado que cumple los mismos roles que los folatos provenientes de los alimentos.

Los requerimientos de folatos en MEF son de 400 ug/día, incrementando sus requerimientos en gestantes hasta 600 ug/día, que representa un incremento de 50% de sus requerimientos iniciales (OMS, 2020).

Los vegetales de hojas verdes, leguminosas, y frutas son fuente de folatos, las cuales se alteran en su disponibilidad cuando se someten a calor, luz u oxidación, a diferencia del ácido fólico.

Si bien las hojas y verduras aportan folatos, las cantidades por ración son pequeñas; así se deben comer 100 g de Acelga o espinaca para obtener 140 μg de folato, 100 g de coles y guisantes para obtener 70 μg , 100 g de garbanzos para obtener 180 μg de folato, 100 g de plátano, naranja, melón para obtener de 20 a 40 μg de folatos o 100 gr de palta, frutos secos (almendras, avellanas) para obtener entre 96-110 μg de folatos. La leche y derivados, carnes y pescados son fuentes pobres de folatos ([García-Casal y col, 2013](#)).

En consecuencia, este nutriente podríamos considerarla como limitante en la alimentación, y dada su importancia y dificultad de cubrirla vía alimentaria, por ración, su suplementación o fortificación estarían justificadas, así la harina fortificada, por ende, sus derivados como el pan, se constituyen como la principal fuente alimentaria de este nutriente para cubrir sus requerimientos.

Vitamina B12

La vitamina B12, es un micronutriente que actúa principalmente en la formación de las células del cuerpo, siendo una de estas los eritroblastos, precursores de los eritrocitos, ocasionando deficiencia, la destrucción precoz en la médula ósea, y el acortamiento de la vida eritrocitaria al formarse eritrocitos (células megaloblásticas).

La forma como altera la producción de eritroblastos es a través de la alteración de las bases purínicas, necesarias para síntesis del ADN. Los requerimientos de la vitamina B12, son pequeños (2.4 μg) y sus principales fuentes se encuentran en los productos animales como las carnes y leche.

Las reservas de la B12 son suficientes, pero se pueden generar deficiencias por diversas causas que impliquen alteraciones en la absorción por gastritis, pancreatitis, hipoclorhidria, causas medicamentosas que se presentan generalmente en adultos mayores ([Armas Merino, 2019](#)).

El veganismo y el alcoholismo también se relacionan con la deficiencia de B12, sin embargo, el aumento de los requerimientos de B12 en gestantes es mínimo, de 2.4 ug/día pasa a 2.6 ug/día, que representa un incremento de 8%, que se pudiera cubrir con una dieta omnívora básica, no requiriendo suplementación durante la gestación, si se cumpliera con una dieta adecuada.

Sus mayores fuentes se encuentran en la carne y en la leche, así, 100 g de hígado de res, aporta 80 ug de B12, 100g de carne de res, aporta 13 ug de B12, pescado de carne oscura (caballa, sardina, bonito) entre 8 y 15 ug por 100g. Queso parmesano 2 ug en 100 g y huevo en su yema 2 ug por cada 100 g (4 huevos) ([Fittnes, 2021](#)).

Los países entre ellos el Perú, han implementado, programas de promoción de alimentación adecuada de gestantes a fin de garantizar este aporte nutricional adicional que será acompañado con programas de suplementación y complementación alimentaria ([MINSa, 2004](#)).

La consejería nutricional resulta fundamental, dado que, mientras que el requerimiento de energía se incrementa en 20% en el momento de mayor requerimiento, las proteínas se incrementan en un poco más de 50% y el de carbohidratos en un 35% aproximadamente, proporción que debe lograrse para llevar a cabo una gestación saludable y nutricionalmente adecuada ([FAO, DRI](#)).

BIODISPONIBILIDAD DEL HIERRO EXÓGENO

Se define como biodisponibilidad, a la cantidad de nutrientes que el cuerpo absorbe y utiliza para el cumplimiento de sus funciones; estos nutrientes, provienen a partir de los alimentos que se consumen o de complementos o suplementos alimentarios que se consumen. Específicamente para el hierro, las estrategias de prevención y tratamiento que se viene desarrollando en Perú y en América Latina y Caribe, se adecuan a las recomendaciones de la OPS/OMS siendo estas, la fortificación de alimentos, la suplementación de micronutrientes y promoción de dieta rica en hierro (Durán y col, 2017).

El cuerpo humano tiene la capacidad de absorber hierro heme y no heme (Tabla 5 y 6). Respecto a este último, su biodisponibilidad a partir de los alimentos de los alimentos, variará entre 2% y 20% de absorción, la que dependerá de varios factores que van desde la necesidad de hierro del cuerpo; si el cuerpo requiere hierro el porcentaje de absorción será mayor (en este aspecto, la hepcidina juega un rol importante), asimismo, si la dieta contiene alimentos como fitatos, oxalatos, polifenoles, fosfatos y pectinas el porcentaje de absorción será menor, por generarse interacción (quelación) con el hierro de la dieta.

Es necesario distinguir dos conceptos respecto a la absorción de hierro. Cuando se habla de la biodisponibilidad de hierro se está refiriendo a cuan fácil el hierro ingresa al enterocito.

El hierro heme ingresa con mayor facilidad que el hierro no heme que primero debe convertir el hierro férrico en ferroso a través de una oxidasa y transportar ese hierro al interior del enterocito a través de la proteína transportadora de metales divalentes.

El segundo concepto y tal vez más importante es el transporte del hierro almacenado en el enterocito hacia la circulación para ser utilizado por los tejidos o ser almacenados como reserva. Para este proceso se requiere una reducción del nivel de hepcidina sérica que permite la activación de

la ferroportina, el único exportador de hierro conocido en el organismo.

Por ello no importa cuánto hierro de origen heme o no-heme ingrese al enterocito si es que la hepcidina no se reduce por una necesidad corporal de hierro.

Los canales de absorción del hierro compiten con otros divalentes como calcio, fosfato de calcio, citrato de calcio, carbonato de calcio, lo cual, en presencia de estos, se reducirá su absorción; mientras que la presencia de vitamina C y otros ácidos orgánicos, así como betacarotenos y vitamina A favorecerán su absorción ([González Urrutia, 2005](#)).

Para el caso del hierro heme, su absorción hacia el interior del enterocito variará entre el 30 y 60% de lo consumido, que provienen principalmente de fuentes animales (hemoglobina y mioglobina), es decir, consumo directo de sangre, bazo o carnes con alto contenido de hierro. Sin embargo, estos porcentajes de absorción, como se ha mencionado líneas más arriba, estarán influidos por los niveles de reserva de hierro y reservas de vitamina A, así como las formas de preparación de los alimentos; los niveles de horneado o fritos prolongados reducen su porcentaje de absorción ([González Urrutia, 2005](#)).

Para el caso de los suplementos nutricionales, el tipo de hierro que se usan para prevenir y/o tratar la anemia, asumiendo que todas provienen a partir de una deficiencia de hierro (dado que es la de mayor prevalencia), son sales de tipo ferroso siendo la más usada y considerada como “gold estándar” el sulfato ferroso, sin embargo, también son usados el gluconato ferroso y fumarato ferroso.

Al respecto, el sulfato ferroso presenta una buena biodisponibilidad (entre 10 y 15%), mientras que la biodisponibilidad de las preparaciones de hierro férrico es de 3 a 4 veces menor que la del sulfato ferroso, principalmente por su pobre solubilidad en medios alcalinos y la necesita de ser transformado en hierro ferroso antes de ser absorbido (DIGEMID, 2021).

Tabla 5. Biodisponibilidad del hierro heme de principales alimentos

ALIMENTO	Cantidad de Fe (mg) en 2 cucharadas*	% absorción de Hierro	Cantidad de Fe (mg) neto de absorción
Hierro heme			
Sangre pollo cocida	8.9	25%	2.23
Bazo de res	8.6	25%	2.15
Riñón de res	3.4	25%	0.85
Hígado de pollo	2.6	25%	0.65
Charqui de res	2	25%	0.50
Pulmón res (Bofé)	2	25%	0.50
Hígado res	1.6	25%	0.40
Carne seca de llama	1.2	25%	0.30
Corazón de res	1.1	25%	0.28
Carne de carnero	1.1	25%	0.28
Carne de pavo	1.1	25%	0.28
Carne de res	1	25%	0.25
Pescado	0.9	25%	0.23
Carne de pollo	0.5	25%	0.13

* 2 cucharadas equivalen 30 g. Fuente: (CENAN, 2021), Elaboración: Modificado de CENAN.

Si analizamos la disponibilidad y uso de las principales fuentes de hierro que permitirían satisfacer las necesidades de hierro en las gestantes, podríamos concluir que una adecuada alimentación, sería suficiente para garantizar la cantidad suficiente de hierro y otros micronutrientes para cubrir sus requerimientos, al mismo tiempo notar que el total de mujeres adultas (MEF) satisfacen sus recomendaciones en más del 85%, asumiendo que en las gestantes que tienen mayor control y acceso a servicios de salud, la alimentación resultaría suficiente (INS, 2018).

Por ello es fundamental que a la gestante se le practique como norma una evaluación de la composición de sus alimentos por parte de un profesional nutricionista.

Tabla 6. Biodisponibilidad del hierro no heme de principales alimentos

ALIMENTO	Cantidad de Fe (mg) en 2 cucharadas*	% absorción de Hierro	Cantidad de Fe (mg) neto de absorción**
Hierro no heme			
Haba seca con cáscara	3.9	5.5%	0.98
Frijol seco	2.8	5.5%	0.70
Lentejas chicas	2.3	5.5%	0.58
Pallar seco	2	5.5%	0.50
Frijol canario	2	5.5%	0.50
Frijol panamito	1.9	5.5%	0.48
Garbanzo	1.8	5.5%	0.45

* 2 cucharadas equivalen 30 g. ** No es neta, porque interfiere el consumo de otros anti nutrientes. Fuente: (CENAN, 2021), Elaboración: Modificado de CENAN

RECOMENDACIONES DE ALIMENTACIÓN EN GESTANTES

Según los datos de Vigilancia de Indicadores Alimentario Nutricionales por Etapas de Vida; 2017-18, el 27.7% de mujeres de Perú, cubría sus requerimientos dietarios de energía, el 40.5% no lo cubría y el 31.8% consumía por encima de sus requerimientos. El aporte de proteínas en el 86.3% de mujeres adultas las cubría, el 40% no cubría sus requerimientos de grasa y sólo el 5% la consumía en exceso. Respecto al aporte dietario de hierro y vitamina A, el 86.3% de mujeres cubrían sus necesidades de hierro y vitamina A, mientras sólo el 13.7% no lo hacía (INS, 2018).

La ciencia ha mostrado que existe relación entre el tipo de alimentos con la prevalencia de anemias; así en un estudio realizado en Venezuela, se encontró que las gestantes que consumían alimentos como leche, queso y pollo, frutas como la papaya y la naranja, arepa de maíz, café, té y bebidas gaseosas (alimentos con menor contenido de hierro) presentaban anemia, mientras aquellas que consumían yogurt,

pescado, hígado de res, pan de trigo, no hubo consumo de café, té y bebidas gaseosas, estos últimos inhibidores de la absorción del hierro por quelación en el intestino, no presentaron anemia (Quintero de Rivas y col, 2012).

Dentro de las estrategias priorizadas para garantizar el adecuado aporte nutricional de la gestante, en Perú se priorizan la adecuada alimentación, garantizar la suplementación con hierro y ácido fólico y controles de salud.

En este sentido y basado en las recomendaciones internacionales del tipo de alimentación que deben consumir las gestantes por la OMS, en el Perú las recomendaciones son emitidas por el ente técnico (CENAN-INS, 2017).

Entre ellos se incluyen: Garantizar el aporte de energía, macronutrientes y micronutrientes; promover el consumo de alimentos de origen animal fuente de hierro, ácido fólico, calcio, vitamina A y zinc, consumo de frutas y verduras fuente de vitamina A, vitamina C y fibra; consumo de 3 comidas principales más una ración adicional al día en las gestantes y reducir el consumo de café, gaseosas, dulces y golosinas (MINSa, 2004).

Entre los alimentos que se recomiendan consumir diariamente están: hígado, bazo, sangre de pollo, carnes de pescado y carnes rojas (todas ellas fuente de hierro), menestras 3 veces por semana (MINSa, 2004). Como se puede observar, las recomendaciones y los esfuerzos, así como los mensajes están desarrollados y buscan garantizar el consumo de alimentos fuente de hierro y promover una alimentación balanceada que garantice el consumo de energía, macronutrientes y micronutrientes de acuerdo al contexto donde se brinda dichas recomendaciones (MINSa, 2004).

El aporte de hierro de los principales alimentos que son recomendados por el Ministerio de Salud en el Perú, a través del CENAN, incluyen

básicamente las provenientes de origen animal, siendo las vísceras rojas y carnes rojas las que presentan un mayor nivel de hierro biodisponible (CENAN, 2021).

¿SUPLEMENTACIÓN O ALIMENTACIÓN?

A pesar de las recomendaciones emanadas por el MINSA en 2004, durante el periodo 2009 - 2020, CENAN-INS muestra que la prevalencia de anemia (evaluada a través de la hemoglobina) no se ha reducido sustancialmente en las gestantes, pasando de 26.7% de prevalencia en 2009 a 19.4% en el primer trimestre de 2020, a pesar que la proporción de gestante que consumió hierro y ácido fólico por más de 90 días se incrementó de 30.3% a 66.2%, más del doble, (Figura 1 y Tabla 7) poniendo en duda la suplementación con hierro y ácido fólico como una estrategia exitosa.

Tabla 7. Proporción de gestantes que se suplementaron con hierro y ácido fólico por más de 90 días y prevalencia de anemia en gestantes y mujeres en edad fértil (15-49 años) en 2009-2020

Año	Proporción de gestantes que se suplementaron con hierro y ácido fólico (%)	Prevalencia de anemia en gestantes (%)	Prevalencia de anemia en mujeres de edad fértil: 15-49 años (%)
2009	30.3	26.7	21.0
2010	35.4	27.3	21.5
2011	40.4	27.6	17.4
2012	44.7	26.7	17.7
2013	49.1	25.5	18.7
2014	47.8	24.4	21.6
2015	55.4	24.2	20.7
2016	59.7	23.7	20.8
2017	61.8	23.2	21.0
2018	63.8	18.9	21.1
2019	65.8	18.5	21.1
2020	66.2	19.4*	0.9

*I Semestre 2020. Fuente: INEI 2020 y INS/CENAN-DEVAN-SIEN-HIS 2020

Más aún en un estudio del 2015 realizado por el CENAN en 12 regiones del Perú, se encontró que el 28.1% consumía el suplemento de manera óptima y el 33.6% de manera moderada y sólo el 4.7% no la consumía, mostrando un alto nivel de adherencia en mujeres gestantes. (CENAN, 2015; INS-CENAN, 2020; INEI 2020).

Al analizar la reducción de la prevalencia de anemia de gestantes a nivel mundial, se encuentra que su reducción entre 2000 y 2019 fue de -4.5% (31.6% en el 2000 y 27.1% en el 2019), que resulta insuficiente después de una fuerte intervención de la OMS en 20 años, para reducirla (Banco Mundial, 2019; Gretchen y col, 2013).

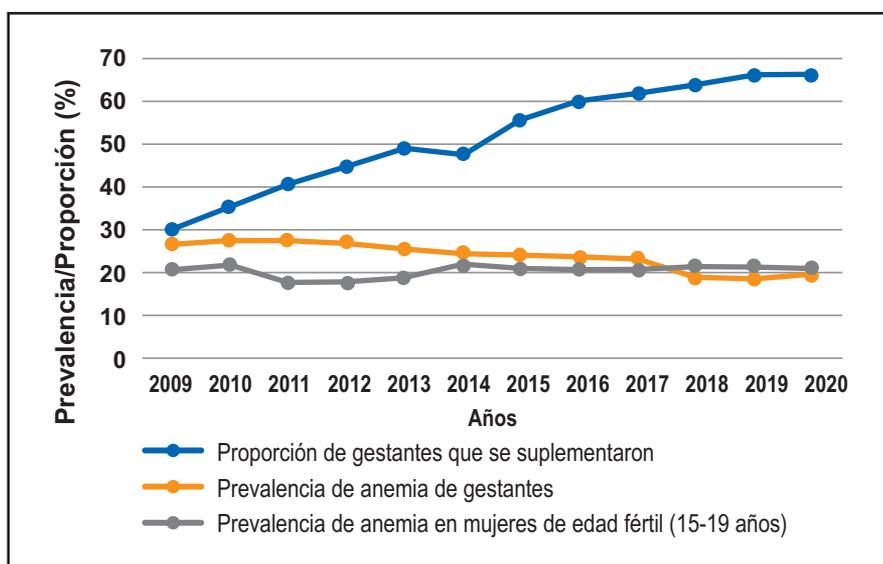


Figura 1. Proporción de gestantes que se suplementaron con hierro y ácido fólico y prevalencia de anemia en gestantes.

*I Semestre 2020. Fuente: INEI 2020 y INS/CENAN-DEVAN-SIEN-HIS 2020

En la [Figura 2](#) se observan cómo se modifica la prevalencia de anemia en gestantes peruanas entre 2000 y 2019. En los últimos años se observa un estancamiento de la prevalencia de anemia.

Igualmente según datos de ENDES la prevalencia de anemia en mujeres de edad fértil no ha variado significativamente entre 2009 y 2020. Así, entre esos años la prevalencia fue de 21.0% y 20.9% (Figura 1 y Tabla 7) (INEI, 2020).

A esto, se debe analizar que la suplementación universal con hierro, podría generar una deficiencia, no en el hierro, que estaría siendo cubierta a partir del suplemento, sino en el aporte de energía y una adecuada distribución de macronutrientes, así como la satisfacción de los requerimientos de otros micronutrientes que no son aportados en los suplementos nutricionales, dado que la política de estado en el Perú, que responde a las recomendaciones de la OMS, estaría centrada básicamente a prevenir la anemia ferropénica pudiendo descuidar las otras necesidades nutricionales de las gestantes (Gonzales y Olavegoya, 2019; MINSA, 2004).

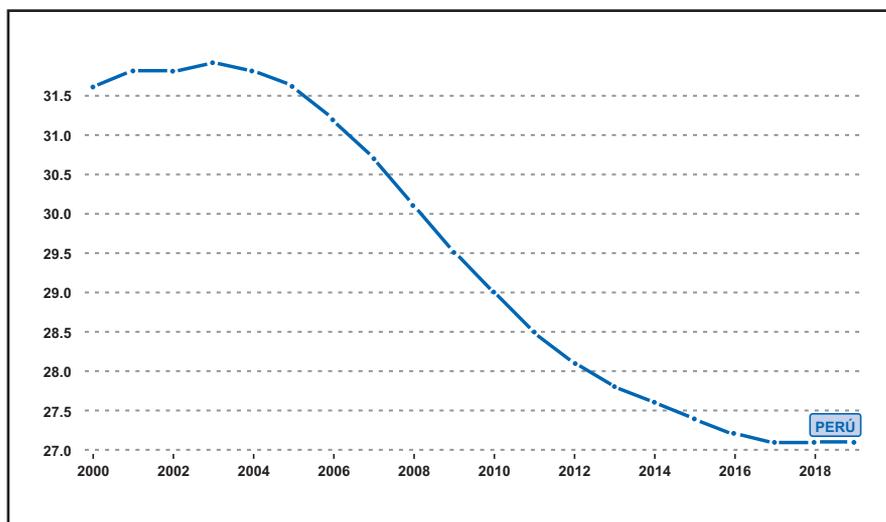


Figura 2. Prevalencia de anemia en gestantes a nivel Perú.

Fuente: Banco Mundial

ALIMENTACIÓN DIFERENCIADA EN POBLACIÓN DE GESTANTES

La alimentación está definida como el consumo de alimentos que contienen nutrientes requeridos por el hombre, para el desarrollo de sus actividades que le genere bienestar, garantice su salud y vida, que podemos englobar en el término de seguridad alimentaria (FAO, 1996).

Para el presente capítulo tomaremos en cuenta las dimensiones de disponibilidad y acceso a alimentos, que nos permitirá analizar si las personas y gestantes en particular, tienen alimentos que consumir y permitan satisfacer sus necesidades nutricionales en diferentes situaciones socioeconómicas.

Por ende, el estado nutricional de las gestantes estará influenciada principalmente por el tipo de alimentación que recibe, y esta se diferenciará por varios aspectos, siendo la edad, hábitos y costumbres alimentarias, estado de salud, ubicación geográfica y nivel socioeconómico muy determinantes en la calidad alimentaria de la gestante y su posterior estado nutricional, que permitan un adecuado crecimiento y desarrollo fetal.

En esta parte del capítulo desarrollaremos los aspectos que diferencian a estas gestantes respecto al patrón teórico. No se abordará el estado de salud, dado que la alimentación estará sujeta a las enfermedades que pudiera tener como diabetes, hipertensión arterial, infecciones y muchas más que requieren un manejo personalizado.

GESTANTES ADOLESCENTES

Según la OMS se considera adolescente a la población comprendida entre 10 y 19 años, etapa comprendida entre la niñez y la adultez, es decir, es una etapa de transición física y psicológica interrelacionada con el medio que lo rodea, por lo que debe considerarla un fenómeno biológico, cultural y social.

El hecho de que una adolescente quede embarazada entre los 15 y 19 años genera un impacto en todas las dimensiones en que vive, una de ellas es la salud y nutrición que dependerá directamente de los cuidados y acceso a servicios de salud para prevenir y tratar las principales enfermedades de la gestante adolescente, y, en segundo caso, de la calidad y cantidad de los alimentos que consume.

Tabla 8. Requerimiento de energía en gestantes adultas, jóvenes y adolescentes

GRUPO	Requerimiento
Mujer adulta (30-59)	2.080 kcal
Mujer joven (18-29)	2.045 kcal
Mujer adolescente (14-17)	2080 kcal*
GESTANTE	
Trimestre 1	+0 kcal
Trimestre 2	+360 kcal
Trimestre 3	+475 kcal

* Promedio de edades. Fuente: Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization. United Nations University. Human Energy Requirements. Food and Nutrition Technical Report Series. Report of a Joint FAO/WHO/UNU. Expert Consultation. Rome: FAO/WHO/UNU; 17 – 24 October 2001.

Al analizar los requerimientos nutricionales de las madres gestantes adolescentes, identificamos que en este grupo etario, los requerimientos de macro y micronutrientes de los adolescentes no difieren significativamente de las mujeres adultas, por lo cual, los requerimientos nutricionales de las gestantes adolescentes no generan diferencia, a excepción de algunos nutrientes como el calcio (Tablas 8-10), revelando que nutricionalmente la gestación de adolescentes no debería abordarse de manera diferenciada a una gestante adulta.

Tabla 9. Requerimientos nutricionales de minerales en gestantes adultas y gestantes adolescentes

Grupo	Hierro (mg/día)	Zinc (mg/día)	Calcio (mg/día)	Cu (ug/día)	Se (ug/día)	Mg (mg/día)	Iodo (ug/día)
Adolescente	15	9	1300	890	55	360	150
Gestante Adulta	27*	11	1000	1000	60	350	220
Gestante Adolescente	27*	11	1300	1000	60	400	220

*Fuente: tomada de los informes DRI, presenta las cantidades dietéticas recomendadas (RDA). *Se recomienda administrar suplementos de hierro en forma de comprimidos a todas las mujeres embarazadas debido a las dificultades para evaluar correctamente el nivel de hierro durante el embarazo. En mujeres embarazadas no anémicas, los suplementos diarios de 100 mg de hierro (p. Ej., Como sulfato ferroso) administrados durante la segunda mitad del embarazo son adecuados. Las mujeres anémicas suelen requerir dosis más altas. Cu= Cobre; Se=Selenio; Mg=Magnesio*

Las gestantes adolescentes, se constituyen en un grupo vulnerable dado que los adolescentes aún se encuentran en un proceso de desarrollo y madurez fisiológica y psicológica, para lo cual aspectos como la alimentación, acceso a servicios de salud preventivo promocional, acceso a educación, brindarán futuras oportunidades laborales, mayor desarrollo y bienestar.

Sin embargo, según lo desarrollado, la vulnerabilidad nutricional no debería generarse dado que los requerimientos nutricionales a cubrir, son los mismos que una gestante adulta. Serían otros los factores que de manera indirecta afectarían el estado nutricional de la gestante, como el menor acceso a servicios de salud, deserción escolar, falta de oportunidades laborales, mayor número de hijos, mayor pobreza, que afectarían directamente al menor acceso a alimentos y por ende al estado nutricional.

GESTANTES VEGANAS

Se denomina vegetarianismo a una forma de comportamiento, caracterizados principalmente por la exclusión de las carnes en sus dietas. Se les conoce como veganos a todos los que no consumen carnes ni productos provenientes de animales (leche, huevo) así como sus derivados.

Quienes consumen sólo leche serán lactovegetarianos u ovovegetarianos cuando consumen huevo, mientras que si consumen ambos se les conoce como lacto-ovo-vegetariano, que, si bien no constituye mayores cambios en cuanto a la alimentación, si tiene un alto impacto sobre la nutrición de la persona, más en gestantes cuyos requerimientos deben ser adecuados ([Medina Fuentes, 1997](#)).

El vegetarianismo, y más aún el veganismo, se caracterizan por un conocimiento profundo de una adecuada alimentación y nutrición, lo que les permite cubrir sus requerimientos nutricionales aunado a una serie de prácticas saludables que los acompañan como no fumar, hacer actividad física, beber agua, entre otras.

Sin embargo, sólo el consumo de verduras, frutas, granos, legumbres y otros provenientes de vegetales no garantiza la satisfacción de los requerimientos nutricionales; estas dietas generalmente son ricas en fibra dietética, magnesio, fitoquímicos, antioxidantes, vitaminas C y E, ácidos grasos poliinsaturados n-6, baja en colesterol, grasa total y grasa saturada, sodio, zinc, vitamina A, B12 y D, y ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA), por lo que su satisfacción requiere de una adecuada planificación y asesoría para estos nutrientes limitantes ([Rojas Allende y col, 2017](#)).

En un estudio de revisión de artículos entre 2009 y 2019, respecto a la gestación en vegetarianas y veganas, se concluyó que son más susceptibles a la deficiencia de nutrientes - principalmente vitamina B12, hierro, zinc y yodo - que las predispone a anemia, parto prematuro y fallo en el desarrollo neuro psicomotor.

Tabla 10. Requerimientos nutricionales de vitaminas en adolescentes, gestantes adultas y gestantes adolescentes

GRUPO	Adolescente	Gestante Adulta	Gestante Adolescente
Vitamina B12 (ug/día)	2.4	2.6	2.6
Folato ^a (ugDFE/día)	400	600	600
Vitamina A ^b (ug/día)	700	750	750
Vitamina D ^c (ug/día)	50	50	50
Vitamina E ^d (ug/día)	15	15	15
Vitamina K	75	90	75
Vitamina C (mg/día)	65	85	80
Tiamina (mg/día)	1	1.4	1.4
Riboflavina (mg/día)	1	1.4	1.4
Niacina (mg/día)	14	18	18
Vitamina B6 (mg/día)	1.2	1.9	1.9
Pantoténico (mg/día)	5	6	6

Fuente: tomada de los informes DRI, presenta las cantidades dietéticas recomendadas (RDA). a= En vista de la evidencia que relaciona la ingesta de folato con defectos del tubo neural en el feto, se recomienda que todas las mujeres que puedan quedar embarazadas consuman 400 µg de suplementos o alimentos fortificados además de la ingesta de folato alimenticio de una dieta variada. b= Como equivalentes de actividad del retinol (RAE). 1 RAE = 1 µg de retinol, 12 µg de β-caroteno, 24 µg de α-caroteno o 24 µg de β-criptoxantina. El RAE para los carotenoides de provitamina A en la dieta es dos veces mayor que los equivalentes de retinol (RE), mientras que el RAE para la vitamina A preformada es el mismo que el RE. c= Como colesteciferol. 1 µg de colesteciferol = 40 UI de vitamina D. Datos bajo el supuesto de luz solar mínima. d= Como α-tocoferol. El α-tocoferol incluye RRR-α-tocoferol, la única forma de α-tocoferol que se encuentra naturalmente en los alimentos, y las formas estereoisoméricas 2R del α-tocoferol (RRR-, RSR-, RRS- y RSS-α-tocoferol) que ocurren en alimentos y suplementos fortificados. No incluye las formas estereoisoméricas 2S de α-tocoferol (SRR-, SSR-, SRS- y SSS-α-tocoferol), que también se encuentran en alimentos y suplementos fortificados.

Asimismo, se reconoce la importancia de la suplementación oral, que a menudo resulta necesaria, así como el acompañamiento y seguimiento profesional para evitar deficiencias nutricionales (Chaves Calabria y col, 2020).

En este sentido, el vegetarianismo y veganismo, actualmente viene pasando un proceso de transnacionalización, impulsadas por los avances de la tecnología y comunicación como el internet, “importando” prácticas de vida (que incluye hábitos y costumbres alimentarias) de países como India o Asia (Calíli Alves y col, 2018), dejando que el actual vegetarianismo se comporte más como una restricción a las carnes y productos de origen animal, que un estilo de vida con características de vida saludable y altos niveles de conocimiento de sus practicantes.

Esto lo muestra un estudio desarrollado en población vegetariana y vegana en Chile, donde encontraron que ambos grupos presentaban importante desconocimiento tanto en las consecuencias de las deficiencias y fuentes alimentarias de omega 3, vitamina D, vitamina B12, zinc y hierro (Brignardello y col, 2013).

Los resultados del estudio mencionado sugieren al vegetarianismo y veganismo como riesgosos para una gestación ante la anemia por deficiencia de hierro, de B12 o folatos, así como de oligonutrientes que pudieran interferir en el metabolismo eritrocitario, haciendo la suplementación con micronutrientes necesaria y personalizada, así como un adecuado control del consumo de energía y macronutrientes para el crecimiento y desarrollo adecuado del feto.

GESTANTES EN SITUACIÓN DE POBREZA Y POBREZA EXTREMA

El consumo de alimentos dependerá que existan alimentos en cantidad (producción, industrialización e importación) y calidad, asimismo, que estos sean accesibles, física y económicamente, a

las personas. En el Perú, no se cuenta con datos específicos en gestantes por lo que trataremos de analizar el consumo de alimentos por grupos alimentarios de no gestantes.

Según un análisis respecto al consumo de alimentos por grupos entre 2004 y 2009, en base a datos obtenidos del ENAHO (Tabla 11) se encontró que: La cantidad de alimentos (kg)/año que consume en promedio un hogar (en base a dos personas) que habita en ruralidad disminuyó del 2004 al 2009; igual ocurrió en el resto urbano, pero en menor magnitud en tanto que en Lima se incrementó de 551 a 616 kg/año (Díaz, 2010).

Tabla 11. Estimado promedio de kg (ponderados por aporte calórico) / años consumidos en el hogar por ámbito

Grupos alimenticios	Rural				Resto Urbano				Lima Metropolitana			
	2004		2009		2004		2009		2004		2009	
1: Leche y derivados (proteínas y calcio)	17	2%	15	2.5%	15	2.5%	18	3.2%	18	3.3%	26	4.2
2: Carne, pescado, huevos (proteínas)	53	8%	49	8.2%	66	11.1%	69	12.4%	72	13.1%	89	4.4%
3: Tubérculos, legumbres y frutos secos (proteínas e hidratos de carbono)	154	22%	119	20.0%	71	11.9%	59	10.6%	59	10.7%	64	10.4%
4: Verduras y hortalizas (micronutrientes e hidratos de carbono)	79	11%	78	13.1%	86	14.4%	79	14.2%	86	15.6%	87	4.1%
5: Frutas (micronutrientes e hidratos de carbono)	116	16%	98	16.5%	117	19.6%	107	9.2%	91	16.5%	112	8.2%
6: Cereales (hidratos de carbono)	209	30%	186	31.3%	183	30.7%	166	29.9%	177	32.1%	181	29.4%
7: Grasas: aceites, mantequilla (grasas)	34	5%	30	5.0%	33	5.5%	28	5%	29	5.3%	28	4.5%
8: Alimentos preparados comprados, bebidas.	35	5%	20	3.4%	25	4.2%	30	5.4%	19	3.4%	29	4.7%
TOTAL	697	100%	595	100%	596	100%	556	100%	551	100%	616	100%

H.C= Hidratos de Carbono. Fuente: ENAHO – INEI

Respecto al grupo de carnes, pescado y derivados de estos, los habitantes de zonas rurales los consumen menos que en las zonas urbanas y menor a Lima Metropolitana (cerca al doble de la zona rural), que podría generar un déficit alimentario de nutrientes limitantes como hierro, zinc, vitamina B12, exponiendo a las poblaciones de zonas rurales a una potencial anemia, a diferencia del consumo de tubérculos, legumbres y frutos secos, que se incrementan en Lima y zonas urbanas respecto a las zonas rurales, que representan cerca del 20% del total de alimentos consumidos, que se constituirían como fuentes principales de micronutrientes limitantes, manteniendo el mismo comportamiento entre el 2004 y 2009 (Díaz, 2010).

Tabla 12. Estimado promedio de kg (ponderados por aporte calórico) /años consumidos en el hogar por estado socioeconómico.

Grupos alimenticios	Pobre extremo				Pobre No extremo				No pobre			
	2004		2009		2004		2009		2004		2009	
1: Leche y derivados (proteínas y calcio)	8	1.6%	8	2.0%	11	2.1%	11	2.3%	20	3.0%	23	3.7%
2: Carne, pescado, huevos (proteínas)	31	6.4%	26	6.4%	48	9.1%	44	9.1%	76	11.6%	80	12.7%
3: Tubérculos, legumbres y frutos secos (proteínas y CHO)	121	24.8%	100	24.6%	95	17.9%	87	17.9%	85	12.9%	74	11.8%
4: Verduras y hortalizas (micronutrientes y CHO)	49	10.0%	50	12.3%	64	12.1%	61	12.6%	96	14.6%	89	14.2%
5: Frutas (micronutriente y CHO)	75	15.4%	56	13.8%	85	16.0%	76	15.7%	122	18.5%	118	18.8%
6: Cereales (CHO)	151	30.9%	134	32.9%	177	33.4%	164	33.8%	198	30.1%	183	29.1%
7: Grasas: aceites, mantequilla.	25	5.1%	22	5.4%	29	5.5%	26	5.4%	33	5.0%	30	4.8%
8: Alimentos preparados comprados, bebidas.	28	5.7%	11	2.7%	21	4.0%	16	3.3%	28	4.3%	31	4.9%
TOTAL	488	100%	407	100%	530	100%	485	100%	658	100%	628	100%

H.C= Hidratos de Carbono. Fuente: ENAHO – INEI

Al realizar el análisis entre el 2004 y 2009 según niveles de pobreza, se encontró que los hogares no pobres consumen 30% más kilos/año de alimentos que los pobres extremos en el 2004, mientras que esta diferencia se amplía a 50% en el año 2009 (Tabla 12).

Esta relación se mantiene en el grupo de carnes, pescado y huevo, donde los no pobres consumen el doble de alimentos ricos en nutrientes limitantes que están relacionados con la anemia, respecto a los pobres extremos, tanto en el 2004 y 2009. Esto pondría a la población pobre extremo en mayor riesgo de padecer anemia que los no pobres, que podría extenderse a las gestantes por pertenecer a una realidad socioeconómica similar que la población general (Díaz, 2010).

GESTANTES DE ZONAS ALTOANDINAS

La anemia en gestantes es una de las más prevalentes, dado que cerca de un tercio de ellas la padecen. En el Perú, en el 2012, se identificó que el 29% de gestantes la padeció y de ellas, la mayor cantidad se encontraban en la sierra (zonas altoandinas), donde Huancavelica con 53.6% se encontraba en primer lugar, seguida por Puno (51.0%) y Ayacucho con 40.8% de gestantes con anemia (MINSA, 2012). Es de precisar que estos altos valores se observan luego de corregir el punto de corte de la hemoglobina por la altura según lo recomienda la OMS.

Como se vino desarrollando en el presente capítulo, el estado nutricional (anemia), está relacionada con la alimentación que las gestantes tienen. En el mismo año 2012, al analizar los niveles de inseguridad alimentaria en que se encuentran las comunidades peruanas, se encontró que los departamentos de Huancavelica, Cajamarca, Huánuco, Apurímac y Amazonas presentan mayores niveles de vulnerabilidad a la inseguridad alimentaria; mientras que Ica, Tacna, Tumbes, Lima y Callao tienen menores valores de vulnerabilidad alimentaria (MIDIS, 2012).

Este análisis, mostraría que la anemia en zonas altoandinas está relacionada con un menor acceso y disponibilidad alimentaria de la población altoandina, donde las gestantes forman parte.

Al analizar el consumo alimentario en carnes y pescado por regiones naturales, se identifica que las zonas altoandinas (en la sierra a más de 2,500 msnm) consumen menos carnes y pescado que las personas de la costa y selva, aunque esta última también muestran menor consumo que la costa.

Para el caso de las carnes, en la costa se consume en promedio 60% más carnes que en la sierra, en donde consume similares cantidades de productos animales que en la selva (costa: 37.5 kg/per cápita, sierra: 22.9 kg/per cápita, selva: 25.6 kg/per cápita). En el caso del consumo de productos hidrobiológicos, el consumo de la selva y costa es el triple o cuádruple al del consumo en la sierra, constituyéndose en otro grupo de alimentos ricos en nutrientes limitantes para anemia (costa: 11.1 kg/per cápita, sierra: 4.2 kg/per cápita, selva: 18.8 kg/per cápita).

Así, en suma, se muestra que los habitantes de las zonas altoandinas, tienen menor consumo de alimentos fuente de nutrientes limitantes para la anemia, respecto a la población (donde forman parte las gestantes) de la selva y costa (INEI, 2009).

Estos datos, sumados al índice de vulnerabilidad a la inseguridad alimentaria, mostraría que es la alimentación el principal motivo por el cual las gestantes tienen más anemia en las zonas altoandina. Sería importante analizar el componente nutricional en las gestantes de una misma zona altitudinal comparando a aquellas mujeres con anemia de aquellas sin anemia.

LA OTRA CARA DE LA MALNUTRICIÓN: EXCESO DE PESO EN GESTANTES

Según lo mencionado previamente las gestantes en zonas alto andinas presentan altos índices de anemia debido a la inseguridad alimentaria que se viven en estas zonas.

Además, las gestantes que viven en pobreza o pobreza extrema viven la misma situación de vulnerabilidad alimentaria por lo cual se deduce un mayor riesgo de casos de anemia. Por lo cual se puede inferir que en estos grupos de gestantes se observe un estado nutricional de bajo peso.

Sin embargo, en la zona rural y en la región sierra la mayoría de mujeres inician su embarazo con sobrepeso y las que viven en pobreza presentan mayores casos de obesidad. Incluso a nivel nacional la mayoría comienza su etapa gestacional con un exceso de peso.

En la [Tabla 13](#) se aprecia que en las gestantes de la zona rural no hay ningún caso de bajo peso, mientras que casi la mitad tiene sobrepeso (48.5%) siendo este valor mayor al de las gestantes de la zona urbana (46.6%).

En la región sierra se observa de manera similar, la ausencia de casos de bajo peso y en esta región se observa los niveles más altos de sobrepeso (54.3%) que en las otras regiones. Además, las gestantes que viven en pobreza presentan una mayor prevalencia de obesidad (28.9%).

Tabla 13. Estado nutricional de las gestantes peruanas: 2009-2010

Categoría	Total	Peso bajo			Normal			Sobrepeso			Obesidad			Valor p
		%	IC95%		%	IC95%		%	IC 95%		%	IC 95%		
Lugar de residencia														
Urbano	338	1.7	0.6	5.1	34.1	28.1	40.6	46.6	39.4	54.0	17.6	12.9	23.5	0.100
Rural	214				37.7	30.5	45.5	48.5	40.8	56.2	13.8	8.9	20.7	
Nivel educativo														
Analfabeto	17				26.2	11.6	48.8	43.0	21.8	67.3	30.8	10.6	62.6	0.980
Primaria	166	0.4	0.1	2.7	32.9	25.3	41.6	43.8	34.3	53.8	21.1	13.4	31.7	
Secundaria	241	0.4	0.1	2.7	36.8	28.7	45.7	45.9	36.8	55.2	17.0	11.4	24.6	
Superior	127	2.4	0.4	13.1	33.8	24.0	45.2	52.2	39.9	64.2	11.7	6.7	19.5	
Grupo etario (años)														
10 a 19	83	4.3	1.0	16.8	51.8	38.4	64.9	41.6	28.3	56.2	2.3	0.7	7.6	0.001
20 a 29	231	1.6	0.3	8.7	34.6	27.0	43.1	46.9	38.9	55.0	17.0	11.3	24.7	
30 a 39	202				30.9	22.6	40.6	45.3	34.7	56.4	23.8	16.5	33.1	
40 a 49	36				20.8	8.9	41.4	63.3	42.1	80.3	15.9	5.4	38.6	
Región natural														
Costa	141	0.8	0.1	5.6	32.0	21.9	44.2	45.2	34.3	56.7	22.0	14.0	32.7	0.072
Lima Metropolitana	81	2.7	0.7	9.4	34.9	26.0	45.0	45.9	34.5	57.8	16.5	9.9	26.4	
Sierra	176				33.7	26.2	42.0	54.3	45.9	62.5	12.0	7.3	19.3	
Selva	154	0.5	0.1	3.7	41.7	33.6	50.3	41.0	31.8	50.9	16.7	10.3	26.0	
Pobreza														
Pobre extremo	71				43.5	30.1	57.9	48.3	35.4	61.5	8.2	3.8	16.5	0.427
Pobre	147				32.2	24.0	41.7	38.9	28.2	50.7	28.9	18.8	41.6	
No pobre	334	2.0	0.7	6.0	34.8	28.6	41.5	50.0	42.6	57.4	13.2	9.5	18.0	

Fuente: Tarqui-Mamani y col, 2014

Otro punto importante como se mencionó, Tacna es una de las regiones con una menor vulnerabilidad alimentaria por lo cual se explica que presente el mayor índice de obesidad (50.8%).

Asimismo, Cajamarca, uno de los departamentos que presentan una mayor vulnerabilidad alimentaria, infiriendo de que quizás sea una de las regiones con problemas de bajo peso, presenta uno de los valores más altos de sobrepeso (62.2%), siendo Junín la región con el mayor índice (62.6%) aunque el valor no es tan lejano al de Cajamarca (Tarqui-Mamani y col, 2014).

Entonces, se está observando índices altos de casos de sobrepeso y obesidad en las gestantes al inicio de su embarazo, en regiones que pertenecen tanto en grupos de alta como de baja vulnerabilidad alimentaria.

En estudios recientes se observa esta misma tendencia, no se presencia casos de bajo peso, sino vemos casos del otro extremo de los problemas nutricionales, sobrepeso y obesidad.

En una evaluación de Centro de Salud de Surco donde se evaluó el estado nutricional de 93 gestantes, se observó 23.7% casos de sobrepeso y 17.2% de obesidad y ninguna tuvo casos de delgadez en su evaluación pregestacional.

Asimismo, en Cuzco previo a la gestación, se identificó que el 68% presentó un peso normal, el 28% tenía sobrepeso y el 8% obesidad (Cieza,2018; Taipe-Ruiz y Troncoso-Corzo, 2019).

Se debe tomar atención a esta problemática ya que el exceso de peso durante la gestación son casos que van en aumento debido a los cambios en los estilos de vida y la adaptación a malos hábitos alimentarios y una vida sedentaria. El desarrollo de estos casos durante esta etapa se relaciona con diversos problemas como un mayor riesgo, de mortalidad materna, abortos espontáneos, diabetes e hipertensión gestacional, parto prematuro, preeclampsia, mayores alteraciones durante el trabajo de parto, aumento de casos de cesárea, incluso se ha visto casos de cáncer. (Lozano y col, 2016)

DESNUTRICIÓN CRÓNICA y ANEMIA INFANTIL

La anemia y desnutrición crónica infantil son problemas de salud pública y ocurren en poblaciones que se encuentran en situaciones de vulnerabilidad, zonas donde existe altos índices de pobreza, falta de acceso a servicios de salud y educación. Los niños que padecen de casos de malnutrición tienen un mayor riesgo de sufrir afecciones comunes de

su edad como diarrea e infecciones respiratorias, además los problemas nutricionales en esta etapa de vida ocasionan un aumento en los costos de salud y en el futuro un menor crecimiento económico del país (Reyes y col, 2018).

Debido a que, se ha determinado que los niños menores de tres años que padecen de estos problemas presentan un menor desarrollo del área cognitiva y la capacidad física y mental, y si ocurre en los primeros años de vida los daños son irreversibles aun cuando se llega a solucionar el problema nutricional ocasionando que los daños se mantengan a largo de su vida (Zavaleta y col, 2017). De esa manera poniendo en riesgo su capacidad para desarrollarse en la vida adulta comprometiendo la economía y la situación social de la persona, su familia y de su país.

Las cifras según el ENDES-2010 la desnutrición crónica en niños menores de 5 años es 17.9% siendo la zona rural, 31.3%, con un mayor porcentaje que en la zona urbana, 10.1%, mientras en el caso de la anemia los datos registrados a nivel nacional fueron de 50.3 % y de igual manera la zona rural tuvo una mayor prevalencia, 56.6% que la zona urbana, 46.6% (INEI, 2010).

En el año 2020 las cifras fueron las siguientes: 12.1% a nivel nacional, en la zona rural: 24.7 % y urbana: 7.2% en la desnutrición crónica y en la anemia fue 40.0% en todo el país, zona rural: 48.4% y en la urbana, 36.7% (Tabla 14) (INEI, 2020). Entonces estos valores nos indican que la tanto la desnutrición crónica y la anemia no se han logrado disminuir de manera sustancial, y que las intervenciones desarrolladas por el Estado y de instituciones privadas no están dando resultados en reducir estas cifras.

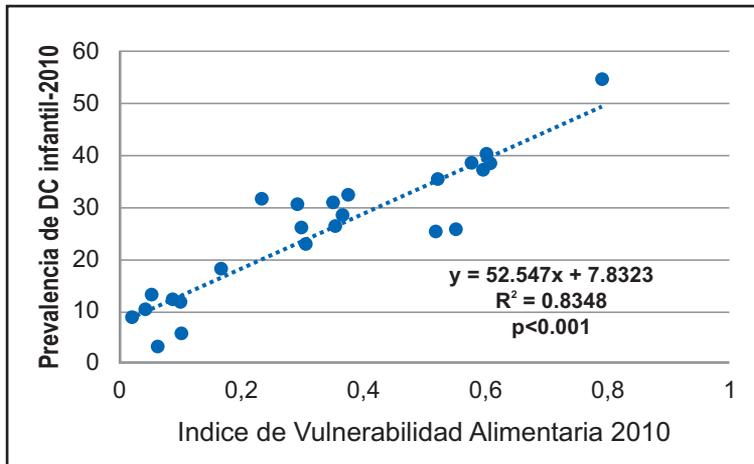


Figura 3. Relación de prevalencia de DC infantil -2010 e Índice de Vulnerabilidad Alimentaria-2010 en Perú. Fuente. INEI – Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) y MIDIS.

El Mapa de vulnerabilidad a la Desnutrición Crónica desde la Perspectiva de la Pobreza permite la focalización de zonas vulnerables al desarrollo de desnutrición crónica infantil y que estos sean priorizados en las intervenciones y reciban recursos para solucionar el problema de desnutrición (PNUD, PMA 2010).

En las Figuras 3 y 4, se relacionan los valores de índices de vulnerabilidad alimentaria y la prevalencia de desnutrición crónica en niños menores de cinco años y la anemia en el año 2010. Se observa que a mayor índice de vulnerabilidad en una región hay más casos de desnutrición crónica infantil y en el caso de la anemia se observa una tendencia similar.

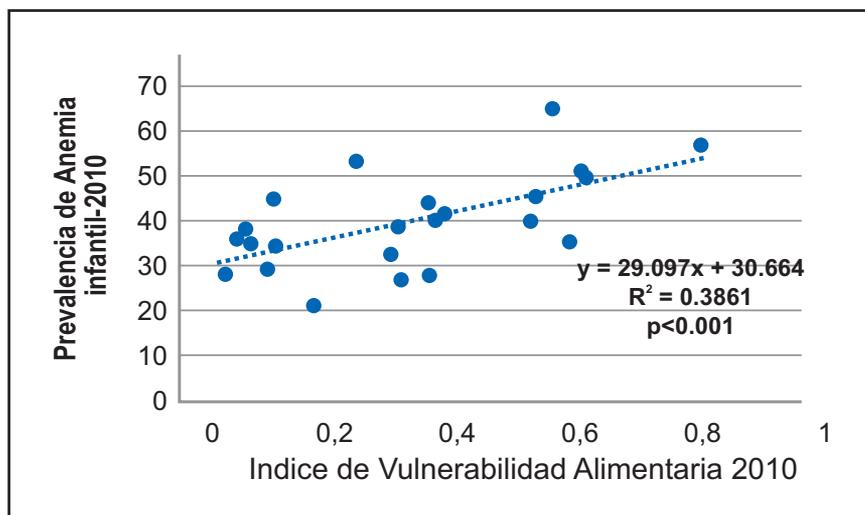


Figura 4. Relación de Prevalencia de Anemia infantil -2010 e Índice de Vulnerabilidad Alimentaria-2010 en Perú.

Fuente: INEI – Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) y MIDIS.

Esto se debe a que una de las tres causas subyacentes a la malnutrición es la inseguridad alimentaria, las otras dos son: prácticas de salud y el cuidado del niño. Por lo cual cada vez que exista inseguridad alimentaria habrá un riesgo de casos de malnutrición, incluyendo un déficit de micronutrientes (PNUD, PMA 2010).

Tabla 14. Prevalencia de anemia y DC infantil en niños menores de cinco años 2010 y 2019 e índice de vulnerabilidad alimentaria 2010 según departamento de Perú

DEPARTAMENTO	IVA 2010	%DCI 2010	%ANEMIA INFANTIL2010	% ANEMIA INFANTIL 2020 ^a	% DC INFANTIL 2020 ^a
Huancavelica	0.79287	54.6	56.9	49.7	31.5
Apurímac	0.60761	38.6	50	44.9	17.5
Cajamarca	0.60136	40.5	50.8	33.8	24.4
Huánuco	0.59911	37.4	51.1	40.7	19.2
Ayacucho	0.5797	38.8	35.5	45.0	18.1
Puno	0.55184	25.5	64.8	69.4	14.2
Cusco	0.5233	35.4	45.5	53.7	13.5
Amazonas	0.51852	25.2	40.3	34.2	17.5
Pasco	0.37633	32.6	41.5	49.6	18.0
Ancash	0.36692	28.6	40.7	38.0	16.8
San Martín	0.35625	26.8	28.5	45.4	10.8
Loreto	0.35318	31	43.8	50.5	25.2
Piura	0.30742	22.9	27.1	43.2	13.0
La Libertad	0.30049	26.1	38.9	36.3	13.4
Junín	0.29189	30.4	32.6	49.2	17.5
Ucayali	0.23531	31.6	53.1	57.2	17.4
Lambayeque	0.16708	17.8	21.3	38.3	9.5
Moquegua	0.10374	5.7	34.5	32.7	2.2*
Madre de Dios	0.10067	11.9	44.7	54.8	8.5 *
Arequipa	0.08953	12.3	29.5	40.2	6.0*

En el año 2020, la estimación del total nacional corresponde a la información anual y a nivel departamental corresponde la información de dos años; *comprende a estimadores con coeficiente de variación mayor a 15% considerados como referenciales. Fuente: INEI – Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES y MIDIS).

Otro punto importante, si bien una buena alimentación con una adecuada disponibilidad de alimento ricos en hierro, es un factor fundamental para evitar el desarrollo de estas afecciones, existen otros factores los cuales también deben ser analizados para disminuir las cifras presentes.

Sobrino y col mencionan que para abordar estos dos problemas es necesario tener en cuenta los factores determinantes de la salud, sobre todo los que tienen carácter social, como la seguridad en el hogar, la preparación del cuidador o cuidadora, el nivel de salubridad en la comunidad y la calidad de atención en el centro de salud, ya que estos tienen una relación estrecha con la pobreza (Sobrino y col, 2014).

También, en la actualidad se sigue mencionando la necesidad de abordar los determinantes de la salud: pobreza, desigualdad de oportunidades, exclusión y discriminación, además estudiar los factores sociodemográficos y el cuidado que se le brinda al infante. Por ello, se debe evaluar el nivel de educación del cuidador, lugar de residencia, nivel socioeconómico, casos de embarazo precoz, partos en el hogar, controles prenatales, acceso a los servicios de salud y las prácticas alimentarias. También, es vital identificar los casos de parasitosis e infecciones en los niños. (Reyes y col, 2018).

COMENTARIOS FINALES

La gestación es un estado fisiológico, que genera nuevos requerimientos nutricionales, merced a los cambios fisiológicos propios de la gestación. Los incrementos de requerimientos nutricionales en las gestantes, respecto a las mujeres en edad fértil, no varían sustantivamente, por lo que una MEF adecuadamente nutrida no tendrá problemas para mantener una gestación.

Los requerimientos nutricionales de hierro en las gestantes, se incrementan en un 50% lo cual mantiene la concentración de hierro en

sangre, a raíz del incremento de la volemia que se da en gestación, a lo cual, estudios recientes consideran que la concentración de hemoglobina en sangre para definir anemia en gestantes no debería ser 11 mg/dl sino, menor.

Los nutrientes hierro, cobre, zinc y vitamina B12, están relacionados con la anemia de mujeres gestantes, dado que forman parte de los procesos metabólicos que permiten el proceso de absorción y transporte del hierro exógeno. Los principales alimentos fuentes de hierro, cobre, zinc y vitamina B12, son productos de origen animal, principalmente carnes. Garantizar el consumo de este grupo de alimentos, permitiría reducir el riesgo de padecer anemia gestacional.

Las gestantes no sólo deben garantizar el aporte de nutrientes que prevengan la anemia, sino que garanticen el aporte de energía, proteínas, otros macronutrientes y micronutrientes que se garantizará a través de una dieta variada y balanceada, debidamente asesorada por personal calificado.

La alimentación de las personas en general y de las gestantes en particular, es un proceso que está influenciado por factores sociales, económicos, geográficos y conductuales; que requieren manejos y recomendaciones propias de estos grupos.

Las gestantes veganas, las habitantes de zonas altoandinas y en situaciones de pobreza, consumen menor cantidad de alimentos fuente de nutrientes limitantes para anemia (carnes), que sería el principal factor que ocasionaría la anemia en estos grupos, aunque ello queda aún por confirmar en base a las investigaciones científicas futuras.

Las adolescentes gestantes, por su edad, nutricionalmente no deberían ser vulnerables a la anemia; más sí, por la falta de acceso de educación, trabajo y salud que impiden le generen mejor calidad de vida.

La suplementación universal de hierro y otros nutrientes limitantes, debería estar focalizada a la población que no cubre sus requerimientos nutricionales, en función a los máximos tolerables establecidos. Por ello es importante la participación de un(a) nutricionista en el control prenatal de las gestantes.

Es de vital importancia que se analice el aumento de casos de exceso de peso en las gestantes; ya que su presencia se ha asociado con diversas complicaciones durante el embarazo y el parto poniendo en riesgo la salud de la madre y del recién nacido.

La prevalencia de anemia y desnutrición crónica en niños menores de 5 años se ha mantenido durante los últimos años demostrando que las intervenciones realizadas por el Estado y diversas organizaciones no son las adecuadas. Se ha demostrado que para combatirlas es necesario abordar no solo la alimentación, sino tomar en cuenta los determinantes de la salud.

REFERENCIAS:

1. Armas Merino R. *Medicina Interna Basada en la Evidencia 2019/20*. Santiago: Medycyna Praktyczna. 2019
2. Alves C, Cortez F, Marangoni J. Difusão do vegetarianismo e veganismo no Brasil a partir de uma perspectiva de transnacionalização ifusión del vegetarianismo y veganismo en Brasil desde una perspectiva de transnacionalización. *Revista Eletrônica Administração e Ciências do Turismo*. 2018; 6 (1): 51-67
3. Brignardello J, Heredia L, Ocharán MP, Durán S. Conocimientos alimentarios de vegetarianos y veganos chilenos. *Rev. chil. nutr.*2013; 40 (2): 129-134.
4. CENAN. *Requerimientos de energía para la población peruana*. Lima: Dirección Ejecutiva de Prevención de Riesgo y Daño Nutricional. 2012
5. CENAN. *Vigilancia centinela de Adherencia a sales de hierro en niños de 6 a 35 meses y gestantes atendidos en establecimientos de salud del Ministerio de Salud en 12 departamentos del País*. 2015
6. CENAN. *Tablas peruanas de composición de alimentos*. 2017
7. CENAN. *Anemia.ins.gob.pe*. Obtenido de Prevención de la anemia. 2021
8. Chaves A, Spaniol C, Grubert M. Dieta vegetariana na gestação e o impacto sobre o organismo materno e fetal: uma revisão da literatura. *Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv.* 2020; 20(1): 132-157.

9. Chen H, Huang G, Su T, Gao H, Attieh Z, McKie A, Anderson GJ, Vulpe C. Decreased Hephhaestin Activity in the Intestine of Copper-Deficient Mice Causes Systemic Iron Deficiency. *The Journal of Nutrition*. 2003; 136: 1236–1241.
10. Cieza R. Estado nutricional y anemia en gestantes, según posición socio económica. Centro de Salud San Juan – Cajamarca, 2018. 2019.
11. Del Greco N, MINSA. Estudio sobre tendencias de consumo de alimentos: Primera Parte – Generalidades y casos. 2011
12. Díaz R. Análisis económico de la ingesta de alimentos en el Perú. Instituto de Estudios Peruanos. 2010
13. DIGEMID. Informe Técnico SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA. Lima: DIGEMID. 2021
14. Djoko M. Vitamina A y anemia nutricional. *Food Nutr Bull*. 1996; 17(1): 1-3.
15. Durán E, Villalobos C, Churio O, Pizarro F, Valenzuela C. Encapsulación de hierro: Otra estrategia para la prevención o tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. *Rev. Chil. Nutr*. 2017; 44(3): 234-243.
16. El Mercurio. Los 10 alimentos más ricos en cobre. *Revista Minería Chilena*. 2012
17. FAO. Obtenido de Perspectivas a largo plazo. 2002
18. FAO/WHO/UNU. Human Energy Requirements. Food and Nutrition Technical Report Series. Report of a Joint FAO/WHO/UNU. Expert Consultation. Rome, 2001
19. Feoktistova L, Clark Y. El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. *MediSur*. 2018 ; 16 (4): 579 – 587.
20. Fittnes L. Top 13 de alimentos ricos en vitamina B12. *Vitónica*. 2021
21. García-Casal M, Carias D, Soto de Sanabria I, López A. Valores de referencia de ácido fólico para la población venezolana. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2013; 63 (4): 315-320.
22. Gonzales GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Rev. peru. ginecol. Obstet*. 2019; 65(4): 489 – 502.
23. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pub*. 2017; 34 (4): 699-708
24. González R. Biodisponibilidad del hierro. *Rev. costarric. salud pública*. 2005; 14 (26): 6 – 12.
25. Hernandez M. Recomendaciones nutricionales para el ser humano: Actualización. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2004; 23(4): 266-92.
26. INE. Perú: Consumo per cápita de los principales alimentos 2008 – 2009 Lima. 2009
27. INEI. Perú Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES).2020
28. INEI. PERÚ: Indicadores de Resultados de los Programas Presupuestales 2015-2020. Lima. 2020
29. INEI. Series anuales de indicadores de los indicadores principales de la ENDES

- 1986 – 2020 Lima. 2021.
30. INS-CENAN. 2020 I Semestre: Informe General Estado Nutricional de Niños y Gestantes que acceden a Establecimientos de Salud. 2020
 31. INS. Consumo de alimentos en niños peruanos de 6 a 35 meses 2008-2015 Lima. 2015
 32. INS. Consumo de alimentos en adultos peruanos 2017-2018 Lima. 2018
 33. Ishikau K, Nagase T, Suyama M, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, Ohara O. Prediction of the Coding Sequences of Unidentified Human Genes. X. The Complete Sequences of 100 New cDNA Clones from Brain Which Can Code for Large Proteins in vitro. DNA RESEARCH. 1998; 5: 169-176.
 34. Klevay L. Myelodysplasia, myeloneuropathy, and copper deficiency. Mayo Clin Proc. 2006, 81(1): 132.
 35. Lozano A, Betancourth W, Turcios J, Cueva J, Ocampo D, Portillo C, Lozano L. Sobrepeso y Obesidad en el Embarazo: Complicaciones y Manejo. Archivos de Medicina. 2016;12 (3): 1-7
 36. Marull M. Evaluación de la política pública para disminuir la anemia y la desnutrición crónica en niños hasta 35 meses, en Lima Metropolitana y Callao, 2010-2018. Lima: Universidad San Martín de Porres. 2019
 37. Medina Fuentes. Vegetarismo. Madrid: LIBSA. 1997
 38. MIDIS. Mapa de Vulnerabilidad a la Inseguridad Alimentaria Lima. 2012
 39. MINSA. Lineamientos de Nutrición Materno Infantil del Perú. Lima: INS. 2004
 40. MINSA. El 28% de gestantes padece de anemia en el Perú. 2012
 41. Montes C, Segura L., Miranda M. Barrientos M, Lescano G. Consumo de Alimentos en el Perú 1990-1995. Lima: A.B. PRISMA. 1997
 42. Oliveira G, Gonzalo M. Actualización en requerimientos nutricionales. Endocrinología y Nutrición. 2007; 54 (2): 17 – 29
 43. OMS. Directriz: Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo. Ginebra: OMS. 2014
 44. OMS. Las nuevas orientaciones de la OMS ayudan a detectar la carencia de hierro y a proteger el desarrollo cerebral. 2020
 45. OMS. Who guideline on use offerritin concentrationsto assess iron status in individuals and populations. Ginebra: OMS. 2020
 46. PNUI, PMA. Mapa de Vulnerabilidad a la Desnutrición Crónica Infantil desde la Perspectiva de la Pobreza. 2010.
 47. Purizaca M. Modificaciones fisiológicas en el embarazo. Rev Per Ginecol Obstet. 2010; 56(1):57-69.
 48. Quintero de Rivas Y, Bastardo G, Angarita C, Paoli M, Sanz B, Rojas L., Da Silva G, Rodríguez L.. Consumo de alimentos, factores socioeconómicos y anemia en mujeres gestantes. An Venez Nutr. 2012; 25(2): 64 - 72.
 49. Reyes S, Contreras A, Oyola M. Anemia y desnutrición infantil en zonas rurales: impacto de una intervención integral a nivel comunitario. Rev. Investig. Altoandín. 2019; 21 (3): 205-214.

50. Rojas D, Figueras F, Durán S. Ventajas y desventajas nutricionales de ser vegano o vegetariano. *Rev. chil. Nutr.* 2017; 44 (3): 218 – 225.
51. Sobrino M, Gutiérrez C, Cunha AJ, Dávila M, Alarcón J. Desnutrición infantil en menores de cinco años en Perú: tendencias y factores determinantes. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;35(2):104–12
52. Stevens G, Finucane M, De-Regil LM, Paciorek C, Flaxman S, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta Z, Ezzati M. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet.* 2013; 1 (1): 16 – 25
53. Suárez de Ronderos M. Ácido Fólico: Nutriente redescubierto. *Acta méd. Costarric.* 2003; 45 (1) : 5-9.
54. Taipe-Ruiz B, Troncoso-Corzo L. Anemia en el primer control de gestantes en un centro de salud de Lima, Perú y su relación con el estado nutricional pregestacional. *Horiz. Med.* 2019; 19 (2): 6-11.
55. Tarqui-Mamani C, Álvarez-Dongo D, Gómez-Guizado G. Estado nutricional y ganancia de peso en gestantes peruanas, 2009-2010. *An. Fac. Med.* 2010; 75 (2): 99-105.
56. Thachil J, Owusu-Ofori S, Bates I. *Manson's Tropical Diseases.* NY: Saunders Ltd. 2014: 894-932.
57. The World Bank. Prevalence of anemia among pregnant women (%) - Data. 2019.
58. Torres R, Bahr P. El zinc: la chispa de la vida. *Rev Cubana Pediatr.* 2004; 76 (4):1-3.
59. UNED. Guía de Alimentación y Salud. Obtenido de Recomendaciones RDA: Descarga de tablas y recomendaciones originales. 2010
60. Varela-Moreiras G, Alonso E. Ácido Fólico y Salud. Madrid: Fundación Española de Nutrición. 1999
61. Vásquez-Velásquez C, Gonzales G. Situación mundial de la anemia en gestantes. *Nutr. Hosp.* 2019; 36 (4): 996-997.
62. Zarzosa E, Ruiz O, Alvarado-Ortiz C. Papel fisiológico de diversos metales en la anemia de origen nutricional. *Horiz Med.* 2005; 5(2):18- 25.
63. Zavaleta N, Astete-Robilliard L. Efecto de la anemia en el desarrollo infantil: consecuencias a largo plazo. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.* 2017; 34 (4):716-722.

CAPÍTULO 3

IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON MULTIMICRONUTRIENTES DURANTE LA GESTACIÓN

Dra. Lidia Caballero Gutiérrez¹

¹Escuela Profesional Nutrición Humana - Facultad de
Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Altiplano
de Puno.

RESUMEN

La complementación y suplementación alimentaria como farmacológica en el Perú y el mundo tiene una data histórica. El objetivo supremo en todos los casos es prevenir y/o tratar diversas deficiencias nutricionales, para este fin los gobiernos planifican grandes inversiones, no siempre obteniendo los resultados esperados.

La anemia es un problema de salud pública en el mundo y alcanza mayor importancia en la gestación por los efectos que en la madre y el feto puede determinar. La OMS recomienda el aporte universal de hierro suplementario a las mujeres en etapa de embarazo, sin embargo, la evidencia nos muestra que las diversas intervenciones nutricionales de suplementación con hierro y ácido fólico, al ser planteadas sin considerar la influencia de diversos factores; fisiológicos, la vivencia en grandes altitudes, los efectos colaterales, la adherencia, cultura y principalmente el nivel del consumo alimentario, podrían estar definiendo excesos en el consumo de hierro y probables efectos adversos en la madre y en el neonato. Otro aspecto de importancia se refiere al diagnóstico adecuado de anemia en una población que sufre una serie de modificaciones fisiológicas producto del impacto hormonal como es la población de mujeres gestantes. A través de la revisión sistemática de la literatura, se busca conocer el impacto de las intervenciones de suplementación con nutrientes múltiples en las gestantes y de forma crítica exponer la situación actual, los efectos de los programas de suplementación en el Perú y las experiencias de otros países, que permitan una mejor toma de decisiones en este crítico tema.

Palabras clave: anemia, intervenciones nutricionales en la gestante, hierro suplementario.

ABSTRACT

Food supplementation and supplementation as pharmacological in Peru and the world has a historical date. The supreme objective in all cases is to prevent and / or treat various nutritional deficiencies, for this purpose governments plan large investments, not always obtaining the expected results. Anemia is a public health problem in the world and reaches greater importance in pregnancy due to the effects that it can determine on the mother and the fetus. The WHO recommends the universal supply of supplemental iron to women in pregnancy, however, the evidence shows us that the various nutritional interventions of supplementation with iron and folic acid, when proposed without considering the influence of various factors; physiological conditions, living at high altitudes, collateral effects, adherence, culture and mainly the level of food consumption, could be defining excess iron consumption and probable adverse effects on the mother and the newborn. Another important aspect refers to the proper diagnosis of anemia in a population that suffers a series of physiological changes as a result of the hormonal impact, such as the population of pregnant women. Through the systematic review of the literature, we seek to know the impact of the interventions of supplementation with multiple nutrients in pregnant women and critically expose the current situation, the effects of supplementation programs in Peru and the experiences of others. countries that allow better decision-making on this critical issue.

Key words: anemia, nutritional interventions in the pregnant woman, supplementary iron.

INTRODUCCIÓN

La anemia es el problema de salud pública que afecta tanto a poblaciones de países desarrollados como en vías de desarrollo. Aunque la causa primaria es la deficiencia de hierro, sin embargo, frecuentemente coexiste con una gran variedad de causas como malaria, infección bacteriana o parasitaria, múltiples deficiencias nutricionales, hemoglobinopatías (WHO, 2008) e inflamación de bajo grado (Vásquez y Gonzales, 2019).

Se estima que el déficit de hierro de causa nutricional, se constituye en la causa más frecuente de anemia en el mundo. El tratamiento de la anemia no parecería un problema muy difícil de resolver; sin embargo, no ha sido solucionado en gran parte del mundo, sobre todo en los países más pobres y poco industrializados. En estos países se habría estado utilizando estrategias equivocadas y poco innovadoras (Alegría y col, 2019).

La anemia es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo. Afectó entre 1993 y el 2005 a un cuarto de la población humana (1.62 billones de personas) y la prevalencia de anemia en mujeres en edad fértil fue 30% y durante el embarazo 42%. Si la anemia se enfoca como problema nutricional, la deficiencia de hierro es el déficit nutricional más común en el mundo y principal causa de anemia, representando, según OMS, cerca de 50% de todos los casos.

En el Perú, la situación epidemiológica de la mujer ha ido cambiando con el tiempo. Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES, 2020), el mayor porcentaje de las mujeres en edad fértil, se encuentran en las edades de 12-29 años representando el 50.3%, el grupo de mujeres entre 30 a 49 años representan el 49.7%, porcentaje que ha aumentado en relación al 2015, que reportaba el 46%. La tasa global de fecundidad es de 1.9 hijos por mujer; con el tiempo ha sufrido una reducción de 4.3 en 1986 a 2.6 en el 2011. Es más alta en el área rural

(2.5) en relación a la urbana (1.8) y menor en las mujeres que alcanzan educación superior (1.6) que en las que no tienen educación (3.1 hijos por mujer). Estos aspectos son importantes tomarlos en cuenta para la atención, educación e intervenciones en salud y nutrición.

Al 2020, el 20.9% de las mujeres de 15 a 49 años de edad padeció de anemia, proporción cercana al valor reportado en el año 2015 (20.7%). Las mujeres embarazadas fueron las más afectadas (25.3%), le siguen las mujeres que tuvieron de 4-5 nacidos vivos (24.5%). Afectó más a las mujeres del área urbana (21.1%) que a la rural (19.5%) (INEI, 2021).

Uno de los principales problemas que actualmente son motivo de investigación, corresponde al diagnóstico de anemia, principalmente en niños y mujeres embarazadas.

Si bien, se han realizado numerosos estudios basados en la medición de hemoglobina como marcador principal, se vienen realizando investigaciones dirigidas a utilizar otros marcadores de contraste como hepcidina, ferritina, transferrina, receptor soluble de transferrina (sTfR), como la valoración de un hemograma completo (Vásquez y Gonzales, 2019), entre otros, que están demostrando que la prevalencia de anemia en niños y gestantes es controversial y difiere de los reportes oficiales.

Esta situación es más alarmante en poblaciones de altura, donde se aplica un ajuste matemático por altitud y correcciones en el punto de corte de la hemoglobina por altura, lo que determina prevalencias de anemia muy elevadas, donde no son considerados factores asociados a la capacidad de adaptación generacional a la altitud (Gonzales y col. 2017), además de estudios de ingesta de hierro y nutrientes, así como la evaluación del estado del hierro a gran escala, utilizando diversos marcadores.

Lo importante de la investigación respecto a este tema, es que los valores de hemoglobina por debajo del punto del corte de 11 g/dl, particularmente en el rango de la anemia moderada/severa, como

los valores mayores de 13 g/dl de hemoglobina, pueden determinar resultados materno-perinatales adversos (Vásquez y Gonzales, 2019; Arija y col. 2014). Estos aspectos deben conocerse con la finalidad de establecer los mecanismos de intervención médico nutricional concordantes con la situación del estado de nutrición del hierro de la gestante.

Actualmente dada la importancia de esta patología, numerosos países en el mundo conducen programas de intervención dirigidos a la reducción de la anemia principalmente a niños y mujeres embarazadas (Alegría y col,2019).

El presente capítulo tiene el objetivo de conocer el impacto de las intervenciones de suplementación con nutrientes múltiples en las gestantes a través de una revisión narrativa de la literatura.

HISTORIA DE LA SUPLEMENTACIÓN ALIMENTARIA EN EL MUNDO Y EL PERU

El inicio de la suplementación alimentaria, se sucede históricamente ante la necesidad de apoyar a grandes conglomerados poblacionales para prevenir y/o tratar problemas de salud derivados de diversas deficiencias nutricionales originadas por dificultades en el acceso alimentario, generalmente por crisis mundiales de diferente naturaleza.

La alimentación suplementaria en el mundo, se inicia en el siglo pasado a raíz de las crisis sociales en tiempos de epidemias (cólera- peste) y las crisis económicas en Estados Unidos y Europa en los años 29 y 30, con el reparto de caldos calientes y otras preparaciones en los conventos. La asistencia alimentaria fue ampliada a partir de 1943 con el objetivo de atender y rehabilitar a las poblaciones durante la guerra y posguerra, surgiendo la United Relief and Rehabilitation Administration (UNRRA), que lideró acciones solidarias mundiales de rehabilitación por hambre en Europa, utilizando leche desnatada, un excedente de la

producción de mantequilla, mezclada con aceite de hígado de bacalao y cereales diversos (Bengoa, 2003).

La UNRRA finalizó su actividad, pero se necesitaba una entidad que continuara con la distribución del excedente, entonces fue creada otra organización, la UNICEF, que tuvo el objetivo de atender las necesidades alimentarias del Asia, África y América Latina, continuando con la distribución de la leche desnatada, considerada un alimento útil, pero por el alto contenido de lactosa, déficit de vitamina A y baja densidad calórica, se aplicaron procesos de enriquecimiento formulándose el CSM (siglas que derivan de los alimentos en inglés; corn (C), soy (S), milk (M)) que corresponde a una mezcla de maíz, soya y leche desnatada.

En América Latina en los años 50 y 60, se organizaron numerosos programas de ayuda alimentaria para distintos grupos de población. El INCAP en Guatemala, después de largos ensayos, logró producir la INCAPARINA, mezcla de harina de algodón y harina de maíz.

Esta iniciativa, fue considerada por algunos países, organizando programas de alimentación suplementaria en Chile, Costa Rica, Brasil, Venezuela y México, con distribución de alimentos y organización de la comunidad en la preparación de alimentos en cocinas centrales (Bengoa, 2003).

La historia de la población peruana, tiene data de una serie de crisis económicas y políticas, donde la población de bajos recursos, generalmente más afectada, desarrolló diversas formas de sobrevivencia, pudiendo destinar más del 70% de su gasto familiar en alimentación, por lo que se hizo necesaria, la creación de políticas públicas, para facilitar mejores condiciones de alimentación y salud en la población más vulnerable (PMA-ONU, 2010).

En el Perú, la fundación de organizaciones de base de acción social, data desde el Gobierno del presidente Odría entre 1948-1956,

creando el Centro de Asistencia Social, con la finalidad de generar un acercamiento entre el gobierno y los sectores populares con la donación de alimentos.

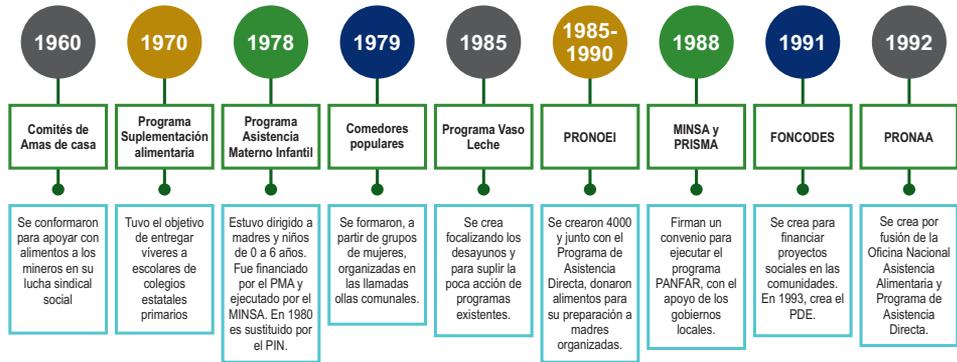
Paralelamente, la iglesia católica a través de la *Misión Lima* inicia sus actividades con la entrega de alimentos y medicinas donadas en los sectores populares, a partir de allí se crean una serie de programas de suplementación alimentaria, con características sociales y políticas ([Gráfico 1](#)).

Desde hace décadas, el gobierno ha destinado recursos públicos y de cooperación internacional para la implementación de programas alimentarios y resolver problemas de déficit de nutrientes.

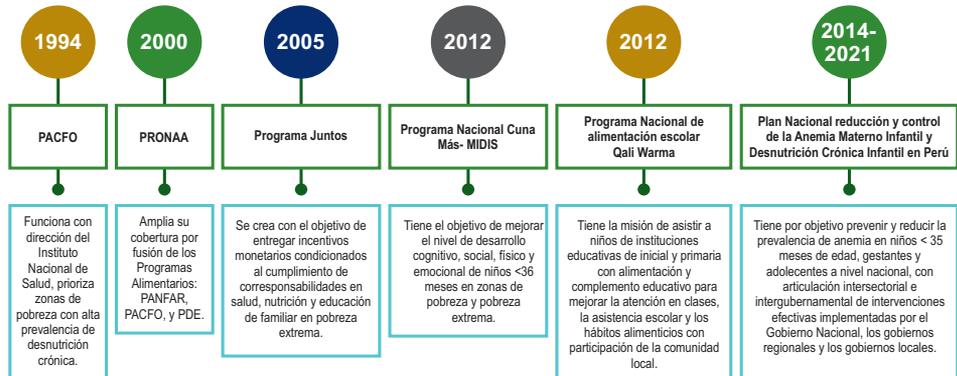
El programa que específicamente se focalizó en la población infantil fue el Programa de Asistencia Materno Infantil (1978), que posteriormente fue ampliado presupuestalmente, surgiendo el Programa Integral de Nutrición (PIN) para atender a la población en mayor riesgo nutricional y en pobreza extrema a través de una canasta familiar dirigida a resolver tres problemas fundamentales; desnutrición crónica infantil, déficit calórico y anemia de niños menores de 3 años y madres gestantes.

La inversión gubernamental en programas sociales de transferencia alimentaria, ha sido de casi 300 millones de dólares anuales. Sin embargo, esta inversión social hasta el 2010, no tuvo los efectos esperados en los índices de salud y nutrición del país ([PMA- ONU, 2010](#)).

Gráfico 1. Cronología programas Suplementación Alimentaria en el Perú



Elaborado por Lidia Caballero a partir de Sala de Información y Análisis en Salud [SIA-Perú]. (2006)



Elaborado por la autora en base a: Caverro (2017), Rubio (2016), Quispe (2020), Francke (2020).

- PMA= Programa Mundial de Alimentos.
- PIN= Programa Integral de Salud
- MINSA= Ministerio de Salud.
- PANFAR= Programa de Alimentación y Nutrición a familias en alto riesgo.
- PACFO= Programa de Complementación Alimentaria para Grupos en Mayor Riesgo.
- FONCODES= Fondo de Cooperación para el Desarrollo Social
- PRONAA= Programa Nacional de Apoyo Alimentario
- PRONOEIs= Programa no escolarizado de Educación Inicial.
- PDE = Programa de Desayunos Escolares
- MIDIS = Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social

La creación de programas como Juntos, Cuna Más, Qali Warma y el Plan Nacional para la reducción y control de la Anemia Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú (activo desde el 2014 a la actualidad), tuvieron el objetivo de mejorar los índices de salud, nutrición y educación de niños, gestantes y familias en situación de vulnerabilidad.

Diversos estudios de evaluación de impacto de los programas sociales, consideran que el avance es muy lento respecto a las metas del Bicentenario de la Independencia, donde la anemia infantil ha experimentado una reducción de 1 punto porcentual (pp) anual entre 2000 y 2014, los siguientes cuatro años la reducción se ha producido a razón de 0,8 pp por año. Paralelamente la desnutrición crónica infantil ha presentado una reducción de 14.6% (2014) a 12.2% (2018), es decir solo 2.4% (Francke y Acosta, 2020). Si bien, los índices de desnutrición infantil se han reducido en el tiempo, no se asocia a la ejecución de programas sociales.

Según se reporta en un reciente artículo, el Perú redujo notablemente su prevalencia de desnutrición crónica infantil en menores de 5 años del 31.3% en 2000 al 13.1% en 2016. Ello se debió a la mejora de los determinantes socioeconómicos, la aplicación sostenida de cambios fuera y dentro del sector de la salud, y la aplicación de intervenciones en salud. Estos esfuerzos fueron impulsados a través de un enfoque multisectorial, una fuerte defensa de la sociedad civil y un importante liderazgo político (Huicho y col, 2020).

Al Programa Cuna Más se le reconoce por haber logrado mejoras en el desarrollo cognitivo y de lenguaje más no en las prácticas de cuidado infantil de las madres, ni en el estado nutricional de los niños (Cavero y col, 2017; Rubio-Codina y col., 2016). Mientras que el programa Juntos, si bien logró incrementar el gasto en alimentos, disminuyó la severidad de la pobreza y mejoró diversos aspectos educativos, pero no han mejorado la mayoría de indicadores de salud prenatal ni del estado

nutricional infantil (Cavero y col, 2017).

La evidencia nos muestra el gran problema de la inversión social del estado sin resultados alentadores, se estima la necesidad de que estos programas sean evaluados y principalmente mejorar la articulación intersectorial e intergubernamental que permita generar un mejor impacto en los indicadores de salud y nutrición, particularmente de la población más vulnerable (Quispe-Mamani y col, 2020).

PROGRAMAS DE SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO Y ÁCIDO FÓLICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a partir de 1959, define por primera vez una dosis suplementaria normalizada de 60 mg de hierro elemental, dosis corroborada en varias consultas de expertos. En 1968, propuso una dosis profiláctica de 300 µg/día (0.3 mg/día) de ácido fólico durante todo el embarazo, se mantuvo esta dosis hasta 1998, donde además de las dosis de hierro, propuso un aumento de la dosis a 400 µg/día (0.4 mg/día) de ácido fólico en el periodo peri-concepcional para prevenir defectos del tubo neural.

Los resultados de estas intervenciones, fueron evaluadas por expertos de la OMS en el 2009, a través de una revisión sistemática, que demostró que la administración diaria de suplementos de hierro redujo en un 70% el riesgo de anemia materna y en 57% la ferropenia al término del embarazo, sin efectos en el riesgo de infecciones durante la gestación. Las mujeres mostraron efectos secundarios con más frecuencia y mayor riesgo de concentraciones elevadas de hemoglobina (>13 g/dl) en el segundo y el tercer trimestre de embarazo. Estos resultados, actualizaron las recomendaciones para la suplementación en la gestación.

Al 2011, las directrices fueron declaradas a nivel mundial, con el aporte de 30-60mg de hierro elemental (30 mg., equivale a 150 mg de sulfato ferroso heptahidratado, 90 mg de fumarato ferroso o 250 mg

de gluconato ferroso) y 400 ug (0.4 mg) de ácido fólico, todos los días, durante todo el embarazo; abarca a todas las gestantes adolescentes y adultas de todos los entornos y dependiendo del país, pueden adicionarse otros nutrientes como vitaminas y minerales, además de medidas como educación y monitoreo ([Organización Mundial de la Salud, 2014](#)).

Permanentemente las directrices son actualizadas; así, entre octubre del 2015 y marzo del 2016 el grupo internacional de expertos de la OMS, utilizando métodos cualitativos de investigación y siguiendo los procedimientos del *Manual OMS para la elaboración de directrices*, plantea *las recomendaciones sobre atención prenatal para una experiencia positiva en el embarazo*, que incluyen 49 recomendaciones de atención integral de la gestante.

En el ítem de intervenciones nutricionales, recomienda la suplementación diaria vía oral de hierro elemental entre 30 y 60 mg. y 400 µg (0.4 mg) de ácido fólico, para prevenir la anemia materna, sepsis puerperal, bajo peso al nacer y el nacimiento prematuro.

En contextos específicos, cuando la toma diaria de hierro no es aceptable debido a los efectos secundarios se recomienda la ingesta intermitente de suplementos de hierro y ácido fólico por vía oral con 120 mg de hierro elemental y 2,800 µg (2.8 mg) de ácido fólico/1vez por semana.

Esta recomendación se aplica a poblaciones de gestantes en que la prevalencia de anemia es inferior al 20%. Además, realiza recomendaciones sobre la ingesta o no respecto de otros nutrientes. ([Tabla 1](#)) ([Organización Mundial de la Salud, 2016](#)).

Con las directivas de la OMS, el gobierno peruano con el apoyo del PMA y UNICEF, implementa políticas de atención al problema de anemia en infantes y gestantes a través de la aprobación de una serie de planes como el Plan Nacional de Acción por la Infancia y Adolescencia 2002-2019 y el Plan Nacional Concertado de Salud 2007- 2020,

con el planteamiento de estrategias de suplementación de multi-micronutrientes a niños entre 6 y 35 meses, con distribución gratuita de sulfato ferroso a gestantes afiliadas al SIS (Seguro Integral de Salud) ([Alcázar, 2012](#)).

Es así que a través de Resoluciones Ministeriales desde el 2002, el gobierno peruano aprueba normas técnicas que permiten al Ministerio de Salud plantear directivas dirigidas a reducir la desnutrición y la anemia en niños y mujeres gestantes.

Al 2017, el MINSA presenta el último “Plan nacional para la reducción y control de la anemia materno infantil y la desnutrición crónica infantil en Perú: 2017-2021”, donde plantea el objetivo de reducir al 2021 la desnutrición crónica de 13.1% a 6.4% y de anemia en niños de 6 a 36 meses de 43.6% a 19%, no considera un objetivo para combatir la anemia en gestantes, pero si establece la importancia de intervenir en la etapa fetal con la suplementación a la madre gestante con hierro y ácido fólico, control prenatal oportuno, y alimentación balanceada de la gestante, con mayor incidencia en la educación y consejería nutricional y visitas domiciliarias.

A nivel de fortificación de alimentos, el Perú cuenta con la Ley N° 28314 que dispone la fortificación de harinas de trigo con hierro y otros micronutrientes (Tiamina, Riboflavina, Niacina y Ácido Fólico), pero se estima un consumo nacional de harina de trigo promedio de 5.59 gramos per cápita día al 2014, no suficiente para prevenir las deficiencias en hierro y otros nutrientes ([Ministerio de Salud del Perú, 2017](#)).

SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO EN LA GESTANTE

La suplementación con hierro durante el embarazo es una estrategia común en países subdesarrollados para combatir la anemia. Cada vez se conoce más de la importancia de los factores alimentarios en el nivel

de la hemoglobina gestacional, se establece que además de los altos requerimientos en esta etapa, una deficiente ingesta de micronutrientes, el bajo contenido y/o biodisponibilidad de hierro y ácido fólico, son los elementos que predispondrían a la mujer a la deficiencia y al desarrollo de anemia. La presencia de anemia es independiente del estado de nutrición, pudiendo presentarse en mujeres con estado nutricional normal y en estados de bajo peso, como en sobrepeso y obesidad.

Sin embargo, en el embarazo también se sucede un aumento fisiológico del volumen plasmático 600 a 1700 ml (promedio 1050 ml), a partir de la semana 6 a la semana 34 de gestación, el componente eritroide aumenta de 270 a 500 ml, con consecuente hemodilución y caída del hematocrito (Munares y Gómez, 2014), aspectos que deben tomarse en cuenta para el diagnóstico de anemia y establecer las intervenciones profilácticas o el respectivo tratamiento en caso de deficiencia.

Se estima que la mujer para tener un embarazo en las mejores condiciones nutricionales, debe ingresar al mismo con aproximadamente 500 mg de hierro como reserva corporal, dado que los requerimientos de hierro en el embarazo aumentan principalmente para garantizar las reservas de hierro para el feto y la placenta. La OMS recomienda la ingesta de 30 a 60 mg de hierro elemental y 400 ug de ácido fólico al día durante el embarazo con la finalidad de:

- Prevenir el bajo peso al nacer y nacimiento prematuro y reducción del riesgo de defectos del tubo neural y mortalidad.
- Permitir el desarrollo psicomotor y la capacidad cognitiva.
- Mejorar el sistema inmunitario en la madre.

Sin embargo, si bien la deficiencia de hierro tiene efectos adversos en la madre y neonato, es también cierto, que el exceso de hierro, puede generar un aumento en los niveles de hierro no absorbido intestinal, estrés oxidativo sistémico, resistencia a la insulina y deterioro de las células beta pancreáticas (Iqbal y Ekmekcioglu, 2019).

Un análisis comparativo, realizado por la autora, considera datos respecto al requerimiento nutricional, suplementación y consumo alimentario (Tabla 1).

La FAO/OMS, según normativa de 1985, no ha variado el requerimiento de hierro para la mujer gestante, manteniendo el valor de 30 mg/día y según las directivas de suplementación de la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud en nuestro país, el hierro elemental debe otorgarse entre 30 y 60 mg/día, pudiendo llegar a 120 mg/día, cuando la gestante recibe de forma tardía la suplementación o 120 mg/semana, cuando se presentan alteraciones por la ingesta diaria. De forma similar el ácido fólico es otorgado de forma universal en tomas diarias de 400 ug.

Al considerar diversos estudios de consumo alimentario y algunos reportes nacionales, el consumo de hierro es muy diverso y no es considerado como aporte de base al hierro total por día que pueda consumir la gestante, aspecto que puede determinar excesos, principalmente porque las directivas actuales orientan agresivamente sobre la inclusión de alimentos ricos en hierro en la dieta de niños y mujeres gestantes, sean anémicos o no.

Respecto al ácido fólico, las directivas de suplementación indican un consumo de 400 ug/día y los estudios del consumo alimentario muestran un aporte de 444.4 ug y 332.6 ug/día respectivamente según el reporte, valores indicativos que el consumo alimentario puede cubrir las necesidades de nutrientes en las poblaciones. Aspecto que requiere estudiarse y considerarse para el establecimiento de políticas de suplementación eficientes y eficaces.

Tabla 1. Comparativo entre requerimientos, suplementación y consumo alimentario en gestantes

Nutrientes	Requerimientos no gestantes/ edad (años) ¹				Gestantes				Aporte nutrientes múltiples ¹
	15-18	19-22	23-50	> 51	Requerimientos FAO/OMS ¹	Suplementación OMS (2016) ²	Suplementación en Perú	Consumo alimentario	
Energía (kcal)	2100	2100	2000	1800	+300	-		2209.0-3076 ⁴ 2261.7 ⁷	-
Proteína g/d	48.0	46.0	46.0	46.0	+30	-		74.8-107.0 ⁴ /58.8 ⁷	-
Vitamina A (ug)	1200	1200	1200	1200	1500	NR		484.1±461.8 ⁵ ug 389.1±361.3 ⁶	1750 ⁸
Vitamina D (UI)	400	400			400	NR		ND	-
Vitamina E (UI)	12	12	12	12	15	NR		ND	10.5 ⁸
Ac. Ascórbico (mg)	45	45	45	45	60	NR		148.8±203.1 ⁶	72 ⁸
Ac. Fólico (ug)	400	400	400	400	800	400 / 2800 ⁴	400 ^{2 a} , 800 ^{2 b}	444±36.6 ⁹ / 332.6 ⁷	140 ⁸
Niacina (mg)	14	14	13	12	+2	-		17.9±9.6 ⁹ / 15.4 ⁷	-
Riboflavina (mg)	1.4	1.4	1.2	1.1	+0.3	-		1.2±0.7 ⁹	0.6 ⁸
Tiamina (mg)	1.1	1.1	1.0	1.0	+0.3	-		0.6±0.3 ⁹ / 1.3 ⁷	-
Príndoxina (mg)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	-		ND	0.7 ⁸
Cobalamina (mg)	3.0	3.0	3.0	3.0	4.0	NR		1.71 ⁷	3.0 ⁸
Calcio (mg)	1200	800	800	800	1200	1500-2000 solo en deficiencia		491.0-883.6 ⁴ 1013.4 ⁷	-
Fósforo (mg)	1200	800	800	800	1200	-		110.6 ⁷	-
Yodo (ug)	115	100	100	80	125	-		143.9 ⁷	45 ⁸
Hierro elemental (mg)	18	18	18	10	30 ¹	30-60 120 ⁴	60 ^{2 a} , 120 ^{2 b}	11.1-16.0 ⁴ / 7.4 ¹⁰ 26.4± 7.3 ³	5.4 ^{8 c}
Magnesio (mg)	300	300	300	450	450	-		ND	-
Zinc (mg)	15	15	15	15	20	NR		6.8-9.3 ⁴ / 4.3±2.0	5.25 ⁸

^a Cantidad recibida por las gestantes desde la semana 14 hasta los 30 días postparto. ^b Cantidad recibida por las gestantes que inician atención prenatal después de la semana 32. ^c Hierro quelado bisglicinado + 9 micronutrientes en sobres de 25 g. ^d Ingesta 1 vez/ semana cuando hay efectos secundarios por toma diaria de hierro. NR: No recomienda la suplementación, excepto en contextos específicos. ND: No determinado. ^e Algunos países incluyen en sus directivas el uso de nutrientes múltiples o multimicronutrientes a gestantes. A.A=ácido ascórbico; P= fósforo; Fe= hierro elemental.¹ Falen (1995). ² Ministerio de Salud del Perú. (2017). ³ Cereceda y Quintana (2014). ⁴ López y col. (2007). ⁵ Velásquez y Valqui, (2017). ⁶ Perea y Romani, (2015). ⁷ Cahuaya (2019). ⁸ Latham y col. (2001). ⁹ Organización Mundial de la Salud (2016). ¹⁰ Ministerio de Salud del Perú. (2017).

La OMS recomienda la suplementación universal a las gestantes con 60 mg/día de hierro, cantidad que puede ser mayor con el consumo de alimentos fortificados y alimentos propios de su régimen alimentario.

Si una gestante ingiere 10 mg/día en su dieta y además recibe suplementación con 60 mg/día por 20 semanas (140 días), podría recibir casi 10 g de hierro en toda la gestación, pero como la biodisponibilidad es limitada, solo absorbería entre 1 y 2 g, con lo cual cubriría los

requerimientos del embarazo para sus funciones y reserva, por tanto, la exposición a una mayor cantidad de hierro en su sistema gastrointestinal, podría favorecer el estrés oxidativo en este sistema, aspectos que inclusive requerirían un mayor aporte de antioxidantes, aún no estudiados (Calderón, 2007).

Las gestantes requieren un gramo adicional de hierro para el feto y la placenta, por lo que fisiológicamente se suceden mecanismos dirigidos a aumentar la absorción de hierro mediados por la hepcidina que, al reducir sus niveles en el segundo trimestre de gestación, aumenta la absorción de hierro en el intestino para abastecer los requerimientos del embarazo como principalmente para la reserva hepática fetal al tercer trimestre. Por lo que, si el requerimiento es mayor a medida que avanza el embarazo, no significa que el hierro de la dieta deba elevarse, son los mecanismos fisiológicos los que se modifican, siendo más eficientes en la utilización y reserva del hierro (Gonzales y col. 2017).

Un estudio en una muestra de mujeres peruanas, encuentra que las concentraciones séricas de indicadores bioquímicos de la dieta y la nutrición cambiaron significativamente durante el embarazo y a término; este grupo de mujeres embarazadas presentaron concentraciones séricas adecuadas de vitaminas liposolubles, carotenoides y oligoelementos, sin embargo, presentaron niveles bajos de ferritina y saturación de transferrina, indicativos de depleción y deficiencia de hierro desde el primer al tercer trimestre (Horton, 2013).

Este es uno de los pocos estudios que demuestran la necesidad de suplementación de nutrientes en base al consumo alimentario.

En nuestro país, la directiva del MINSA, no considera la suplementación con multimicronutrientes a las gestantes; si está considerada para los niños. La tabla 1 muestra un ejemplo del aporte de multimicronutrientes en países que aprueban el aporte.

La OMS en la directiva 2016, no recomienda la suplementación de las vitaminas E, C, A, cianocobalamina y zinc, pero algunos países consideran la suplementación a través de estos productos, teniendo en cuenta, probablemente, la situación epidemiológica y el estado de nutrición de sus poblaciones.

EFFECTOS DE LOS PROGRAMAS DE SUPLEMENTACIÓN EN LA GESTANTE PERUANA

Al 2020, la cobertura de atención prenatal tiene una tendencia positiva y alcanza al 98.1 % de las gestantes, siendo mayor en el área urbana (99.4%) que en la rural (93.9%), el 88.4% de las mujeres entre 15 y 49 años recibieron al menos 6 atenciones prenatales; 88.9% en la zona urbana y 86.7% en la rural.

El inicio de la atención prenatal se da en los primeros tres meses de embarazo (81.8%) siendo menor en el área rural (76.2%). Los análisis bioquímicos de sangre se realizan en el 97.8% de las gestantes. Al 2020, las mujeres embarazadas presentan anemia en un 25.3% (INEI, 2021). La mayoría de la anemia corresponde a anemia leve.

Los datos del [gráfico 2](#), muestran que, pese a los esquemas de suplementación aplicados por décadas, la prevalencia de anemia entre 2012 y 2017 prácticamente no ha variado, siendo no compatible con los objetivos del milenio.

Un informe de la Defensoría del Pueblo en el 2018, manifiesta que el Plan Nacional para la reducción y control de la anemia, no ha logrado los objetivos de reducción de la anemia.

Entre las dificultades, identifica que el 20% del personal entrevistado indica que la dificultad principal es la escasez de recursos humanos para cumplir con las acciones dispuestas, el 13% el desabastecimiento de insumos para el control de la hemoglobina, el 12% la falta de capacitación

del personal de salud y el 9% la falta de medicamentos y el 50% ve como dificultad la cantidad de formatos (06) que debe llenar por paciente, generando una carga administrativa.

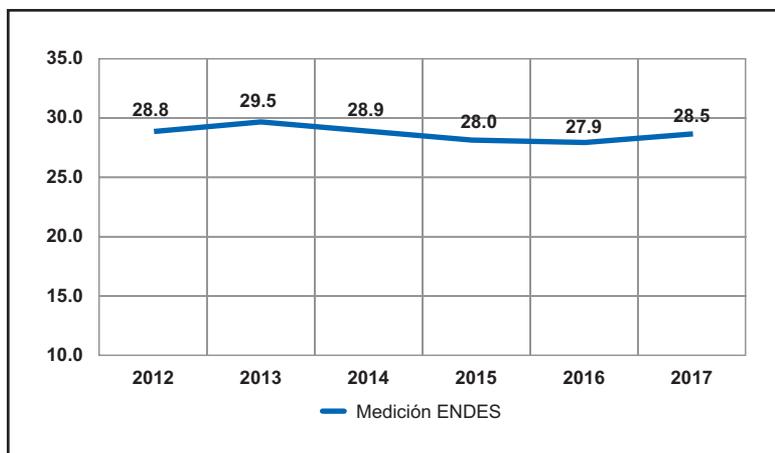


Gráfico 2. Perú: Porcentaje de anemia en gestantes. Cronología 2012-2017. Nivel de hemoglobina < 11g/dl. Fuente: INEI-ENDES (2017)

Solo el 55% de las familias entrevistadas pudo señalar que la causa de anemia es por falta de hierro, debiendo ser más eficaces la orientación y consejería nutricional; el 31% de los establecimientos de salud no cuentan con un plan de acción según la Norma técnica de control y reducción de la anemia ([Defensoría del Pueblo, 2018](#)), al respecto un estudio demuestra que, en un mismo establecimiento de salud, se utilizaron más de un método de análisis para la medición de la hemoglobina, mostrando diferencias entre 0.1 y 0.3 g/dl entre métodos.

Otro factor que genera diferencias en la valoración de la hemoglobina, es el ajuste por altura, que reduce el valor de la hemoglobina según la altitud, generando discordancia en la frecuencia de anemia, aumentando la prevalencia, particularmente en zonas por encima de 3000 metros sobre el nivel del mar ([Gonzales y col, 2011](#)).

Es importante considerar que el Perú abarca un abanico de culturas y biodiversidad, es muy heterogéneo, aspectos que implican retos diferentes al planificar intervenciones, donde las normas e incluso los modelos de educación, requieren tener pertinencia cultural en cada contexto; es decir deben ser viables técnica como culturalmente ([Aparco y Huamán, 2017](#)).

Un estudio realizado en el 2009 en la sierra central en 384 gestantes, no mostró una diferencia significativa en la hemoglobina ajustada inicial (14.3 IC95% 14.14-14.54) y la hemoglobina final (14.1 IC95% 13.77-14.30), en el hierro sérico inicial (74.9 IC95% 69.40-80.98) ni en el hierro sérico final (84.8 IC95% 77.41-91.53) en gestantes suplementadas desde el primer mes de enroladas hasta los 5 meses siguientes.

Entre las razones destacan la escasa adherencia a la suplementación con hierro, llegando a ser menor del 50%, disminuyendo al 30% al sexto mes de seguimiento, generalmente debido al mayor número de efectos adversos y a la inadecuada consejería de refuerzo para su continuación ([Munayco y col, 2009](#)).

La suplementación oral con ácido fólico y hierro elemental de forma diaria, en dosis de 60 a 120 mg, puede corregir la mayoría de las anemias leves a moderadas ([Montoya y col, 2012](#)).

El efecto de la suplementación prenatal universal con hierro o hierro + ácido fólico administrada de forma diaria o semanal, fue revisado en un meta-análisis, demostrando su eficacia en la prevención de anemia y la deficiencia de hierro en la gestante a término. Sin embargo, no encontraron evidencia significativa en la reducción de los eventos clínicos adversos maternos y neonatales como bajo peso al nacer, retardo en el desarrollo, parto prematuro, infección, hemorragia posparto.

Por otro lado, reportaron efectos secundarios asociados a la hemoconcentración (hemoglobina > 13 g/dL) durante el embarazo, indicativo de la necesidad de revisar las dosis de hierro y los esquemas

de suplementación durante el embarazo y ajustar las recomendaciones preventivas de suplementación con hierro (Pena-Rosas, y Viteri, 2009). Al ocurrir hemoconcentración por la suplementación con hierro queda claro que dichas gestantes no requerían hierro o que la dosis utilizada fue excesiva.

Sin embargo, si a la suplementación de la gestante con hierro y ácido fólico, se suman los multi-micronutrientes (MMN) vs hierro con o sin ácido fólico, los resultados indican que los MMN con hierro y ácido fólico, reducen significativamente el nacimiento de niños con bajo peso al nacer (OR promedio 0.88; IC 95%: 0.85-0.91) o pequeño para la edad gestacional (OR promedio 0.92; IC 95%: 0.86-0.98), no se encuentran asociaciones para partos prematuros (OR promedio 0.96; IC 95%: 0.90-1.03), muerte fetal (OR promedio 0.97; IC 95%: 0.87-1.09), aborto espontáneo (OR promedio 0.91; IC 95%: 0.80-1.03), mortalidad materna (OR promedio 0.97; IC del 95%: 0.63-1.48), mortalidad perinatal (OR promedio 1.01; IC 95%: 0.91-1.13), o mortalidad neonatal (OR promedio 1.06; IC 95%: 0.92-1.22).

Por los resultados, los autores sugieren reemplazar el aporte de hierro y ácido fólico por suplementos de MMN con hierro y ácido fólico para mujeres embarazadas en países de ingresos bajos y medianos donde las deficiencias de nutrientes son comunes en mujeres de edad reproductiva. (Haider y Bhutta, 2017).

Ante las dificultades que presentan las gestantes por la suplementación diaria, una revisión de 21 ensayos con 5490 mujeres que recibieron suplementación de hierro intermitente versus suplementación de solo hierro diario, compararon el hierro intermitente combinado con ácido fólico u otras vitaminas y minerales en relación con aquellas gestantes que recibieron los mismos suplementos proporcionados diariamente.

A los resultados no hubo evidencia clara de diferencias entre los grupos para las variables; peso del recién nacido, parto prematuro, muerte perinatal, anemia, concentración de hemoglobina y deficiencia

de hierro en mujeres al final del embarazo. Sin embargo, las gestantes que recibieron suplementos de hierro de forma intermitente presentaron menos efectos secundarios; estreñimiento, náuseas, hemoconcentración a la mitad y el final del embarazo en comparación con los regímenes diarios, pudiendo ser una alternativa para esquemas de suplementación menos agresivas (Pena-Rosas y Viteri, 2009).

En diversos países, el esquema de suplementación tradicional de hierro con ácido fólico + nutrientes múltiples o multi-micronutrientes, muestra un mejor efecto en la reducción del riesgo de bajo peso al nacer que el aporte de ácido fólico y hierro solos. Los resultados se justifican porque contienen nutrientes relacionados a los procesos de absorción y metabólicos del hierro como la vitamina A, que ha demostrado ser efectiva en mejorar el estado del hierro y la proliferación linfopoyética en mujeres embarazadas anémicas.

Entre los nutrientes agonistas del estado de nutrición del hierro, tenemos la vitamina C, que ejerce un efecto protector contra el estrés oxidativo y en el metabolismo del hierro porque induce la captación de hierro dependiente y no dependiente de la transferrina.

El cobre en el intestino participa en la absorción y el transporte del hierro y regulación de la hefaestina, que es requerida en el metabolismo y la homeostasis del hierro. El suministro insuficiente de vitaminas del complejo B puede causar incremento de la homocisteinemia y deterioro de la función de las células endoteliales y de la placenta con mayor riesgo de nacimientos de niños pequeños para la edad gestacional (Iqbal y Ekmekcioglu, 2019).

También se pueden interpretar estos hallazgos en el sentido que, para mejorar los resultados del embarazo se requiere mejorar el aporte de otros micronutrientes y no necesariamente el hierro y/o ácido fólico.

El hierro es un micronutriente importante para muchos procesos del neurodesarrollo, y diversos estudios sugieren que la suficiencia de hierro en el embarazo y la infancia es determinante en este proceso.

Un estudio en mujeres que recibieron suplementación en la etapa prenatal y durante la gestación con ácido fólico, hierro + ácido fólico y con multi-micronutrientes (5 minerales y 10 vitaminas), no encontraron un efecto a largo plazo en el desarrollo intelectual de niños. Algunos estudios encontraron cierta asociación con el aporte de multi-micronutrientes, sin embargo, es de resaltar que el aporte de nutrientes no es el único factor interviniente en el desarrollo intelectual, de allí la necesidad de investigaciones más integrales (Li y col, 2015).

A pesar de la evidencia, los estudios sobre el papel del hierro en el desarrollo cerebral son ambiguos, muchos estudios establecen una fuerte asociación entre las deficiencias nutricionales del hierro y los índices cognitivos, sin embargo, no consideran otros factores como las deficiencias nutricionales concurrentes, nivel socioeconómico, falta de estimulación temprana, enfermedades o características del entorno.

Un estudio meta-analítico, revisó exhaustivamente estudios que relacionaron estado de hierro materno y desarrollo cerebral en niños de 0-6 meses y de 2-4 años. Encontraron evidencia muy ambigua, entre el estado del hierro y el desarrollo cognitivo; sin embargo, es posible que la insuficiencia de hierro temprana pueda limitar los efectos neuronales a largo plazo.

Se encontró evidencia de que la suplementación con hierro en la primera infancia (0-6 meses de edad) promueve el desarrollo motor, mientras que la suplementación con hierro en la infancia tardía puede ser menos beneficiosa. No se encontró una relación en los resultados del desarrollo de los bebés nacidos de madres que tenían deficiencia de hierro y los que fueron suficientes (McCann, 2020).

Por la evidencia que se viene generando, se sugiere evaluar la composición de la dieta y el status nutricional de la gestante y de ser necesario reemplazar el aporte de hierro y ácido fólico por suplementos de MMN con hierro y ácido fólico para mujeres embarazadas en países

de ingresos bajos y medianos donde las deficiencias de nutrientes son comunes en mujeres de edad reproductiva (Haider y Bhutta, 2017).

Existen estudios que ratifican por consenso, que la suplementación con ácido fólico peri-concepcional sigue siendo la medida preventiva más adecuada para reducir el riesgo de defectos del tubo neural. (Petry y col, 2021).

Como hemos observado, los esquemas de intervención, dosis de suplementos de hierro más adecuadas a la salud de la madre y el niño durante la gestación, son controversiales, ya que las dosis de suplemento de hierro recomendadas no evitan la anemia en alrededor del 20% de los embarazos ni el riesgo de hemoconcentración en el 15%. Este déficit o exceso de hierro, sin duda, altera el bienestar materno-infantil (Arija y col. 2014).

De aquí nace la pregunta si el 20% en que la anemia no se resuelve se debe a que no eran anémicas (fallas en el punto de corte de hemoglobina para definir anemia) o tienen anemia por causas diferentes a deficiencia de hierro; y el hecho que el 15% de las gestantes tengan hemoconcentración luego del tratamiento es una indicación que ellas no requerían ninguna intervención con suplemento de hierro.

COMENTARIOS FINALES

El análisis de la evidencia nos muestra que la suplementación con hierro y ácido fólico, a pesar que tiene una data de varias décadas, no ofrece los resultados esperados con la reducción de la prevalencia de anemia. El problema de la anemia es multifactorial y va desde los factores propios de la implementación de la suplementación, que generalmente es centralista y no considera las diferencias por cultura, género, factores ambientales, entre otros, hasta la misma administración de las normas de suplementación, que deberían iniciar con un diagnóstico más sensible, educación más eficiente y monitoreo focalizado.

Es importante, tener en cuenta que las gestantes aumentan su consumo alimentario, producto de los mecanismos fisiológicos relacionados con el aumento del apetito, por lo que la corrección, ajuste en el consumo de nutrientes y la probabilidad de suplementación, debe tener como base la evidencia de estudios alimentarios, antes de inducir a alteraciones por la posibilidad de excesos en el consumo de micronutrientes tan lesivos como el hierro.

REFERENCIAS

1. Alcazar L. Impacto Económico de la Anemia en el Perú. http://www.grade.org.pe/upload/publicaciones/archivo/download/pubs/LIBROGRADE_ANEMIA.pdf. 2012
2. Alegría Guerrero RC, Gonzales Medina CA, Huachín Morales FD. El tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo y el puerperio. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2019; 65(4), 503-509.
3. Aparco J.P, Huamán-Espino L. Recomendaciones para intervenciones con suplementos de hierro: lecciones aprendidas en un ensayo comunitario en cuatro regiones del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017; 34(4): 709-715.
4. Arija V, Fargas F, March G, Abajo S, Basora J, Canals J, y col. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014; 14, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-33>.
5. Bengoa JM. Los programas de alimentación suplementaria y de enriquecimiento de alimentos en América Latina: Aspectos puntuales. III Congreso Iberoamericano de Nutrición y Salud Pública. V Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Madrid 26-29 Setiembre 2002. *Anales Venezolanos de Nutrición*. 2003; 16(1): 37-44.
6. Cahuaya-Pacoricona L. Ingesta dietética en la altura y el estado nutricional en gestantes adolescentes atendidas en el hospital De Pampas – Huancavelica. Tesis. Universidad Norbert Wiener. Huancavelica- Perú. 2019.
7. Calderón -Véles J. La Suplementación con hierro y el aumento del estrés oxidativo en el embarazo: una paradoja poco discutida. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2007; 58 (4):304-308.
8. Cavero-Arguedas, Denice; Cruzado de la Vega, Viviana; Cuadra-Carrasco, Gabriela. Los Efectos de los Programas Sociales en la Salud de la Población en

- Condición de Pobreza: Evidencias a partir de las Evaluaciones de Impacto del Presupuesto por resultados a Programas Sociales en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017;34(3):528-537.
9. Cereceda Bujaico M. del P, Quintana Salinas M.R. Consideraciones para una adecuada alimentación durante el embarazo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2014; 60(2): 153-160.
 10. Defensoría del Pueblo. Intervención del Estado para la Reducción de la Anemia Infantil: Resultados de la supervisión nacional. Serie Informes de Adjuntía – Informe de Adjuntía 012-2018-DP/AAE).2018
 11. Falen J. Necesidades nutricionales. *Ginecol Obstet. (Perú)* 1995; 41(3): 14-20.
 12. Francke P, Acosta G. Impacto del programa de alimentación escolar Qali Warma sobre la anemia y la desnutrición crónica infantil. Apuntes 88, primer semestre 2021. <https://doi.org/10.21678/apuntes.88.1228>
 13. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. Hemoglobina materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados adversos perinatales. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28(3):484-91.
 14. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017; 34(4), 699-708.
 15. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 4(4), CD004905. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004905.pub5>.
 16. Horton DK, Adetona O, Aguilar-Villalobos M, Cassidy BE, Pfeiffer CM, Schleicher R. L, Caldwell KL, Needham LL, Rathbun SL, Vena JE, Naeher LP. Changes in the concentrations of biochemical indicators of diet and nutritional status of pregnant women across pregnancy trimesters in Trujillo, Peru, 2004-2005. *Nutrition J*, 2013; 12, 80. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-80>.
 17. Huicho L, Vidal-Cárdenas E, Akseer N, Brar S, Conway K, Islam M, y col. Drivers of stunting reduction in Peru: a country case study. *Am J Clin Nutr*. 2020 Sep 14;112(Suppl 2):816S-829S.
 18. INEI Perú Encuesta demográfica y de salud familiar ENDES 2020. https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitaless/Est/Lib1795/. 2021.
 19. INEI-ENDES. Perú Encuesta demográfica y de salud familiar ENDES.2017.
 20. Iqbal S, Ekmekcioglu C. Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses. *J Mat fetal Neonatal Med*. 2019; 32(9): 1528–40.
 21. Latham MC, Ash D, Ndossi G, Mehansho H, Tatala S. Suplementos dietéticos de micronutrientes - Un nuevo cuarto enfoque - Un nuevo cuarto enfoque. *Arch. Latinoam. Nutr*. 2001;51(1, Supl. 1), 37-41.
 22. Li C, Zeng L, Wang D, Yang W, Dang S, Zhou J, Yan H. Prenatal Micronutrient

- Supplementation Is Not Associated with Intellectual Development of Young School-Aged Children. *Journal Nutr.* 2015; 145(8), 1844–1849.
23. López LB, de Portela ML, Soler CR. Ingesta de nutrientes en mujeres con pagofagia y otras formas de pica durante el embarazo. *Nutr Hosp.* 2007 Nov-Dec;22(6):641-7. Spanish.
 24. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Jul 5;12(7):2001. doi: 10.3390/nu12072001. PMID: 32635675; PMCID: PMC7400887.
 25. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Documento Técnico. Plan Nacional para la Reducción y Control de la Anemia Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú: 2017-2021. www.ins.gob.pe. 2017.
 26. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica- Manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestante y puérperas. 1ra Edición. www.ins.gob.pe. 2017
 27. Montoya Romero J de J, Castelazo Morales E, Valerio Castro E, Velázquez Cornejo G, Nava Muñoz DA, y col. Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada. *Ginecol Obstet Mex.* 2012 Sep;80(9):563-80. Spanish.
 28. Munares-García O, Gómez-Guizado G. Anemia en gestantes añosas atendidas en los establecimientos del Ministerio de Salud del Perú, 2009-2012. *Revista Peruana de Epidemiología*, 2014; 18 (2), 1-7.
 29. Munayco C, Gambirazio C, Suárez L, Arias L. Estudio de adherencia a la suplementación con hierro durante la gestación en las direcciones de salud de Apurímac y Ayacucho. MINSA-Lima.2009
 30. Organización Mundial de la Salud. Directriz: Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/124650/9789243501994_spa.pdf?sequence=1. 2014.
 31. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. www.who.int/reproductivehealth.2016.
 32. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004736. PMID: 19821332.
 33. Perea-Alva E, Romani-Ramírez R. Evaluación dietética y su correlación con la ganancia de peso en gestantes adolescentes, que acuden al módulo de atención de adolescentes –Rosmery Lozano Tello. Tesis. Universidad de la Amazonía Peruana. Iquitos-Perú. 2015.
 34. Petry CJ, Ong KK, Hughes IA, Dunger DB. Folic acid supplementation during

- pregnancy and associations with offspring size at birth and adiposity: a cohort study. *BMC Res Notes*. 2021 Apr 30;14(1):160. doi: 10.1186/s13104-021-05575-y. PMID: 33931129; PMCID: PMC8086326.
35. Programa Mundial de Alimentos (PMA)- Naciones Unidas (ONU). (2010). Propuesta de Reforma de Programas Alimentario-Nutricionales en Perú. <https://www.mimp.gob.pe/webs/mimp/sispod/pdf/177.pdf>. 2010.
 36. Quispe-Mamani JC, Marca-Maquera HR, Condori-Condori GT, Mamani-Sonco VYF, Arce-Coaquira RR, Mamani-Flores A. Análisis de los factores determinantes de la gestión del Programa Qali Warma en la Institución Educativa Inicial María Auxiliadora de la ciudad de Puno, 2019. *ÑAWPARISUN Revista de Investigación Científica*. 2020; 2:57-68.
 37. Rubio-Codina M, Tomé R, Araujo M. Los primeros años de vida de los niños peruanos. Una fotografía sobre el bienestar y el desarrollo de los niños del Programa Nacional Cuna Más. Nota Técnica BID N° 1093. Setiembre 2016.
 38. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Situación mundial de la anemia en gestantes. *Nutrición Hospitalaria*. 2019; 36(4): 996-997.
 39. Velásquez- Alzamora J, Valqui-Tocto A. Evaluación de la ingesta dietética en las gestantes adolescentes que acuden al Hospital de Chulucanas, enero a mayo del 2017. Tesis. Universidad Católica Piura- Perú. 2017.
 40. WHO. Global Database on Anaemia. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. Editores Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli, Mary Cogswell. ISBN 978 92 4 159665 7. 2008.

CAPÍTULO 4

REALIDAD DE LA ANEMIA GESTACIONAL EN EL PERÚ

Med. Enrique Guevara Ríos¹

¹Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú

RESUMEN

La anemia es un estado donde hay deficiencia en el número de glóbulos rojos y, por ende, una disminución en el transporte de oxígeno a los tejidos. En las gestantes en el primer y el tercer trimestre, el punto de corte de la hemoglobina para definir la anemia es 11 g/dl (110 g/l); en el segundo trimestre el punto de corte de la hemoglobina es 10.5 g/dl (105 g/l). La etiología de la anemia durante la gestación es variada siendo la más frecuente la ferropénica. A nivel mundial en las gestantes hay una prevalencia de anemia en gestantes del 41.8% afectándose a 56 millones de gestantes. En países latinoamericanos, la prevalencia de anemia gestacional es de 31.1% lo cual afecta a 3.6 millones de gestantes. En el Perú la prevalencia de anemia gestacional es de 42.7% lo cual afecta a 270,000 gestantes. Los departamentos con mayor prevalencia de anemia en las gestantes incluyen a Pasco, Puno, Huancavelica, La Libertad, Junín, Ancash, Madre de Dios, Cusco, Ucayali y Ayacucho. La deficiencia de hierro en mujeres en edad fértil aumenta la mortalidad materna, pérdida infantil prenatal y perinatal y el porcentaje de partos pretérminos. Se recomienda en gestantes sin anemia a partir de la semana 14 de gestación, y las puérperas, hasta los 30 días después del parto, que deben recibir suplementos de hierro en dosis diaria de 60 mg de hierro elemental más 400 ug. de ácido fólico. El manejo de la anemia en la gestación consiste en la administración de una dosis diaria de 120 mg de hierro elemental más 800 ug de ácido fólico durante 6 meses.

Palabras Claves: Anemia gestacional, deficiencia de hierro, prevalencia de anemia, prevención, tratamiento

ABSTRACT

Anemia is defined as a condition in which a deficient number of red blood cells is observed and, consequently, it is altered the oxygen transport. In pregnant women in the first and third trimester, the hemoglobin threshold to diagnose anemia is 11 g/dl (110 g/l); in the second trimester the threshold is 10.5 g/dl (105 g/l). The etiology of anemia during pregnancy is varied, the most frequent being iron deficiency. Worldwide in pregnant women there is a prevalence of anemia in pregnant women of 41.8%, affecting 56 million pregnant women. In Latin America, the prevalence of anemia in pregnant women is 31.1%, which affects 3.6 million pregnant women. In Peru, the prevalence of anemia in pregnant women is 42.7%, which affects 270,000 pregnant women. The departments in Peru with the highest prevalence of anemia in pregnant women are Pasco, Puno, Huancavelica, La Libertad, Junín, Ancash, Madre de Dios, Cusco, Ucayali and Ayacucho. Iron deficiency in women of childbearing age increases maternal mortality, prenatal and perinatal infant loss, and the percentage of preterm births. It is recommended in pregnant women without anemia from the 14th week of gestation, and postpartum women, up to 30 days after delivery, who should receive iron supplements in a daily dose of 60 mg of elemental iron plus 400 ug. of folic acid. The management of anemia in pregnancy consists of the administration of a daily dose of 120 mg of elemental iron plus 800 ug of folic acid for 6 months.

Key Words: Gestational anemia, iron deficiency, prevalence of anemia, prevention, treatment

INTRODUCCIÓN

La anemia está definida como una condición en la cual se observa un número deficiente de glóbulos rojos y, por consiguiente, una alteración en el transporte de oxígeno. Esto imposibilita al ser vivo cumplir sus funciones vitales ([Organización Mundial de la Salud, 2011](#)) y son las poblaciones vulnerables los infantes (seis a 60 meses) y gestantes.

En las gestantes en el primer y el tercer trimestre, el umbral de la hemoglobina para diagnosticar la anemia es 11 g/dl (110 g/l); en el segundo trimestre el umbral es 10.5 g/dl (105 g/l) ([Organización Mundial de la Salud, 2016](#)).

CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA PARA DIAGNOSTICAR ANEMIA AL NIVEL DEL MAR (g/l).

Las recomendaciones de la OMS para diagnosticar anemia se encuentran expresados en la Tabla 1. En ella se indican los valores de hemoglobina para los casos de anemia leve, moderada y severa en diferentes poblaciones ([Organización Mundial de la Salud, 2011](#)).

Las causas de la anemia en el embarazo son diversas. La de mayor prevalencia es la anemia por deficiencia de hierro (IDA), le siguen la anemia por inflamación, la anemia por deficiencia de vitamina B12/ácido fólico (anemia megaloblástica), y las de origen hereditario como las talasemias, que es de baja frecuencia en el Perú.

Existen otras causas de anemia que son de más rara presentación como la anemia aplásica, la anemia por aplasia eritrocítica pura, la anemia hemolítica autoinmune, o la secundaria a hiperesplenismo. En los países más pobres predominan la anemia por deficiencia de hierro y por deficiencia de ácido fólico, igualmente la asociada a la malaria, la anemia de células falciformes (sickle cell anemia), la anemia producida por parasitosis intestinal, la asociada a infección por HIV y aquellas

asociadas otras enfermedades infecciosas propias en los países menos desarrollados del orbe (Geelhoed y col, 2001).

Tabla 1. Niveles de hemoglobina (gramos/l) para el diagnóstico de anemia en poblaciones residentes a nivel del mar

Población	Sin anemia*	Anemia*		
		Leve	Moderada	Severa
Niños de 6 a 59 meses de edad	≥ 110	100-109	70-99	<70
Niños de 5 a 11 años de edad	≥ 115	110-114	80-109	<80
Niños de 12 a 14 años de edad	≥ 120	110-119	80-109	<80
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	≥ 120	110-119	80-109	<80
Mujeres embarazadas	≥ 110 (primer y tercer trimestre)	100-109	70-99	<70
	≥ 105 (segundo trimestre)	100-104		
Varones (15 años o mayores)	≥ 130	100-129	80-109	<80

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011. *Hemoglobina se define en gramos/litro (g/l). ^a“Leve”: En este estadio, la deficiencia de hierro se encuentra en un nivel ya avanzado. La deficiencia de hierro ocurre previamente antes de llegar al estado de anemia, por lo que hay deficiencia de hierro sin anemia y deficiencia de hierro con anemia.

La anemia por deficiencia de hierro asociada a microcitosis se diagnostica cuando el volumen corpuscular medio (VCM) es menor que 80 fl y hay hipocromía o hemoglobina corpuscular media (HCM) por debajo de 27 picogramos, lo cual es indicativo de una alteración en la maduración del eritrocito; del mismo modo, la anemia ferropénica tiene la característica de ser hipo proliferativo que se diagnostica por tener un índice de producción de reticulocitos menor de 2.5 (Adamson y Longo, 2015).

Los niveles normales de la ferritina sérica se modifican con la edad y con el sexo. Al nacer muestran valores más altos y luego se reducen de manera progresiva durante los 12 primeros meses de vida (Courdec y col, 2004). La ferritina sérica es un marcador de la reserva de hierro en los tejidos. Es necesaria su valoración cuando luego de haber iniciado la suplementación y hay una buena adherencia a esta no se observa disminución de la anemia. Cuando el resultado nos indica valores normales de ferritina sérica debemos asumir que la anemia, si es que existe, es por otra causa diferente a la deficiencia de hierro.

Es importante, al valorar el significado del valor de una ferritina sérica el determinar la presencia o ausencia de un proceso inflamatorio. Se recomienda la medición de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), cuando estas están elevadas se debe ajustar el nivel de ferritina por efecto de la inflamación (Ministerio de Salud, 2017).

Entre las anemias microcíticas hipocrómicas debemos descartar a la ferropénica, a la anemia por inflamación crónica y a la anemia por talasemia. Ello es posible con la valoración tanto de los niveles de hierro en suero o los marcadores del status de hierro.

La anemia por inflamación crónica y la producida por talasemia no cursan con valores bajos de hierro en suero. Los niveles de hierro sérico son normales en las talasemias y en el caso de la anemia por inflamación crónica se encuentran ligeramente disminuidos. En el caso de la anemia por deficiencia de hierro, los niveles de hierro sérico se encuentran por debajo de 30 µg/dl (Rayado y col, 1997; Martínez-Sánchez y col, 2018).

La anemia por deficiencia de hierro, además de los ya mencionados, presenta valores elevados en la medición del ancho de distribución del glóbulo rojo (RDW) que se observan por encima del 15 % lo cual difiere cuando se estudia la anemia inflamatoria (vg. por enfermedad crónica) y a las hemoglobinopatías hereditarias como las talasemias, de poca frecuencia en nuestro país (Adamson y Longo, 2015; Martínez-Sánchez

y col, 2018). Debemos destacar, que la principal diferencia corresponde a la valoración de los niveles séricos de ferritina, que se encuentran normales o elevados en los casos de anemia inflamatoria y en los casos de talasemias, pero sus valores están francamente disminuidos (< 15 ng/ml) en los casos de anemia por deficiencia de hierro (IDA).

De igual manera podemos plantear el diagnóstico de la anemia megaloblástica, donde se observa en el análisis del hemograma células rojas macrocíticas y normocrómicas, cuyo volumen corpuscular medio (VCM) tiene valores elevados (>115 fl) (Pruthi y Tefferi, 1994).

Tabla 2. Niveles séricos de folato y cobalamina y su significado clínico

	Cobalamina (pg/dl)	Folato (ng/ml)	Significado clínico
Niveles séricos normales	>300	>4	Probabilidad muy baja de deficiencia. Se deben evaluar otras posibles causas de anemia
Zona gris o limítrofe	200-300	2-4	Es probable su deficiencia. Se deben realizar otros estudios confirmatorios
Deficiencia	<200	<2	Deficiencia certera. Se deben realizar estudios para hallar la causa

Es de destacar, que un valor alto de VCM per se no sirve para discriminar la anemia megaloblástica con otras anemias que se presentan con macrocitosis (VCM>115 fl). Para ello será necesario encontrar niveles elevados de bilirrubina indirecta, así como valores altos de deshidrogenasa láctica (LDH) y un índice de producción de reticulocitos < 2.5. Para diagnosticar anemia megaloblástica debemos valorar los niveles de folato y cobalamina en suero (Tabla 2) (Martínez-Sánchez y col, 2018).

Durante el embarazo ocurren cambios hemodinámicos importantes que determinan el aumento de la masa eritrocitaria como del volumen plasmático; normalmente ocurre un aumento del 36% en el volumen sanguíneo, llegando a su máximo por las 34 semanas de gestación.

El volumen plasmático tiene un incremento del 47% valor por encima del incremento de la masa globular roja que es de 30%, y, que alcanza su máximo al final del embarazo, lo que determina un efecto de hemodilución a pesar del aumento de la producción de eritrocitos y de hemoglobina que es máximo entre las 28-34 semanas de gestación.

Este fenómeno produce paradójicamente una menor concentración de la hemoglobina conforme avanza la gestación; igualmente se reduce el porcentaje de hematocrito; a pesar de estos cambios, no se observa variación en el volumen corpuscular medio (VCM) ni en la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

Por ello es importante la evaluación de estos parámetros para poder diferenciar el diagnóstico de una anemia por hemodilución fisiológica de una verdadera anemia que en sí es patológica (Cabero Roura y Lailla Vicens, 2018).

El hierro se encuentra en el cuerpo humano en cantidades pequeñas en el orden de 40 a 50 mg por kg de peso, siendo mayor en varones que en mujeres.

Este mineral juega un rol importante en múltiples procesos biológicos que son indispensables para la vida. Constituye un elemento esencial para la síntesis de heme componente principal de la hemoglobina; igualmente se encuentra en la mioglobina, así como participa con las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Por ello, su presencia es indispensable para el transporte de oxígeno, la fosforilación oxidativa, el metabolismo de los neuro-receptores, la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y para la proliferación celular (Cabero Roura Y Lailla Vicens, 2018).

Las necesidades de hierro van a variar con la edad siendo mayores, en la niñez, la pubertad y en la gestación. En la primera etapa de la vida se requiere para asegurar el crecimiento y el desarrollo. Las mujeres durante la menstruación presentan una pérdida de hierro que no ocurre en varones.

Esta pérdida se estima en 15-20 mg/mes que debe ser respuesta como una mayor absorción diaria a través del enterocito duodenal. Estas pérdidas sanguíneas y por ende de hierro pueden ser mayores en situaciones de exagerada menstruación como hipermenorrea y la poli menorrea.

En la gestación, aumentan las necesidades del hierro para cubrir las necesidades de la placenta, del feto y de las pérdidas de sangre en el parto.

A nivel mundial se considera a la deficiencia de hierro como el mayor problema de carencia nutricional; según las estadísticas, esto ocurre no solo en países económicamente pobres, sino que también se observa en los países de altos ingresos ([Hercberg y col, 2001](#)).

Estos estudios a nivel mundial revelan que la principal causa de anemia en la gestación sería la ferropénica ([Pena-Rosas y Viteri, 2006](#)). Esto ha motivado grandes intervenciones para suplementar con hierro a las gestantes y en muchos casos se incluyen tanto a las diagnosticadas con anemia y aquellas que no lo son.

Esta mayor necesidad de hierro en la gestante implica adicionar en la absorción duodenal un gramo adicional durante toda la gestación. Esto generalmente ocurre a partir del segundo trimestre de la gestación.

Para tener una mayor absorción de hierro se activa el eje hepcidina-ferroportina, donde ocurre una disminución de la hepcidina sérica que conduce a una liberación de la degradación de la ferroportina en el enterocito.

La ferroportina es el único exportador conocido del hierro y permite que el hierro que ha ingresado al enterocito pueda ser transportado a través de la circulación a los tejidos que lo requieren, entre ellos la médula ósea para aumentar la eritropoyesis.

Este aumento de la eritropoyesis aumenta la masa celular eritrocitaria y la producción de hemoglobina; para evitar que con esta mayor masa pueda aumentar la viscosidad de la sangre, lo que afectaría el flujo útero-placentario, el organismo aumenta el volumen plasmático en un 45-50%, con lo que supera al porcentaje de aumento de la masa eritrocitaria, y con ello genera una hemodilución que se traduce en una disminución en la concentración de la hemoglobina en el segundo y tercer trimestre de gestación, mejorando el flujo útero-placentario que será de gran importancia para el desarrollo del feto ([Vásquez-Velásquez y Gonzales, 2019](#)).

Tabla 3. Prevalencia de anemia y población afectada a nivel mundial

Grupo Poblacional	Prevalencia de anemia		Población afectada	
	Porcentaje	IC 95%	Número (millones)	IC 95%
Pre-escolar	47.4	45.7-49.1	293	283-303
Escolar	25.4	19.9-30.9	305	238-371
Gestantes	41.8	39.9-43.8	56	54-59
Mujeres no gestantes	30.2	28.7-31.6	468	446-491
Hombres	12.7	8.6-16.9	260	175-345
Ancianos	23.9	18.3-29.4	164	126-202
Total	24.8	22.9-26.7	1620	1500-1740

95%IC: Intervalo de confianza al 95%

Como se observa en la [Tabla 3](#), a nivel mundial, la anemia afecta a mil seiscientos veinte millones de personas (IC del 95%: 1.50 a 1.74 mil millones), lo que corresponde al 24.8% de la población (IC del 95%: 22.9-26.7%).

La prevalencia más alta se da en niños en edad preescolar (47.4%, IC del 95%: 45.7–49.1) seguida por las gestantes (41.8%, IC del 95%: 39.9-43.8) y la prevalencia más baja se encuentra en los hombres (12.7%, IC del 95%: 8.6–16.9%). Sin embargo, el grupo con el mayor número de personas afectadas son las mujeres no embarazadas (468.4 millones, IC del 95%: 446.2–490.6) ([McLean y col, 2009](#)).

ANEMIA EN GESTANTES POR PAÍSES.

A nivel de las Américas, la prevalencia de anemia en gestantes es de 24.1% (17.3–30.8) lo cual afecta a 3.9 millones de gestantes (2.8–5.0) ([WHO, 2008](#)).

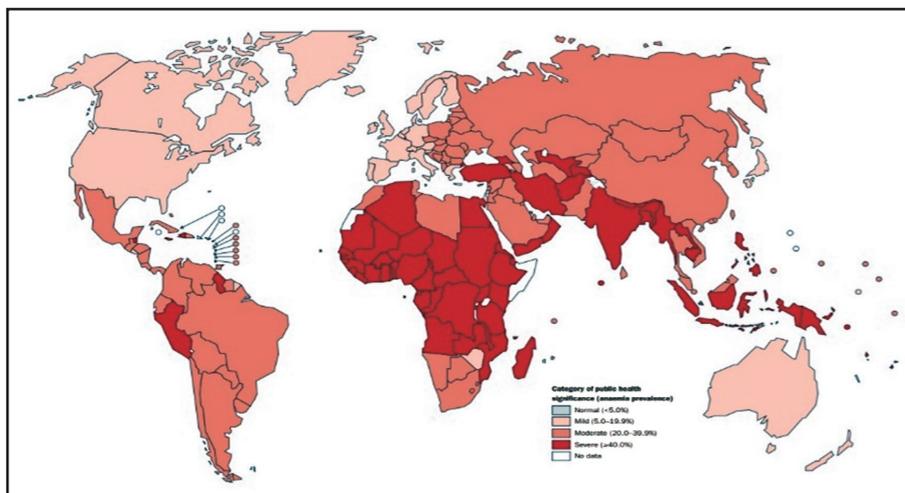


Figura 1. Anemia en gestantes por países.

Fuente: WHO. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta. Library Cataloguing-in-Publication Data Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. 2008.

Tabla 4. Perú: Anemia (total, leve, moderada y severa) en Gestantes que se atendieron en los establecimientos de salud en cada Departamento del Perú. Período: Enero-diciembre 2019.

DEPARTAMENTO	Gestantes Evaluadas	ANEMIA TOTAL		ANEMIA LEVE ¹		ANEMIA MODERADA ²		ANEMIA SEVERA ³	
		CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
PASCO	4 095	1 354	33.1	509	12.4	613	15.0	232	5.7
PUNO	12 936	3 701	28.6	2 088	16.1	1 563	12.1	50	0.4
HUANCAVELICA	6 309	1 784	28.3	967	15.3	790	12.5	27	0.4
LA LIBERTAD	22 535	5 845	25.9	3 471	15.4	2 338	10.4	36	0.2
JUNÍN	19 011	4 851	25.5	2 470	13.0	2 319	12.2	62	0.3
ÁNCASH	12 732	3 116	24.5	1 839	14.4	1 256	9.9	21	0.2
MADRE DE DIOS	3 549	839	23.6	538	15.2	296	8.3	5	0.1
CUSCO	19 680	4 424	22.5	2 447	12.4	1 909	9.7	68	0.3
UCAYALI	7 846	1 633	20.8	1 145	14.6	478	6.1	10	0.1
AYACUCHO	12 461	2 514	20.2	1 572	12.6	930	7.5	12	0.1
CAJAMARCA	17 931	3 301	18.4	2 058	11.5	1 234	6.9	9	0.1
PIURA	18 353	3 372	18.4	2 355	12.8	1 004	5.5	13	0.1
APURÍMAC	7 082	1 231	17.4	799	11.3	431	6.1	1	0.0
LAMBAYEQUE	11 418	1 814	15.9	1 126	9.9	682	6.0	6	0.1
AMAZONAS	6 086	936	15.4	641	10.5	293	4.8	2	0.0
LORETO	18 753	2 805	15.0	1 972	10.5	814	4.3	19	0.1
TUMBES	3 380	504	14.9	382	11.3	122	3.6	0	0.0
HUÁNUCO	14 733	2 162	14.7	1 417	9.6	738	5.0	7	0.0
LIMA	69 526	9 992	14.4	7 282	10.5	2 685	3.9	25	0.0
SAN MARTÍN	12 854	1 829	14.2	1 330	10.3	494	3.8	5	0.0
TACNA	2 705	384	14.2	227	8.4	151	5.6	6	0.2
CALLAO	4 713	643	13.6	442	9.4	200	4.2	1	0.0
ICA	11 051	1 331	12.0	937	8.5	391	3.5	3	0.0
MOQUEGUA	1 274	146	11.5	94	7.4	52	4.1	0	0.0
AREQUIPA	18 056	2 065	11.4	1 428	7.9	629	3.5	8	0.0
PERÚ	339 069	62 576	18.5	39 536	11.7	22 412	6.6	628	0.2

Fuente: Sistema de Información del Estado Nutricional en gestantes que acceden al establecimiento de salud. 2019. Instituto Nacional de Salud / Centro Nacional de Alimentación y Nutrición / Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional.
^{1,2,3} Adaptado de Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on haematopoietic activities. Archives of Internal Medicine, 1945, 75(5):284-323. / Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO – 2001. / CDC Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States MMWR June 03,1998/47(3); MMWR June 09,1989/38(22);400-404. (SD) DIRESAS: sin registro de datos.

En Latinoamérica la prevalencia de anemia en gestantes es de 31.1% (21.8–40.4) lo cual afecta a 3.6 millones de gestantes (2.5–4.7) ([Figura 1](#)).

Según la misma fuente, en el Perú la prevalencia de anemia en gestantes es de 42.7% (38.4–47.2) lo cual afecta a 270,000 gestantes (242,000–298,000), por lo que se considera que es un problema severo de salud pública. Sin embargo, para el 2019 se estaría considerando una tasa de anemia gestacional de 27% ([Banco Mundial, 2021](#)).

En base a datos del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN), organismo dependiente del Instituto Nacional de Salud (INS), del Ministerio de Salud, en el Perú ([Tabla 4](#)), la prevalencia de anemia en gestantes que accedieron a los establecimientos de salud en el periodo de enero a diciembre del 2019 fue el 18.5%, de un total de 339,069 mujeres evaluadas en dicho periodo. En este mismo grupo, tendría anemia leve un 11.7%, anemia moderada el 6.6% y anemia severa un 0.2% ([Ministerio de Salud, 2019](#)).

Los departamentos con mayor anemia en las gestantes son Pasco (33.1%), Puno (28.6%), Huancavelica (28.3%), La Libertad (25.9%), Junín (25.5%), Ancash (24.5%), Madre de Dios (23.6%), Cusco (22.5%), Ucayali (20.8%) y Ayacucho (20.2%).

Los departamentos con menor anemia en gestantes son en primer lugar Arequipa con el 11.4%, seguido de Moquegua con el 11.5%, Ica con el 12%, Callao con el 13.6%, Tacna y San Martín con el 14.2%, Lima con el 14.4%, Huánuco con el 14.7% y Tumbes con el 14.9% ([Ministerio de Salud, 2019](#)).

Se debe precisar que para el diagnóstico de anemia en las poblaciones de la altura se han ajustado los puntos de corte de la hemoglobina por la altura. Con estos ajustes, se eleva las prevalencias de anemia en las poblaciones de la altura en particular sobre los 3,000 metros sobre el nivel del mar.

Diferentes autores han objetado la corrección del punto de corte de la hemoglobina por la altura por lo que es un tema a tomar en cuenta (Gonzales y col, 2019).

Tabla 5. Muerte materna según departamento. Perú 2014 - 2020

DEPARTAMENTO DE OCURRENCIA	AÑOS							TOTAL	%
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020		
LIMA	50	73	55	50	65	54	70	417	15.96
PIURA	28	42	34	36	30	26	20	216	8.27
LORETO	32	24	24	34	26	23	38	201	7.69
LA LIBERTAD	30	28	25	23	23	19	24	172	6.58
CAJAMARCA	29	30	21	31	18	12	20	161	6.16
PUNO	25	28	13	26	23	20	16	151	5.78
CUSCO	29	18	22	26	21	9	22	147	5.63
LAMBAYEQUE	23	24	15	17	18	18	26	141	5.4
JUNÍN	30	26	11	19	15	16	22	139	5.32
UCAYALI	24	18	11	13	16	22	27	131	5.01
SAN MARTÍN	13	14	8	18	7	11	18	89	3.41
ANCASH	14	12	14	8	15	9	16	88	3.37
AMAZONAS	11	12	17	12	9	10	15	86	3.29
HUÁNUCO	8	14	10	14	17	10	13	86	3.29
AREQUIPA	11	11	14	8	11	9	14	78	2.99
CALLAO	18	9	7	6	12	7	15	74	2.83
AYACUCHO	10	8	6	8	10	5	11	58	2.22
ICA	4	4	3	4	7	8	9	39	1.49
HUANCAVELICA	6	4	2	8	2	1	8	31	1.19
MADRE DE DIOS	3	2	2	2	2	5	9	25	0.96
PASCO	5	2	1	6	7	2	2	25	0.96
TACNA	1	2	7	3	2	1	5	21	0.8
TUMBES	3	2	2	1	3	2	6	19	0.73
APURÍMAC	2	4	3	1	1	3	3	17	0.65
MOQUEGUA	0	1	0	0	0	0	0	1	0.04
TOTAL, PERU	409	412	327	374	360	302	429	2613	100

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – Ministerio de Salud (MINSA). Hasta la SE 53 – 2020. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2020/SE53/mmaterna.pdf>.

La deficiencia de hierro en mujeres en edad fértil aumenta la mortalidad materna, pérdida infantil prenatal y perinatal y el porcentaje de partos pretérminos.

Cuarenta por ciento de todas las muertes maternas perinatales están relacionadas con la anemia. Los resultados de un embarazo favorable disminuyen en un 30-45% en las gestantes anémicas, y sus recién nacidos tienen menos de la mitad de las reservas normales de hierro ([World Health Organization, 2001](#)).

ANEMIA Y MORTALIDAD MATERNA

Se puede observar que en el Perú la mortalidad materna no parece tener una relación con la anemia durante la gestación, ya que los departamentos con mayor mortalidad materna son Lima que tiene el 15.96% de todas las muertes maternas en el Perú, seguido de Piura con el 8.27%, Loreto con el 7.69%, La Libertad con el 6.58% y Cajamarca con el 6.16%.

Los departamentos con menor mortalidad materna son en primer lugar Moquegua con el 0.04%, seguido de Apurímac con el 0.65%, Tumbes con el 0.73%, Tacna con el 0.8%, y Pasco y Madre de Dios con el 0.96% ([Tabla 5](#)) ([Ministerio de Salud, 2020](#)).

Las causas de muerte han cambiado en el Perú, pues durante muchos años la hemorragia obstétrica, especialmente la hemorragia post-parto fue la primera causa de muerte materna.

En el 2020 se puede apreciar que la primera causa de mortalidad materna fue la preeclampsia, que se encuentra en el 21.5% de los casos, seguido por la hemorragia obstétrica con el 18.10%. En el 2019, la mayor causa de muerte fue la hemorragia seguido por la pre-eclampsia ([Tabla 6](#)) ([Ministerio de Salud, 2020](#)).

Se debe destacar que, en el 2020, la COVID-19 se ha convertido en la tercera causa de muerte materna en Perú.

Tabla 6. Muertes maternas según causas directas o indirectas. Perú 2019 – 2020

Causas de defunción	2019	2020
	%	%
CAUSAS DIRECTAS	62.3	55.7
Trastornos hipertensivos	19.6	21.5
Hemorragia obstétrica	26.0	18.1
Otras causas obstétricas directas	4.3	5.4
Otras directas (poco específicas)	2.8	5.6
Infección obstétrica/Sepsis	4.6	3.2
Aborto y sus complicaciones	5.0	2.0
CAUSAS INDIRECTAS	37.7	44.3
Enfermedad por COVID-19	-	15.4
Enfermedad del sistema respiratorio	1.8	5.1
Enfermedad cerebrovascular/Sistema nervioso	7.8	4.6
Enfermedades infecciosas y parasitarias	5.7	3.5
Otras causas indirectas	5.3	4.6
Otras indirectas (poco específicas)	2.5	6.1
Trastorno cardiovascular/vascular	5.3	1.7
Enfermedades neoplásicas	5.0	1.7
Enfermedad sistema digestivo	4.3	1.5
TOTAL	100	100

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – Ministerio de Salud. Hasta la SE 53 – 2020. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2020/SE53/mmaterna.pdf>

COMENTARIOS FINALES

En el Perú existe la Norma Técnica N°134-MINSA/2017/DGIESP “Norma Técnica de Salud para el Manejo Terapéutico y Preventivo de la Anemia en Niños, Adolescentes, Mujeres Gestantes y Púérperas, aprobada por Resolución Ministerial N°250-2017/MINSA, y modificada por Resolución Ministerial N°342-2017/MINSA la cual tiene como finalidad contribuir al desarrollo y bienestar de niños, adolescentes, mujeres gestantes y púérperas en el marco de la atención integral de salud, que es de aplicación obligatoria, en todos los establecimientos del Sector Salud del país, Seguro Social de Salud-EsSalud, Sanidad de las Fuerzas Armadas, de la Policía Nacional del Perú, Clínicas y otros establecimientos del sector privado según corresponda ([Ministerio de Salud, 2017](#)).

Dentro de las disposiciones generales, se establece que todos los establecimientos de salud, deben realizar acciones de prevención y tratamiento de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y púérperas, según el nivel de atención correspondiente. La suplementación con hierro, por vía oral, en niños, adolescentes, mujeres gestantes y púérperas se administran en dosis ya sea para prevención o como tratamiento en los casos de detectarse la anemia y con micronutrientes en niños. La intervención tiene como objetivo asegurar el consumo de hierro en cantidad adecuada; sin embargo, no se parte de un conocimiento de cuanto es la ingesta de hierro en la dieta.

El MINSA establece que para prevenir la anemia se debe promover las siguientes medidas: la educación alimentaria que permita conocer la importancia de una alimentación variada que incorpore de manera diaria el consumo de alimentos de origen animal ya sea para prevenir o en su defecto para tratar la anemia, según corresponda; y la suplementación de la gestante y púérpera con hierro y ácido fólico a partir de la semana 14 de gestación hasta 30 días postparto. Lamentablemente, este programa no se acompaña con la obtención de datos que permitan conocer la

composición de alimentos de la población objetivo.

El manejo ya sea preventivo o el terapéutico de la anemia se realizará usando los productos farmacéuticos contemplados en el Petitorio Único de Medicamentos – (PNUME) vigente, y se aplicará de acuerdo al esquema establecido en la Norma. Como los productos conteniendo hierro pueden ser diferentes, se debe tener en cuenta la cantidad de hierro elemental que corresponde a cada producto farmacéutico.

La norma establece que tanto las gestantes anémicas como no anémicas deben recibir la suplementación. La valoración de la anemia solo se realiza con la medición de la hemoglobina, por lo que no es posible establecer la causa de la anemia. En el caso de las gestantes no anémicas ($Hb > 110$ g/l) se aplica la suplementación a partir de la semana 14 de gestación, y en el caso de las púerperas, se administra hasta 30 días posteriores al parto. Estas gestantes recibirán la suplementación en dosis de 60 mg de hierro elemental por día más 400 ug. de ácido fólico (1 tableta diaria) por un período de 3 meses.

En el caso de las gestantes con anemia, el tratamiento consiste en la administración de una dosis de 120 mg de hierro elemental por día más 800 ug de ácido fólico por un periodo de 6 meses. El tratamiento en las gestantes y púerperas está dirigido a corregir la anemia y reponer las reservas de hierro en los depósitos.

En la mayoría de los casos de anemia leve y moderada no hay complicaciones, tales como taquicardia, disnea de esfuerzo, entre otros. El mayor porcentaje de los casos de anemia que se observa en el país corresponde a anemia leve. Sería importante determinar si realmente las gestantes no anémicas y aquellas con anemia leve realmente requieren tratamiento, y si lo que reciben diariamente en su dieta no es suficiente para cubrir su mayor demanda.

Las principales complicaciones ocurren en los casos de anemia severa, particularmente cuando la concentración de la hemoglobina

es menor a 50 g/l. Todas las posibles complicaciones que se observan asociados a la anemia son prevenibles con la adecuada y oportuna intervención. Todo el personal de salud es responsable de realizar el monitoreo al tratamiento o prevención de la anemia en la población objetivo. La finalidad es asegurar la adherencia al mismo y ofrecerles una buena consejería mediante la visita a domicilio.

La lucha contra la anemia es una política de Estado. El Ministerio de Salud, a través de sus Direcciones respectivas, son responsables de la difusión de la Norma Técnica. Estas Direcciones son responsables de la asistencia técnica a nivel regional para la aplicación, monitoreo y a nivel nacional de la supervisión del cumplimiento de la Norma. Asimismo, son responsables de promover las acciones contra la anemia en las gestantes en el Perú, las Direcciones Regionales de Salud, y a nivel local, las Direcciones o Jefaturas de cada Red de Salud, Micro Redes de Salud o Establecimientos de Salud públicos, en todos los niveles de atención, son responsables de la implementación y cumplimiento de la presente Norma Técnica ([Ministerio de Salud, 2017](#)).

REFERENCIAS

1. Adamson JW, Longo DL. Anemia and Polycythemia. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [citado el 29 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120790231>
2. Cabero Roura I, Lailla Vicens JM. Clasificación y tratamiento de las anemias y gestación. 2008. XVI Curso Intensivo de Formación Continuada Medicina Materno-Fetal.
3. Courdec R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. Acta Bioquím Clín Latinoam.2004;38(4).
4. Geelhoed DW, Visser LE, Addae V, Asare K, Schagen van Leeuwen JH, van Roosmalen J. Malaria prophylaxis and the reduction of anemia at childbirth. Int J Gynaecol Obstet. 2001 Aug;74(2):133-8.
5. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.

- 2009 Nov;297(5):R1477-85. doi: 10.1152/ajpregu.00275.2009.
6. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001;4:537-545.
 7. Martínez Sánchez LM, Jaramillo Jaramillo LI, Villegas Álzate JD, Álvarez Hernández LF, Ruiz Mejía C. La anemia fisiológica frente a la patológica en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2018;44 (2):1-11.
 8. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009 Apr;12(4):444-54.
 9. Ministerio de Salud. Norma técnica – manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y púerperas. 1ª Edición. 2017.
 10. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín Epidemiológico del Perú 2020. Volumen 29 - SE 53-2020. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2020/SE53/mmaterna.pdf>.
 11. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria Y Nutricional. Indicadores Gestantes Enero – Diciembre 2019. <https://web.ins.gob.pe/index.php/es/alimentacion-y-nutricion/vigilancia-alimentaria-y-nutricional/vigilancia-del-sistema-de-informacion-del-estado-nutricional-en-%20EESS>).
 12. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)(http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf, consultado el [fecha]).
 13. Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas, Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Washington; 2016. Disponible en: http://www.clap.ops-oms.org/publicaciones/9789275320334_esp.pdf [Links]).
 14. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD004736. PMID: 16856058.
 15. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(2):144-50).
 16. Rayado B, Carrillo JA, Fernandez-Esteban JA, Gómez-Cedillo A, Martín M, Coronel P. Estudio comparativo entre 2 proteínas férricas en la prevención de la anemia ferropénica gestacional. *Clin Invest Gin Obst* 1997; 24(2):46-50.
 17. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Situación mundial de la anemia en gestantes [Global situation of anemia in pregnant women]. *Nutr Hosp*. 2019 Aug 26;36(4):996-997. Spanish. doi: 10.20960/nh.02712.
 18. WHO. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta. Library Cataloguing-

- in-Publication Data Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. 2008.
19. WHO. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta. Library Cataloguing-in-Publication Data Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. 2008.
 20. Banco Mundial. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.PRG.ANEM?end=2019&start=2000&view=chart>. Grupo Banco Mundial. 2021.
 21. World Health Organization. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2).
 22. World Health Organization. United Nations University. United Nations Children's Fund. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. 2001).

CAPÍTULO 5

ANEMIA EN EL EMBARAZO EN LA REGIÓN AYACUCHO, PERÚ: DETERMINANTES Y EFECTOS MATERNO PERINATALES

**Dra. Brígida Ramírez-Quijada^{1,2}, Obst. Katia
Castro-Paniagua⁴, Lic. Silvia Carhuayo-Lujan¹,
Mag. Aurelio Carrasco-Venegas^{1,3}**

¹Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga,
Ayacucho ²Unidad de Investigación de la Facultad de
Ciencias de la Salud-UNSCH. ³Unidad de Investigación
de la Facultad de Ciencias Biológicas-UNSCH. ⁴Hospital
Regional de Ayacucho.

RESUMEN

La deficiencia de hierro produce un impacto negativo en la salud materna y perinatal, así como en el sistema de salud pública. La primera causa de muerte materna en la Región de Ayacucho, continúa siendo la hemorragia obstétrica y de ahí la importancia que se mantengan niveles adecuados de ferritina y hemoglobina ya que la anemia puede llegar a complicar aún más los cuadros hemorrágicos. El propósito de esta revisión es el de contar en base a la evidencia científica, con información existente sobre la anemia gestacional en la Región. Las investigaciones muestran que la anemia en el embarazo está descendiendo, sin embargo, la disminución en el 2020 fue mínima y se prevé que en el presente año se mantenga o se eleve por la emergencia sanitaria ocasionada por el covid-19 y las restricciones en la atención prenatal. La anemia en la zona rural de sierra y selva continúa siendo mayor que en la zona urbana. La anemia gestacional se eleva a medida que avanza el embarazo. En un resultado la anemia se asoció a preeclampsia severa, placenta previa, desgarros posparto y peso del recién nacido. En la mayoría de estudios la determinación de la anemia se basó en los valores de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos rojos. A pesar de ser la anemia una línea de investigación prioritaria, se evidencia la escasez de estudios multidisciplinarios y operativos que evalúen los efectos adversos materno perinatales y neonatales de la anemia materna y eritrocitosis, así como los estudios comparativos de ajuste y no ajuste de la hemoglobina por altitud. Al ser la anemia un problema de salud pública y ante la complejidad de la misma, se exige una intervención multisectorial para afrontar con medios y recursos que permitan resolver y disminuir la morbimortalidad materno perinatal. Es importante advertir que hay aspectos pendientes o en proceso como son las evaluaciones periódicas y sistemáticas para a partir de los resultados medir el impacto de las diferentes intervenciones.

Palabras Clave: anemia en el embarazo, hemoglobina y altitud, anemia ferropénica.

SUMMARY

Iron deficiency has a negative impact on maternal and perinatal health, as well as on the public health system. The leading cause of maternal death in the Ayacucho region continues to be obstetric hemorrhage, hence the importance of maintaining adequate levels of ferritin and hemoglobin, since anemia can further complicate hemorrhagic conditions. The purpose of this review is to have, based on scientific evidence, existing information on gestational anemia in the region. Research shows that anemia in pregnancy is decreasing, however, the decrease in 2020 was minimal and it is expected that this year it will be maintained or increased due to the health emergency caused by covid-19 and restrictions on the prenatal care. Anemia in the rural area of the sierra and jungle continues to be higher than in the urban area. Gestational anemia rises as the pregnancy progresses. In one outcome, anemia was associated with severe preeclampsia, previous placenta, postpartum tears, and newborn weight. In most studies the determination of anemia was based on the values of hemoglobin, hematocrit and red blood cell count. Despite anemia being a priority line of research, there is a lack of multidisciplinary and operative studies that evaluate the maternal, perinatal and neonatal adverse effects of maternal anemia and erythrocytosis, as well as comparative studies of adjustment and non-adjustment of hemoglobin by altitude. As anemia is a public health problem and given its complexity, a multisectoral intervention with resources is required to solve and reduce maternal perinatal morbidity and mortality. It is important to note that there are pending or ongoing aspects such as periodic and systematic evaluations to measure the impact of the different interventions based on the results.

Key Words: anemia in pregnancy, hemoglobin and altitude, iron deficiency anemia.

CONTEXTO REGIONAL

La anemia en el embarazo es un tema, cuyo análisis y evaluación implica diferentes enfoques, planteamientos, perspectivas que merecen ser reexaminadas de manera que se evidencie y se muestre la actual situación de esta entidad, considerada como un problema de salud pública en el país y particularmente en el departamento de Ayacucho.

La Organización Mundial de la Salud define los determinantes sociales de la salud (DSS) como las circunstancias en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana ([Organización Mundial de la Salud, 2009](#)).

Es así que la anemia gestacional, un estado o condición multicausal, es producto de la influencia de los determinantes de la salud como:

- 1) Las condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales en los que se encuentran la pobreza, bajos niveles de educación de la gestante, inadecuado saneamiento básico, vivir en zona rural o en la selva, residencia en zonas altas, el poco acceso a agua segura, material natural de la pared y piso, desconfianza en el sistema de salud, la automedicación, entre otros.
- 2) Sistema de salud que incluye además de otros factores, los niveles aún no alcanzables de cobertura de atención prenatal, parto institucional y seguro integral de salud
- 3) Biología humana, con el bajo peso al nacer, madre adolescente, madre de 40 a 45 años, madre con obesidad y
- 4) Estilos de vida de la gestante y la repercusión de inadecuados hábitos personales y conductas de riesgo.

Por tanto, se hace necesario realizar una breve revisión de los indicadores sociales, económicos, políticos que operan como

determinantes de los niveles de salud que caracteriza al departamento de Ayacucho, el cual cuenta con 11 provincias, 119 distritos y una población de 616,176 habitantes, una esperanza de vida al nacer de 74.9 años en mujeres y de 69.1 en los varones (MINSA, 2019), con un 39.4% de pobreza total, 7.8% de pobreza extrema (ENAHO, 2019), 46.4% de pobreza monetaria (ENAHO, 2020) y un Índice de Desarrollo Humano IDH de 0.4327 (Instituto Peruano de Economía, 2019) Estas cifras se agudizarían aún más por los efectos negativos que trae consigo la emergencia sanitaria por el COVID-19.

La altitud del departamento de Ayacucho está entre los 491 y los 5 mil 505 msnm y del total de las 11 provincias, seis se encuentran por encima de los 3,000 msnm. y la capital ciudad de Ayacucho a 2,746 m.s.n.m. El valle del río Apurímac y el Ene se desarrolla desde los 340 m.s.n.m, hasta los 2,628 m.s.n.m. en la parte más alta.

El territorio de la región Ayacucho en un 90% pertenece a la región de la sierra. La zona oriental de las provincias de Huanta y la Mar se encuentran en la selva (INEI, 2018). En Huanta, los distritos de Llochegua (340 m.s.n.m.), Sivia (350 m.s.n.m.) y Canayre (528 m.s.n.m.) tienen aproximadamente el 28.4% de habitantes y se encuentran en la selva alta; por otro lado, se estima que, en La Mar, los distritos de Anco (3215 m.s.n.m.), Ayna (470 m.s.n.m.), Santa Rosa (330 m.s.n.m.), Samugari y Anchihuay que se ubican en zonas de ceja de selva y selva alta, tienen una población estimada del 59.4%.

El 58.1% de la población ayacuchana pertenece al área urbana y el 41.9% a la zona rural. El 49.4% son hombres, en tanto que las mujeres representan el 50.6%. En el periodo intercensal 2007-2017, la población femenina se incrementó en 1.1% en diez años; y la población masculina aumentó en 0.1% (INEI, 2018).

En cuanto a los servicios básicos, el 41.5%, 71.3% y 44.5% de la población, no cuenta con agua, desagüe y electrificación, respectivamente.

Las provincias con mayor carencia del servicio de agua son La Mar (600 m.s.n.m.) con el 76.8% y Huanca Sancos (3422 m.s.n.m.) con el 73.6%; así mismo el 92.5% y 91.5% de la población en las provincias de Vilcashuamán (3490 m.s.n.m.) y Cangallo (2577 m.s.n.m.), no cuentan con el servicio de desagüe y el 79.8% de la provincia de Vilcashuamán no tiene acceso al servicio de electricidad (INEI, 2018). En el 62.1% de las viviendas particulares censadas, predominan en sus paredes exteriores adobe o tapia (INEI, 2017).

Los indicadores de educación revelan que el 13.4% es analfabeta, predominando las mujeres con el 20.5% en relación a los hombres (6.1%). De otro lado, el porcentaje de la población que alcanzó algún año o grado de educación primaria disminuyó de 30.8% en 2007 a 24.1% en el 2017 (INEI, 2018). Un estudio realizado en gestantes del Puesto de Salud de Tambillo (3,082 m.s.n.m.), menciona que una de cada dos gestantes, solo han cursado el nivel primario (Cuadros, 2016).

Es necesario considerar los aspectos socio culturales subyacentes en las diversas demandas de atención que tienen que ver con la idiosincrasia, conocimientos, creencias, hábitos, y costumbres. Y es así que, según una investigación sobre Automedicación en personas adultas realizada en Ayacucho, señalan que la frecuencia de automedicación fue del 87.8%. Las indicaciones dadas por un técnico en salud representaron el 69.4%, mientras que la influencia de la televisión en el automedicarse fue del 74.7% (Pillaca, 2016).

Por otra parte, el panorama político de estos últimos años con gestiones gubernamentales inestables para afrontar los cambios socio económicos, epidemiológicos y demográficos, influye negativamente en todos los sectores y aún más en el de salud, al redireccionar constantemente las prioridades de sus acciones, deviniendo en una demora y detención del monitoreo y evaluación propias de su gestión que encamine, finalmente, el rumbo de la mejora continua, como estrategia de la calidad de atención que debe ofertar dicho sector.

SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Actualmente la situación de salud de las mujeres en edad fértil no gestantes de la Región Ayacucho, muestran indicadores que van a repercutir posteriormente durante el proceso reproductivo, como la prevalencia de anemia en mujeres de 15 a 49 años que es de 17% (MINSA, 2019), a ello se agrega el sobrepeso con el 34.5% y un 14.8% de obesidad (INEI, 2014) cuya influencia va evidenciando una asociación significativa ($p=0.0018$) entre el exceso de peso y la anemia.

Además, se afirma que el peso corporal de la mujer previo al embarazo, está asociado al peso del recién nacido y a la mortalidad infantil (ENDES, 2017). Asimismo, es de conocimiento que las reservas de hierro por debajo de los niveles normales las hace vulnerables a la anemia ferropriva durante el embarazo.

De otra parte, la tasa global de fecundidad (TGF) está descendiendo, siendo actualmente de 2.7 (MINSA, 2019), cifra que; sin embargo; está por encima del promedio nacional que es de 2.4 hijos por mujer.

El porcentaje de mujeres en unión con demanda insatisfecha de planificación familiar, para el departamento de Ayacucho durante los años 2014-2018, 12.4%, 6.9%, 6.6%, 6.7% y 7.8% para cada año evaluado, valores que son estadísticamente diferentes (INEI, 2017).

La muerte materna, es una expresión de injusticia social. Por lo que su análisis, implica considerar además de los factores biológicos y clínicos, aquellos aspectos culturales, económicos y geográficos que determinan que mujeres embarazadas de una misma sociedad mueran de manera inequitativa, buscando con ello que los servicios de obstetricia, brinden una atención a partir del análisis sobre la influencia que tienen los aspectos sociales en la muerte materna, ejercicio que busca una atención equitativa y de calidad (Borrell y Malmusi, 2010).

Es así que, en el Perú, retrocediendo al año 2018, el número de muertes maternas fue de 360 con una diferencia anual de menos 3.7%, el 2019 con 302 muertes maternas y un 16.1% menos en relación al año anterior; sin embargo, el 2020 se elevó a 439 muertes maternas y un incremento en relación al año anterior de 45.4%.

El año 2021 hasta la semana 15 se tienen 165 muertes maternas que en porcentaje representa un 77.4% (+72 MM) ([Centro Nacional de Epidemiología, 2021](#)).

En Ayacucho, una década atrás, la Razón de Mortalidad Materna en el quinquenio 2012-2016 fue de 55.1 por 100 mil nacidos vivos, en comparación al 93.7 del quinquenio anterior (2007 al 2011), que, al contrastar con el resto del país, que fue de 73, se evidenció una mejoría ([Centro Nacional de Epidemiología, 2019](#)).

Durante el 2020 hasta la semana 3 del 2021, se produjeron 11 muertes maternas según ocurrencia y 12 según procedencia ([Boletín Epidemiológico, 2021](#)), cifra que se elevó a más del doble en relación al año 2019 que fue de 5 muertes maternas.

En el presente año (junio 2021), se han producido 8 muertes maternas, de las cuales tres fueron a causa del COVID-19 ([DIRESA, 2021](#)).

Al respecto, el Perú se ha retrasado al menos cinco años en su camino a la reducción de la mortalidad materna debido al profundo impacto que ha tenido la COVID-19 en la provisión de los servicios de salud, al restringirse todas las actividades o servicios no esenciales, incluidos los servicios primarios de salud. ([Johns Hopkins University, 2020](#)).

Los datos de las causas de defunción indican que la COVID-19 no fue la principal razón detrás del incremento en las muertes maternas. Sin los casos de COVID-19, hubo un incremento de 33% en el número de muertes maternas entre 2019 y 2020 ([Gianella y col, 2021](#)).

La falta de atención antenatal no permite hacer un diagnóstico de los embarazos de alto riesgo a tiempo, asimismo se dio una falta de acceso a la atención obstétrica de emergencia ([Gianella y col, 2021](#)).

La primera causa de muerte materna en nuestra Región continúa siendo la hemorragia obstétrica con el 25.2%, seguido de los trastornos hipertensivos con el 18.5% y el aborto y sus complicaciones con el 5.1% ([Gil, 2019](#)).

Es preciso destacar la estrecha relación entre la hemorragia obstétrica, los abortos y la anemia, y en este contexto la Atención Prenatal Reenfocada con sus componentes de atención primaria y especializada, juega un papel fundamental en revertir los indicadores negativos de salud materna.

Sin embargo, hasta la semana 39 del 2019, en el país el 73.6% de muertes maternas se produjeron en mujeres que recibieron atenciones prenatales, de este grupo la mayoría inicio sus atenciones oportunamente durante el I trimestre (52.7%) y más de un tercio cumplió con tener el mínimo de atenciones establecidas (≥ 6 APN) ([Centro Nacional de Epidemiología, 2019](#)). La proporción de parto institucional del último nacimiento en los 5 años antes de la encuesta fue del 99.0% ([ENDES, 2020](#)).

De otro lado, un indicador diagnóstico del estado nutricional de las gestantes de la Región es su manifiesto sobrepeso, expresado en el 35.3% y catalogado como de alta prevalencia y por otro lado el 9.7% de déficit de peso ([Instituto Nacional de Salud, 2014](#)). Entre los años 2000 al 2017, se halló un 13.9% de sobrepeso, el 9% con bajo peso y un 7.6% de obesidad ([Ramírez y col, 2019](#)), cifras poco favorables para el futuro reproductivo de las mujeres y aún más cuando el bajo peso se mantiene y el sobrepeso se incrementa.

Desde el inicio de la pandemia por la COVID-19, los cambios producidos en el acceso y atención en los servicios de salud, estarían afectando la atención prenatal, ya sea, por el distanciamiento sanitario o por la pérdida de su continuidad y consecuentemente dando como

resultado un incremento de la morbi mortalidad materna ([Boletín Epidemiológico, 2020](#)).

Y en el escenario social y cultural de nuestra región con contextos culturalmente diferentes, la exclusión de la mujer se evidencia con mayor nitidez en su salud sexual y reproductiva, al reflejar la mayoría de indicadores, cifras negativas que aún se mantienen.

ANEMIA EN EL EMBARAZO

La deficiencia de hierro es la falla nutricional más conocida, su prevalencia es alta en mujeres en edad reproductiva, particularmente en embarazadas, en las que se incrementa el riesgo de desarrollar alteraciones de la gestación. La anemia, trastorno caracterizado por la disminución del número de eritrocitos y/o hemoglobina, influye directamente en la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre hacia las células, tejidos y órganos. Los valores de hemoglobina cambian durante la gestación, con una reducción clasificada como fisiológica al final del primer trimestre, mucho mayor en el segundo e inicios del tercer trimestre y un ascenso hacia el final del mismo ([Canaval, 2009](#)).

La mayoría, un 75 a un 80% de las mujeres gestantes con anemia es por deficiencia de hierro. En una fracción más pequeña de las mujeres, se encuentran otras causas de anemia, principalmente por deficiencia de folato y/o de la vitamina B12, así como por la presencia de enfermedades inflamatorias o infecciosas ([Milman, 2011](#)).

En las mujeres con trastornos inflamatorios o infecciosos, los niveles plasmáticos de ferritina pueden estar falsamente elevados, fuera de proporción con las reservas corporales de hierro ([Milman, 2012](#)). El punto de corte de la hemoglobina para diagnosticar anemia es de 11 g/dl para el primer y tercer trimestre y de 10.5 g/dl para el segundo ([OMS, 2016](#)).

En el diagnóstico de anemia en la Región, además del estudio clínico, utilizan como exámenes complementarios, la medición de la hemoglobina y/o hematocrito y/o recuento de glóbulos rojos a través de métodos convencionales y el uso de equipos como el HemoCue R, que es el que tienen la mayoría de los establecimientos de salud a excepción del Hospital Regional de Ayacucho, que cuenta con el analizador automático SYSMEX KX21 CELDRYN 3700 MINDRAI BC-3000 BIOMED.

La OMS recomienda corregir el punto de corte para definir anemia en la altura (OMS, 2011). Al respecto Gonzales y col, (2008), afirman que el aumento de la hemoglobina en la altura no es universal ni aumenta de manera lineal.

El corregir el punto de corte de la Hb por la altura, incrementa cinco veces la tasa de anemia; y aquellos efectos adversos del recién nacido producto de la anemia como la muerte fetal tardía y el parto pretérmino, más bien se reducen con la corrección del punto de corte de la hemoglobina.

Los niveles de hepcidina sérica, hormona que regula la disponibilidad de hierro, son similares a los de nivel del mar indicando que en la altura no hay deficiencia de hierro (Gonzales y col, 2017).

Se evaluó el nivel de hepcidina sérica en gestantes de la altura de Ayacucho y fueron similares a los del nivel del mar (Lima). Por ello sugieren no modificar el punto de corte de la hemoglobina por la altura, y que al tener status de hierro similares a los de nivel del mar no se beneficiarían por el suplemento de hierro más aún cuando la gestante es no anémica (Gonzales y col, 2017).

Desde el 2017, la OMS se encuentra elaborando las directrices sobre el uso e interpretación de las concentraciones de hemoglobina para evaluar la anemia en individuos y poblaciones, así como evaluar la evidencia disponible y considerar ajustes de las concentraciones de

hemoglobina para definir anemia por elevación sobre el nivel del mar del lugar de residencia (OMS, 2021) Tienen programada una próxima asamblea cuyo acuerdo fue tomado en una última reunión realizada en abril del presente año 2021.

INVESTIGACIONES SOBRE ANEMIA EN LA REGIÓN

Previamente a la búsqueda de información, se establecieron los criterios de inclusión y se incorporaron el total de investigaciones sobre anemia en gestantes y su efecto en el perinato, realizados en la Región Ayacucho en los últimos siete años, incluyendo tesis de Posgrado y Pregrado, asimismo se diseñaron los instrumentos de evaluación que constaron de una Rúbrica para evaluar el informe de investigación que consideró 18 criterios, la matriz de marco lógico con 9 componentes y la correspondiente tabla de Indicadores que incluyó 9 parámetros. La indagación fue mediante el internet, repositorios y en forma manual para identificar los estudios.

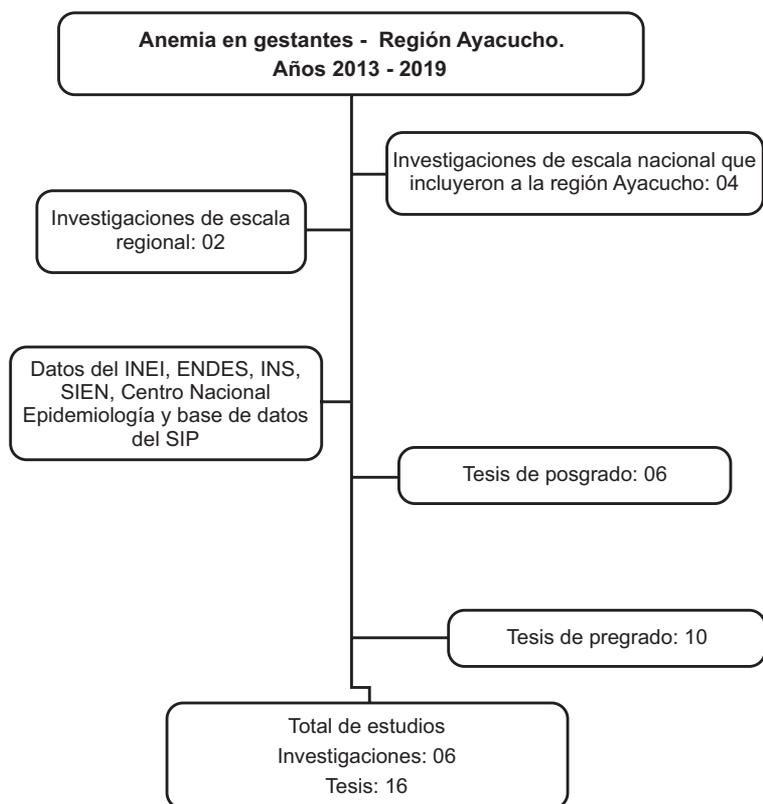


Figura 1. Diagrama de estudios sobre anemia en gestantes en la Región de Ayacucho

La información recolectada fue organizada y procesada identificando sus principales características acorde a los instrumentos diseñados para tal fin.

Tabla 1. Investigaciones y tesis de posgrado sobre anemia en la región de Ayacucho. 2015 – 2019.

INDICADORES	N°	%
LUGAR DE INVESTIGACIÓN		
Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena de Ayacucho" (Investigación)	2	25.0
Micro Red Chontaca de Huamanga (Tesis)	2	25.0
Puesto de Salud "Tambillo", Huamanga (Tesis)	1	12.5
Centro de Salud de San Juan Bautista (Tesis)	1	12.5
Centro de Salud de Vilcashuaman (Tesis)	1	12.5
Hospital de San Francisco- La Mar, Ayacucho (Tesis)	1	12.5
UNIVERSIDAD DE ORIGEN DE LA INVESTIGACIÓN		
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Investigación)	2	25.0
Universidad Nacional de Huancavelica (Tesis)	4	50.0
Universidad de San Martín de Porres (Tesis)	2	25.0
POBLACIÓN DE ESTUDIO		
Gestantes	6	75.0
Gestantes y neonatos	2	25.0
DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN		
No experimental-Descriptivo	7	87.5
No experimental- Analítico	1	12.5
TÉCNICAS E INSTRUMENTOS		
Técnica		
Encuesta	1	12.5
Análisis de documentos	7	87.5
Instrumento		
Cuestionario	1	12.5
Guía de análisis de documentos	6	75.0
Cuestionario y guía de análisis de documentos	1	12.5
ANÁLISIS DE DATOS		
Estadística descriptiva	4	50.0
Estadística descriptiva- Chi Cuadrado	4	50.0

Elaboración propia

Se identificaron cuatro investigaciones de escala nacional que incluyeron a la Región Ayacucho, dos a nivel regional e información procedentes del INEI, ENDES, INS, SIEN, Centro Nacional de Epidemiología y del Sistema Informático Perinatal SIP del Hospital Regional de Ayacucho (Figura 1).

Tabla 2. Tesis de pregrado sobre anemia en la Región de Ayacucho. 2013 – 2019.

INDICADORES	N°	%
LUGAR DE INVESTIGACIÓN		
Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena de Ayacucho"	5	50
Hospital de Apoyo "San Miguel"	1	10
Centro de Salud "San Juan Bautista"	1	10
Hospital de Apoyo "Jesús de Nazareno"	1	10
Centro de Salud Los Licenciados	1	10
Hospital de Apoyo de Huanta	1	10
UNIVERSIDAD DE ORIGEN DE LA INVESTIGACIÓN		
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga	7	70
Universidad del Altiplano	1	10
Universidad Ricardo Palma	2	20
POBLACIÓN		
Gestantes	6	60
Gestantes y neonatos	4	40
DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN		
No experimental Descriptivo	9	90
No experimental Analítico	1	10
TÉCNICAS E INSTRUMENTOS		
Técnicas		
Encuesta	1	10
Encuesta y test	1	10
Encuesta y análisis de documentos	1	10
Observación y entrevista	1	10
Entrevista y análisis de documentos	1	10
Análisis de documentos	5	50
Instrumentos		
Cuestionario	1	10
Cuestionario y prueba estandarizada	1	10
Cuestionario y guía de análisis documentario	1	10
Ficha de datos de Hemoglobina y guía de datos personales	1	10
Guía de entrevista y encuesta estructurada	1	10
Guía de entrevista	1	10
Guía de análisis de documentos	5	50
MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS		
Estadística descriptiva	5	50
Estadística descriptiva y Chi cuadrado	2	20
Chi cuadrado	3	30

Elaboración propia.

Asimismo, se hallaron seis tesis de postgrado realizadas entre los años 2015 y 2019 (Tabla 1) y diez de pregrado ejecutadas entre el 2013 y 2019 (Tabla 2).

Las tesis de posgrado en un 83.3% se realizaron en la zona rural de la sierra y selva de la Región, en tanto que las de pregrado en un 80% en la zona urbana. El 100% de las tesis optaron por estudiar la frecuencia de anemia y factores asociados.

Tabla 3. Grado de anemia en gestantes según valores de hemoglobina que no tuvieron el ajuste por altitud. Consultorio Externo del Hospital Regional de Ayacucho. 2001-2020

AÑO	ANEMIA SEGÚN VALORES DE HEMOGLOBINA SIN AJUSTE											
	SEVERA		MODERADA		LEVE		SUBTOTAL		SIN ANEMIA		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2001	2	3.0	24	35.8	41	61.2	67	8.2	750	91.8	817	100
2002	1	1.7	11	18.3	48	80.0	60	9.4	576	90.6	636	100
2003	0	0.0	12	37.5	20	62.5	32	5.8	524	94.2	556	100
2004	1	6.3	8	50.0	7	43.8	16	6.1	247	93.9	263	100
2005	1	4.3	5	21.7	17	73.9	23	6.5	329	93.5	352	100
2006	1	2.8	12	33.3	23	63.9	36	10.7	301	89.3	337	100
2007	0	0.0	10	58.8	7	41.2	17	5.6	289	94.4	306	100
2008	0	0.0	11	42.3	15	57.7	26	7.7	312	92.3	338	100
2009	1	3.0	10	30.3	22	66.7	33	7.0	438	93.0	471	100
2010	0	0.0	14	38.9	22	61.1	36	8.6	383	91.4	419	100
2011	0	0.0	2	10.0	18	90.0	20	6.3	300	93.8	320	100
2012	1	4.5	9	40.9	12	54.5	22	5.3	391	94.7	413	100
2013	1	4.8	6	28.6	14	66.7	21	6.9	285	93.1	306	100
2014	0	0.0	5	22.7	17	17.0	22	6.3	328	93.7	350	100
2015	0	0.0	4	19.0	17	81.0	21	7.0	279	93.0	300	100
2016	1	4.5	8	36.4	13	59.1	22	6.7	305	93.3	327	100
2017	2	3.9	14	27.5	35	68.6	51	10.3	444	89.7	495	100
2018	0	0.0	6	33.3	12	66.7	18	6.8	247	93.2	265	100
2019	2	5.1	15	38.5	22	56.4	39	9.1	389	90.9	428	100
2020	0	0.0	8	29.6	19	70.4	27	9.5	258	90.5	285	100
TOTAL	14	2.3	194	31.9	401	65.8	609	7.6	7375	92.4	7984	100

Fuente: Sistema Informático Perinatal – SIP

Un análisis espacial de la anemia gestacional en el Perú, identificó 202 distritos con altas prevalencias. El 52.5% de 99 distritos de Ayacucho mostró un problema Moderado de salud pública y un 32.3% problema grave y según el índice local de Moran, se identificó un 12.33% de distritos de alta prioridad (“alto o hot spots”) situados entre otros departamentos, en Ayacucho, que muestran alta prevalencia rodeado de distritos con prevalencias sobre el promedio (Hernández y col, 2017).

La [Tabla 3](#) refleja los valores de la primera hemoglobina sin ajuste, en que el 7.6% presentó anemia, predominando el grado leve con el 65.8%, anemia moderada con 31.9% y un 2.3% cursó con anemia severa. Y en los dos últimos años, el 9.1% en el 2019 y 9.5% en el 2020, revela un ascenso de los casos de anemia ([Gráfico 1](#)) (SIP, 2021).

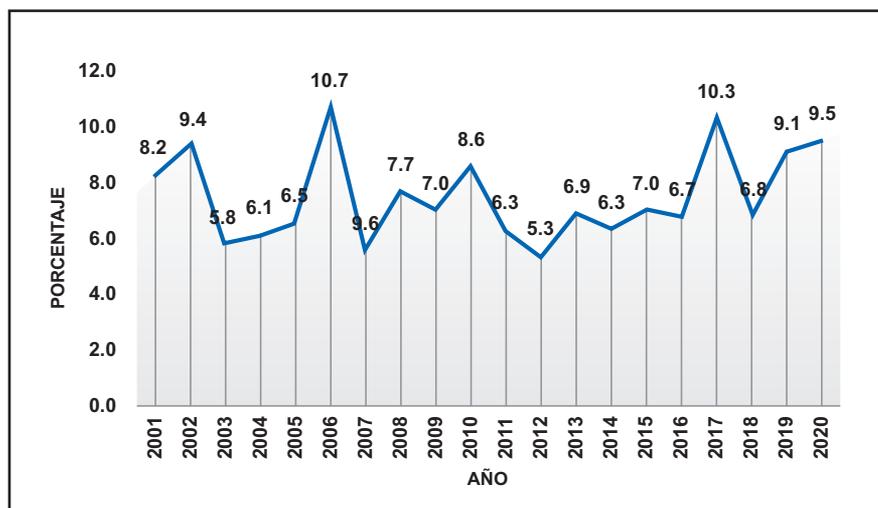


Gráfico 1. Porcentaje de gestantes con anemia según valores de hemoglobina sin ajuste por altitud. Consultorio Externo del Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena de Ayacucho”. 2001-2020. Fuente: Sistema Informático Perinatal

En el [gráfico 1](#), los porcentajes más altos de anemia se presentaron en los años 2006 y 2017 con valores de 10.7 y 10.3 respectivamente,

mientras que los valores más bajos en los años 2003, 2007 y 2012 con el 5.8, 5.6 y 5.3 respectivamente; en tanto que en los otros años variaron desde 6.1 a 9.5% (SIP, 2021).

Tabla 4. Grados de anemia en gestantes según valores de hemoglobina sometidos al ajuste por altitud en sus Establecimientos de origen. 2001-2020.

AÑO	SEVERA		MODERADA		LEVE		SUBTOTAL		SIN ANEMIA		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2001	4	3.4	37	31.4	77	65.3	118	9.7	1101	90.3	1219	100
2002	2	1.7	29	24.2	89	74.2	120	7.8	1427	92.2	1547	100
2003	4	2.7	47	31.8	97	65.5	148	7.4	1849	92.6	1997	100
2004	4	2.8	44	31.2	93	66.0	141	7.2	1805	92.8	1946	100
2005	13	7.6	51	29.8	107	62.6	171	6.8	2338	93.2	2509	100
2006	7	2.7	78	30.0	175	67.3	260	9.5	2475	90.5	2735	100
2007	3	1.8	53	31.2	114	67.1	170	6.6	2400	93.4	2570	100
2008	3	2.0	44	28.9	105	69.1	152	6.1	2341	93.9	2493	100
2009	3	2.0	48	32.7	96	65.3	147	5.7	2418	94.3	2565	100
2010	2	1.1	48	4.0	124	71.3	174	6.6	2449	93.4	2623	100
2011	3	1.7	50	27.6	128	70.7	181	6.6	2571	93.4	2752	100
2012	1	0.5	49	26.6	134	72.8	184	8.1	2080	91.9	2264	100
2013	1	0.5	50	25.9	142	73.6	193	7.6	2344	92.4	2537	100
2014	2	1.0	53	25.6	152	73.4	207	8.9	2117	91.1	2324	100
2015	3	1.4	71	32.7	143	65.9	217	8.9	2208	91.1	2425	100
2016	2	0.9	55	23.8	174	75.3	231	8.9	2366	91.1	2597	100
2017	2	0.9	59	25.3	172	73.8	233	9.6	2185	90.4	2418	100
2018	4	1.3	94	29.6	220	69.2	318	12.6	2202	87.4	2520	100
2019	3	1.0	78	25.2	228	73.8	309	13.0	2063	87.0	2372	100
2020	5	2.1	63	26.7	168	71.2	236	12.3	1678	87.7	1914	100
TOTAL	71	1.8	1101	28.2	2738	70.0	3910	8.4	42417	91.6	46327	100

Fuente: Sistema Informático Perinatal – SIP

La Tabla 4 revela que el 91.0% de gestantes cuyo valor de la primera hemoglobina fue sometida al factor de corrección por altitud, no tuvo anemia y un 8.4% sí presentó, del cual el 70% cursó con anemia leve, seguido de anemia moderada con el 28.2% y un 1.8% con anemia severa (SIP, 2021).

En relación a la evolución por años, desde el 2001 al 2009, los casos de anemia fueron disminuyendo a excepción del 2006 y desde el 2017 el porcentaje de gestantes con anemia se ha incrementado hasta el 2020 (13%) (Gráfico 2) (SIP, 2021).

Los porcentajes más altos de anemia se presentaron en los años 2018, 2019 y 2020 con valores de 12.6, 13.0 y 12.3 respectivamente y el porcentaje más bajo se presentó en el año 2009 con 5.7% (Gráfico 2) (SIP, 2021).

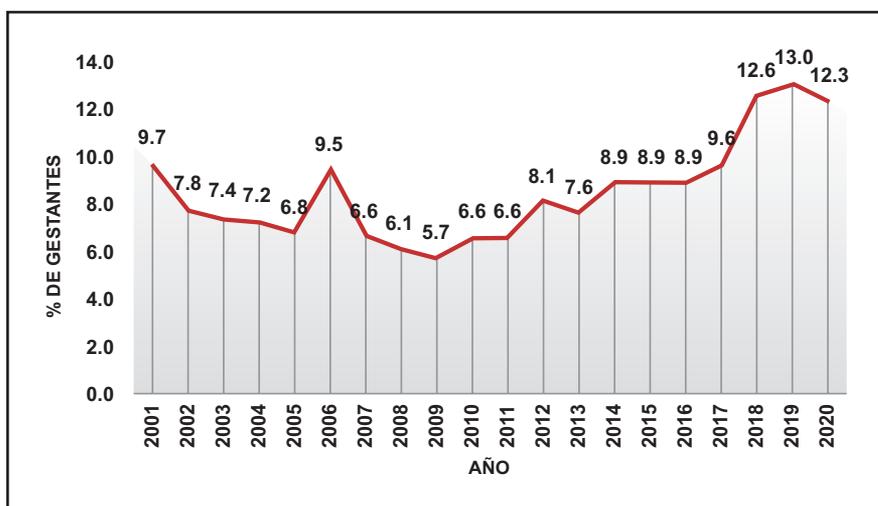


Gráfico 2. Porcentaje de gestantes en la ciudad de Ayacucho, con anemia según valores de hemoglobina sometidos al ajuste por altitud en sus Establecimientos de origen (Hospitales, Centros de Salud y Puestos de Salud) y que accedieron al Hospital Regional para su atención de parto 2001-2020. Fuente: Sistema Informático Perinatal SIP

Un estudio estableció la frecuencia de anemia y eritrocitosis en gestantes de diferentes regiones del Perú y la asociación con los resultados adversos perinatales, correspondiendo 21,765 gestantes para la Región Ayacucho y cuyos resultados fueron de 0.1% con anemia severa, 0.6% anemia moderada, 6.5% con anemia leve y un 7.6% con hemoglobina alta. Respecto a la técnica de medición de hemoglobina utilizada, se

tiene que con el equipo automatizado obtuvieron un promedio de hemoglobina de 12.7 g/dl y una desviación estándar g/dl de 1.3, en tanto con la ciano-metahemoglobina fue de 12.7 y una desviación estándar de 1.4, ($p > 0.05$) demostrando que los niveles de hemoglobina medidos por ambas técnicas fueron similares (Gonzales y col, 2011).

Una investigación a través del método descriptivo, transversal y retrospectivo, con datos del Sistema de Información del Estado Nutricional del niño menor de 5 años y de la gestante (SIEN) del año 2011, hallaron en Ayacucho un 46.2% de gestantes con anemia, 35.3% en San Francisco y 74% en San Miguel, predominando en los tres lugares la anemia leve (Tabla 5). Y en relación a la edad gestacional los porcentajes se elevan a medida que el embarazo avanza (Gráfico 3) (Munares, 2012).

Tabla 5. Anemia en gestantes según Dirección de salud DISA del MINSA del Perú – 2011

REGIÓN AYACUCHO	ANEMIA											
	Severa		Moderada		Leve		Sub Total		Sin Anemia		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Ayacucho	58	0.5	844	6.9	4724	38.8	5626	46.2	6551	53.8	12177	100
San Francisco	33	2.0	77	4.7	474	28.7	584	35.3	1069	64.7	1653	100
San Miguel	3	0.4	133	19.0	381	54.5	517	74.0	182	26.0	699	100

Fuente: Extraído de Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria Nutricional. Informe Anemia en Gestantes del Perú y provincias con comunidades nativas. 2011 junio 2012

Las investigaciones que evaluaron datos de gestantes durante 10 y 11 años en diferentes fechas, hallaron un 7.25% (Gonzales y col, 2011) y 8% (Ramírez, 2019) de anemia y con datos del Sistema informático perinatal de 20 años en la población que no tuvo el ajuste de la hemoglobina por altitud, el 7.6% presentó anemia, mientras que la población que tuvo el ajuste, el 8.4% presentaron anemia (SIP, 2021).

Por otro lado, estudios con datos de un año, hallaron el 46.2% (Munares, 2012) y 32% de anemia en gestantes (Hernández y col, 2017).

Solamente dos investigaciones incluyeron valores de hemoglobina alta, hallando un 7.6% (Gonzales y col, 2011) y 9.4% (Ramírez, 2019).

Respecto a los factores asociados a la anemia, se tiene a la preeclampsia severa, placenta previa y desgarros posparto (Ramírez, 2019), a menor edad gestacional, mayor número de casos de anemia macrocítica (Sánchez y col, 2015). Asimismo, la anemia se asoció a variables intervinientes como el grado de instrucción, atención prenatal, antecedentes de aborto y peso del recién nacido (Ramírez, 2019).

Los factores no asociados fueron atención prenatal, estado nutricional, grado de instrucción (Sánchez y col, 2015) y muerte intrauterina (Ramírez, 2019).

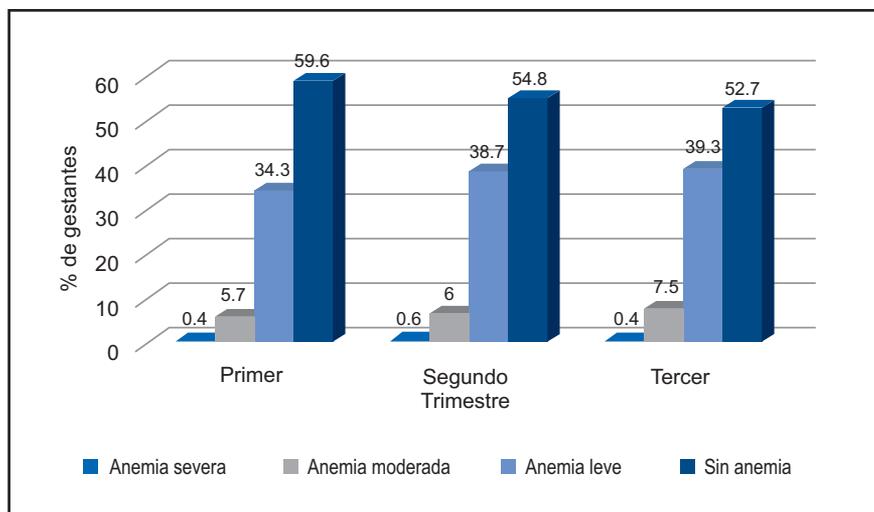


Gráfico 3. Anemia según trimestre de gestación - Ayacucho 2011. La concentración de hemoglobina fue ajustado por altitud. Fuente: Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. Informe Anemia en gestantes del Perú y provincias con comunidades nativas, 2011 junio 2012 (32). Elaboración propia

La evolución de la anemia en gestantes de la Región, en los últimos 9 años fue de sostenido descenso, siendo más pronunciado del 2014 al 2015, al disminuir 7.9 puntos porcentuales. Y de un problema de salud pública grave, pasó a un problema de salud pública moderado el año 2014 hasta que el año 2020 se tornó en un problema de salud pública leve.

La OMS clasifica la anemia como un problema de salud pública en función de la prevalencia, estableciendo 4 Grados: Grave (40% o más), Moderada (20 a 39.9%), Leve (5 a 19.9%) y Normal (4.9% o inferior) (OMS, 2011).

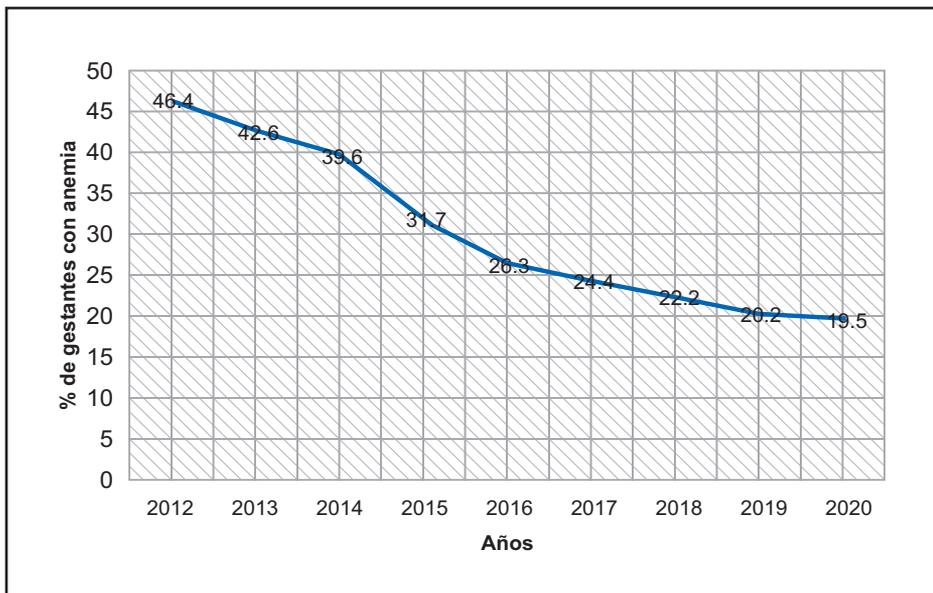


Gráfico 4. Porcentaje de gestantes con anemia. La concentración de hemoglobina fue ajustada por altitud. Región Ayacucho 2012 – 2020. Fuente: Sistema de Información del Estado Nutricional en gestantes (INS, 2012). Elaboración propia

Sin embargo, debemos señalar que del 2019 al 2020 sólo se redujo en 0.7 puntos porcentuales y actualmente por la pandemia ocasionada por la COVID-19 en el que además se dio el cierre temporal de la consulta prenatal en establecimientos del MINSA, estos porcentajes posiblemente se mantengan o asciendan ([Gráfico 4](#)).

SÍNTESIS DE RESULTADOS SOBRE ANEMIA EN LA REGIÓN

La prevalencia de la anemia en el embarazo está en sostenido descenso, pasando de un problema de salud Grave el año 2012 a un problema de salud Leve el año 2020 ([INS, 2012](#)). Sin embargo, el ritmo sostenido de descenso de la anemia de los últimos 8 años disminuyó notoriamente el año 2020 (diferencia de 0.7% con el año anterior) ([INS, 2012](#)).

La anemia en la zona rural de sierra y selva continúa siendo mayor que en la zona urbana ([Munares, 2012](#)).

La anemia gestacional se eleva a medida que avanza el embarazo ([Munares, 2012](#)). La frecuencia de anemia sin ajuste de la hemoglobina por altitud, fue de 7.62%, en tanto que en la población que tuvo el ajuste fue de 8.44% ([SIP, 2021](#)).

La anemia se ha ido incrementando desde el 2017 en las gestantes cuyos valores de hemoglobina se corrigieron y en las gestantes con valores de hemoglobina sin ajuste, el incremento se viene dando desde el 2019 ([SIP, 2021](#)).

La determinación de la eritrocitosis se halló solamente en dos estudios con valores de 7.6% ([Gonzales y col, 2011](#)) y 9.4% ([Ramírez, 2019](#)).

La anemia se asoció a preeclampsia severa, placenta previa, desgarros postparto, atención prenatal, grado de instrucción, antecedentes de aborto

y peso del recién nacido (Ramírez, 2019). A menor edad gestacional, mayor frecuencia de anemia macrocítica (Sánchez y col, 2015).

La anemia en gestantes mayores de 35 años fue mayor en Ayacucho, llegando al 42.05% en relación a los otros departamentos del Perú (Munares y col, 2014). La determinación de la anemia se basó en los valores de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos rojos.

Las tesis de posgrado en un 83.3% se realizaron en la zona rural de la sierra y selva de la Región, en tanto que las de pregrado en un 80% en la zona urbana. Y el 100% de las tesis optaron por estudiar la frecuencia de anemia y factores asociados.

ACCIONES E INTERVENCIÓN CONTRA LA ANEMIA MATERNA EN LA REGIÓN.

En principio se cuenta con el Plan de Desarrollo Regional Concertado-Ayacucho, 2007 a 2024-Plan Wari, que dentro de sus Objetivos Estratégicos está la alta calidad de los servicios de salud y la baja incidencia de la mortalidad materna con sus políticas sociales regionales de asegurar la mejora continua de los servicios de salud pública, con un enfoque de prevención y promoción de la salud y de asegurar una maternidad segura y saludable (Plan Wari, 2007).

El Instituto Nacional de Salud durante el 2018, estableció las prioridades nacionales de investigación para el periodo 2018 – 2021, enmarcadas en seis problemas sanitarios, entre ellos, la malnutrición, anemia y enfermedades no transmisibles asociadas a la nutrición (INS, 2021).

El Plan Bicentenario-Perú hacia el 2021, estableció un conjunto de acciones estratégicas dirigidas a mejorar el estado de la salud de la población materna e infantil, y enfatizó el combate contra la anemia en niños menores de 3 años y gestantes (Plan de Desarrollo Regional, 2016).

Igualmente tenemos el Plan Nacional para la Reducción y Control de la Anemia Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú: 2017-2021 (MINSa, 2017). Las guías para Prevención y Control de la anemia en el contexto del COVID-19. 2020 (MINSa, 2020).

Es importante señalar que hay aspectos pendientes o en proceso como son las evaluaciones periódicas y sistemáticas que permiten a partir de las evidencias medir el impacto de las diferentes intervenciones y con ello reencauzar acciones, sea fortaleciéndolas y dándoles sostenibilidad o aplicando cambios sustanciales.

COMENTARIOS FINALES

La anemia en el embarazo está descendiendo en la región Ayacucho, sin embargo, la disminución en el 2020 fue mínima y se prevé que en el presente año se mantenga o se eleve, dada la pandemia ocasionada por la COVID-19 y las restricciones en la atención prenatal. A pesar de ser la anemia una línea de investigación prioritaria, se evidencia la escasez de estudios multidisciplinarios y operativos que evalúen los efectos adversos materno perinatales y neonatales producto de la anemia materna y eritrocitosis, así como los estudios comparativos de ajuste y no ajuste de la hemoglobina por altitud.

Es urgente y necesario el uso del hemograma computarizado por su bajo costo y su importancia en el diagnóstico del tipo de anemia.

Al ser la anemia un problema de salud pública y ante la complejidad de la misma, se exige una intervención multisectorial de amplio accionar para afrontar con medios y recursos que permitan resolver y disminuir la morbilidad materno perinatal y paralelamente a ello estar en camino de lograr los desafíos que demandan los Objetivos de Desarrollo Sostenible – ODS, relacionados a la salud materna.

REFERENCIAS

1. Boletín Epidemiológico. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental- Hasta la SE 03. 2000 2021
2. Boletín Epidemiológico N°2. Oficina de Epidemiología. Semana Epidemiológica N° 27 al 39. 2020
3. Borrell C, Malmusi D. La Investigación sobre los determinantes sociales y las desigualdades en salud: Evidencias para la salud en todas las políticas. Informe SESPAS 2010. Gaceta Sanitaria 2010;24(1):10-6.
4. Canaval Erazo, H. Anemia en el embarazo. En: *Ginecología y Obstetricia*. (pp.171-180) 2ª Edic. Colombia: Distribuna; 2009.
5. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de enfermedades Situación epidemiológica de la mortalidad materna en el Perú. 2021.
<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE162021/03.pdf>
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. volumen 28 - SE 39-2019; 2019.
7. Cuadros Orosco H. Concentración de hemoglobina en el primer y tercer trimestre del embarazo en gestantes del Puesto de Salud de Tambillo. Huamanga-Ayacucho 2016 [Internet]. Disponible en: <http://172.16.0.151/bitstream/UNH/2058/4/tesis-seg-esp-obst-2018-cuadros%20orosco.pdf.txt>
8. DIRESA Ayacucho. Número de muertes maternas anual y hasta la SE 27, 2000 - 2021* JULIO 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2021/SE27/mmaterna.pdf>
9. ENAHO. Encuesta Nacional de Hogares (ENAHO). 2019. <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/encuesta-nacional-de-hogares-enaho-2019-instituto-nacional-de-estad%C3%ADstica-e-inform%C3%A1tica-inei>
10. ENAHO 2020. 2020. <https://www.ipe.org.pe/portal/pobreza-2020-el-peru-retrocede-10-anos/>
11. ENDES. INEI [Internet]. 2017, 251. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/media/>
12. ENDES 2011-2020 Reporte regional de indicadores sociales del departamento de Ayacucho. <http://sdv.midis.gob.pe/redinforma/Upload/regional/AYACUCHO.pdf>
13. Gianella C, Ruiz-Cabrejos J, Villacorta P, Castro A, Carrasco-Escobar G. (2021) Revertir cinco años de progreso: El impacto de la covid-19 en la mortalidad materna en Perú. Bergen: Chr. Michelsen Institute (CMI Brief no. 2021:2) 4 p.
14. Gil CF. Situación epidemiológica de la mortalidad materna en el Perú, SE 52. Lima; 2019. Report No.: 28 (52): 1334 – 1340.
15. Gonzales GF, Tapia V, Carrillo CE. Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):221-7.

16. 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). 699-708.
17. Gonzales, G.F. et al. Hemoglobina materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados adversos perinatales. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(3):484-491.
18. Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Antiporta DA, Cortés S. Análisis espacial de la anemia gestacional en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):43-51.
19. INEI. Resultados Definitivos. Censos económicos. 2018;1-773. https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1568/05TOMO_01.pdf
20. Instituto Nacional de Estadística e informática (INEI). Características de las viviendas particulares y los hogares. Censos Nacionales 2017: XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas. 2018;602. <http://censo2017.inei.gov.pe/>
21. Instituto Nacional de Estadística. ENDES. PERÚ; 2014.
22. INS. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición/Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional/ Sistema de Información del Estado Nutricional *Información al mes de abril 2014. 2014
23. Instituto Nacional de Salud / Centro Nacional de Alimentación y Nutrición / Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. Sistema de Información del Estado Nutricional en gestantes. 2012 al 2020.
24. Instituto Nacional de Salud. Prioridades de investigación en salud. 2015-2021 [Internet]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/index.php/es/investigacion-en-salud/prioridades-de-investigacion>
25. Instituto Peruano de Economía- IPE. 2019. <https://www.ipe.org.pe/portal/indice-de-desarrollo-humano-idh/>
26. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center 2020, The Economist 2020.
27. Milman N. Anemia still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*. 2011; 90:369-77.
28. Milman N. Fisiopatología e impacto de la deficiencia de hierro y la anemia en las mujeres gestantes y en los recién nacidos/infantes. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2012; 58(4): 293-312. Recuperado en 11 de septiembre de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000400009&lng=es&tlng=es
29. Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud. Dirección de Promoción de la Salud. Perú: Género, salud y desarrollo. Indicadores Básicos 2018 / Ministerio de Salud. Dirección General de

- Intervenciones Estratégicas en Salud. Dirección de Promoción de la Salud -- Lima: Ministerio de Salud; 2019; <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4656.pdf>
30. MINSA. Plan Nacional para la reducción y control de la anemia materno infantil y la desnutrición crónica infantil en el Perú. 2017.
 31. Munares García O. Anemia en gestantes del Perú y provincias con comunidades nativas 2011. PERÚ: Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional Instituto Nacional de Salud; 2012. 15-21
 32. Munares-García O, Gómez-Guizado G. Anemia en gestantes añosas atendidas en los establecimientos del Ministerio de Salud del Perú, 2009-2012. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2014;18(2):2-5.
 33. Organización Mundial de la Salud. Subsanan las desigualdades en una generación: alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud: Informe final de la Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789243563701_spa.pdf?ua=1
 34. Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo [Internet]. Washington. 2016; Disponible en: <http://www.clap.ops-oms.org/publicaciones/9789275320334esp.pdf>
 35. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra. OMS. 2011;
 36. OMS -2021. Reunión técnica de la OMS sobre consideraciones para determinar las concentraciones de hemoglobina para definir la anemia en el ciclo de vida. Encuentro virtual. 2021
 37. Pillaca-Medina M.L, Carrión-Domínguez K. Automedicación en personas adultas que acuden a boticas del distrito Jesús Nazareno, Ayacucho 2015. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2016;77(4): 387-392. Recuperado en 08 de septiembre de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400011&lng=es&tlng=es
 38. Plan de Desarrollo Regional Concertado 2016-2021. Ayacucho 2016.
 39. Plan Wari. Plan de Desarrollo Regional Concertado 2007-2024. Ayacucho 2007.
 40. Ramírez Quijada B, Carhuayo Luján S, Castro Paniagua K. Nutrición materna y peso del recién nacido. Hospital Regional de Ayacucho. 2000-2017. *Investigación*. 2019;27(2). 193-201.
 41. Ramírez B. Prevalencia y complicaciones materno perinatales de la anemia. Hospital Regional de Ayacucho. 2008-2018. Ayacucho; 2019
 42. Sánchez E, Fuentes E. Tipos morfológicos, identificación mediante índices hemáticos en gestantes adolescentes, Hospital Regional de Ayacucho. 2015. Ayacucho; 2015. 1-5.
 43. Sistema Informático Perinatal. SIP Hospital Regional de Ayacucho. 2021.

CAPÍTULO 6

ANEMIA Y HEMODILUCIÓN EN EL EMBARAZO

AN Dr. Gustavo F. Gonzales^{*,1,2} y

Mag (c) Cinthya Vásquez-Velásquez^{1,2}

*Academia Nacional de Medicina, Lima-Perú.

¹Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas,
Facultad de Ciencias y Filosofía e ²Instituto de
Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana
Cayetano Heredia.

RESUMEN

Durante la gestación se requiere incrementar aproximadamente un gramo de hierro adicional para la placenta, el feto y el parto. Por ello en el segundo trimestre aumenta la eritropoyesis y la masa globular roja asociado a un aumento en la cantidad de hemoglobina; simultáneamente hay un aumento del volumen plasmático que es mayor que el aumento de la masa eritrocitaria. Así, la concentración de hemoglobina en la gestación disminuye y se mantiene en valores bajos en el tercer trimestre recuperándose los valores de Hb al final del embarazo. Esta disminución de la concentración de Hb se debe a un fenómeno de hemodilución o anemia fisiológica. En esta situación es necesario discriminar la anemia fisiológica de una anemia verdadera. La anemia se produce por diversas causas y una de las más importantes es la deficiencia de hierro. Se considera de importancia de salud pública la anemia materna moderada ($7 < \text{Hb} < 9$ g/dl) y severa ($\text{Hb} < 7$ g/dl) debido a que en estas situaciones aumenta el riesgo de morbi-mortalidad materna y neonatal. Por otro lado, los niveles altos de hemoglobina materna conocida como eritrocitosis por mayor producción de eritrocitos o hemoconcentración por disminución del volumen plasmático afectan tanto a la madre como al neonato. En esta revisión se estudiarán los cambios hematológicos durante el embarazo y el rol del hierro tanto la deficiencia como la sobrecarga sobre la salud materna y neonatal.

Palabras claves: anemia, hemoconcentración, deficiencia de hierro, sobrecarga de hierro, hemodilución.

ABSTRACT

During gestation it is required to increase approximately one gram of additional iron for the placenta, fetus and childbirth. Therefore, in the second trimester, erythropoiesis and red globular mass increase associated with an increase in the amount of hemoglobin mass; simultaneously there is an increase in plasma volume that is greater than the increase in erythrocyte mass. Thus, the concentration of hemoglobin in pregnancy decreases and remains at low values in the third trimester recovering Hb values at the end of pregnancy. This decrease in the concentration of Hb is due to a phenomenon of hemodilution or physiological anemia. In this situation, it is necessary to discriminate physiological anemia from true anemia. Anemia occurs from various causes and one of the most important is iron deficiency. Moderate ($7 < \text{Hb} < 9$ g/dl) and severe ($\text{Hb} < 7$ g/dl) maternal anemia is considered of public health importance because in these situations the risk of maternal and neonatal morbidity and mortality increases. On the other hand, high levels of maternal hemoglobin known as erythrocytosis due to increased erythrocyte production or hemoconcentration due to decreased plasma volume affect both the mother and the newborn. This review will study hematological changes during pregnancy and the role of iron in both deficiency and overload on maternal and neonatal health.

Key words: Anemia, hemoconcentration, Iron deficiency, Iron overload, hemodilution.

INTRODUCCION

La anemia continúa siendo en la actualidad uno de los problemas de mayor prevalencia en el mundo y que aún no se logra resolverlo completamente a pesar de innumerables esfuerzos de los diferentes gobiernos del planeta. Más de 1,620 millones de habitantes en el mundo son diagnosticados de anemia siendo las poblaciones más vulnerables las de gestantes y las de infantes menores de cinco años de edad. En términos porcentuales se estima que para 2010 la prevalencia global de anemia fue de 32.9% de la población mundial ([Kassebaum y col, 2014](#)).

De acuerdo con OMS, la deficiencia de hierro sería la causa del 50% de los casos de anemia particularmente en países de mediano y bajo desarrollo económico, en un 42% la causa es una inflamación y en 8% se debería a deficiencia de otros micronutrientes, hemoglobinopatías hereditarias, entre otros.

Las dos causas más comunes de anemia en el embarazo y el puerperio son la deficiencia de hierro y la pérdida aguda de sangre ([ACOG, 2021](#)).

En la gestación hay mayor requerimiento de hierro, particularmente en el segundo y tercer trimestre. Se calcula que esta mayor necesidad alcanza a un gramo adicional de hierro, que principalmente proviene de la dieta. Se estima que la necesidad de hierro en la gestación es de 300 mg para el feto, 500 mg para aumentar la hemoglobina, y 200 mg para restaurar la pérdida sanguínea en el parto ([Fisher y Nemeth, 2017](#)).

Paradójicamente a esta mayor necesidad, se observa durante el embarazo menores niveles de hemoglobina (Hb) a partir del segundo trimestre de gestación y que continúa disminuyendo en el tercer trimestre. Esta disminución de la concentración de la Hb en el segundo y tercer trimestre se debe a la mayor expansión vascular; esto favorece un mayor flujo útero-placentario ([Picciano, 2003](#); [Osol y col, 2019](#)).

Esto quiere decir que hay un aumento de la eritropoyesis principalmente en el segundo y tercer trimestre que aumenta la masa de glóbulos rojos, sin embargo, para evitar una hemoconcentración que aumentaría la viscosidad sanguínea ocurre un fenómeno de expansión vascular aumentando el volumen plasmático y con ello se observa una hemodilución que reduce la concentración de hemoglobina.

Asociado a todo esto se observa aumento del gasto cardíaco, disminución de la resistencia periférica y aumento del flujo sanguíneo útero-placentario.

Estas adaptaciones facilitan el aumento progresivo de la perfusión útero-placentaria que se requiere para el crecimiento y desarrollo normal del feto, previenen el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo y proporcionan una reserva de sangre en previsión de la pérdida significativa de sangre asociada con el parto (Osol y col, 2019).

Si esta expansión del volumen plasmático es baja o es más bien alta se observan resultados adversos del embarazo, por lo que una adecuada expansión del volumen plasmático es fundamental para la normal progresión del embarazo.

En diez estudios observacionales que incluyen a un total de 347 embarazos elegibles se describe que el volumen plasmático aumenta en un 6% (IC95%: 3-9%) en el primer trimestre en comparación al observado en las no gestantes.

En el segundo trimestre, el aumento del volumen plasmático es del 18% (IC95%: 12-24%) en las semanas gestacionales 14-20 y en 29% (IC95%: 21-36%) en las semanas 21-27 respecto al valor base de una mujer no embarazada. En el tercer trimestre, el volumen plasmático aumentó en un 42% (IC95%: 38-46%) en las semanas 28-34 y en un 48% (IC95%: 44-51%) a las 35-38 semanas de gestación.

En resumen, la tasa más alta de aumento del volumen plasmático ocurre en la primera mitad del segundo trimestre. En los embarazos sanos, el volumen plasmático comienza a expandirse en el primer trimestre, tiene la tasa más pronunciada de aumento en el segundo trimestre y alcanza su punto máximo al final del tercer trimestre ([Aguree y Gernand, 2019](#)).

En general, durante el embarazo fisiológico, el volumen plasmático aumenta, en promedio, más de 1 litro en comparación con la no embarazada. En los embarazos complicados por hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, el aumento del volumen plasmático en el tercer trimestre es un 13.3% menor que en el embarazo normal ([de Haas y col, 2017](#)).

El aumento normal del volumen plasmático que tiene lugar durante el embarazo es menor en situaciones de preeclampsia y de restricción del crecimiento fetal y, por lo tanto, tiene un impacto diferente en, por ejemplo, la concentración de hierro, en comparación con el embarazo normal.

En la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal, la homeostasis del hierro cambia, y los niveles de hierro se correlacionan significativamente con la gravedad de la enfermedad ([Erlandsson y col, 2021](#)).

ANEMIA FISIOLÓGICA

Sobre la base de la mayor producción de masa roja y del mayor incremento del volumen plasmático se observa una disminución de la concentración de la hemoglobina (g/dl) a medida que progresa el embarazo, por lo que la OMS reduce el punto de corte de corte de la hemoglobina para definir anemia en la gestación de 12 g/dl a 11 g/dl ([Tunkyi y Moodley, 2018](#)).

A pesar de esta reducción de un gramo de Hb/dl en el punto de corte para definir anemia, la prevalencia de anemia se incrementa conforme progresa el embarazo.

En una investigación de tipo prospectivo donde la población de estudio tenía los criterios de Hb normal y ferritina normal en el primer trimestre y que no consumían suplemento de hierro fueron seguidas en el segundo y tercer trimestre para evaluar los valores medios e inferiores de hemoglobina.

De acuerdo a los resultados, el valor del punto de referencia de Hb para anemia fue 10.67, 10.08 y 9.18 g/dl para 10-14, 20-24 y 30-34 semanas gestacionales respectivamente (Calis y col, 2020). Todos estos valores están por debajo al punto de corte de 11 g/dl recomendado por la OMS.

La pregunta que hacemos es la siguiente: ¿Cuántos son realmente anémicos y cuantos tienen hemodilución (anemia fisiológica)? ¿Será posible distinguir un valor que discrimine anemia fisiológica de anemia verdadera? El responder estas preguntas es de suma importancia para la salud pública pues de ella dependerá determinar quienes realmente deben ser tratadas.

Actualmente la OMS recomienda puntos de corte de Hb para anemia de 11 g/dl en primer y tercer trimestre de gestación y 10.5 g/dl para segundo trimestre.

Se sabe que, la concentración de Hb es normal aun cuando la ingesta de hierro sea el 80% de la dosis recomendada en la primera mitad de la gestación y del 41% en la segunda mitad de la gestación (Kubik y col, 2010). Estos resultados concuerdan con el planteamiento que la disponibilidad de hierro no es mayor si aumentamos la cantidad de hierro ingerida a través de la dieta.

En efecto, la mayor absorción de hierro a partir del segundo trimestre,

se debe a una reducción en los niveles de hepcidina sérica. En resumen, la mayor necesidad de hierro absorbido no se va a cubrir aumentando la cantidad de hierro en la dieta, sino que aumenta el porcentaje de hierro absorbido gracias a la acción de la disminución de la hepcidina sérica.

Por ello debe quedar plenamente establecido que la menor concentración de hemoglobina observado durante el embarazo normal no significa necesariamente que hay una deficiente ingesta de hierro, sino que es debido a un proceso fisiológico de hemodilución sanguínea debido a una mayor expansión vascular, con lo cual mejora la circulación arterial útero-placentario.

Lo que se necesita saber es cómo podemos diferenciar un caso de hemodilución de un caso de anemia verdadera.

Antes del año 2000, se sabía que una gestante normal requería aumentar tres veces su absorción de hierro que una no gestante; por ello, se consideraba que la ingesta de hierro en la dieta debería triplicarse.

A partir del 2000, año en que [Krause y col \(2000\)](#) descubren la hepcidina, una hormona que se produce en el hígado y que regula la disponibilidad de hierro en el organismo, se cambia el concepto clásico de triplicar la ingesta de hierro por la mayor necesidad en la gestación a uno donde la gestante suficiente en hierro antes del embarazo no va a requerir aumentar su ingesta de hierro en la dieta, ya que al disminuir de manera fisiológica los niveles de hepcidina con el avance del embarazo se incrementa la absorción de hierro.

EL HIERRO: NI MUCHO NI POCO PARA UNA BUENA SALUD

El hierro (Fe) es el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre donde se encuentran en forma de ion ferroso [Fe(II)] o de ion férrico [Fe(III)] ([Huang y col, 2021](#)).

El hierro sigue en abundancia al oxígeno, silicio y aluminio. Se encuentra igualmente en muchos alimentos en forma de hierro heme y hierro no heme. Se sabe que el hierro heme ingresa más fácilmente al enterocito duodenal en tanto que el hierro no heme (férrico) debe primero ser transformado a hierro ferroso y ser transportado al interior del enterocito por un transportador de metales divalentes que se ubica en la cara luminal del enterocito.

El hierro debido a su gran capacidad para oxidarse al encontrarse en estado libre con lo cual puede generar stress oxidativo y daño celular debe ser regulado de manera muy fina. Uno de los mecanismos que utiliza el organismo para mantener el hierro en el organismo es que el hierro no se excrete.

En condiciones fisiológicas, el hierro circulante se une a la transferrina (hierro unido a la transferrina), que puede ser filtrada por el glomérulo del riñón en la luz tubular renal. Posteriormente, se cree el hierro filtrado es casi completamente reabsorbida por las células epiteliales tubulares renales porque apenas se encuentra transferrina o hierro en la orina de voluntarios sanos (Vab Raaij y col, 2019).

Un varón adulto tiene 4 gramos de hierro en su organismo, de los cuales 2.5 gramos se hallan en la hemoglobina, 1 gramo en los hepatocitos y en los macrófagos esplénicos y hepáticos; y el resto en la mioglobina, los citocromos y en las ferro-proteínas (Ganz y Nemeth, 2012).

En general, los organismos vivos están diseñados para mantener el hierro corporal a través de un proceso de reciclamiento o reutilización, de tal manera que las necesidades diarias de ingesta de hierro sean mínimas.

Solo se requiere para reponer las pérdidas diarias 1 a 2 mg de hierro que deben ser absorbidas en el duodeno en un sujeto adulto (Fleming y Ponka, 2012). Normalmente, se pierde diariamente de uno a dos mg de hierro o <0.05% (Ganz y Nemeth, 2012).

HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

En la primera fase del embarazo no se requiere hierro debido a su efecto tóxico sobre el embrión. Por ello en esa etapa los niveles de hepcidina aumentan y la absorción de hierro a nivel intestinal es de 0.8 mg/día, valor menor que en la mujer no gestante.

Posteriormente, a medida que la necesidad de hierro por la placenta y feto aumenta, el requerimiento de hierro a ser absorbido en duodeno es de 6-7 mg/día en la segunda mitad del embarazo. Así, de manera general, una mujer embarazada necesita alrededor de 2 a 4.8 mg de hierro por día (Mukherji, 2002).

Antiguamente se pensaba que como una persona absorbe en promedio el 10% del hierro ingerido, entonces debería consumir 10 veces más de su requerimiento de absorción. Así, una mujer gestante debería consumir entre 20 y 48 mg de hierro (Mukherji, 2002).

Descubierta la hepcidina en el año 2000 se pudo conocer que la reducción de sus niveles séricos aumentaba la absorción de hierro en el enterocito duodenal hasta en 20 veces y no necesariamente se requería incrementar la ingesta de hierro (Ganz y Nemeth, 2012).

En la actualidad se entiende mejor el rol de la hepcidina en la homeostasis del hierro. Durante el embarazo, la hepcidina en suero de la gestante regula la captación de hierro por la placenta que procede del hierro heme o no heme que se encuentra en la dieta (Fisher y Nemeth, 2017).

En el segundo y tercer trimestre de embarazo aumenta la absorción duodenal de hierro, que es de dos a tres veces mayor a la observada en la mujer no embarazada. Esto va a permitir atender los mayores requerimientos de hierro sin incrementar la cantidad de hierro en la dieta, sobre todo, si esta era adecuada antes de la gestación.

Normalmente, al inicio de la gestación los niveles de hepcidina sérica se mantienen en niveles pregestacionales o aumentan; en tanto, que sus niveles séricos disminuyen en el segundo trimestre concomitantemente con aumento en la absorción intestinal de hierro. Esta disminución ocurre posiblemente debido a señales aún no identificadas procedentes de la placenta y el feto, para mejorar la disponibilidad de hierro (Guo y col, 2019).

La hepcidina, hierro y ferritina séricas se encuentran en mayores concentraciones en aquellas mujeres que presentan un aborto espontáneo que en aquellas gestantes con embarazos normales en el primer trimestre. Con ello se concluye que la homeostasis del hierro materno se modula a través de señales feto placentarios (Guo y col, 2019).

En los casos de abortos, los niveles de eritroferrona sérica son más bajos que en el embarazo normal, lo cual explicaría los niveles más altos de hepcidina (Wei y col, 2021)

Se sabe que el hierro es tóxico para la organogénesis y ello explicaría porque aumenta la hepcidina, como un mecanismo de evitar una mayor absorción de hierro durante este periodo sensible en el embrión (Wessling-Resnick, 2017).

Un aumento del hierro en el embarazo temprano va a generar daño en la organogénesis que puede terminar en un aborto; del mismo modo, se mantienen e incluso pueden aumentar los niveles séricos de la hepcidina sérica para evitar un mayor ingreso de hierro al organismo que puede afectar al embrión.

En la [Figura 1](#) se aprecian los resultados de un estudio en mujeres adultas residentes de la ciudad de Puno a 3800 metros donde a menor contenido corporal de hierro (CCH) (mg/Kg) se asocia a menores niveles séricos de hepcidina, y en el otro extremo, a mayor CCH hay un mayor nivel de hepcidina sérica.

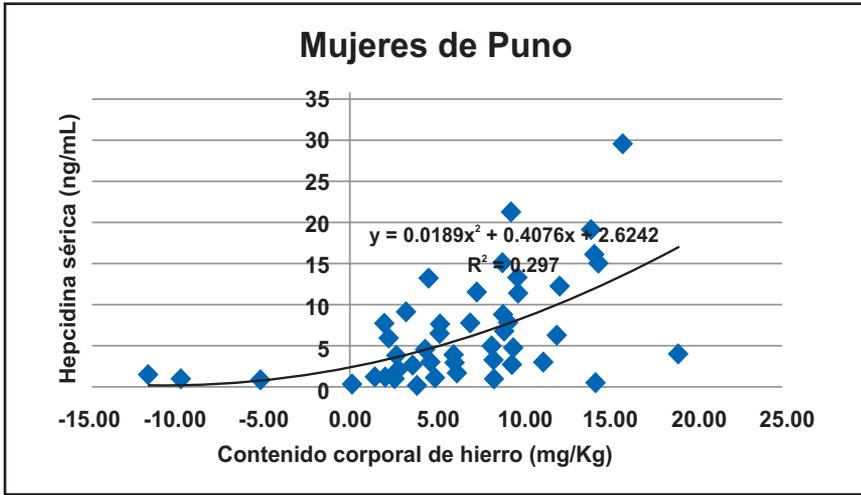


Figura 1. Curva de regresión cuadrática al asociar el contenido corporal de hierro (CCH, mg/Kg) con la concentración sérica de hepcidina en mujeres adultas residentes en la ciudad de Puno (3800 m). Fuente: [Gonzales y Olavegoya, 2019](#).

SOBRECARGA DE HIERRO

La eritrocitosis o hemoconcentración se definen cuando los valores de Hb son > 13 g/dl en el segundo y tercer trimestre de gestación ([Ribot y col, 2018](#)).

Bajo estos criterios en la parte sur de Europa, ha encontrado en un estudio longitudinal que la prevalencia de anemia aumenta de 3.8% en el primer trimestre a 21.5% en el tercer trimestre. En tanto, alrededor de 10% de las gestantes presentan eritrocitosis o hemoconcentración (Hb > 13 g/dl) en el tercer trimestre de gestación.

En la sobrecarga de hierro que se manifiesta con valores altos en la reserva en los tejidos de almacén, la utilización del hierro disminuye y aumenta el riesgo de producción de estrés oxidativo al interior de las células afectando su función y supervivencia.

Con la sobrecarga de hierro ocurre un aumento en los niveles de hepcidina sérica, que va a actuar sobre el único exportador de hierro conocido como ferroportina 1 (FP-1). Al unirse la hepcidina con la ferroportina, la internaliza y la ferroportina se degrada; con ello, se evita que el hierro intracelular o el hierro dentro del enterocito duodenal sea transportado hacia la circulación.

Igualmente se ha demostrado que cuando se administra hierro por vía oral se incrementan los niveles de hepcidina sérica que persisten 24 horas después y recién se reducen a las 48 horas. Por ello no es recomendable suplementar con hierro de manera diaria sino a lo menos cada 48 horas (Stoffel y col, 2020).

Igualmente, cuando se administra hierro en la mañana hay un aumento de la hepcidina, por lo que la administración de otra dosis de hierro en la tarde sería inadecuada (Stoffel y col, 2020).

En mujeres preeclámplicas hay un mayor nivel de hierro en respuesta a bajos niveles de hepcidina sérica (Brinaci y col, 2018). Durante el embarazo y en respuesta a señales feto-placentarias hay una disminución en los niveles de hepcidina sérica; en este caso, es factible que a mayor ingesta de hierro podría ingresar más hierro en el organismo e irse acumulando en la reserva o producir mayor eritropoyesis y así podrían desarrollarse diversas patologías, como, por ejemplo, la preeclampsia.

Igualmente, en nuestro país se ha demostrado que niveles elevados de Hb durante la gestación aumenta la probabilidad de preeclampsia (Gonzales y col, 2012a). A mayor Hb asociado a preeclampsia se sugiere una mayor hemoconcentración y una disminución del flujo útero-placentario con la que se afecta también el crecimiento fetal.

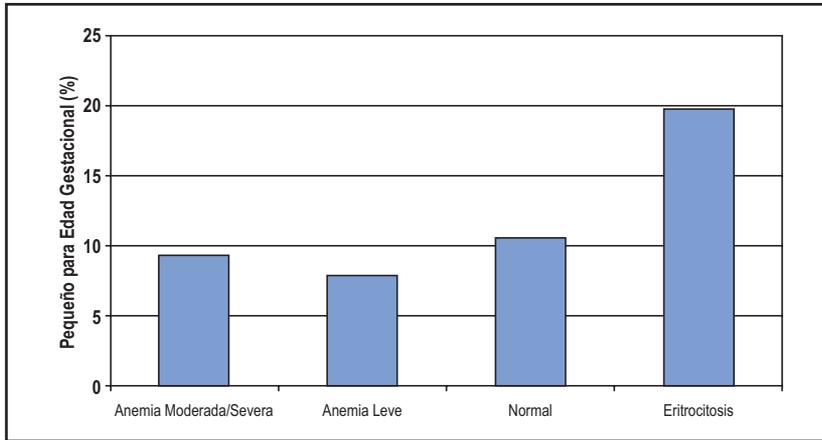


Figura 2. Frecuencia de recién nacidos pequeños para su edad gestacional (%) en relación al diagnóstico según hemoglobina medida en gestantes en una segunda oportunidad luego de valores normales de hemoglobina en la primera medición en gestantes peruanas. Fuente: [Gonzales y Olavegoya, 2019](#).

Se sugiere que el exceso de hierro promueve la ferroptosis para desempeñar un papel en el estrés trofoblástico y la lipotoxicidad.

La patología placentaria subyacente en la preeclampsia con y sin restricción del crecimiento fetal podría ser amplificada por la sobrecarga de hierro y hemo que causa estrés oxidativo y ferroptosis ([Erlandsson y col, 2021](#)).

En un estudio donde las gestantes presentaban niveles de Hb (g/dl) dentro del rango normal en una primera medición durante su control prenatal y que en la segunda medición de Hb presentaban valores de más de 14.5 g/dL (eritrocitosis) se observó en este grupo que casi el 20% tenían nacimientos de pequeños para edad gestacional en tanto que aquellas gestantes que en ambas mediciones de Hb mostraban valores normales de Hb presentaban un poco más del 10% de niños nacidos pequeños para edad gestacional ([Figura 2](#)) ([Gonzales y col, 2012](#)).

Para no tener estas probables situaciones de sobrecarga de hierro durante la gestación, algunos países como Alemania, utilizan la suplementación con hierro solo cuando se ha diagnosticado la deficiencia de hierro/anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas (Demuth y col, 2018).

En Perú, el Ministerio de Salud exige suplementar con hierro a toda gestante sean estas anémicas o no. Si una gestante no es anémica, se sospecha que pueda tener deficiencia de hierro y con la suplementación se restaura esta falencia, sin embargo, se ha demostrado en la Ciudad de México que cuando la gestante no es anémica la suplementación con 60 mg/día de hierro a mitad del embarazo aumenta el riesgo de hemoconcentración, bajo peso al nacer y parto prematuro y produce una disminución progresiva del cobre plasmático (Casanueva y Viteri, 2003), y genera stress oxidativo (Viteri y col, 2012).

Otro tema a investigar, es la interacción entre micronutrientes y entre macronutrientes y la absorción del hierro. Igualmente, micronutrientes como la vitamina A, el zinc, el manganeso y el cobre facilitan la función del hierro en la eritropoyesis (Wessling-Resnick, 2017).

Para la absorción del hierro un catión divalente se requiere del transportador de metales divalentes en la cara luminal del enterocito. Este transportador también participa en el ingreso al enterocito de otros elementos divalentes y por lo tanto habría competencia entre ellos y el hierro.

El hierro no hemo dietético (Fe^{3+} oxidado) se reduce a la forma ferrosa (Fe^{2+}) por acción de la ferri-reductasa que se encuentra presente en el borde del cepillo de los enterocitos duodenales y requiere de un medio ácido. El hierro ferroso se absorbe en el borde del cepillo de los enterocitos duodenales a través de una proteína transportadora, el transportador de metal divalente 1 (DMT1).

El hierro hemo es absorbido por los enterocitos duodenales a través de un mecanismo que no se conoce bien (Saboor y col, 2021). El DMT1 no se encuentra exclusivamente en el enterocito sino también en los tejidos donde se requiere el ingreso de hierro ya sea para cumplir una función o para ser mantenido como reserva tisular (Thévenod y col, 2020).

La ceruloplasmina es la proteína transportadora del cobre. Igualmente, la ceruloplasmina es una enzima ferroxidasa que es esencial para la salida del hierro celular y se ha postulado que en el cerebro tiene un papel neuro protector.

A nivel de la cara interna del enterocito, la hefaestina facilita la conversión de ion ferroso a ion férrico para que permita su unión a la transferrina y pueda ser transportada en la circulación sistémica a los tejidos (Santiago Gonzáles y col, 2021).

BIOMARCADORES DEL ESTADO DEL HIERRO

Aunque no exacto se usa la medición de la concentración de Hb como marcador indirecto del nivel de hierro. Sin embargo, esta medición no puede determinar si una persona tiene deficiencia de hierro sin anemia.

Otro problema con el uso de la Hb para evaluar anemia es que es un marcador que se afecta por diversas causas entre ellas los procesos inflamatorios infecciosos, hemoglobinopatías hereditarias, consumo de café (Kumera y col, 2018), cáncer, sangrados menstruales patológicos, la insuficiencia renal crónica y la hipoxia aguda y crónica, el vivir en las grandes alturas, o la hipoxemia producida por fumar o por cocinar con combustibles de biomasa.

El aumento de la testosterona también aumenta los niveles de hemoglobina.

Se recomienda hacer el hemograma completo en el primer trimestre a todas las gestantes con la finalidad de detectar la anemia. El hacer un tamizaje de deficiencia de hierro en las gestantes no anémica sigue siendo discutible. Si se sospecha de anemia por deficiencia de hierro (IDA), el nivel de ferritina de <30 ng/ml es diagnóstico (Agarwal y Rets, 2021).

Se ha tratado de buscar marcadores del examen hematológico con la finalidad de asociarlo con la deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro es un proceso continuo que inicialmente se presenta con valores normales de Hb y posteriormente cuando el proceso continúa se aprecia anemia con deficiencia de hierro (IDA).

En una población en Reino Unido se investigó en un grupo de mujeres no anémicas si los marcadores hematológicos pueden detectar la deficiencia de hierro. El estudio demostró que ni la hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina celular media ni la concentración de hemoglobina celular media tiene suficiente valor predictivo para evaluar deficiencia de hierro en una población no anémica (Vora y col, 2021).

Los marcadores del estatus de hierro más utilizados en la actualidad son la ferritina sérica (FS), el receptor soluble de transferrina (sTfR) así como, el índice del receptor de transferrina (sTfR/log FS). Se diagnostica anemia ferropénica en una gestante cuando las concentraciones de FS son <30 ng/mL (Breymann y col, 2017).

Otros definen como deficiencia temprana de hierro en una gestante cuando los valores de FS son <30 ng/ml y deficiencia de hierro a valores de FS <10 ng/ml (Crispin y col, 2019).

El contenido de hierro se puede calcular como la razón entre receptor soluble de transferrina y el log. ferritina (sTfR/log. FS), que evalúa los cambios en el hierro funcional y de reserva. Este marcador es más útil que la medición individual de solo sTfR o de solo FS, pues se modifica menos ante la presencia de inflamación.

La medición de la concentración de la hepcidina sérica resulta ser mejor marcador de la homeostasis de hierro, que la medición de la hemoglobina que no permite identificar una deficiencia de hierro durante el embarazo (Bah y col, 2017).

En nuestro laboratorio hemos demostrado que la concentración sérica de hepcidina es mayor en mujeres adultas no embarazadas y es menor durante la gestación. Este menor nivel de hepcidina sérica en la gestación favorecería una mayor absorción de hierro.

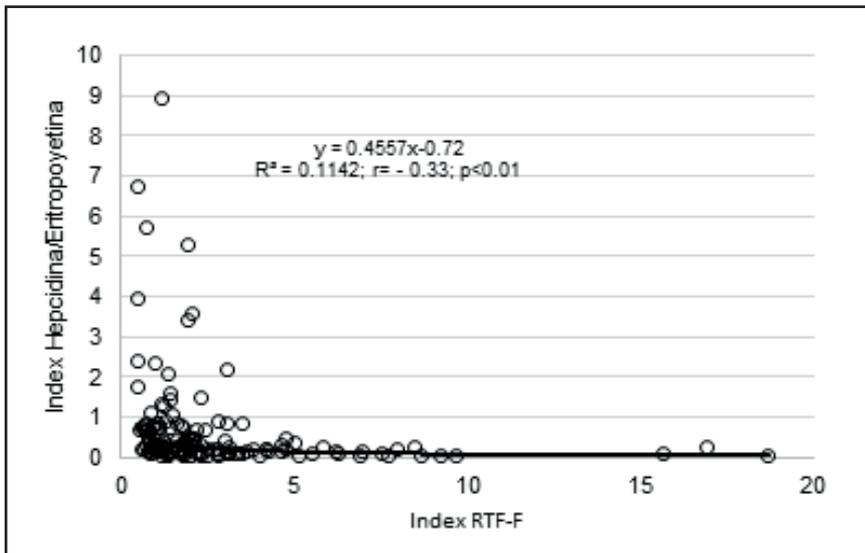


Figura 3. Asociación entre índice receptor soluble de transferrina/logaritmo de ferritina (RTF-F) y el índice hepcidina/eritropoyetina en gestantes que se atienden en el Instituto Materno Perinatal.

La definición de «anemias de sobrecarga de hierro» abarca un grupo de anemias hereditarias y adquiridas caracterizadas por eritropoyesis ineficaz, niveles bajos de hepcidina, absorción excesiva de hierro y sobrecarga secundaria de hierro.

La talasemia β no dependiente de transfusiones es el ejemplo paradigmático de estas afecciones que incluyen anemias diseritropoyéticas y sideroblásticas y algunas formas de mielodisplasia (Camaschella y Nai, 2016).

En casos de aborto espontáneo se han observado valores más bajos de ERFE que en gestantes con embarazos normales (Wei y col, 2021). En esta primera fase de un embarazo normal los niveles de hepcidina y de ERFE fueron similares que en mujeres no embarazadas (Wei y col, 2021).

Esto confirma que en la primera parte del embarazo no hay aumento en la absorción de hierro para proteger al embrión de una sobrecarga, y más bien los niveles más altos de hepcidina y más bajo de ERFE en el aborto espontáneo es una respuesta a un incremento exagerado de hierro en esa etapa como ha sido demostrado en el mismo estudio.

Estudios en neonatos midiendo ERFE en cordón umbilical han demostrado que el eje eritropoyetina-eritroferrona-hepcidina se encuentra funcionando en neonatos (Bahr y col, 2021).

CAMBIOS DE PARAMETROS HEMATOLOGICOS CON EMBARAZO

El embarazo puede provocar un estado inflamatorio de baja intensidad que directa o indirectamente afecta a diferentes parámetros hematológicos que son comúnmente asociados con la inflamación sistémica. Por ello es importante discriminar los cambios normales durante una gestación normal de aquellos cambios que se observan por embarazos complicados.

En particular, se ha encontrado que tanto la relación neutrófilo-linfocito (NLR) como el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) están elevados en el embarazo complicado. Durante el embarazo normal tanto NLR como RDW aumentan progresivamente ($p < 0.0001$) (Tablas 1 y 2); sin embargo, se incrementan mucho más durante un embarazo complicado (Sonaglioni y col, 2021).

Igualmente, se ha publicado que los valores altos de NLR y la relación plaquetas/linfocitos (PLR) son marcadores potentes para la predicción de la pérdida temprana del embarazo (Oğlak y Aydın, 2020).

La deficiencia de hierro es un proceso progresivo donde inicialmente se presenta sin anemia y en un estadio más avanzado asociado a anemia. Al comienzo se le reconoce por una disminución de la ferritina y en los casos de anemia con deficiencia de hierro hay disminución de la ferritina y un aumento del receptor soluble de transferrina que es una señal de aumento de la actividad eritropoyética para recuperarse el organismo de la anemia.

Tabla 1. Cambios en los parámetros de la serie roja y de las plaquetas en cada trimestre del embarazo en Lima.

	I TRIMESTRE (N=37)	II TRIMESTRE (N=138)	III TRIMESTRE (N=605)
Glóbulos rojos	4.23±0.07	3.91±0.03*	3.93±0.02*
Hemoglobina	12.38±0.16	11.41±0.11*	11.22±0.06*
Hematocrito	38.71±0.55	36.07±0.30*	35.95±0.18*
VCM	91.67±0.61	92.43±0.55	91.01±0.25
HCM (pg)	29.34±0.23	29.24±0.23	28.59±0.10*.#
CHCM (g/dl)	32.02±0.17	31.58±0.10*	31.06±0.04*.#
RDW	12.61±0.17	12.79±0.12	13.33±0.08*.#
Plaquetas	259.44±9.67	246.64±4.88	235.70±2.71
VCP	8.03±0.27	8.28±0.15	8.85±0.07*.#

Los datos son medias ± EE. *p<0.01; **p<0.05 con respecto al primer trimestre. VCM= volumen corpuscular eritrocitario medio, HCM= hemoglobina corpuscular media. CHCM= Concentración de Hb corpuscular media. RDW= Ancho de distribución de los glóbulos rojos. VCP= Volumen corpuscular plaquetario medio

En este último caso, hay un aumento de la eritroferrona que va a permitir reducir los niveles de hepcidina y aumento de la absorción de hierro que será ingresado al organismo y utilizado por el eritroblasto para la diferenciación de los glóbulos rojos.

En los estados iniciales de la alteración en la eritropoyesis ya se observan cambios cuantificables en los valores de la hemoglobina corpuscular media (MCH), de la concentración de la hemoglobina corpuscular media (MCHC) y del volumen corpuscular medio (MCV), datos que se pueden obtener a través de un analizador automatizado para la evaluación del hemograma ([Rabindrakumar y col, 2018](#)).

La deficiencia de hierro se puede detectar en el embarazo con un VCM < 86 fL (Crispin y col, 2019), aunque también se utilizan valores como <84 fL (Steer, 2000).

El hallazgo de que la anemia leve no afecta negativamente la salud materna ni del neonato (Kozuki y col, 2012) nos debería hacer reflexionar sobre la necesidad de suplementar con hierro a todas gestantes, así como poner en discusión si la sola deficiencia de hierro antes de que ocurra anemia sería o no perjudicial para la madre o el feto.

Por ello es importante profundizar en las investigaciones que asocien la deficiencia de hierro y la anemia con deficiencia de hierro tanto leve, moderada y severa con el impacto clínico que estas puedan tener.

EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS

El ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) es un marcador pronóstico de resultados adversos en la enfermedad cardiovascular. Esta asociación se ha atribuido a la alteración de la eritropoyesis y la supervivencia anormal de los glóbulos rojos que se origina en el estado hipóxico crónico o la mala nutrición (Kim y col, 2021). Un valor alterado del RDW se conoce como anisocitosis.

En la gestante se puede presentar la anisocitosis como una condición fisiológica (Palioggianis y col, 2018), por lo que se requerirá distinguirla de aquella patológica. Se cuantifica como el coeficiente de variación del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) dividido entre el volumen corpuscular medio (VCM), expresado en tanto por ciento.

El valor del RDW es mayor en las gestantes que presentan preeclampsia que en aquellas gestantes normales, y es mucho mayor en los casos de preeclampsia severa que en los casos de preeclampsia leve (Yilmaz y col, 2016; Adam y col, 2019; Sachan y col, 2021). RDW se encuentra incrementada en el síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo conteo de plaquetas (Síndrome de HELLP) (Kang y col, 2021).

El RDW fue mayor en sangre de cordón umbilical de neonatos nacidos pequeños para edad gestacional (PEG) y se asoció con resultados adversos neonatales. La RDW puede ser un marcador pronóstico para predecir los resultados entre los neonatos prematuros (Kim y col, 2021).

PLAQUETAS

El embarazo humano se basa en la placentación hemocorial, incluida la implantación del blastocisto y la invasión profunda de las células trofoblásticas fetales en los vasos sanguíneos uterinos maternos, lo que permite el contacto directo de la sangre materna con las vellosidades placentarias.

La placentación hemocorial requiere una hemostasia rápida y fiable para garantizar tanto la supervivencia de la madre, como también de los neonatos. Durante el embarazo, el conteo de plaquetas maternas disminuye gradualmente desde el primer trimestre. Además de la hemodilución, el secuestro acelerado de plaquetas y el consumo en la circulación placentaria pueden contribuir a una disminución del recuento de plaquetas a lo largo de la gestación (Moser y col, 2019).

La trombocitopenia o disminución en el número de plaquetas ($< 150 \times 10^9/l$) se observa en casi el 10% de los embarazos, particularmente en el tercer trimestre (Gebreweld y col, 2018). La trombocitopenia gestacional (TG), es leve, y no requiere de un manejo activo, ni genera riesgo de sangrado materno o fetal. (Fogerty, 2018). El volumen plaquetario medio (VPM) aumenta a medida que aumenta la severidad de la preeclampsia. El diagnóstico de preeclampsia severa se asocia con valores: de VPM ≥ 9.05 fL (Sachan y col, 2021).

La trombocitopenia es actualmente la segunda afección hematológica más común en el embarazo después de la anemia.

Existe una amplia gama de etiologías para la trombocitopenia en el embarazo, desde causas benignas hasta potencialmente mortales que requieren un diagnóstico y tratamiento rápidos. Estas afecciones incluyen trombocitopenia gestacional, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico atípico asociado al embarazo y trombocitopenia inmune.

Los trastornos hemorrágicos adquiridos que pueden causar complicaciones importantes en el embarazo incluyen la enfermedad de von Willebrand (vWD) y las deficiencias del factor de coagulación.

Las mujeres con vWD tienen un mayor riesgo de sangrado durante el embarazo y hemorragia posparto ([Patel y Balanchivadze, 2021](#)).

En un estudio desarrollado en el Instituto Materno Perinatal de Lima se encuentra que el conteo de glóbulos rojos, la hemoglobina, el hematocrito, la hemoglobina corpuscular media, la concentración de hemoglobina corpuscular media y el conteo de plaquetas disminuye conforme el trimestre de gestación.

El volumen corpuscular medio no se modifica siendo similar en los tres trimestres de gestación, en tanto que el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) y el volumen corpuscular plaquetario aumentan conforme avanza la gestación ([Tabla 1](#)).

En relación a la serie leucocitaria, el conteo de leucocitos, aunque hay una tendencia a subir con el trimestre de gestación, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ([Tabla 2](#)). Igualmente, no se observan diferencias estadísticas para neutrófilos y basófilos.

Los monocitos y los eosinófilos se encuentran en valores más altos en el tercer trimestre que en el segundo y primer trimestre ($p < 0.01$). No hay diferencias entre estas variables cuando se comparan los resultados del primer y segundo trimestre ($p > 0.05$). Los linfocitos son menores en

el segundo y tercer trimestre respecto a los valores en primer trimestre ($p < 0.01$). No se observan diferencias entre los valores de linfocitos en el segundo y tercer trimestre ($p > 0.05$).

La relación neutrófilos/linfocitos y monocitos/linfocitos son más altos en el tercer trimestre que en el primer trimestre.

La proporción monocitos/linfocitos también fue mayor en el tercer trimestre que en el segundo trimestre. Ambas proporciones fueron no diferentes entre primer y segundo trimestre ($p > 0.05$). La proporción plaquetas/linfocitos fue similar en el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo ($p > 0.05$).

Tabla 2. Cambios en los parámetros leucocitarios y plaquetarios con el embarazo en Lima

	I TRIMESTRE (N=37)	II TRIMESTRE (N=138)	III TRIMESTRE (N=605)
Glóbulos Blancos	8.54±0.37	8.86±0.19	9.08±0.10
Neutrófilos	5.57±0.31	6.13±0.16	6.40±0.09
Monocitos	0.51±0.031	0.51±0.013	0.56±0.009*.#
Basófilos	0.064±0.003	0.061±0.002	0.062±0.001
Eosinófilos	0.20±0.037	0.21±0.023	0.16±0.006*.#
Linfocitos	2.18±0.09	1.93±0.05*	1.89±0.02*
Neutrófilos/linfocitos	2.691±0.163	3.349±0.107	3.568±0.063*
Monocitos/linfocitos	0.245±0.014	0.274±0.008	0.305±0.004*.#
Plaquetas/linfocitos	125.75±6.63	134.79±3.37	131.95±1.97

Los datos son medias ± EE. * $p < 0.01$; ** $p < 0.05$ con respecto al primer trimestre.

ANEMIA O HEMODILUCION

En el embarazo ocurren diversos cambios fisiológicos. Entre ellos tenemos el aumento en la grasa y agua total corporal, aumento del volumen plasmático, y del gasto cardíaco, así como una reducción en los niveles séricos de proteínas, particularmente hay disminución en los niveles de albúmina sérica; aumenta el flujo sanguíneo a nivel renal y el flujo útero-placentario, así como una disminución de la presión arterial sistémica.

La expansión en el volumen plasmático en la gestante ocurre en mayor proporción que el aumento en la masa globular roja, resultando en “*anemia por hemodilución*” que es fisiológico y no se asocia ni genera ninguna patología.

La concentración de la hemoglobina disminuye de manera fisiológica entre el segundo y el tercer trimestre de gestación y se recupera al final del tercer trimestre a sus valores pregestacionales. Los puntos de referencia de la concentración de la Hb para definir anemia en la gestante son diferentes al de la no gestante (Hb=12 g/dl). De acuerdo a la OMS se diagnostica como anemia en gestantes en el primer y tercer trimestre, cuando las concentraciones de Hb son menores de 11 g/dl; y en el segundo trimestre de <10.5 g/dl.

La *hemodilución fisiológica* y la hipercoagulabilidad se asocia con una alta agregación y rigidez de los glóbulos rojos durante el segundo trimestre mientras que la viscosidad sanguínea no se afecta durante un embarazo normal (Tsikouras y col, 2018).

La hipercoagulabilidad fisiológica se observa desde la segunda mitad de la gestación, junto con un aumento en la actividad de los factores de coagulación, agregación plaquetaria, y una menor actividad y menores niveles sanguíneos de anticoagulantes fisiológicos para lograr una adecuada homeostasis durante la labor del parto (Buzyan, 2015).

Diversos estudios han demostrado que la anemia leve en segundo y tercer trimestre se asocian a resultados más óptimos del embarazo (Kozuki y col, 2012). A las 32-34 semanas de gestación se ha observado 19.3% de casos de anemia leve, y de estos, el 65.3% tienen anemia normocrómica normocítica (Tunkyi y Moodley, 2018). Es probable que estos casos de anemia normocrómica normocítica sean debido a hemodilución y no a una verdadera anemia.

La menor incidencia de bajo peso al nacer (<2500 gramos) y de parto pretérmino (<37 semanas de edad gestacional) ocurre cuando los valores de hemoglobina materna oscilan de 9.5 a 10.5 g/dl. Este rango que es considerado como anemia leve se debe considerar como normal cuando se asocian a valores de volumen corpuscular medio (VCM) >84 fL (Steer, 2000). Otros autores señalan como punto de corte para el VCM a 83.2 fl (Rabindrakumar y col, 2018) o 86 fl (Crispin y col, 2019).

Datos de países de ingresos medios y bajos muestran que la muerte fetal, nacidos pequeños para edad gestacional y peso al nacer a término <2500 gramos, se asocian significativamente con valores de hemoglobina de 7.0-8.9 g/dl que corresponde al diagnóstico de anemia moderada (Jessani y col, 2021). Del mismo modo, cuando la concentración de hemoglobina está en el rango de anemia leve se observa la más baja tasa de muerte fetal (Buzyan, 2015).

Es posible, que en el rango de la anemia leve durante el embarazo ocurra una mayor angiogénesis y vasculogénesis feto-placentaria produciendo una mayor perfusión placentaria por lo cual no se afectarían negativamente ni la madre ni el feto (Stangret y col, 2017).

Por lo anterior resulta clave diferenciar una hemodilución de una anemia verdadera. Es probable que una gestante verdaderamente anémica trae el problema desde antes de la gestación, y que durante el mismo esta anemia se mantiene o puede agravarse.

Así en un estudio de investigación se ha demostrado que la anemia diagnosticada antes del embarazo se asocia con un mayor riesgo de que la gestante tenga un parto pretérmino, un niño con bajo peso al nacer o que nazca pequeño para su edad gestacional, y que este riesgo aumenta con la severidad de la anemia (Yi y col, 2013). Lamentablemente no todas las mujeres tienen sus valores de hemoglobina pregestacional para permitir un seguimiento de la misma durante la gestación.

Es probable que la anemia diagnosticada en el primer trimestre de embarazo pueda ser el reflejo de una anemia antes de la gestación. La anemia ($Hb < 11$ g/dl) que se presenta recién en el segundo y tercer trimestre puede deberse a hemodilución y deberían acompañarse con valores normales de VCM.

Lo anterior, no descarta que también se observen anemia verdadera en el segundo y tercer trimestre. Por ello la necesidad de contar con marcadores que permitan discriminar una anemia verdadera de una anemia fisiológica.

En una muestra de 198 gestantes que se atendieron en el 2019 en el Instituto Nacional Materno Perinatal (Lima), 24 de ellas presentaron niveles de $Hb < 11$ g/dl y de 1 a 4 criterios corpusculares alterados sugerentes de IDA (12.1%) en tanto que una gestante presentó niveles altos de VCM y CMH compatible con anemia megaloblástica (0.5%).

Del mismo modo en la muestra de gestantes estudiadas se diagnostica como anemia por hemodilución o “*anemia fisiológica*” ($Hb < 11$ g/dl y ninguno de cuatro parámetros corpusculares alterado a 32 gestantes (16.2%). Nueve gestantes (4.5%) presentaron eritrocitosis ($Hb > 13.5$ g/dl).

Entre las 25 gestantes diagnosticadas como anemia verdadera, 15 fueron de grado leve (60%) y 10 diagnosticado como moderado/severo

(40%). A mayor severidad de la anemia se observa un mayor número de parámetros corpusculares afectados ([Tabla 3](#)).

Si solo se considera como único parámetro para definir anemia una medición de $Hb < 11$ g/dl tendríamos una tasa de anemia en 28.8% de las gestantes estudiadas. Según ENDES, el 25.3% de las mujeres embarazadas padeció de anemia ([INEI, 2020](#)). En el año 2011, la prevalencia de anemia en la costa del Perú fue de 26.8% ([Gonzales y col, 2011](#)).

Estos valores son cercanos al observado en nuestra submuestra de gestantes del Instituto Nacional Materno Perinatal. En otro estudio basado en datos de ENDES 2017 se muestra que 28% de las gestantes presentan anemia ([Minaya y col, 2019](#)).

Si bien los marcadores corpusculares nos pueden permitir discriminar entre una gestante con anemia por hemodilución de una gestante con anemia verdadera (leve, moderada o severa), es necesario que los marcadores del estado de hierro puedan discriminar entre ambas entidades.

Tabla 3. Distribución de las gestantes del Instituto Materno Perinatal según número de parámetros corpusculares hematológicos alterados y presencia de anemia verdadera, anemia por hemodilución, valores normales de hemoglobina (11-13.5 g/dl) o eritrocitosis (Hb>13.5 g/dl).

Criterios alterados	4	3	2	1	0	VCM>100 fL
Eritrocitosis	0	0	0	4 (44.4%)	5 (55.6%)	3
Normal	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	13 (9.8%)	116 (87.9%)	3
Hemodilución	0	0	0	0	32 (100%)	0
Anemia Leve	0	6 (40%)	3 (20%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	1
Anemia moderada/severa	4 (40%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	0	0

Cuatro criterios de alteración para definir ID: VCM<84 fL; CMH< 27 pg; CHCM< 30 g/dl; RDW-CV>15. Eritrocitosis: Hb>13.5 g/dl. Las gestantes con VCM>100 fL corresponden al grupo con 0 de los 4 criterios de alteración para definir ID.

La valoración de la concentración de la ferritina sérica se constituye en la medición universal para evaluar la reserva de hierro; sin embargo, su valor también cambia significativamente durante la gestación. En efecto, durante el embarazo los niveles de ferritina se reducen en aproximadamente 50% en parte por la hemodilución (Milman y col, 2007).

Esta reducción observada de manera normal durante la gestación puede afectar su asociación que normalmente tiene con hepcidina y con eritropoyetina. En las mujeres no gestantes se observa que a menor nivel de ferritina hay menor nivel de hepcidina y una mayor concentración de EPO. En gestantes no ocurre ello. Según se observa en la Figura 4, la ferritina sérica no se relaciona con la EPO sérica, y tiene una asociación en forma de “U” con la hepcidina.

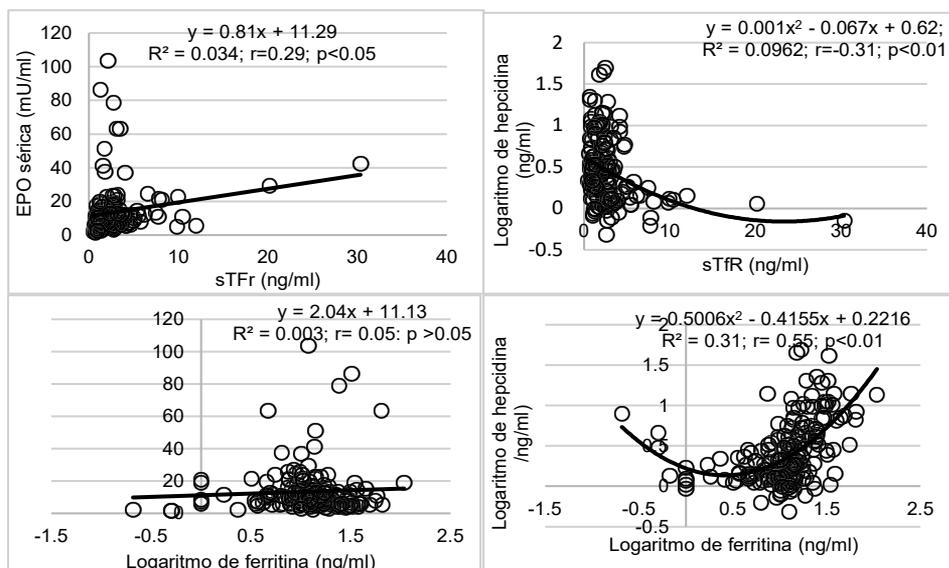


Figura 4. Asociación entre receptor soluble de transferrina con eritropoyetina sérica (EPO) y logaritmo de hepcidina (superior) y entre logaritmo de ferritina con eritropoyetina sérica (EPO) y logaritmo de hepcidina (inferior)

En cambio, la medición del receptor soluble de transferrina muestra una asociación similar a lo observado en no gestantes; esto es, a mayor valor de sTfR hay menor valor de hepcidina y mayor valor de EPO sérica.

Esto sugiere que la medición del receptor soluble de transferrina puede permitir discriminar los casos de anemia, particularmente anemia leve de aquellos con hemodilución. En efecto, los resultados presentados en la [Tabla 4](#) muestran que la concentración de sTfR es más alto en la anemia leve y moderada/severa que en los casos de anemia por hemodilución.

El receptor soluble de transferrina (sTfR) es un monómero truncado del receptor de transferrina 1 y se correlaciona positivamente con la

deficiencia de hierro tisular, así como con la eritropoyesis estimulada (Harms y col, 2015).

En nuestro estudio, la concentración de sTfR en anemia por hemodilución es similar a lo observado en gestantes con niveles normales de hemoglobina (11-13.5 g/dl) y en aquellas con eritrocitosis indicando que no son deficientes de hierro ni requieren una mayor eritropoyesis (Tabla 4).

Comparativamente los niveles de sTfR, y el índice recetor soluble de transferrina-F son más bajos en la anemia por hemodilución que en anemia leve, mientras que los valores de hepcidina sérica, hepcidina/EPO, y hepcidina/ferritina son más altos en la anemia por hemodilución que en la anemia leve (Tabla 4).

La anemia materna en primer trimestre aumenta el riesgo de parto pretérmino; esta relación no es significativa en el segundo y tercer trimestre, indicando que la detección temprana de la anemia es importante (Rahmadi y col, 2018; Wang y col, 2018). Igualmente, una Hb alta observada en el primer trimestre se relaciona con la presencia de preeclampsia y a diabetes gestacional (Wang y col, 2018).

Muchas gestantes, particularmente en lugares de bajos recursos acuden tardíamente a sus controles prenatales, y cuando solo se tengan valores de Hb en el segundo y tercer trimestre de gestación será necesario utilizar mayores criterios para diferenciar una anemia verdadera de la anemia producida por la hemodilución.

Tabla 4. Marcadores de estado de hierro y eritropoyéticos en gestantes según criterio diagnóstico hematológico

	Anemia moderada/severa (10)	Anemia leve (15)	Hemodilución (39)	Normal (132)	Eritrocitosis (9)
Hb	9.38±0.29	10.35±0.07	10.25±0.08	12.12±0.06	14.82±0.59
Hematocrito	31.1±0.97	34.18±0.32	32.23±0.32*	37.90±0.19	45.23±1.89
EPO (mU/ml)	25.23±3.30	18.32±3.18	17.10±2.52	10.94±1.10	6.81±1.69
T (ng/ml)	0.35±0.09	0.49±0.11	0.50±0.05	0.59±0.04	0.88±0.05
sTfR(ng/ml)	5.27±1.19	8.68±2.66	2.65±0.23**	2.23±0.14	3.09±0.44
INDEX RsT-F	5.27±1.14	6.42±1.87	2.71±0.37***	1.56±0.35	2.70±0.53
Hepcidina	1.45±0.18	1.45±0.25	4.11±1.59***	5.46±0.63	6.08±2.53
Hepcidina/FS*100	18.52±4.3	16.45±2.2	35.0±10.8***	48.7±9.6	57.1±9.1
Hepcidina/EPO	0.06±0.01	0.15±0.05	0.43±0.16***	0.84±0.11	1.40±0.73
FS (ng/ml)	9.18±1.14	10.56±0.97	10.89±1.02	19.25±1.40	16.44±3.03

Los datos son medias±error standard. sTfR= receptor soluble de transferrina. INDEX= receptor soluble de transferrina/log ferritina. FS= ferritina sérica. * $p<0.01$; ** $p<0.05$; *** $p<0.05$ (una cola) con respecto a gestantes con anemia leve.

OBESIDAD Y ANEMIA

El embarazo, desde la concepción hasta el nacimiento, es un período en el que las mujeres experimentan cambios metabólicos y fisiológicos, como el aumento de peso, de los cuales el 60% se puede atribuir a la gestante y el 40% se refiere a la placenta y al feto (Farias y col, 2020).

La absorción, distribución y excreción de micronutrientes durante el embarazo tienen una mayor demanda debido al aumento del volumen sanguíneo materno y el metabolismo, la función renal y las hormonas circulantes (Bocca y col, 2020).

Se ha descrito que principalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, hay una reserva de nutrientes en el feto que se pueden usar después del nacimiento.

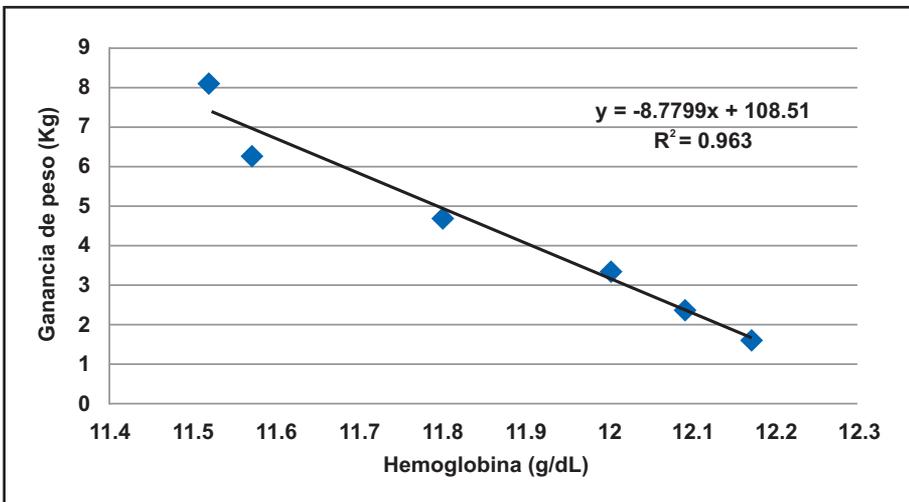


Figura 5. Correlación entre el aumento de peso durante el embarazo y la concentración de hemoglobina. (Gonzales y Olavegoya, 2019).

En esta fase, hasta que el niño tiene 3 años de edad, hay crecimiento y desarrollo del cerebro y el sistema nervioso central, por lo que hay muchos problemas asociados con la función cerebral bajo déficit nutricional, como hiperactividad, déficit de atención, autismo, retraso del habla y problemas de memoria (Faria y col, 2020). La obesidad es una inflamación sistémica crónica de bajo grado (Yanoff y col, 2008). Esta inflamación puede disminuir la disponibilidad del hierro similar a lo que ocurre con la anemia por inflamación infecciosa (Villarroel y col, 2013). La hepcidina se sobre expresa en la obesidad y se correlaciona con un menor nivel de hierro (Yanoff y col, 2007).

Las mujeres embarazadas obesas tienen menos probabilidades de tener anemia, pero si una mayor probabilidad de hacer hemoconcentración (Ribot y col, 2018). El sobrepeso y la obesidad se asocian a niveles más altos de Hb que las observadas en aquellas gestantes con peso normal o con bajo peso (Olavegoya y Gonzales, 2018).

El mayor peso en la gestación, no es positivo para la gestante, sino más bien un factor de riesgo ya que cuando hay un IMC elevado se asocia a un mayor riesgo de anemia postparto (Bodnar y col, 2004).

La mayoría de las poblaciones que viven a gran altitud tienen una mayor concentración de hemoglobina que a nivel del mar (Gonzales y col 2011; Gonzales y col, 2014). Aunque hay una mayor actividad eritropoyética también se observa una reducción del volumen plasmático (Sánchez y col, 1970, Gonzales y col, 2017), algo parecido a lo que ocurre en las gestantes obesas (hemoconcentración).

Igualmente, a mayor ganancia de peso durante el embarazo hay una menor concentración de la hemoglobina; en tanto que menores ganancias de peso corporal durante la gestación hay una mayor concentración de la hemoglobina (Figura 5).

Las gestantes con obesidad grado III presentan un menor incremento de peso corporal durante la gestación que las gestantes con bajo IMC o con IMC normal (Gonzales y Olavegoya, 2019).

Es posible que la menor ganancia de peso se asocie a una hemoconcentración y la mayor ganancia de peso a una hemodilución. La hemoconcentración se asocia con mayor riesgo de preeclampsia y de nacidos pequeños para edad gestacional (Khoigani y col, 2012), y mayor riesgo de mortalidad materna y perinatal.

En un estudio se ha tratado de probar si la obesidad per se independiente de un proceso inflamatorio determinado por niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) afectan la eritropoyesis y a los marcadores corpusculares hematológicos durante el embarazo.

Mediante modelos lineales generalizados ajustados por factores de confusión demostraron que las concentraciones de eritropoyetina (EPO) y el conteo de eritrocitos fueron significativamente más altas en las mujeres del grupo de obesidad, mientras que el volumen corpuscular medio (MCV), la hemoglobina corpuscular media (MCH) y el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) fueron más bajos; los reticulocitos y la concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) no fueron diferentes. Las diferencias no se alteraron al controlar la inflamación (IL-6).

Estos cambios sugieren que, además de alterar el metabolismo del hierro, un mayor tamaño corporal materno durante el embarazo da como resultado una mayor eritropoyesis sin aumentar la hemoglobina, asociado a más y más pequeños eritrocitos (Vega-Sánchez y col, 2020).

Estos autores concluyen que cuando el embarazo comienza con un estado nutricional y suplementación adecuada de hierro, un mayor tamaño corporal materno (obesidad) implica cambios en el hierro disponible que resultan en hipoferremia y aumento de la eritropoyesis.

Una vez establecida la cantidad de hierro necesaria para la producción de hemoglobina, esta última se ajusta al mayor número de eritrocitos circulantes.

En relación a la obesidad sugieren que, si bien tanto el mayor tamaño corporal materno como la inflamación alteran la homeostasis del hierro durante el embarazo, los mecanismos involucrados en la función de los glóbulos rojos parecen mantenerse cuidadosamente para no verse afectados por tales factores.

ANEMIA INFLAMATORIA

Es conocido desde tiempo atrás que los microorganismos utilizan el hierro para su replicación y supervivencia, por ello el organismo para reducir la disponibilidad de hierro hacia estos microorganismos a través del proceso inflamatorio que ocurre como respuesta contra estos microorganismos aumentan los niveles de hepcidina y con ello limita su acceso al hierro.

Existen otros estados inflamatorios conocidos como de bajo grado que también aumentan los niveles de hepcidina. Este tipo inflamatorio se observa en enfermedades crónica no infecciosas.

En la gestación, los estados inflamatorios ya sea de alta o de baja intensidad se asocian con niveles elevados de hepcidina comparado con los valores observados en gestantes sanas. Por ello, la biodisponibilidad de hierro está comprometida en un proceso inflamatorio (Koenig y col, 2014; Flores-Quijano y col, 2019).

Durante la inflamación aumentan los niveles de interleucina 6 (IL-6), citoquina responsable de incrementar los niveles séricos de hepcidina, y con ello se inactiva la ferroportina, con lo cual no se podrá exportar el hierro de los enterocitos, o de las zonas de reserva hacia la circulación, disminuyendo con ello, la biodisponibilidad de hierro.

Se ha sugerido, que el aumentar la reserva de hierro desde el inicio del embarazo puede agravar procesos infecciosos como se ha observado para el caso de la malaria (Diallo y col, 2019). La malaria en una gestante se asocia con un aumento de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en la placenta y en la sangre periférica materna y predice un mayor riesgo de pérdidas y de parto pretérmino (Fried y col, 2017).

La valoración de los niveles de hepcidina identifica mejor que la medición del R_{sTf} a la anemia inflamatoria en una gestante. La anemia por deficiencia de hierro, pero no la anemia inflamatoria en la gestante se asocia con menores reservas de hierro en el neonato (Abioye y col, 2018).

La relación neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR) pueden también ser útiles para identificar inflamación en la gestante (Hershko Klement y col, 2018).

La contaminación del aire interior por diferentes tipos de combustible se ha relacionado con diferentes resultados adversos del embarazo. En Etiopía, el uso de querosene o carbón vegetal se asoció con la presentación de anemia durante el embarazo (Andarge y col, 2021).

La suplementación dietética con lactoferrina (LTF), una proteína unida al hierro, puede ser ventajosa en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. La LTF, administrada por vía oral, normaliza la homeostasis del hierro, facilitando la absorción de hierro, e inhibiendo los procesos inflamatorios responsables de la anemia de enfermedades crónicas, caracterizada por un déficit funcional de hierro.

Las acciones de LTF durante el embarazo abarcan, además, la inhibición del estrés oxidativo, la normalización de la microbiota intestinal y del tracto genital y el metabolismo carbohidrato-lípido, la protección de la función de la barrera intestinal, la promoción de la cicatrización de heridas, así como acciones hipotensoras, analgésicas y antiestrés.

La lactoferrina bovina (BLTF) está fácilmente disponible en el mercado nutricional y generalmente reconocida como segura para su uso en la dieta de las gestantes ([Artym y col, 2021](#)).

OTRAS CAUSAS DE ANEMIAS

Se encuentran anemias por deficiencias de otros micronutrientes diferentes al hierro, y por hemoglobinopatías hereditarias. El cáncer que también produce anemia puede incluirse en el grupo de anemias inflamatorias.

En las hemoglobinopatías hereditarias tenemos a las talasemias donde hay una disminución o supresión de la síntesis de una de las cadenas de globina (alfa o beta) ([Origa y Comitini, 2019](#)); el rasgo falciforme, produce anemia hemolítica que genera sobrecarga de hierro y stress oxidativo ([Aroke y col, 2018](#)).

Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B12 (cobalamina) son causas de anemia megaloblástica. Después de la cirugía bariátrica se observa deficiencia de cobalamina debido a una a la reducción del factor intrínseco que normalmente se produce en el estómago. Los bajos niveles maternos de vitamina B12 se asocian a restricción del crecimiento fetal, resistencia fetal a la insulina, y mayor adiposidad ([Achebe y Gafter-Gvili, 2017](#); [Favre y col, 2019](#)).

Para evitar los defectos del tubo neural se recomienda el tratamiento con ácido fólico previo al embarazo ([Sobczyńska-Malefora y Harrington, 2018](#); [Achebe y Gafter-Gvili, 2017](#)).

El folato (vitamina B9) y la cobalamina (vitamina B12) son elementos necesarios para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), el crecimiento fetal y el desarrollo del tejido materno, y la deficiencia de estos elementos puede ser una causa de anemia megaloblástica en el embarazo ([Patel y Balanchivadze, 2021](#)).

La falta de folato en la dieta conduce a una mayor concentración de homocisteína.

Un estudio muestra que la suplementación en el embarazo con multi micronutrientes con hierro y ácido fólico reducen los partos de pequeños para edad gestacional y pretérminos en países de ingresos bajo y medio. No se observan efectos en países desarrollados (Keats y col, 2019). El exceso de folato también es dañino para la salud (Sobczyńska-Malefora y Harrington, 2018).

El nivel de Níquel (Ni) circulante cambia con el desarrollo del embarazo normal, y en el caso de la anemia, se observa un aumento en la concentración de Ni en la sangre total. Igualmente, el níquel se asocia con el ciclo de metionina-folato, la homeostasis del hierro y la síntesis bacteriana de vitamina B12 (Pieczyńska y col, 2021).

Niveles inadecuados de vitamina A (VA) durante la gestación también ha sido asociado como causa de anemia y con el bajo peso al nacer (Neves y col, 2018).

HEMOGLOBINA MATERNA Y RESULTADO MATERNO Y PERINATAL

En el embarazo hay una expansión del lecho vascular. Al final del embarazo se restituye el valor pregestacional y el valor de hemoglobina se normaliza.

Esta disminución del valor de la hemoglobina (g/dl) disminuye la viscosidad sanguínea y a su vez da una mayor disponibilidad de óxido nítrico favoreciendo el flujo útero-placentario. Ello permite una adecuada oxigenación y disponibilidad de nutrientes al feto favoreciendo su crecimiento.

En poblaciones a nivel del mar, la falta de la hemodilución se asocia con mayor incidencia de preeclampsia, retardo en el crecimiento

fetal, partos pretérminos y muerte fetal (Huisman y Aarnoudse, 1986; Murphy y col, 1986; Stephansson y col, 2000).

Igualmente, a nivel del mar, valores altos de Hb (>14.5 g/dl) en el primer trimestre se asocian con preeclampsia y diabetes mellitus gestacional (Gonzales y col, 2009). Otros estudios consideran como diagnóstico de eritrocitosis cuando los valores de Hb son mayores de 13 g/dl. En la preeclampsia hay igualmente reducción en el flujo sanguíneo periférico ((Phaloprakarn y Tangjitgamol, 2008). Si se asocia eritrocitosis con menor flujo útero placentario se explicaría la restricción en el crecimiento que se observa en la preeclampsia.

El aumento en el hierro sérico en mujeres preeclámplicas se deben a bajos niveles de hepcidina circulante (Brunacci y col, 2018). La pregunta que se origina de este estudio es : ¿cuál es la señal para que los niveles de hepcidina disminuyan más de lo usual en un embarazo normal?

Niveles elevados de hierro en la dieta en mujeres gestantes se asocian a diabetes mellitus gestacional (Kataria y col, 2018). Un estudio longitudinal muestra que cuando hay reservas elevadas de hierro éstas se asocian a diabetes mellitus gestacional tan temprano como en el primer trimestre de gestación. Con esto se cuestiona el dar hierro de manera rutinaria a toda gestante, particularmente en aquellas que no tienen deficiencia de hierro (Rawal y col, 2017).

Se ha observado en Inglaterra que la menor incidencia de bajo peso al nacer (<2.5 kg) y de partos pretérminos (<37 semanas completas) se presentan en asociación con concentraciones de Hb 9.5 a 10.5 g/dl, valores compatibles con la definición de anemia leve (Steer, 2000).

En otro estudio sistemático, la anemia materna moderada y la severa pero no la leve se asociaron con mayor riesgo de nacer pequeño para edad gestacional (Kozuki y col, 2012). Igualmente, la anemia materna severa, pero no la moderada ni la leve fue factor de riesgo para morbi-mortalidad materna y neonatal (Wylie, 2019; Parks y col, 2018).

El uso de suplementación con hierro a gestantes sin anemia o que presentan anemia leve no cambia el nivel de Hb materna postparto ni en sus infantes evaluados a los seis o doce meses de edad (Serdula y col, 2018). Por el contrario, aumenta el stress oxidativo cuando gestantes sin anemia reciben diariamente hierro en cantidades de 60 a 120 mg (Viteri y col, 2012).

El administrar hierro antes de las 16 semanas de embarazo cuando la gestante no es anémica aumenta el riesgo de presentar hipertensión inducida por el embarazo (Jirakittidul y col, 2018).

Estos resultados nos dan evidencia de lo innecesario de universalizar la suplementación con hierro a gestantes no anémicas y se debería profundizar los estudios para concluir si también es necesario administrar hierro a las gestantes con anemia leve.

El evitar los efectos adversos asociados a niveles bajo o altos de hemoglobina requiere de un diagnóstico adecuado.

No todo caso de anemia será por deficiencia de hierro y por lo tanto el reto actual es identificar la causa. Igualmente es importante discriminar entre una anemia fisiológica por hemodilución y una anemia per se.

COMENTARIOS FINALES

El embarazo es un estado temporal en la vida donde los requerimientos de nutrientes aumentan por las necesidades del nuevo ser que la madre alberga en su vientre. Entre estos requerimientos es fundamental el hierro, el cual debe aumentar en el organismo de la madre en aproximadamente un gramo adicional durante la gestación, la cual será utilizada en la placenta y en el feto, y para una mayor eritropoyesis.

Con ello la masa de la serie roja aumenta, si ello persiste solo con el aumento de la masa roja, tendríamos una mayor carga de soluto en el lecho vascular con lo que el flujo útero placentario estaría disminuido particularmente por una mayor viscosidad de la sangre; ello afectaría sobremanera al feto. Para evitar esta situación el organismo desarrolla mecanismos que reduce la viscosidad de la sangre y mejora la perfusión útero-placentaria y ello lo hace aumentando el volumen vascular. Bajo esta situación la concentración de Hb (g/dl) disminuye a expensa de una mayor masa roja, y ello representa una “anemia fisiológica”.

Siendo esta anemia “fisiológica” no se debería tratar de aumentar la concentración de hemoglobina pues ello conduce a un estado de hemoconcentración o a eritrocitosis que se ha demostrado a través de diferentes estudios que es dañino para la madre y el feto.

La OMS no ha descuidado este “anemia fisiológica” y por ello ha modificado su punto de corte de Hb para definir anemia de 12 g/dl en la mujer no gestante a 11 g/dl en la gestante. Este último valor ha sido posteriormente modificado a 11 g/dl en el primer y tercer trimestre y 10.5 g/dl en el segundo trimestre.

La anemia igualmente se ha clasificado como leve, moderada y severa. Las estadísticas mundiales revelan que la mayor prevalencia de anemia es la leve. A la fecha todos los estudios muestran que la anemia leve no solo no es dañina para afectar el peso del recién nacido, sino que en ese rango ocurre el óptimo del crecimiento del feto. Todos estos estudios sugieren sin lugar a dudas que la anemia a tratar debe ser, de todas maneras, la anemia moderada y la severa.

La anemia tiene diversas causas como la ferropénica, la inflamatoria, la deficiencia de otros micronutrientes como la vitamina A, B12, C, o puede tener un origen por hemoglobinopatías hereditarias. Basado en el hecho de que la Hb concentra al 70% del hierro en el organismo es que el tratamiento de anemia en la gestante se basa en la suplementación con hierro.

A pesar de todas estas evidencias científicas donde se debería tratar solo la anemia moderada/severa y que se debería tratar con hierro solo en los casos en que se detecta su deficiencia, los gobiernos de casi todos los países del mundo en sus programas de atención integral de la madre y del niño establecen la obligatoriedad de suplementar con hierro a todas las gestantes sean o no anémicas.

Una serie de estudios recientes están llamando la atención sobre el impacto de este exceso de hierro que recibe la gestante y en cuanto puede implicar aumentar los casos de sobrecarga de hierro que tiene un impacto negativo en la salud. El hierro que ingresa al organismo no se excreta, sino que se recicla y por lo tanto el exceso que reciba diariamente y si esta logra ingresar al organismo aumentando su reserva de hierro, va a tener un impacto en la salud en su vida futura cuando se encuentren en una mayor edad.

La ciencia se basa en evidencia y hay numerosas evidencias que demuestran que el hierro es fundamental para la vida y debemos tener todo el cuidado de lograr que nuestras poblaciones tengan un adecuado status de hierro; sin embargo, también la ciencia nos dice que el exceso de hierro puede generar en los organismos sobrecarga de hierro y que hay una serie de patologías asociadas a esta sobrecarga de hierro.

¿La pregunta que nace a partir de estas reflexiones es que damos suplemento de hierro porque asumimos que la ingesta de hierro es inadecuada? Una mujer no gestante necesita absorber 1-2 mg diario y una gestante según el trimestre de embarazo puede requerir de 6-7 mg/día en la segunda mitad del embarazo. Con una dieta conteniendo 10 mg de hierro/día es suficiente para cubrir la mayor necesidad de hierro absorbido.

En países donde la tasa de malnutrición es alta y son endémicos de enfermedades infecciosas como la malaria como se observa en África es importante acometer sobre estas necesidades ([Agbozo y col, 2020](#)). ¿Es

esta la situación que tiene países como el nuestro? ¿Cuántos estudios existen donde se evalúa el status nutricional de la gestante en el Perú y así conocer si sus ingestas de hierro (heme y no heme), calcio, fosfato, vitamina A, folatos que tienen que ver con la anemia nutricional están siendo deficitarios?

Un profesional nutricionista juega un rol importante pues se necesita conocer la calidad del alimento que recibe. La evaluación de la anemia no debe basarse solo en cuanto hierro ingiere sino en todos los macronutrientes y en todos los micronutrientes. Ello será de suma importancia antes de decidir suplementar o tratar a una gestante.

REFERENCIAS

1. Abioye AI, Park S, Ripp K, McDonald EA, Kurtis JD, Wu H, y col. Anemia of Inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment. *J Nutr.* 2018 Mar 1;148(3):427-36.
2. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood.* 2017 Feb 23;129(8):940-9.
3. Adam I, Mutabingwa TK, Malik EM. Red cell distribution width and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Hypertens.* 2019 Jul 15; 25:15. doi: 10.1186/s40885-019-0119-7.
4. Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *Int J Lab Hematol.* 2021 Jul;43 Suppl 1:65-70.
5. Agbozo F, Abubakari A, Der J, Jahn A. Maternal Dietary Intakes, Red Blood Cell Indices and Risk for Anemia in the First, Second and Third Trimesters of Pregnancy and at Predelivery. *Nutrients.* 2020 Mar 15;12(3):777. doi: 10.3390/nu12030777. PMID: 32183478; PMCID: PMC7146471.
6. Aguree S, Gernand AD. Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Dec 19;19(1):508. doi: 10.1186/s12884-019-2619-6.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol.* 2021 Aug 1;138(2):e55-e64.
8. Andarge SD, Areba AS, Kabthmyer RH, Legesse MT, Kanno GG. Is Indoor Air Pollution from Different Fuel Types Associated with the Anemia Status of Pregnant Women in Ethiopia? *J Prim Care Community Health.* 2021 Jan-Dec; 12:21501327211034374. doi: 10.1177/21501327211034374.

9. Aroke D, Tchouakam DN, Kadia BM, Choukem SP. Iron supplementation in pregnant sicklers: an opinion. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jun 22;18(1):256. doi: 10.1186/s12884-018-1894-y.
10. Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Lactoferrin for Prevention and Treatment of Anemia and Inflammation in Pregnant Women: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021 Jul 27;9(8):898. doi: 10.3390/biomedicines9080898.
11. Bah A, Pasricha SR, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, Armitage AE, y col. Serum Hcpidin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. *J. Nutr*. 2017 Jun;147(6):1131-37.
12. Bahr TM, Ward DM, Jia X, Ohls RK, German KR, Christensen RD. Is the erythropoietin-erythroferone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol Dis*. 2021 May;88:102536. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102536.
13. Bocca B, Ruggieri F, Pino A, Rovira J, Calamandrei G, Mirabella F, y col. Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during pregnancy. Part B: Predictors of exposure. *Environ. Res*. 2020;182:109108. doi: 10.1016/j.envres.2019.109108.
14. Bodnar L, Slega-Riz A, Gogswell M. High prepregnancy BMI increases the risk of postpartum anemia. *Obes Res*. 2004;12:941–948
15. Breyman C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Dec;296(6):1229-34.
16. Brunacci F, Rocha VS, De Carli E, Espósito BP, Ruano R, Colli C. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels. *Nutr Res*. 2018 May;53:32-9.
17. Buzyan LO. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27 Suppl 1:S7-8.
18. Calis P, Karcaaltincaba D, Isik G, Buyuktaskin F, Bayram M, Karabacak O. A cross-sectional study in non-anaemic pregnant women in Turkey to assess necessity of iron supplementation. *East Mediterr Health J*. 2020 Oct 13;26(10):1227-1232.
19. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol*. 2016 Feb;172(4):512-23.
20. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr*. 2003 May;133(5 Suppl 2):1700S-1708S.
21. Crispin PJ, Sethna F, Andriolo K. Red Cell and Reticulocyte Parameters for the Detection of Iron Deficiency in Pregnancy. *Clin Lab*. 2019 Nov 1;65(11). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190427. PMID: 31710434.
22. Delaney KM, Guillet R, Pressman EK, Ganz T, Nemeth E, O'Brien KO. Serum Erythroferone During Pregnancy Is Related to Erythropoietin but Does Not Predict the Risk of Anemia. *J Nutr*. 2021 Jul 1;151(7):1824-1833.
23. Demuth IR, Martin A, Weissenborn A. Iron supplementation

- during pregnancy - a cross-sectional study undertaken in four German states. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):491. doi: 10.1186/s12884-018-2130-5.
24. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Drongelen J, Spaanderman ME. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Feb;49(2):177-87.
 25. Diallo S, Roberts SA, Gies S, Rouamba T, Swinkels DW, Geurts-Moespot AJ, y col. Malaria early in the first pregnancy: Potential impact of iron status. *Clin Nutr*. 2019 Jan 26. pii: S0261-5614(19)30034-2. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.016.
 26. Diepeveen L, Roelofs R, Grebenchtchikov N, van Swelm R, Kautz L, Swinkels D. Differentiating iron-loading anemias using a newly developed and analytically validated ELISA for human serum erythroferrone. *PLoS One*. 2021 Jul 20;16(7):e0254851. doi: 10.1371/journal.pone.0254851.
 27. Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med*. 2021 Jun 19. doi: 10.1111/joim.13349.
 28. Farias PM, Marcelino G, Santana LF, de Almeida EB, Guimarães RCA, Pott A, y col. Minerals in Pregnancy and Their Impact on Child Growth and Development. *Molecules*. 2020 Nov 30;25(23):5630. doi: 10.3390/molecules25235630. PMID: 33265961; PMCID: PMC7730771.
 29. Favre L, Ferrario C, Mantziari S, Suter M. [Recommendations for monitoring nutritional deficiencies after bariatric surgery]. [Article in French; Abstract available in French from the publisher] *Rev Med Suisse*. 2019 Mar 20;15(643):626-630.
 30. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S.
 31. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *New Eng. J. Med* 2012; 366:348-59.
 32. Flores-Quijano ME, Vega-Sánchez R, Tolentino-Dolores MC, López-Alarcón MG, Flores-Urrutia MC, López-Olvera AD, y col. Obesity Is Associated with Changes in Iron Nutrition Status and Its Homeostatic Regulation in Pregnancy. *Nutrients*. 2019 Mar 23;11(3). pii: E693.
 33. Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfus Med Rev*. 2018 Oct;32(4):225-229.
 34. Fried M, Kurtis JD, Swihart B, Pond-Tor S, Barry A, Sidibe Y, y col. Systemic Inflammatory Response to Malaria During Pregnancy Is Associated With Pregnancy Loss and Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 30;65(10):1729-1735.
 35. Gebreweld A, Bekele D, Tsegaye A. Hematological profile of pregnant women at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematol*. 2018 Jul 9;18:15. doi: 10.1186/s12878-018-0111-6. eCollection 2018.

36. Ganz T, Nemeth E. Interactions with Normal and Disordered Erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011668
37. 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):699-708.
38. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M. Correcting haemoglobin cut-offs to define anaemia in high-altitude pregnant women in Peru reduces adverse perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*.2014;290(1):65–74.
39. Gonzales GF. Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011, 28:92–100
40. Gonzales GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo. ¿Anemia o hemodilución? *Rev. Per. Ginecol Obst* 2019; 65(4): 489-502.
41. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in second hemoglobin measurement in nonanemic women at first booking: effect of altitude of residence in Peru. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:368571. doi: 10.5402/2012/368571
42. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 297(5):R1477-85
43. 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*. 2012a May; 117(2):134-9.
44. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. Hemoglobina materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados adversos perinatales. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Jul-Sep;28(3):484-91.
45. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, y col. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Hematol*. 2019;94(2):184-8.
46. 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. doi: 10.1016/j.beem.2015.09.003.
47. Hershko Klement A, Hadi E, Asali A, Shavit T, Wisner A, Haikin E, y col. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PLoS One*. 2018 May 22;13(5):e0196706. doi: 10.1371/journal.pone.0196706. eCollection 2018.
48. Huang J, Jones A, Waite TD, Chen Y, Huang X, Rosso KM, y col. Fe(II) Redox Chemistry in the Environment. *Chem Rev*. 2021 Jul 14;121(13):8161-8233.
49. Huisman A, Aarnoudse JG. Increased 2nd trimester hemoglobin concentration in pregnancies later complicated by hypertension and growth retardation. Early evidence of a reduced plasma volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 605-8.

50. INEI. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). INEI:Lima. 2020:1-380
51. Jessani S, Saleem S, Hoffman MK, Goudar SS, Derman RJ, Moore JL, y col. Association of haemoglobin levels in the first trimester and at 26-30 weeks with fetal and neonatal outcomes: a secondary analysis of the Global Network for Women's and Children's Health's ASPIRIN Trial. *BJOG*. 2021;128(9):1487-96.
52. Jirakittidul P, Sirichotiyakul S, Ruengorn C, Techatraisak K, Wiriyasirivaj B. Effect of iron supplementation during early pregnancy on the development of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep;298(3):545-550.
53. Kang SY, Wang Y, Zhou LP, Zhang H. New indicators in evaluation of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: A case-control study. *World J Clin Cases*. 2021 Feb 26;9(6):1259-70.
54. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, y col. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615-24.
55. Kataria Y, Wu Y, Horskjær PH, Mandrup-Poulsen T, Ellervik C. Iron Status and Gestational Diabetes-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 May 15;10(5). pii: E621. doi: 10.3390/nu10050621.
56. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 14;3:CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
57. Khoigani MG, Goli S, Hasanzadeh A. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012 Feb;17(2 Suppl 1):S165-70.
58. Kim SY, Lee SM, Sung SJ, Han SJ, Kim BJ, Park CW, y col. Red cell distribution width as a potential prognostic biomarker in fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Mar;34(6):883-8.
59. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014 Aug 4;6(8):3062-83.
60. Kozuki N, Lee AC, Katz J; Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012 Feb;142(2):358-62.
61. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000 Sep 1;480(2-3):147-50.
62. Kubik P, Leibschang J, Kowalska B, Laskowska-Klita T, Stanisławska A, Chełchowska M, y col. [Evaluation of iron balance in healthy pregnant women and their newborns]. [Article in Polish] *Ginekol Pol*. 2010;81:358-63.
63. Kumera G, Haile K, Abebe N, Marie T, Eshete T. Anemia and its association with coffee consumption and hookworm infection among pregnant women attending antenatal care at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia.

- PLoS One. 2018 Nov 8;13(11):e0206880. doi: 10.1371/journal.pone.0206880.
64. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol.* 2007 Jul;79(1):39-46.
 65. Minaya P, Gonzales-Medina C, Ayala-Peralta F, Racchumi A. Situación y determinantes sociales de la anemia en gestantes peruanas según distribución geográfica 2016-2017. *Rev Peru Investig Matern Perinat* 2019; 8(1):23-9.
 66. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal Platelets—Friend or Foe of the Human Placenta? *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 11;20(22):5639. doi: 10.3390/ijms20225639. PMID: 31718032; PMCID: PMC6888633.
 67. Mukherji J. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Rational Drug Bull.* 2002; 12:2-5.
 68. Murphy JF, O’Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986; i:992-5
 69. Neves PAR, Castro MC, Oliveira CVR, Malta MB, Lourenço BH, Cardoso MA; MINA-Brazil Study Group. Effect of Vitamin A status during pregnancy on maternal anemia and newborn birth weight: results from a cohort study in the Western Brazilian Amazon. *Eur J Nutr.* 2018. doi: 10.1007/s00394-018-1880-1.
 70. Oğlak SC, Aydın MF. Are neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio clinically useful for the prediction of early pregnancy loss? *Ginekol Pol.* 2020;91(9):524-7.
 71. Olavegoya P, Gonzales GF. Obesidad y anemia en mujeres embarazadas a baja y gran altitud. *Revista Peruana De Investigación Materno Perinatal.* 2018; 7(1): 18-23.
 72. Origa R, Comitini F. Pregnancy in Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Mar 1;11(1):e2019019. doi: 10.4084/MJHID.2019.019.
 73. Osol G, Ko NL, Mandalà M. Plasticity of the Maternal Vasculature During Pregnancy. *Annu Rev Physiol.* 2019 Feb 10; 81:89-111. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114435. PMID: 30742784; PMCID: PMC6571171.
 74. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA, Capobianco G, Dessole S, Cherchi PL, y col. Red blood cell distribution width in pregnancy: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2018 Oct 15;28(3):030502. doi: 10.11613/BM.2018.030502.
 75. Parks S, Hoffman MK, Goudar SS, Patel A, Saleem S, Ali SA, y col. Maternal anaemia and maternal, fetal, and neonatal outcomes in a prospective cohort study in India and Pakistan. *BJOG.* 2018 Dec 16. doi: 10.1111/1471-0528.15585.
 76. Patel P, Balanchivadze N. Hematologic Findings in Pregnancy: A Guide for the Internist. *Cureus.* 2021 May 21;13(5):e15149. doi: 10.7759/cureus.15149.
 77. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Impact of high maternal hemoglobin at first antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study. *J Perinat Med* 2008; 36:115-9.

78. Picciano MF. Pregnancy and lactation: Physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J Nutr* 2003; 133: 1997S-2002S.
79. Pieczyńska J, Płaczkowska S, Sozański R, Skórska K, Sołtysik M. Effect of nickel on red blood cell parameters and on serum vitamin B12, folate and homocysteine concentrations during pregnancy with and without anemia. *J Trace Elem Med Biol.* 2021 Aug 14;68:126839.
80. Rabindrakumar MSK, Pujitha Wickramasinghe V, Gooneratne L, Arambepola C, Senanayake H, Thoradeniya T. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. *BMC Hematol.* 2018 Dec 22;18:37. doi: 10.1186/s12878-018-0131-2. eCollection 2018.
81. Rahmati S, MiladAzami, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec 6:1-151. doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.
82. Rawal S, Hinkle SN, Bao W, Zhu Y, Grewal J, Albert PS, y col. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia.* 2017 Feb;60(2):249-57.
83. Ribot B, Ruiz-Díez F, Abajo S, March G, Fargas F, Arija V. Prevalence of anaemia, risk of haemoconcentration and risk factors during the three trimesters of pregnancy. *Nutr Hosp.* 2018 Jan 10;35(1):123-30.
84. Saboor M, Zehra A, Hamali HA, Mobarki AA. Revisiting Iron Metabolism, Iron Homeostasis and Iron Deficiency Anemia. *Clin Lab.* 2021 Mar 1;67(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200742. PMID: 33739032.
85. Sachan R, Patel ML, Vandana, Sachan P, Shyam R. Role of platelet count and mean platelet volume and red cell distribution width in the prediction of preeclampsia in early pregnancy. *J Family Med Prim Care.* 2021 Feb;10(2):838-843. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1528_20.
86. Sanchez C, Merino C, Figallo M. Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 1970.28:775–8.
87. Santiago González DA, Cheli VT, Rosenblum SL, Denaroso G, Paez PM. Ceruloplasmin deletion in myelinating glial cells induces myelin disruption and oxidative stress in the central and peripheral nervous systems. *Redox Biol.* 2021 Aug 27; 46:102118. doi: 10.1016/j.redox.2021.102118.
88. Serdula MK, Zhou Y, Li H, Liu JM, Mei Z. Prenatal iron containing supplements provided to Chinese women with no or mild anemia had no effect on hemoglobin concentration in post-partum women or their infants at 6 and 12 months of age. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Nov 16. doi: 10.1038/s41430-018-0365-x
89. Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B₉) status. *J Clin Pathol.* 2018 Nov;71(11):949-56.

90. Sonaglioni A, Esposito V, Caruso C, Nicolosi GL, Bianchi S, Lombardo M, y col. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and carotid artery wall thickness in healthy pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Dec; 255:98-104. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.034.
91. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):4888-901.
92. Stangret A, Skoda M, Wnuk A, Pyzlak M, Szukiewicz D. Mild anemia during pregnancy upregulates placental vascularity development. *Med Hypotheses.* 2017 May;102:37-40.
93. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1285S-7S.
94. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000; 284:2611-7.
95. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med.* 2020 Oct; 75:100865. doi: 10.1016/j.mam.2020.100865.
96. Thévenod F, Lee WK, Garrick MD. Iron and Cadmium Entry Into Renal Mitochondria: Physiological and Toxicological Implications. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 2; 8:848. doi: 10.3389/fcell.2020.00848. Erratum in: *Front Cell Dev Biol.* 2021 Apr 19; 9:687810. PMID: 32984336; PMCID: PMC7492674.
97. Tsikouras P, Niesigk B, von Tempelhoff GF, Rath W, Schelkunov O, Daragó P, Csorba R. Blood rheology during normal pregnancy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(1-2):101-14.
98. Tunkyi K, Moodley J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Oct;31(19):2594-2598.
99. van Raaij SEG, Rennings AJ, Biemond BJ, Schols SEM, Wiegerinck ETG, Roelofs HMJ, y col. Iron handling by the human kidney: glomerular filtration and tubular reabsorption both contribute to urinary iron excretion. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Mar 1;316(3):F606-14.
100. Vega-Sánchez R, Tolentino-Dolores MC, Cerezo-Rodríguez B, Chehaibar-Besil G, Flores-Quijano ME. Erythropoiesis and Red Cell Indices Undergo Adjustments during Pregnancy in Response to Maternal Body Size but not Inflammation. *Nutrients.* 2020 Apr 1;12(4):975. doi: 10.3390/nu12040975.
101. Viteri FE, Casanueva E, Tolentino MC, Díaz-Francés J, Erazo AB. Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic women. *Reprod Toxicol.* 2012;34:125-32.
102. Villarreal P, Arredondo M, Olivares M. Anemia de las enfermedades crónicas asociada a obesidad: papel de la hepcidina como mediador central. *Rev Med Chile* 2013; 141: 887-94
103. Vora SM, Messina G, Pavord S. Utility of erythrocyte indices in identifying iron depletion in pregnancy. *Obstet Med.* 2021 Mar;14(1):23-5.

104. Vricella LK, Louis JM, Chien E, Mercer BM. Blood volume determination in obese and normal-weight gravidas: the hydroxyethyl starch method. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Sep;213(3):408.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.021.
105. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, y col. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jun 26;18(1):263. doi: 10.1186/s12884-018-1800-7.
106. Wei S, Liu W, Qi Y, Guo Y, Zhang S, Wang L, y col. Disordered serum erythroferrone and hepcidin levels as indicators of the spontaneous abortion occurrence during early pregnancy in humans. *Br J Haematol.* 2021 Feb;192(3):643-51.
107. Wessling-Resnick M. Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1600S-1605S.
108. Wylie B. Severe maternal anaemia, a missed opportunity for prevention. *BJOG.* 2019 Jan 16. doi: 10.1111/1471-0528.15613.
109. Yanoff L, Menzie C, Denkinger B, Sebring N, McHugh T, Remaley A, y col. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(9):1412–9
110. Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Apr;67(4):337-42.
111. Yılmaz ZV, Yılmaz E, Küçüközkan T. Red blood cell distribution width: A simple parameter in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Oct;6(4):285-7.

CAPÍTULO 7

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

AN Dr. Patrick Wagner
Academia Nacional de Medicina, Lima-Perú

RESUMEN

La anemia es frecuente cuando existe un daño renal crónico (ERC). Esta anemia es multifactorial. La causa principal de la anemia renal es la falta de producción de eritropoyetina (EPO), citoquina hormonal, que ocupa un receptor a nivel de la médula ósea (EPO-r). Existen otros factores que contribuyen a la anemia de la ERC, entre las cuales destacan alteraciones hormonales como el exceso de hepcidina, la disminución de la producción de eritroferrona y de mitoferrina, la alteración en la elaboración de la proteína klotho y de la nueva hormona renalasa. También influyen la hemólisis ocasional, el exceso de depósito de calcio y fósforo en la médula ósea por aumento de la PTH intacta y el proceso inflamatorio crónico, que representan tanto la insuficiencia renal como el tratamiento con hemodiálisis.

Los factores de regulación negativa de la eritropoyesis, factores pro-apoptóticos, predominan sobre los de regulación positiva o anti-apoptóticos. Una de las principales vías de regulación negativa es la vía de las caspasas. El sistema HiF se halla, asimismo, alterado con un exceso de la producción de prolil – hidroxilasas. Finalmente, las alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con producción de SKDP contribuyen a la anemia de la ERC.

Palabras clave: anemia – ERC – EPO – hepcidina.

ABSTRACT

Anemia is common when there is chronic kidney damage (CKD). This anemia is multifactorial. The main cause of renal anemia is the lack of production of erythropoietin (EPO), a hormonal cytokine, which occupies a receptor at the bone marrow level (EPO-r). There are other factors that contribute to the anemia of CKD, among which hormonal alterations such as excess hepcidin, the decrease in the production of erythroferrone and mitoferrin, the alteration in the production of the protein klotho and the new hormone renalase. Also influencing are occasional hemolysis, excess calcium and phosphorus deposition in bone marrow due to increased intact PTH and the chronic inflammatory process, which represent both renal failure and hemodialytic treatment. The factors of negative regulation of erythropoiesis, proapoptotic factors, predominate over those of positive regulation or antiapoptotic. One of the main negative regulation pathways is the caspase pathway. The HiF system is also altered with an excess of prolyl-hydroxylase production. Finally, alterations of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with SKDP production contribute to CKD anemia.

Keywords: anemia – CKD – EPO – hepcidin.

CAUSAS DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC).

La anemia de la enfermedad renal crónica (ERC) es multifactorial. En la [Tabla 1](#), señalamos los factores causales de la anemia en esta patología.

ERITROPOYESIS NORMAL

La eritropoyesis normal comprende básicamente 6 etapas de maduración desde el pro – eritroblasto hasta el eritrocito maduro ([Figura 1](#)).

Tabla 1. Causas de anemia en la enfermedad renal crónica (ERC)

1. Producción inadecuada de eritropoyetina (EPO)
2. Hemólisis
3. Pérdidas por sangrado
4. Ferropenia
5. Deficiencias de ácido fólico y vitamina B12
6. Desnutrición, anorexia, vómitos, diarreas
7. Uremia per se
8. Hiperparatiroidismo secundario
9. Intoxicación aluminica
10. Frecuencia de tomas de sangre para exámenes de laboratorio
11. Estado inflamatorio crónico
12. Aumento de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG).
13. Aumento de hepcidina

El principal estímulo para la eritropoyesis es la eritropoyetina (EPO), que se secreta en el riñón cuando existe hipoxia tisular. También contribuyen en la eritropoyesis, la interleucina 3 (IL3) y el factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos (GM – CSF).

Otros factores que ayudan a la maduración son: el ácido fólico y la vitamina B12, que favorecen la maduración nuclear y la vitamina B6 y el hierro, que favorecen la maduración citoplasmática y la síntesis de hemoglobina (Figura 2). Estos factores, como veremos, se hallan alterados cuando existe una ERC.

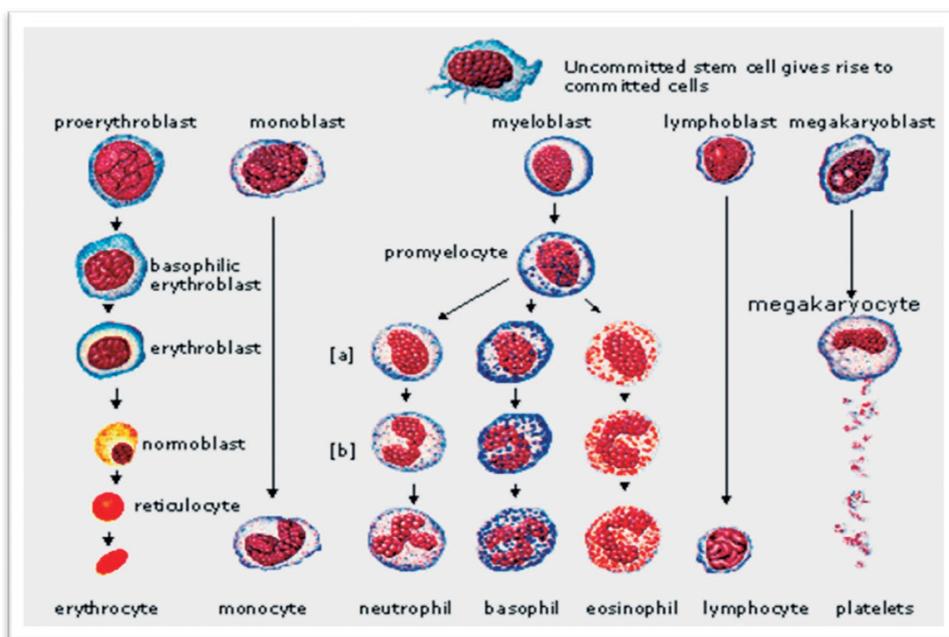


Figura 1. Esquema de la eritropoyesis normal

La anemia en la ERC aparece si la filtración glomerular (FG) es menor a 60 mL/min/1.73 m² durante 3 meses, lo que señala que existe un daño renal. En general, la hemoglobina (Hb) se halla por debajo de 11 g/dL; la depuración de creatinina en 24 horas es inferior a 30 mL/min y/o la creatinina sérica es mayor a 2 mg/dL (Figura 3).

ERITROPOYETINA (EPO)

El factor más importante en la génesis de la anemia de la ERC es la alteración de la secreción de la EPO. Recordemos que la EPO es una proteína, en realidad una citoquina, de PM 30 KDa, contiene 165 amino ácidos y ácido siálico, que es esencial para su acción. Posee 3 grupos glicosilados.

Es el principal factor regulador de la eritropoyesis. Es producida por las células peritubulares intersticiales y los fibroblastos maduros de la corteza y la médula externa en la cercanía de los capilares peritubulares y los túbulos renales, que son sitios de alto consumo de oxígeno.

El hígado es, asimismo, capaz de producirla, pero en mucho menor proporción, a nivel de los hepatocitos y las células de Ito (células estrelladas hepáticas).

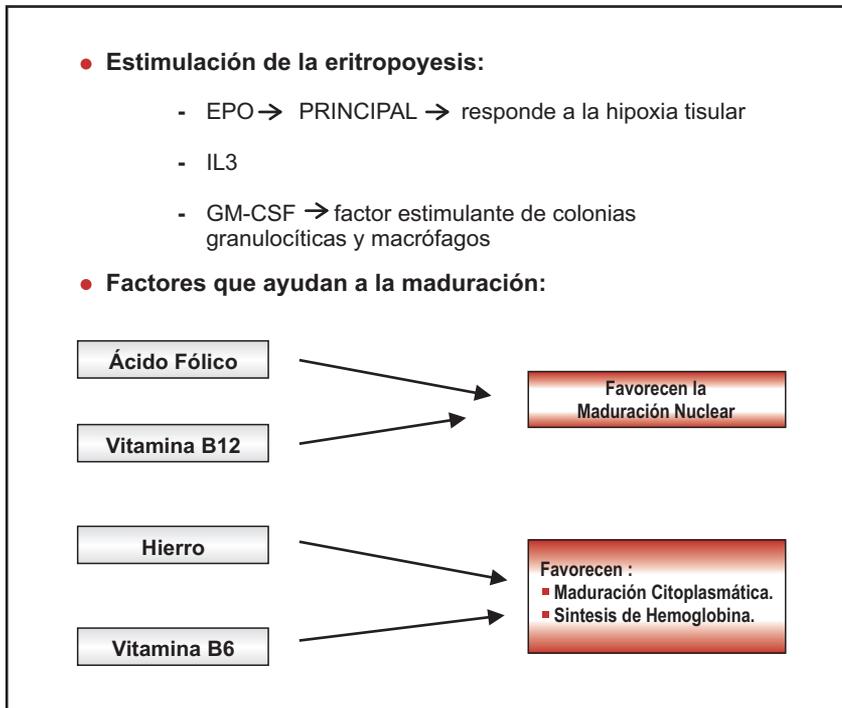


Figura 2. Factores que influyen en la eritropoyesis

El riñón es, por tanto, una glándula endocrina y la relación hormonal se establece entre el órgano y la médula ósea.

La hipoxia estimula la secreción de EPO renal, hay estimulación de la eritropoyesis y aumento de las células rojas con aumento de O_2 a nivel de las células renales y la consiguiente disminución de la secreción de EPO:

Ante una anemia, hipoxemia e hipoxia, el valor de la EPO puede elevarse hasta mil veces para conseguir un nivel de hemoglobina normal, que, en el caso de la ERC, es de 12 g/dL con una EPO de 20 unidades por litro.

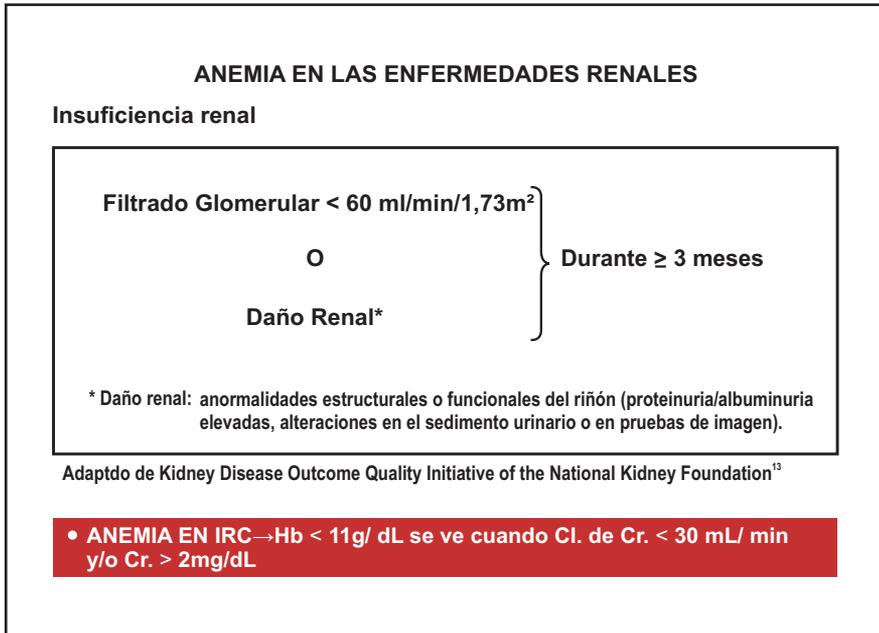


Figura 3. Anemia en las enfermedades renales y su asociación con la filtración glomerular

FACTORES DE LIBERACIÓN

La respuesta a la hipoxia se produce por liberación de los factores ligados a la EPO, los HiF (**factores inducidos por la hipoxia**): HiF 1 α y HiF 2 α . HiF 1 α se secreta en las células tubulares ricas en heme – oxigenasa y glutatión. HiF 2 α actúa sobre las células peritubulares y los fibroblastos maduros y está relacionada con la producción de EPO. Su mecanismo de acción consiste básicamente en aumentar la supervivencia de los progenitores eritroides en sinergia con los factores estimulantes celulares. Ambos aumentan la expresión de Bcl – XL, que es una de las principales proteínas anti – apoptóticas.

Así, la regulación positiva de la eritropoyesis parece llevarse a cabo principalmente por inhibición de la apoptosis de los progenitores y de los precursores eritroides.

La proliferación y la diferenciación parece efectuarse de modo no regulable una vez asegurada la sobrevivencia de los progenitores.

FACTORES DE REGULACIÓN

La EPO responde a ciertos factores de transcripción, fundamentalmente, los factores GATA – 1 y GATA – 2. El factor GATA -1 es esencial para la regulación positiva del receptor de EPO (EPO – R). El factor GATA – 2 podría reemplazar a GATA – 1, en las fases precoces de la eritropoyesis. Sin embargo, GATA – 1 es absolutamente indispensable en las fases tardías de la eritropoyesis al regular la expresión de la proteína anti - apoptótica Bcl – XL.

Los factores de regulación positiva de la eritropoyesis son: SCF (“stem cell factor”), en sus dos formas: soluble y transmembrana, siendo esta última la más importante.

Ella actúa sobre el receptor C-Kit (tirosina quinasa), que, a su vez, activa a la fosfatidlinositol 3 quinasa (PI3 Q), aumentando la proliferación y la sobrevivencia de los progenitores eritroides por la fosforilación de la proteína AKT (proteína fosforilada por PI3Q).

Por otra parte, existe una sinergia entre el SCF y la EPO. SCF estimula a la PI3 quinasa, produciendo fosforilación de AKT, que fosforila a la proteína BAD con liberación de Bcl – xL, activo estimulante de la eritropoyesis.

La EPO, además, estimula la proteína STAT 5, aumentando también la expresión de la proteína Bcl – xL. Actúan sinérgicamente también GM – CSF e IL 3.

No ha sido demostrado que el factor SCF responda directamente a la hipoxia tisular.

LA HEPCIDINA

Otro importante factor es la hepcidina, hormona peptídica, de origen hepático. Es la antigua LEAP – 1 ([liver expressed antimicrobial protein](#)). Se trata de una hormona de 25 amino ácidos producida por el hígado, aunque se han demostrado, asimismo, fuentes extra hepáticas.

Su mecanismo de acción es doble. Por un lado, disminuye la absorción intestinal de Fe por inhibición de DMT1 o transportador de metales divalentes. También internaliza la ferroportina (Fp) en el enterocito, impidiéndole actuar y procede a la degradación intra-enterocitaria de dicha proteína con lo que el transporte de Fe hacia la circulación resulta imposible.

Por otro lado, bloquea a la Fp a nivel del hepatocito y del SRE con secuestro del Fe en los macrófagos con impedimento de la salida de este metal al medio interno. El resultado es una hipoferrremia. Una hormona, la eritroferrona, producida por los eritroblastos, inhibe la salida de la hepcidina del hígado.

Se han encontrado altos niveles de hepcidina en pacientes con anemia de enfermedades crónicas, incluyendo la ERC.

La expresión de hepcidina está controlada por el Fe y la inflamación. La anemia y la hipoxia inhiben la síntesis de hepcidina. Esta actúa junto a la hemojuvelina soluble (sHJV), sustancia que antagoniza a la hepcidina. La sHJV ocupa el receptor de hepcidina y actúa con otras proteínas: Hfeastina (HFE) y TFRs ([Figura 4](#)).

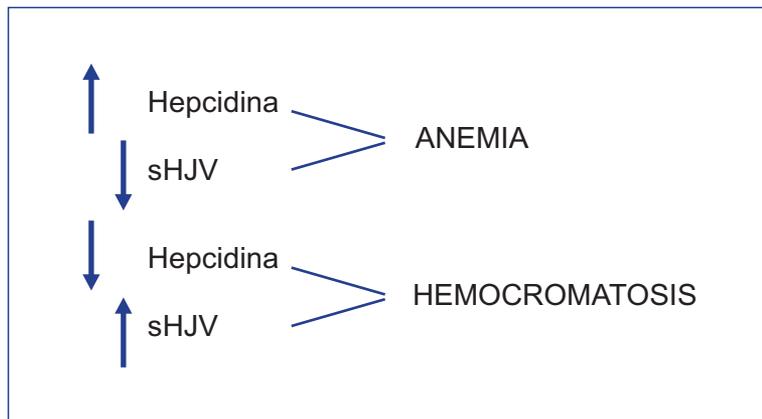


Figura 4. HJV, HFE y TFRs ligadas a la hemocromatosis hereditaria juvenil.

HJV soluble pertenece a las RGM (“[repulsive guidance molecules](#)”), que son isoformas que se expresan tanto en el SNC como en el músculo esquelético, en el hígado y en el intestino.

HIPO EPO

Como se sabe, la alteración de la eritropoyesis por disminución de EPO se expresa por una anemia normocítica, normocrómica con reticulocitopenia periférica y una respuesta medular inferior a la normal, con ausencia de hiperplasia eritroide para el grado de anemia.

Se ha visto que en la ERC no existe el mecanismo normal de inhibición de la apoptosis producido por Bcl – xL, predominando así la regulación negativa de la eritropoyesis.

HEMÓLISIS

Por otro lado, en la ERC como causa contribuyente a la anemia existe un componente hemolítico leve, cuyo origen exacto se desconoce.

Se relaciona, sin embargo, muy probablemente, con la retención de los llamados “residuos metabólicos de la uremia”, que, de alguna forma, lesionan o dañan a los hematíes.

Aparece, de este modo, en ciertos casos, una anemia hemolítica microangiopática. Surge ésta al lesionarse el endotelio renal (HTA maligna. poliarteritis nodosa, necrosis cortical aguda).

En el frotis de sangre periférica se aprecia fragmentación de los hematíes con trombocitopenia asociada.

En los niños, se observa el síndrome urémico – hemolítico o PTT.

ESTADO URÉMICO

La uremia o estado urémico constituye un estado de inflamación crónica y toda inflamación se acompaña rápidamente de un defecto de la producción medular y una discreta disminución del tiempo de vida de los hematíes. Se suele observar una hipo-sideremia con depósitos de Fe normales o incluso aumentados (ferritina elevada).

Se trata de una deficiencia funcional de hierro. Por otro lado, ciertos proinflamatorios disminuyen la producción de la EPO y actúan también directamente sobre los progenitores eritroblásticos. Entre ellas, tenemos: $TNF\alpha$, que induce apoptosis y bloquea la maduración eritroide. Se sabe que activa a la caspasa 8, y al interferón γ , que induce apoptosis y bloquea la maduración por su acción sobre la proteína Fas.

SISTEMA HIF

Nos hemos referido a los factores inducidos por la hipoxia. Daremos algunos detalles suplementarios sobre estos importantes factores: El sistema HiF representa la adaptación celular frente a la hipoxia. Se trata de un complejo de proteínas activas constituido por los 3 factores: HiF-1 α , HiF-2 α , HiF-3 α . La HiF β es, probablemente, constitutiva,

HiF-1 α se expresa en las células tubulares. HiF-2 α es expresada en las células endoteliales e intersticiales peritubulares y en las células glomerulares: estimula específicamente la producción de EPO por los fibroblastos maduros y las células intersticiales peritubulares.

Se sabe que HiF2 α se halla en déficit en la ERC desde tempranas etapas de la enfermedad.

HiF 1 α y 2 α son destruidos por un grupo de enzimas, las prolihidroxilasas, que los inactivan; se conocen tres prolihidroxilasas, PHD1, PHD2 y PHD3. Es muy posible que, en la ERC, estas enzimas sean más activas y destruyan más precozmente a los HiFs y en especial a la HiF 2 α .

VÍA DE LAS CASPASAS

La principal regulación negativa de la eritropoyesis está dada por la vía de las caspasas. Se trata de un grupo de proteínas, identificadas de 1 al 9 (caspasa 1 – caspasa 9). Son enzimas que contienen ácido aspártico, de ahí su nombre. Son pro – apoptóticas: actúan sobre la médula ósea (MO) provocando la desdiferenciación de los eritroblastos.

La caspasa 3 actúa por vía mitocondrial, sobre la caspasa 9 a nivel de la MO, pero las células eritroblásticas no entran en apoptosis hasta que la proteína GATA – 1 es degradada, porque esta proteína las protege.

Además de GATA 1, los eritroblastos estarían también protegidos de la apoptosis por un mecanismo desconocido aún. Este mecanismo protector desaparecería al instalarse la falla renal. La anemia de la ERC tendría como sustrato importante la exagerada activación de la vía de las caspasas, necesaria en las primeras etapas de la eritropoyesis, pero luego clave para la regulación negativa o bloqueo de la eritropoyesis.

El factor SKDP, que guarda relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) participa, asimismo, en esta regulación negativa.

SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA

El sistema renina – angiotensina participa estimulando de manera dosis – dependiente la proliferación de los progenitores eritropoyéticos, pero requiere la presencia de EPO.

La ERC incrementa la producción del tetra péptido SKDP, que es un inhibidor fisiológico de la proliferación de las células progenitoras medulares y de las stem cells. Este factor es normalmente degradado por la ECA. Un estudio reciente mostró relación, en pacientes tratados con inhibidores de la ECA y la modificación de la concentración de SKDP.

FERROPENIA

La ferropenia es común en los pacientes con ERC. Las lesiones de la mucosa del tracto gastrointestinal interfieren con la absorción del Fe.

Por otro lado, el estado de inflamación crónica propio de la uremia, aumenta la liberación de hepcidina con bloqueo tanto de la absorción de Fe como de la liberación del Fe de los tejidos a la sangre. Por supuesto, la anorexia, las náuseas y los vómitos disminuyen el aporte dietético del Fe.

OTROS FACTORES

Entre otros factores que contribuyen a la anemia de la ERC se encuentran el hiperparatiroidismo secundario, que produce depósitos de calcio (Ca) y fosfato (P) en la MO, interfiriendo con la eritropoyesis; la intoxicación de la médula por residuos metabólicos tóxicos; y la acción de dos proteínas nuevas: la proteína klotho y la renalasa.

La proteína klotho actúa provocando fosfaturia y vasodilatación de las arterias renales. Estimula la secreción de EPO. Parece hallarse en déficit en la ERC. La renalasa es una amino- oxidasa asociada a la flavina adenina dinucleótido (FAD).

Es secretada por el riñón. Promueve, asimismo, la secreción de EPO por la acción sobre los fibroblastos maduros de los túbulos renales. Su producción parece estar alterada en la ERC.

La mitoferrina, factor soluble liberado por la MO, actúa sobre la cripta duodenal, favoreciendo la absorción del Fe. Estaría en déficit en la ERC.

CONCLUSIONES:

- La anemia en la ERC es multifactorial.
- Existe una serie de factores positivos y negativos de la eritropoyesis.
- Destacan el sistema HiF y el sistema de las caspasas.
- Hepcidina, HJV, HFE y TFRs desempeñan un papel importante en el metabolismo del Fe. Los roles de la inflamación crónica y del SRAA contribuyen, asimismo, a la homeostasis del Fe y a la aparición de la anemia en la ERC por alteración del factor SKDP.
- Proteínas klotho y renalasa, de origen renal, parecen regular la eritropoyesis vía estimulación de la EPO. Estarían en déficit en la ERC.
- Eritroferrona y mitoferrina alteradas contribuyen a la anemia de la ERC.

REFERENCIAS

1. Hermine O, Roméo PH. Regulation of erythropoiesis. Chapter 2 in. "The Handbook. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. ESH, 2006.
2. Cantor AB, Orkin SH. Transcriptional regulation of erythropoiesis: an affair involving multiple partners. *Oncogene* 2002; 21: 3368-76.
3. Orkin SH. GATA – binding transcription factor in hematopoietic cells. *Blood* 1992; 80:575-81.
4. Raich N, Roméo PH. Erythroid regulatory elements. *Stem Cell* 1993; 11:95-104.
5. Hanspal M. Importance of cell – cell interactions in regulation of erythropoiesis. *Curr Opin Haematol* 1997; 2: 142-7.
6. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12 and iron, *Ann Rev Nutr* 2004, 24:105-131.
7. Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood* 1997; 90:1345-1364.
8. Peller S, Frenkel J, Lapidot T et al. The onset of p53 – dependent apoptosis plays a role in terminal differentiation of human normoblast. *Oncogene* 2003, 22:4648-55.
9. Meeting of ESH in Caspays (Portugal) November 8 – 12 th, 2006: several oral communications.
10. Beutler E et al. Anemia of several nutritional deficiencies. In. Williams, Haematology, 2005.
11. Babior, B M. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. In: Williams, Haematology, 2005. Chapter 25, page 305.
12. Babior, BM. Megaloblastic anaemias. In: Williams, Haematology, 2005; page 425.
13. Gregory CJ, Eaves AC. Three stages of erithropoietic progenitor cell differentiation distinguished by a number of physical and biological properties. *Blood*, 1988,51: 527-37.
14. Cantor AB, Orkin SH. Transcriptional regulation of erythropoiesis: an affair involving multiple partners. *Oncogene*, 2002; 21: 3368-76.
15. Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. New insights into erythropoiesis. *Curr Op in Hematol*, 2002; 9 (2): 93-100.
16. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int*, 1997; 52 (3): 715-24.
17. Maxwell PH, Ferguson DJ, Nicholls LG et al. The interstitial response to renal injury: fibroblast-like cells show phenotypic changes and have reduced potential for erythropoietin gene expression. *Kidney Int*, 1997; 52(3): 715-24.
18. Donelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The Kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38 (2): 415-25.
19. Fine LG, Norman JT. The breathing Kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13 (7): 1974-76.
20. Koury MJ, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science*, 1998, 248 (4953): 378-82.
21. Parkkila S, Parkkila AK, Waheed A et al. Cell surface expression of HFE protein in epithelial cells, macrophages and monocytes. *Haematologica*, 2000, 85: 340-45.

CAPÍTULO 8

EL CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO (CCH), LA SOBRECARGA DE HIERRO Y LA HEPCIDINA SÉRICA EN ADULTOS PERUANOS.

**Mag (c) Valeria Janice Valverde Bruffau¹ y
AN Dr. Gustavo F. Gonzales^{1,2}**

¹Laboratorio de Endocrinología y Reproducción
(Laboratorios Investigación y Desarrollo, LID),
Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas,
Facultad de Ciencias y Filosofía, e Instituto de
Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana
Cayetano Heredia.

²Academia Nacional de Medicina

RESUMEN

Objetivo: Determinar el CCH y hepcidina sérica con la edad y la tasa de sobrecarga de hierro; igualmente analizar la asociación entre el CCH y el puntaje de Calidad de Vida Relacionado a Salud (CVRS). **Métodos:** se presenta un estudio de corte transversal de muestreo por cuotas estratificado por edad que incluyen a 253 varones y 230 mujeres de 17 a 86 años de Lima, Iquitos, Huancayo, Cerro de Pasco y Puno. A cada sujeto se le tomó una muestra de sangre para las mediciones de ferritina, receptor soluble de transferrina (RsTf), hepcidina, eritropoyetina, testosterona, estradiol, e interleucina-6 en suero. Igualmente se midió talla y peso, y se aplicó un cuestionario de CVRS previamente validado. El CCH (mg/Kg) = $-\left[\log\left(\frac{\text{RsTf}}{\text{Ferritina}}\right) - 2.8229\right]/0.1207$. Se considera sobrecarga de hierro cuando CCH es >15 y >19 mg/Kg en mujeres y varones, respectivamente. **Resultados:** El CCH aumenta con la edad solo en mujeres ($r=0.30$; $p<0.01$). El CCH en mujeres >60 años son 1.7 veces mayores que a 18-30 años. La sobrecarga de hierro aumenta con la edad en mujeres ($p<0.05$), pero no en varones. Hepcidina, ferritina, testosterona/estradiol*1000, e Interleucina-6 séricas aumentan con la edad solo en mujeres ($p<0.01$). Se sabe que, un aumento de hepcidina local contribuye con acumulación de hierro en cerebro en la enfermedad de Alzheimer (EA), y que la hepcidina sérica aumenta en individuos con riesgo de EA. El RsTf y la eritropoyetina sérica no variaron con la edad en ambos sexos. La sobrecarga de hierro se asocia a una menor CVRS en ambos sexos. **Conclusiones:** El CCH, la sobrecarga de hierro y la hepcidina sérica aumentan con la edad en mujeres adultas y pueden ser factores de riesgo para ciertas enfermedades crónicas. Se sugiere el control de la ingesta de hierro en mujeres de mayor edad. **Palabras Claves:** Contenido Corporal de Hierro, Sobrecarga de hierro, hepcidina, inflamación, calidad de vida.

ABSTRACT

Objective: To determine the body iron content (BIC) and serum hepcidin with age and the rate of iron overload in both sexes. Also analyze the association between the BIC and the Health-Related Quality of Life (HR-QoL) score. **Methods:** A cross-sectional study of quota sampling stratified by age is presented, including 253 men and 230 women aged 17 to 86 from Lima, Iquitos, Huancayo, Cerro de Pasco and Puno. Each subject was taken a blood sample for measurements of ferritin, soluble transferrin receptor (sTfR), hepcidin, erythropoietin, testosterone, estradiol, and serum interleukin-6 (IL-6). Height and weight were also measured, and a previously validated HR-QoL questionnaire was applied. The BIC (mg/Kg) = $-\log(\text{sTfR}/\text{Ferritin}) - 2.8229$ /0.1207. Iron overload is considered when BIC is >15 and >19 mg/Kg in women and men, respectively. **Results:** The BIC increases with age only in women ($r=0.30$; $p<0.01$). BIC in women >60 years are 1.7 times higher than at 18-30 years. Iron overload increases with age in women ($p<0.05$) but not in men. Serum hepcidin, ferritin, testosterone/estradiol *1000, and IL-6 increase with age only in women ($p<0.01$). It is known that an increase in local hepcidin contributes to iron accumulation in the brain in Alzheimer disease (AD), and that serum hepcidin increases in individuals at risk of AD. sTfR and serum erythropoietin did not vary with age in both sexes. Iron overload is associated with lower HR-QoL in both sexes. **Conclusions:** BIC, iron overload and serum hepcidin increase with age in adult women and may be risk factors for certain chronic diseases. Control of iron intake in older women is suggested.

Key Words: Body Iron Content, Iron Overload, Hepcidin, Inflammation, Quality of Life.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 50 años el mundo está enfrentando la pandemia de la anemia infantil (Frater, 2021). Este problema también ha sido identificado en el Perú (Montag y col, 2021). Por ello, los diferentes gobiernos del mundo desarrollan 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). Igualmente existen programas de suplementación con hierro a gestantes con o sin anemia (Keats y col, 2019; 2021; Peña-Rosas y col, 2015).

Los resultados de estas intervenciones han sido modestos pues la prevalencia de anemia infantil a nivel mundial para 2019 es de 39.8%, y en los últimos 5 años prácticamente no ha variado la prevalencia de anemia a pesar que los esfuerzos de intervención se han ido incrementando. Lo mismo ha sido observado en gestantes, donde la prevalencia mundial a 2019 es de 36.5%, con valores estancados en los últimos cinco años (Vásquez-Velásquez y Gonzales, 2019).

El hecho que las poblaciones consuman en mayor proporción suplemento de hierro, y que la prevalencia de anemia no se reduce indicaría que la causa de la anemia sería diferente a la deficiencia de hierro o que los criterios para definir anemia infantil no son adecuados (Accinelli y León-Abarca, 2020; Choque y col, 2020; Gonzales y col, 2018; 2021).

Estas intervenciones con suplementación y/o fortificación de alimentos con hierro determinarían que las poblaciones en el mundo desde la infancia están ingiriendo un exceso de hierro que al parecer debe ser regulado a través de los niveles de hepcidina circulantes, para evitar una sobrecarga. Así en casos de que el organismo no requiera hierro, los niveles séricos de hepcidina, que es producida en el hígado, aumentan y ello evita un ingreso adicional de hierro a nivel duodenal

en el organismo y por ello 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) demostró que el contenido de hierro 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). La ingesta de un exceso de hierro de forma aguda o crónica en ratas normales aumentan los niveles de hierro en suero y en tejido renal demostrando que de alguna manera un consumo excesivo de hierro puede sobrepasar la barrera del eje hepcidina-ferroportina (Refaat y col, 2018).

En Estados Unidos se ha demostrado entre adultos que el uso voluntario de alimentos fortificados aumenta la probabilidad de consumos elevados de calcio y hierro que se asocia a su vez en un mayor riesgo de ingesta por encima de los valores recomendados para edad y sexo (Sacco y col, 2013).

El hierro que es absorbido a través del enterocito duodenal o aquel que es liberado de los tejidos de reserva circulan mayormente unido a la transferrina y una pequeña proporción no unida a la transferrina. En condiciones fisiológicas, más del 50% de la transferrina no se encuentra unida al hierro. La fracción no ligada a transferrina comienza a hacerse detectable cuando la saturación de transferrina es >70-80% (Sugiura y col, 2021).

En condiciones fisiológicas, el hierro no unido a la transferrina y la unida a transferrina pasan por el filtro glomerular y se reabsorbe a través de las células epiteliales renales, de modo que casi no se encuentra hierro en la orina (Weiss y col, 2018). Al estar ausente un mecanismo excretor activo, el balance del hierro es mantenido con el reciclaje del hierro endógeno por el sistema reticuloendotelial y el tejido hepático junto con la restricción de la cantidad de absorción intestinal, por acción

de la hepcidina que internaliza y degrada a la ferroportina ([Garrick y Garrickm 2009](#)).

Cuando hay demasiado hierro en el cuerpo, el exceso de hierro se puede depositar en tejidos y órganos, producir peroxidación lipídica, y daño celular, que puede llevar al cáncer, a enfermedades hematológicas u otras enfermedades crónicas. Además, la sobrecarga del hierro es una característica de la ferroptosis que es una forma de muerte celular regulada, llevando a la acumulación de niveles letales de hidroperóxidos lipídicos ([Wu y col, 2021](#)).

Tanto la sobrecarga de hierro como la deficiencia de hierro producen la dis-homeostasis del hierro. La deficiencia de hierro es considerada el problema de nutrición pública más común en todo el mundo, pero se presta menos atención a la sobrecarga de hierro. La sobrecarga de hierro es un fenómeno patológico en el que el suministro de hierro en el cuerpo excede la necesidad de hierro, lo que conduce a un aumento en el almacenamiento de hierro en algunos tejidos y órganos ([Wang y col, 2021](#)). El cuerpo humano tiene muchos mecanismos de absorción, transporte y almacenamiento de hierro, pero no existe ningún mecanismo para la excreción del hierro en exceso ([Weiss y col, 2018](#)). El exceso de hierro también puede tener efectos tóxicos en el organismo. Es cada vez mayor el número de estudios que muestran que la sobrecarga del hierro está relacionada con la generación y el desarrollo de muchas enfermedades ([Wang y col, 2021](#)).

Diferentes estudios han demostrado que el hierro se acumula en función del aumento de la edad y se asocia con múltiples patologías relacionadas con la mayor edad, como las enfermedades neurodegenerativas. Estos cambios pueden deberse a una alteración en la homeostasis del hierro a nivel celular, lo que provocaría un aumento del contenido de hierro corporal; sin embargo, aun el proceso no se comprende bien.

El identificar como cambia el contenido de hierro con el paso de los años, así como los agentes están involucrados en la homeostasis, permitirá comprender mejor las alteraciones en la regulación del hierro, así como conocer que el aumento de hepcidina con la edad, pueden asociarse a enfermedades como el Alzheimer que tienen como característica la acumulación de hierro en los tejidos.

El Perú tiene como característica que 30% de su población habitan por encima de los 2000 metros de altura, pero no se sabe si el vivir en la altura modifica el patrón de cambios del CCH con la edad y sexo.

Existe en la comunidad científica preocupación por la intervención con suplementación con hierro y/o fortificación de alimentos con hierro a nivel mundial que incluye su administración a niños y gestantes no anémicos.

La prevalencia de anemia no ha disminuido en la medida de lo esperado a pesar de esta gran intervención sugiriendo que las causas de anemia en la actualidad puedan deberse a otros factores diferentes a la deficiencia de hierro o que los criterios diagnósticos establecidos para definir anemia no sean los adecuados. Sin embargo, causa preocupación el hecho de que los niños y gestantes están consumiendo altas cantidades de hierro y que podrían tener como resultado una sobrecarga de hierro que a su vez podría conducir a problemas en su salud.

El tener conocimiento del estado del hierro y conocer la evolución de este a lo largo de la vida permitirá elaborar métodos más confiables para evaluar el estado del hierro a fin de determinar la prevalencia real de la sobrecarga de hierro y el impacto de los ensayos de suplementación y/o fortificación con hierro.

HIERRO Y MICROBIOTA INTESTINAL

Se conoce que el hierro ingerido en la dieta se ha de absorber solo en la cantidad que es requerido por el organismo y ello va a depender de la concentración sérica de hepcidina. El hierro que no logra ingresar al enterocito duodenal seguirá su transporte hacia el intestino grueso donde puede ser utilizado por los microorganismos patógenos que pueden alterar a su vez la flora intestinal y desarrollar una inflamación intestinal.

El microbiota intestinal es un modificador de la salud metabólica del huésped. Los cambios en la composición del microbiota intestinal están influenciados por la genética y el medio ambiente, incluida la dieta. El hierro es un elemento importante entre la relación huésped-microbio y la enfermedad metabólica. Tanto la deficiencia de hierro como las cantidades excesivas que conducen a la sobrecarga de hierro pueden tener efectos perjudiciales sobre la salud cardio metabólica.

Por ello, la homeostasis óptima del hierro es crítica para la regulación de la inmunidad y del metabolismo del anfitrión además de la regulación de bacterias entéricas comensales y patógenas. Así, la alteración de la composición del microbioma intestinal puede ser una ruta importante a través de la cual el hierro afecta la salud cardio metabólica (Botta y col, 2021).

SOBRECARGA DE HIERRO

La sobrecarga de hierro se valora en función de niveles elevados de ferritina sérica. 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 (World Health Organization, 2020).

Los niveles elevados de ferritina sérica se definen como valores >300 ng/ml en hombres y >200 ng/ml en mujeres (Aguirre y col., 2017). Sin embargo, es posible observar una asociación con el síndrome metabólico en hombres con valores de ferritina por encima de 100 ng/ml (Ledesma y col., 2015). Del mismo modo, los niveles óptimos de ferritina sérica para la reducción de la mortalidad cardiovascular oscilan entre 20 y 100 ng / ml (De Palma y col., 2021).

Un problema con el uso de la ferritina sérica, es que se afecta por muchos factores diferentes a la sobrecarga de hierro. El consumo de alcohol, y el síndrome metabólico son causas frecuentes de elevación secundaria de ferritina (Bardou-Jacquet y col., 2021). Aunque también hay estudios que sugieren que el aumento en hierro en tejidos como hígado, páncreas y adiposo se asocian a diabetes mellitus y a síndrome metabólico.

La hiperferritinemia es, sin embargo, un hallazgo inespecífico, que con frecuencia se pasa por alto en la práctica general. En la práctica médica habitual, solo el 10% de los casos están relacionados con una sobrecarga de hierro, mientras que el resto se ve como resultado de reacciones de fase aguda y aumentos reactivos en la ferritina debido a afecciones subyacentes (Sandnes y col., 2021).

Los casos donde se encuentran sobrecarga de hierro son la hemoglobinopatías hereditarias como la hemocromatosis hereditaria (Roemhild y col, 2021; Brissto y Loréal, 2021), talasemia (Teawtrakul y col, 2021), anemia de rasgo falciforme (Elalfy y col, 2021).

En la literatura se presentan casos de sobrecarga de hierro también en sujetos que no tienen hemocromatosis hereditaria (Pique y col, 2021). En estos casos los niveles de ferritina sérica no son tan elevados como en el caso de la hemoglobinopatía hereditaria. El exceso de hierro está involucrado en el desarrollo de enfermedades no transmisibles como el cáncer, la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares

(Iglesias-Vásquez y col, 2021; Zhang y col, 2021; Bi y col, 2021) y neurodegenerativas (Chen y col, 2019; Yan y col, 2020).

También se observa sobrecarga de hierro en aquellos pacientes que por una enfermedad subyacente requieren de ser tratados con hierro endovenoso.

El hierro generalmente se administra por vía parenteral a pacientes en hemodiálisis, ya que la absorción intestinal por ingesta oral es deficiente debido a los altos niveles de hepcidina. Sin embargo, en estos casos, la administración de hierro endovenoso y la consecuente sobrecarga de hierro se asocian con elevado estrés oxidativo e inflamación sistémica que puede afectar la supervivencia del paciente (Reggiani y col, 2021).

DIMORFISMO SEXUAL DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

Al parecer hay un dimorfismo sexual en la forma como se acumula hierro en el organismo de varones y mujeres. La obesidad, un consumo más alto del alcohol y del hierro heme son factores de riesgo principales para exceso de hierro en varones mientras que solamente la edad fue asociada a la sobrecarga del hierro en mujeres (Iglesias-Vásquez y col, 2021).

Existen diferentes momentos en los cuales se puede incrementar la entrada de hierro en el organismo. Estas son las etapas de niñez y pubertad; en la gestación, y en la menopausia. Igualmente, una exposición frecuente a la altura puede aumentar los depósitos de hierro en el organismo.

En la figura 1 se muestra un estudio interesante de Milman y col (1991) que fue también presentado en Perú por el mismo Milman (2012). Este es un estudio longitudinal donde a dos grupos de gestantes danesas se les interviene administrando placebo o ion ferroso (66 mg/día) desde los 14-18 semanas de gestación hasta el momento en que

ocurra el parto. En la figura se puede apreciar que tanto las gestantes que reciben placebo como aquellas que reciben hierro reducen los niveles de hemoglobina hasta las semanas 23-26 de gestación; luego los que reciben placebo recuperan los valores de Hb desde las 31-34 semanas sin llegar a tener los valores iniciales de Hb (11-13 semanas).

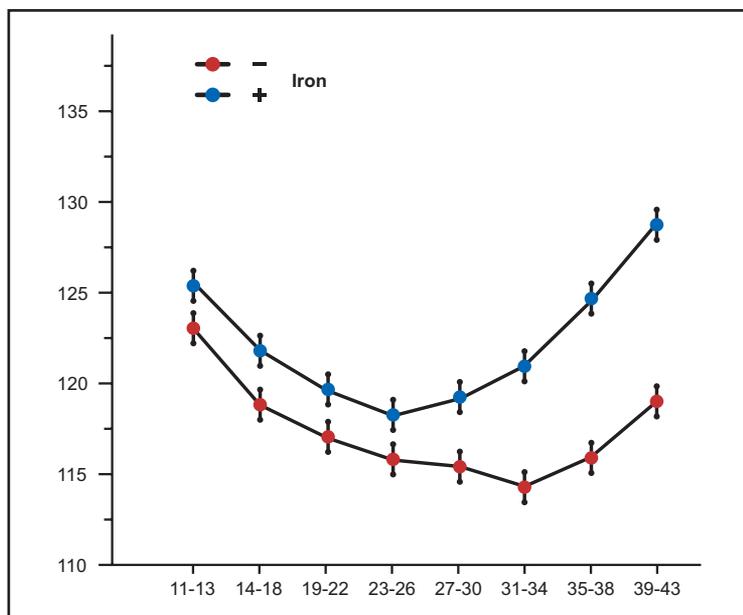


Figura 1. Niveles de hemoglobina en g/l (media±error standard) en mujeres danesas que han recibido placebo o 66 mg de ion ferroso/día desde las 14-18 semanas de gestación hasta el momento del parto. Fuente: Milman y col, 1991, Milman, 2012.

La situación del grupo tratado con ion ferroso es diferente pues los niveles de Hb empiezan a aumentar desde las 27-30 semanas y se elevan por encima del valor inicial (11-13 semanas). Teniendo en cuenta que el hierro no se excreta, sino que se recicla esta mayor cantidad de hierro en la Hb implica una mayor cantidad de hierro corporal el que podrá irse incrementando si la mujer tiene varias gestaciones en su vida reproductiva. Este podría ser una de las explicaciones por lo cual

a diferencia de los varones se observa un mayor contenido corporal de hierro con la edad en las mujeres (Cook y col, 2003, Iglesias-Vásquez y col, 2021; presente estudio).

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; Gonzales y col, 2009a). Los estudios sobre el estado de hierro materno por encima de lo normal, o el exceso de hierro, sugieren efectos perjudiciales sobre el crecimiento infantil, el desarrollo cognitivo y la diabetes tipo 1 infantil (Quezada-Pinedo y col, 2021).

Uno podría esperar que la sobrecarga de hierro en sujetos aparentemente normales podría reducirse si se reduce la ingesta de hierro; sin embargo, cuando se ha intentado reducir la ingesta de hierro en las mujeres en edad adulta no se logra disminuir el contenido corporal de hierro; así, la eliminación del fortalecimiento del hierro redujo la ingesta dietética del hierro en mujeres danesas de 12 a 9 mg/d (Milman y col, 2003).

A pesar de la ausencia de fortalecimiento del hierro en los alimentos, a partir la 1984 a 1994, las reservas del hierro del cuerpo no cambiaron en las mujeres premenopáusicas, mientras que la reserva del hierro y el predominio de la sobrecarga del hierro en mujeres posmenopáusicas habían aumentado (Milman y col, 2003). Todo ello nos sugiere la necesidad de monitorizar la ingesta de hierro desde edades muy tempranas dado que estas en exceso se acumulan en los tejidos pues no hay un mecanismo excretorio.

Esto sugiere que, en la mujer adulta premenopáusica, 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 por ejemplo 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 varones, la eliminación del fortalecimiento del hierro redujo el contenido del hierro de la dieta danesa de 17 a 12 mg/d. A partir la 1984 a 1994, el almacén del hierro del cuerpo y la prevalencia de la sobrecarga del hierro en hombres daneses aumentaron significativamente, a pesar de la eliminación del fortalecimiento del hierro de la comida (Milman y col, 2002).

Se ha demostrado en animales de experimentación que un elevado consumo de hierro a través de la dieta produjo defectos cognoscitivos en ratones viejos, pero no en jóvenes (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 EE (Gonzales y Chaupis, 2015).

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 una sobrecarga de hierro. Este es un fenómeno que ocurre principalmente en la pubertad y por ello se determina la diferencia en el contenido corporal de hierro que aumenta significativamente en varones en relación a las mujeres y que determina un mayor valor en los niveles de hepcidina sérica en varones adultos que en las mujeres adultas (Cook y col, 2003; Cangemi y col, 2013).

En un estudio longitudinal desde la premenopausia hasta la postmenopausia muestra que las mujeres aumentan sus reservas de hierro.

Las mujeres que tenían los cambios más grandes en el contenido de hierro durante la menopausia (medidas más bajas de hierro premenopáusico y mayores aumentos en las reservas de hierro en la menopausia) tenían las asociaciones más fuertes entre los cambios en hierro y los cambios en resistencia a la insulina (Kim y col, 2012).

Esto sugeriría que estos cambios “fisiológicos” con la edad en el contenido de hierro no resultaría beneficioso, y más bien podría explicar muchos de los cambios cardio-metabólicos que se observan con el aumento de la edad en mujeres.

Es de mencionar que estas asociaciones ocurren con valores elevados de ferritina que no llegan a los valores definidos por la OMS (>200 ng/ml en varones y >150 ng/ml en mujeres). Una reciente publicación muestra evidencia de que una reducción en la mortalidad cardiovascular ocurre en un rango de ferritina sérica de 20 a 100 ng/ml (De Palma y col, 2021).

La sobrecarga de hierro está asociada a enfermedades crónicas que aumentan con la edad y son más frecuente en mujeres, como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Guillot-Sestier y col, 2021). La EA se caracteriza por acumulación de hierro en el cerebro (Chen y col, 2021), con una mayor alteración de la microglía en mujeres (Fairley y col, 2021; McIntosh y col, 2019; Niu y col, 2021).

EVALUACIÓN DEL CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO (CCH) Y DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

El CCH mide las reservas de hierro en el organismo y se basa en las mediciones de la concentración de ferritina sérica y del receptor soluble de transferrina. En su cálculo no se ha tomado en cuenta la medición de hemoglobina que como se sabe contiene al 70% del hierro del organismo.

El Receptor soluble de transferrina (sTfR) es la forma trunca del receptor de membrana, que correlaciona positivamente con la deficiencia de hierro tisular (Harms y Kaiser, 2015). Los valores normales del Receptor Soluble de Transferrina están entre 0.37 y 1.44 ug/ml (Thorpe y col, 2020). Los valores mayores indican deficiencia de hierro. El punto de corte para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, es de 2.5 ug/ ml.

El Contenido corporal de hierro (CCH) es un marcador que es dependiente tanto del receptor soluble de transferrina como de la ferritina sérica. Se basa en la siguiente formula (Cook y col, 2003):

$$\text{Contenido Corporal de Hierro (mg/kg)} = - [\log(\text{sTfR} \cdot 1000 / \text{ferritina}) - 2.8229] / 0.1207$$

Los valores se expresan en mg/kg de peso corporal y se considera como deficiencia de hierro cuando el balance de hierro (CCH) es negativo (<0 mg/Kg). En el otro extremo se considera sobrecarga de hierro cuando CCH es >15 y >19 mg/Kg en mujeres y varones, respectivamente.

Estos valores se han obtenido a partir de puntos de corte de una población adulta joven de 20 a 40 años por sexo. Los puntos de corte representan los valores del percentil 95.

CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO EN POBLACIONES ADULTAS DE NIVEL DEL MAR Y DE LA ALTURA

El CCH aumenta con la edad solo en mujeres ($r=0.30$; $p<0.01$), pero no en varones ($r=-0.05$; $p>0.05$) (Figura 2). El CCH en mujeres >60 años son 1.7 veces mayores que a 18-30 años. La hepcidina sérica igualmente aumenta con la edad en mujeres ($r= 0.35$; $p<0.01$) pero no en

varones ($r=0.06$; $p>0.05$). (Figura 3). Ferritina (Figura 4), testosterona/estradiol*1000 (Figura 5), e Interleucina-6 (Figura 6) séricas aumentan con la edad solo en mujeres ($p<0.01$).

El contenido corporal de hierro (CCH) luego de controlar por sexo tiene mayor valor en Huancayo (3280 m) que en Lima (150 m), en tanto que sus valores en Iquitos, Puno y Cerro de Pasco son similares a los de Lima (Tabla 1). El varón tiene un mayor CCH que la mujer adulta.

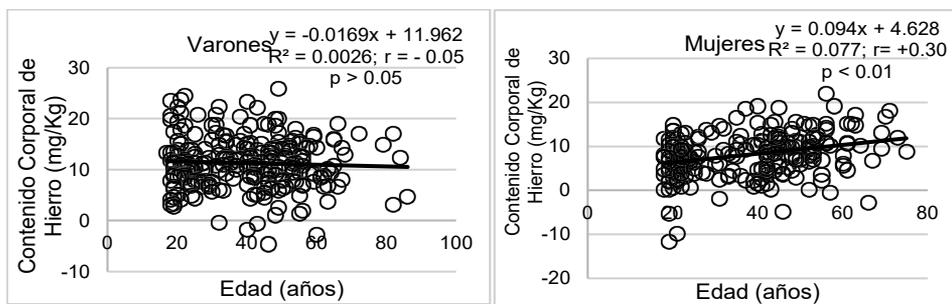


Figura 2. Contenido corporal de Hierro (mg/Kg) en varones y mujeres según edad en años en pobladores peruanos.

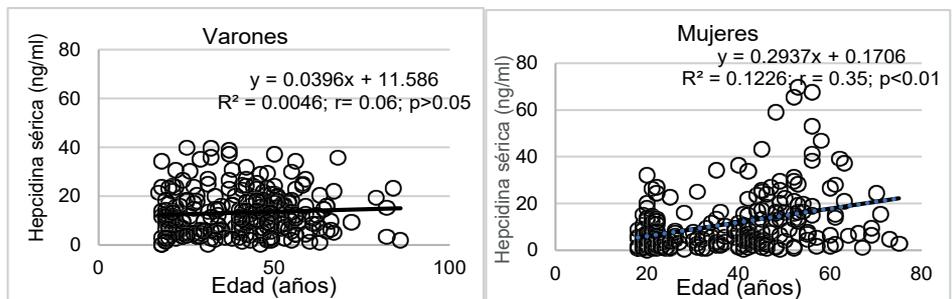


Figura 3. Niveles de hepcidina sérica (ng/ml) en varones y mujeres según edad en años en pobladores peruanos.

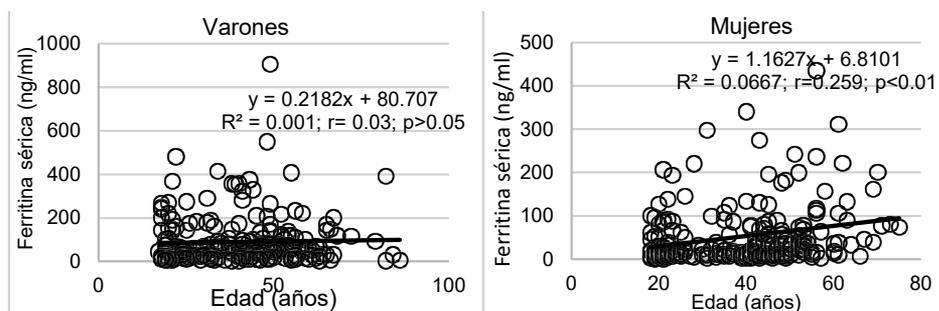


Figura 4. Niveles de ferritina sérica (ng/ml) en varones y mujeres según edad en años en pobladores peruanos.

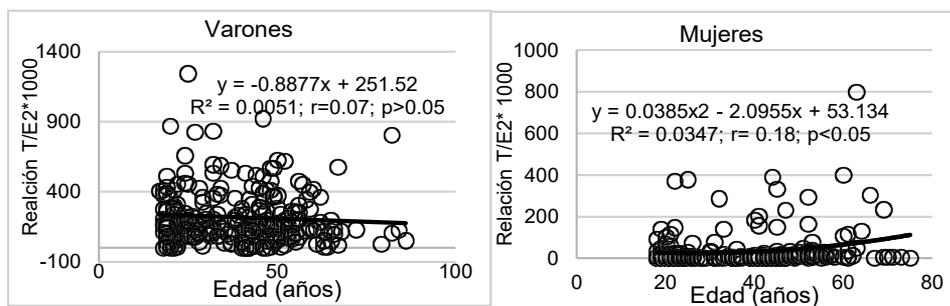


Figura 5. Niveles de testosterona/estradiol (T/E2) * 1000 en varones y mujeres según edad en años en pobladores peruanos.

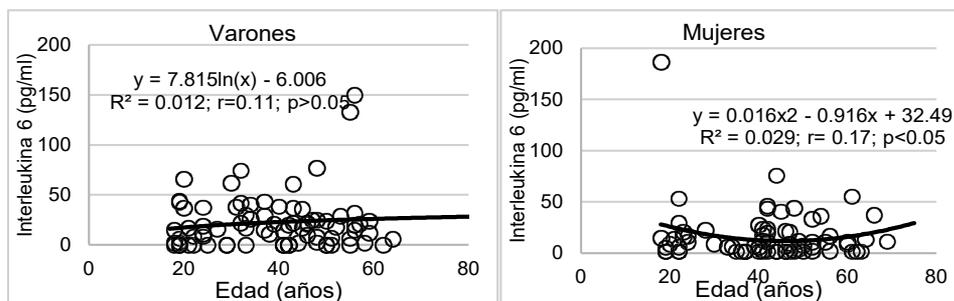


Figura 6. Niveles de interleukina 6 (pg/ml) en varones y mujeres según edad en años en pobladores peruanos.

El R_sTf sérico no varía con la edad en ambos sexos ($r= 0.05$; $p>0.05$, $r= 0.07$; $p>0.05$, para varones y mujeres respectivamente), por lo que los cambios en CCH se deben principalmente a los valores de ferritina sérica. La eritropoyetina sérica no se modifica con la edad en varones ($r= 0.118$; $p>0.05$) ni en mujeres ($r= 0.03$; $p>0.05$).

Los varones no modifican la sobrecarga de hierro con la edad, aunque hay una tendencia a disminuir en las edades de 50 a 86 años (1.6%) ($p= 0.107$). Las mujeres muestran más bien un claro aumento de la sobrecarga de hierro con la edad que de 1.76% a edades de 17 a 39 años, se incrementan a 7.94% a los 40 - 49 años y a 20.37% a los 50 - 86 años ([Figura 7](#)).

Tabla 1. Análisis de regresión lineal multivariado del contenido corporal de hierro (CCH)(mg/Kg), con el lugar de residencia y sexo en adultos

CCH (mg/Kg)	Coef Beta±error standard	Valor-t	Valor-P	IC 95%	
Cerro de Pasco	0.03±0.64	0.05	0.957	-1.23	1.30
Huancayo	4.12±1.00	4.12	0.001	2.15	6.10
Puno	-0.44±0.73	-0.60	0.546	-1.89	1.00
Lima	REF				
Iquitos	-0.67±0.90	-0.74	0.458	-2.45	1.10
Sexo	2.94±0.46	6.36	0.001	2.03	3.85
Constante	8.09±0.58	13.91	0.001	6.95	9.23

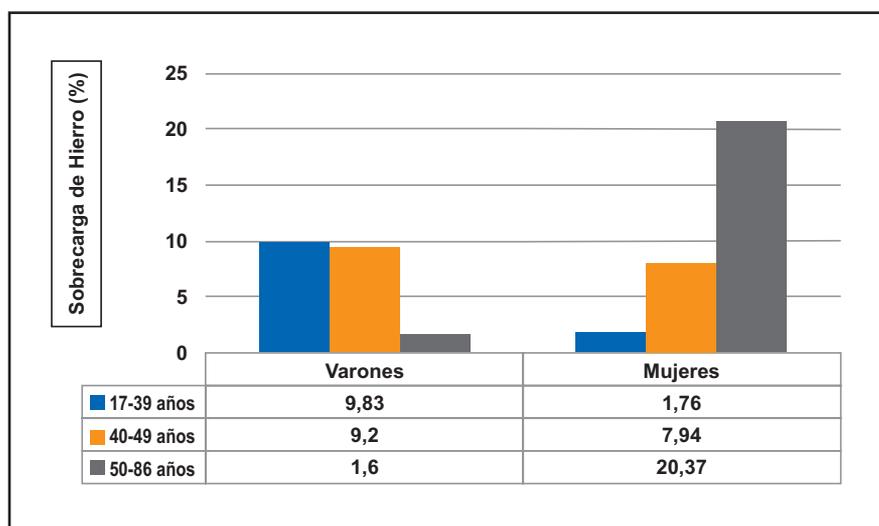


Figura 7. Varones y mujeres con sobrecarga de hierro corporal según grupo etario. Varones: CCH > 20 mg/Kg. Chi cuadrado= 4.45; p=0.107. Mujeres: CCH >15 mg/Kg. Chi cuadrado= 16.28; p=0.0009.

A los 17-39 años la prevalencia de sobrecarga de hierro es mayor en varones que en mujeres (5.58 veces), en tanto que, a las edades de 50 a 86 años, la prevalencia de sobrecarga de hierro es mayor en mujeres que en varones (12.73 veces).

La sobrecarga de hierro se asocia directamente con el nivel de ferritina e inversamente con el valor del receptor soluble de transferrina. No se observa asociación con el nivel de hepcidina ni con el nivel de IL-6 ([Tabla 2](#)).

El mayor valor actual de hepcidina se asocia directamente a sobrecarga de hierro, a mayor edad, al sexo masculino y a la interacción edad*sexo donde aumenta en mujeres a medida que aumenta la edad. No se observa asociación con el nivel de IL-6 ([Tabla 3](#)).

Tabla 2. Análisis de regresión logística para asociar la sobrecarga de hierro con los niveles de ferritina (ng/ml), receptor soluble de transferrina (ug/ml), hepcidina (ng/ml) e interleucina-6 (pg/ml) en adultos.

Sobrecarga de hierro (0=no;1=si)	Coef Beta±error standard	Valor-Z	Valor-P	IC 95%
Ferritina (ng/ml)	1.05 ±0.02	2.17	0.030	1.00 1.09
RsTf (ug/ml)	0.04±0.02	-2.22	0.027	0.002 0.67
Hepcidina (ng/ml)	1.00±0.06	0.09	0.926	0.88 1.14
IL-6 (pg/ml)	1.03±0.03	-1.01	0.336	0.97 1.08
Constante	0.002±0.006	-2.08	0.038	-9.17 6.76

Tabla 3. Análisis de regresión lineal multivariado para asociar los niveles de hepcidina (ng/ml) según sobrecarga de hierro, edad, sexo, interacción edad*sexo, e interleucina-6 (pg/ml) en adultos.

hepcidina	Coef Beta±error standard	Valor-t	Valor-P	IC 95%
Sobrecarga de hierro (0=no;1=si)	18.49±4.10	4.50	0.001	10.37 26.61
Edad (años)	0.34±0.10	3.41	0.001	0.14 0.54
Sexo (0=mujer; 1= varón)	16.81±5.84	2.88	0.005	5.25 28.36
Interacción edad*sexo	-0.38±0.14	-2.64	0.009	-0.67 -0.09
IL-6	-0.04±0.04	-1.01	0.313	-0.12 0.04
Constante	-1.20±4.03	-0.30	0.765	-9.17 6.76

Si bien es conocido que hepcidina se incrementa por acción de la IL-6 y por ende por la inflamación (Kowdley y col, 2021), nuestros resultados en el análisis multivariado demuestran que el aumento de hepcidina en suero con la edad se asocia a la sobrecarga de hierro y no a la IL-6.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A SALUD (CVRS):

La CVRS se evalúa a través de un cuestionario que genera datos sobre la autopercepción de la salud en términos generales, así como de la salud física y emocional en particular. Se generó en Estados Unidos y luego fue adaptada y validada para el público de habla hispana en España. La versión original fue reducida a una forma corta de 36 preguntas (Vilagut y col, 2005) y luego a otra ultra corta de 12 preguntas.

En nuestro país se ha aplicado una forma corta de 20 preguntas basado en la SF-36. Esta forma corta (SF-20) del cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) permite la evaluación de la autopercepción sobre el estado de salud.

El cuestionario de salud SF-20 está basado en 20 preguntas o ítems sobre salud que incluye a siete dimensiones: escala de funcionamiento físico, escala de rol físico, escala de dolor corporal, salud general, escala de vitalidad, escala de rol emocional y escala de salud mental. Todos los ítems se puntúan en una escala de 0 a 100, en la que las puntuaciones más altas indican una mejor CVRS.

El cuestionario SF-20 tiene cinco ítems relacionados con la salud general, cinco ítems relacionados con las actividades físicas asociadas con el estado de salud actual, dos ítems relacionados con limitaciones en el trabajo u otras actividades diarias regulares como consecuencia de la reducción de la salud física, dos ítems sobre el dolor corporal, un ítem sobre vitalidad y cinco ítems sobre salud mental (Gonzales, 2010).

Este cuestionario ha sido validado previamente para ser usado en poblaciones que viven a bajas y grandes alturas (Gonzales y col, 2013). Cada elemento tiene un valor máximo de 100; el valor máximo para la prueba global es de 2000 puntos. (Gonzales, 2010).

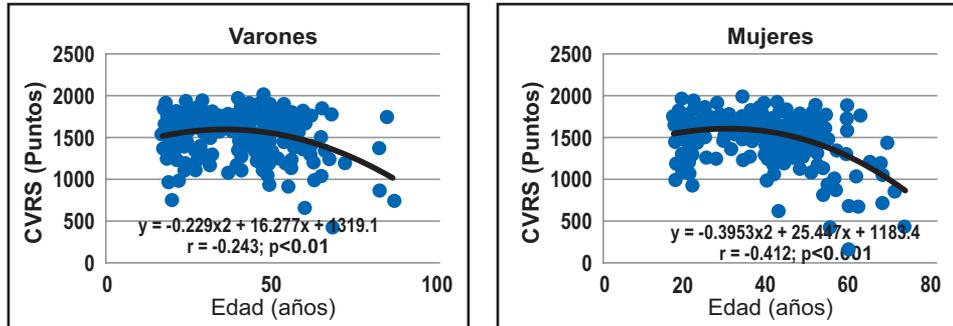


Figura 8. Calidad de vida relacionada a salud (CVRS) en varones y mujeres según edad en años en pobladores peruanos.

La calidad de vida relacionada a salud disminuye conforme aumenta la edad en varones ($r = -0.245$; $p < 0.01$) y en mujeres ($r = -0.412$; $p < 0.001$) (Figura 8).

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A SALUD Y CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO

El CCH (mg/Kg) se asocia de manera inversamente proporcional con el puntaje del cuestionario de calidad de vida relacionada a salud (CVRS). Así, a mayor contenido corporal de hierro el puntaje de CVRS disminuye ($p = 0.002$) (Tabla 4).

En sujetos con menor puntaje de CVRS (≤ 1000 puntos) se observa una mayor prevalencia de sobrecarga de hierro tanto en varones como en mujeres. En cambio, los casos de sujetos sin sobrecarga de hierro son más frecuentes en varones y mujeres con puntajes de CVRS > 1000 ($p = 0.0068$ y $p < 0.00001$ para varones y mujeres respectivamente) (Figura 9).

Tabla 4. Regresión lineal entre el puntaje de calidad de vida relacionado a salud (CVRS) y contenido corporal de hierro (CCH) (mg/kg) en varones y mujeres adultas.

CVRS (puntos)	Coef Beta±error standard	Valor-t	Valor-p	IC 95%
Contenido corporal de hierro (mg/Kg)	-7.65±2.42	-3.16	0.002	-12.40 -2.90
Constante	1597±26.96	59.24	0.000	1544 1650

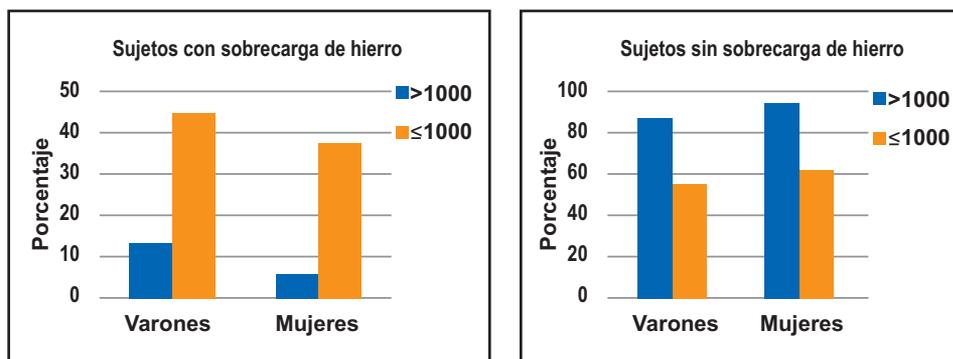


Figura 9. Porcentaje de sujetos con valores bajos (≤ 1000 puntos) o normales (> 1000 puntos) en el cuestionario de Calidad de Vida Relacionado a Salud (CVRS) según tengan o no sobrecarga de hierro corporal. Varones: Chi cuadrado: 7.32; $p=0.0068$. Mujeres: Chi cuadrado: 20.6; $p<0.00001$

El puntaje del cuestionario de CVRS muestra una asociación inversa con la sobrecarga de hierro; así, el tener sobrecarga de hierro se asocia a tener menor puntaje del cuestionario de calidad de vida relacionado a salud.

El puntaje de CVRS disminuye conforme aumenta la edad y es mayor en varones, y no se asocia con el nivel de hepcidina sérica ($p=0.563$). El residente de Huancayo tiene menor CVRS que el de Lima, en tanto que los residentes en C. de Pasco, Puno e Iquitos muestran valores similares de CVRS que los de Lima (Tabla 5).

CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO Y SOBRECARGA DE HIERRO EN LA POST-MENOPAUSIA

El CCH, el IMC, la hepcidina y la relación T/Estradiol*1000 son más elevados en las mujeres postmenopáusicas en tanto que el puntaje de CVRS es menor en la postmenopausia.

El porcentaje de mujeres con sobrecarga de hierro aumenta de 4.32% en la premenopausia a 16.18% en la postmenopausia ($p= 0.0022$) (Tabla 6).

Tabla 5. Análisis de regresión lineal multivariado para asociar los puntajes de calidad de vida relacionado a salud (CVRS) con la sobrecarga de hierro, edad, sexo, niveles de hepcidina (ng/ml) y lugar de residencia en adultos.

CVRS (puntos)	Coef Beta±error standard	Valor-t	Valor-P	IC 95%	
Sobrecarga de hierro (0=no;1=si)	-124.42±48.98	-2.54	0.011	-220.69	-28.15
Edad (años)	-4.23±0.78	-5.36	0.000	-5.78	-2.68
Sexo (0=mujer; 1=varón)	76.65±23.89	3.21	0.001	29.69	123.62
Hepcidina (ng/ml)	-0.57±0.99	-0.58	0.563	-2.51	1.37
Cerro de Pasco	-162.01±32.97	-4.91	0.000	-226.80	-97.21
Huancayo	-271.42±52.92	-5.13	0.000	-375.44	-167.40
Puno	-6.50±37.44	-0.17	0.862	-80.08	67.08
Lima	REF				
Iquitos	-83.56±46.40	-1.80	0.072	-174.75	7.61
Constante	1761.15±42.24	41.69	0.000	1678	1844

La sobrecarga de hierro, que viene a ser una reserva anormalmente alta de hierro en el organismo, se asocia a una menor calidad de vida relacionado a salud (CVRS) en ambos sexos y aumenta con la edad en mujeres, pero no en varones.

Nuestros resultados demuestran que el status postmenopáusico contribuye con el aumento de CCH; esto es posible debido a la mayor relación testosterona/estradiol en la postmenopausia que en la premenopausia.

Se sabe que la testosterona suprime la hepcidina y aumenta la expresión de ferroportina junto con el receptor de membrana de transferrina, y las concentraciones de transferrina en plasma ([Dandona y col, 2021](#)).

Al pasar de pre- a post menopausia, la elevación de la relación T/E₂ disminuiría los niveles de hepcidina sérica y con ello aumentaría la absorción de hierro por el duodeno.

Luego de incrementar la absorción intestinal de hierro, y al aumentar el contenido corporal de hierro, se aumenta la señal de hepcidina con lo que ya no podría ingresar más hierro; sin embargo, ese aumento de hepcidina circulante también impide la salida de hierro de las zonas de reserva como el corazón, riñón, hígado y cerebro.

Esto puede generar una sobrecarga de hierro que afectaría las funciones de estos órganos con lo cual se explicaría porque en las mujeres de edad avanzada aumenta las frecuencias de enfermedades asociadas a estos órganos concomitantemente con niveles más altos de hepcidina sérica.

Tabla 6. Contenido corporal de hierro (CCH), sobrecarga de hierro y marcadores del status de hierro, e interleucina 6 en mujeres pre- y post-menopáusicas.

Variable	Pre-Menopáusicas (162)	Post-Menopáusicas (68)	Valor-p
Edad (años)	30.27±0.82	55.02±0.93	<0.001
Contenido Corporal de Hierro (mg/Kg)	7.26±0.38	10.34±0.57	<0.01
IMC (Kg/m ²)	25.15±0.30	28.91±0.57	<0.01
Sobrecarga de hierro n/N (%)*	7/162 (4.32)	11/68 (16.18)	0.0022
CVRS (puntos)	1541±18	1381±47	<0.01
Hepcidina (ng/m)	8.02±0.69	19.52±2.06	<0.001
EPO (mUI/ml)	32.49±4.98	34.76±5.97	>0.05
Testosterona/Estradiol *1000	29.935.91	67.21±16.09	<0.05
IL-6 (pg/m)	33.75±6.93	24.22±4.06	>0.05

Los datos son medias ±error standard. *chi cuadrado= 9.33; p= 0.0022.

COMENTARIOS FINALES

Si bien nuestro país se caracteriza por tener una prevalencia elevada de anemia infantil y de anemia gestacional (Gonzales et al, 2009; 2021), poco se ha abordado la situación de la sobrecarga de hierro. Por estudios de enfermedades hereditarias como hemocromatosis, talasemias, anemia de rasgo falciforme se sabe que la sobrecarga de hierro, muy frecuente en estas patologías, aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad (Buzzetti y col, 2017; Abetz y col, 2006; Simão y Cancela, 2021).

Los estudios de sobrecarga de hierro siendo más escasos, están en constante aumento en los últimos años debido a que se observa fuertemente asociado a diversas enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y neuro-degenerativas.

Nuestro estudio aborda a pobladores de costa, sierra y selva del Perú, así como de diferentes altitudes. En los resultados se demuestra que la población de altura tiene valores similares de CCH que, a nivel del mar y que por lo tanto presentan un similar riesgo de sobrecarga de hierro, que los pobladores de nivel del mar.

Teniendo en cuenta la intensa campaña de suplementación con hierro a través del Ministerio de Salud, en infantes y gestantes, tanto anémicos como no anémicos es probable que esta población sobre todo los no anémicos estén siendo expuestos innecesariamente a una mayor cantidad de hierro en la dieta.

Si consideramos que el impacto del exceso de hierro resulta en enfermedades crónicas es posible que estas patologías vayan incrementándose en frecuencia con el tiempo, a medida que vayan aumentando en edad los niños y las gestantes que recibieron hierro en exceso.

Nuestro estudio también demuestra que el aumento en el contenido corporal de hierro se asocia a un menor puntaje del cuestionario de calidad de vida relacionado a salud (CVRS). Experimentalmente se ha demostrado que la ingesta alta de hierro en la dieta aumenta el hierro cerebral más en ratones viejos que en jóvenes (Chen y col, 2021).

Esto sugiere que con la edad el mecanismo de regulación de la absorción de hierro se afectaría y sería diferente a lo que se observa en adultos jóvenes. Sin embargo, dado que este patrón de cambios de CCH con la edad ocurre en nuestro estudio en mujeres, pero no en varones sugiere que los mecanismos para un mayor CCH no sería regulado solo por la ingesta de hierro, sino por otros mecanismos, probablemente de

naturaleza hormonal como hemos explicado al asociar el efecto de la menopausia.

Sería importante conocer cuál es la ingesta de hierro de la población peruana con la edad; sin embargo, dos estudios daneses muestran que a pesar de disminuir la ingesta de hierro en varones y mujeres aún se observa el efecto de la edad sobre el CCH ((Milman y col, 2002; 2003).

Existen momentos durante la vida donde hay una mayor absorción de hierro para satisfacer mayores necesidades como es la gestación, la infancia y niñez, y la pubertad. Si existe un exceso de ingesta de hierro en estas etapas de la vida es posible que ocurra una mayor absorción de hierro que al no ser requerido para la formación de hemoglobina son almacenadas en los tejidos.

Los resultados de nuestro estudio demuestran que en mujeres hay un aumento del CCH y la sobrecarga de hierro en función de la edad y del status postmenopáusico. Este aumento de CCH se asocia a un aumento en los niveles séricos de hepcidina, la relación T/E₂ y de la IL-6.

Se sabe que, un aumento de hepcidina sistémica contribuye con acumulación de hierro en cerebro en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Chatterjee y col, 2020), y que la hepcidina sérica aumenta en individuos con riesgo de EA (Chaudhary col, 2021). Ciertamente y de acuerdo a nuestros análisis se puede demostrar una asociación entre la sobrecarga de hierro y un menor puntaje en la prueba de CVRS.

Un aumento de la hepcidina ocurre cuando previamente se ha activado la hemojuvelina una proteína de membrana que actúa como co-receptor con la proteína morfogénica ósea que actuarán mediante la vía SMAD 1, 5 y 8, y que van a interactuar con SMAD 4 a nivel del citoplasma. Este complejo se transloca al núcleo para favorecer la transcripción del gen HAMP que expresa hepcidina.

Los niveles de hemojuvelina (HJV) son bajos en esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) e incluso más bajos en NAFLD con sobrecarga de hierro, mientras que los niveles de hepcidina son más altos en NAFLD con sobrecarga de hierro. El HJV gradualmente menor y las concentraciones más crecientes de la hepcidina en pacientes con esteatosis hepática reflejan muy probablemente la respuesta fisiológica a la acumulación del hierro en el hígado (Boga y col, 2015).

NAFLD se ha asociado a manifestaciones extrahepáticas como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad crónica de riñón, y malignidades extrahepáticas (e.g., cáncer colorrectal) (Muzica y col, 2020). Es interesante el hecho que estas patologías se asocian también a sobrecarga de hierro, y dado que NAFLD se asocia a un aumento de hepcidina sérica y sobrecarga de hierro, es probable que la asociación con estas patologías crónicas sea debido a la sobrecarga de hierro.

El exceso de acumulación del hierro en tejido colónico como sucede en hemocromatosis hereditaria (HH) promueve colitis y el cáncer de colon, acompañados con disbiosis bacteriana (alteración del microbiota intestinal) y la pérdida de función de la barrera intestinal/colónica (Sivaprakasam y col, 2020).

Los sujetos con sobrecarga de hierro de origen hereditario presentan un bajo puntaje en el cuestionario de CVRS (Wenzel y col, 2007) y estos han presentado mejoría en el cuestionario de CVRS luego del tratamiento con quelantes de hierro, lo que sugiere una asociación causa-efecto entre estas variables (Abetz y col, 2006).

Para el caso de varones nuestras variables no logran explicar los factores asociadas a la sobrecarga de hierro. Otros autores han mostrado que la obesidad en varones sería un factor asociado a sobrecarga de hierro (Milman y col, 2002); sin embargo, nuestros resultados no han podido corroborar esta asociación, aunque se observa una tendencia no significativa.

Un excesivo porcentaje de grasa en el cuerpo se ha asociado con niveles elevados de hepcidina y ferritina sérica y a un predominio creciente de un riesgo severo de sobrecarga del hierro que parece ser independiente de la ingesta dietética de hierro en varones. Estos cambios se asocian con falla en la salud metabólica (Moore Heslin y col, 2021).

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).

La inflamación o sobrecarga de hierro estimula la liberación de hepcidina, lo que causa la acumulación de hierro en los tejidos (Patel y col, 2021). Nuestro estudio nos muestra que los niveles de hepcidina y los de IL-6 aumentan con la edad en mujeres y estos pueden contribuir a ser factores que se asocian a una acumulación de hierro en ciertos tejidos que pueda generar una patología.

La alteración en la concentración de la hepcidina es un mecanismo compensatorio dirigido a restaurar la homeostasis del hierro en varios estados fisiológicos, incluyendo embarazo. Sin embargo, la hepcidina también puede participar en los procesos fisiopatológico de la hemocromatosis hereditaria, anemia de enfermedades crónicas, síndromes mielodisplásicos o β -talasemia. Por otra parte, la hepcidina es una proteína de fase aguda implicada en reacciones de inmunidad innatas (Wojciechowska y col, 2021).

Aunque la mayoría de estudios han sido enfocados al rol de la hepcidina-ferroportina a nivel de la absorción duodenal de hierro, un estudio reciente muestra que la hepcidina endógena controla la reabsorción tubular de hierro mediada por ferroportina en condiciones fisiológicas. También muestra que tal control es importante para el riñón

y la homeostasis sistémica del hierro en el contexto de la sobrecarga del hierro (Mohammad y col, 2021).

El hierro es un mineral abundante en la naturaleza, y se encuentra distribuido de forma amplia. Si bien la dieta es la fuente principal de hierro, no debemos dejar de tomar en cuenta otras fuentes de exposición que podría explicar la sobrecarga de hierro en personas que no tienen problemas hereditarios.

Los soldadores con exposición prolongada al humo pueden desarrollar una sobrecarga severa de hierro en el hígado. El mecanismo de la acumulación del hierro del hígado es absolutamente diferente al de hemocromatosis hereditaria sugiriendo que las células reticuloendoteliales pueden ser el sitio inicial de la deposición de hierro (Mariani y col, 2021).

En Bangladesh se ha descrito la presencia de hierro y otros metales pesados en el agua de consumo humano (Islam y col, 2021). También se ha descrito la formación de partículas de hierro debido al uso de desinfectantes como el cloro para potabilizar el agua (Zhuang y col, 2021). Cuanto esto afecta a la salud humana aún no ha sido establecido. La eliminación conveniente y rápida de los iones de hierro excesivos en las aguas subterráneas se ha convertido en un gran desafío para la seguridad del agua potable (Sui y col, 2021).

También ha sido posible detectar hierro entre otros metales pesados en el polvo que se acumula en las aulas de clases de colegios (Moghtaderi y col, 2020). Estos metales pueden acumularse en la cadena alimentaria y también contaminar el agua potable. Igualmente, se ha detectado hierro en el material particulado <2.5 (PM2.5). La exposición a partículas finas (PM2.5) del aire contaminado se asocia con un aumento de las enfermedades cardiovasculares (ECV). La exposición a largo plazo al hierro y al cobre en PM2.5 y su impacto combinado en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) se asocian constantemente a una

creciente tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares ([Zhang y col, 2021a](#)).

PM2.5 mejora la sensibilidad a la ferroptosis con un aumento de los eventos ferroptóticos en las células endoteliales, en las que la sobrecarga de hierro, la peroxidación lipídica y el desequilibrio redox son actores fundamentales ([Wang y col, 2019](#)).

Entre otros mecanismos de muerte celular programada en aterosclerosis se encuentra la ferroptosis, una forma de necrosis dependiente de hierro que se caracteriza por daño oxidativo a los fosfolípidos promoviendo la aterosclerosis al acelerar la disfunción endotelial en la peroxidación lipídica ([Ouyang y col, 2021](#)). La ferroptosis también ocurre en la diabetes y sus complicaciones ([Duan y col, 2021](#)) y en enfermedades neurodegenerativas ([Zhou y col, 2020](#)).

En relación a los marcadores del status de hierro, se usa la medición de ferritina sérica como marcador indirecto de las reservas de hierro. La ferritina baja es altamente específica para la deficiencia de hierro. En el otro extremo tenemos a la hiperferritinemia que, sin embargo, no es específico de sobrecarga de hierro.

En la práctica médica se estima que sólo el 10% de los casos de hiperferritinemia están relacionados con una sobrecarga de hierro, mientras que el resto se debería al resultado de respuesta inflamatoria de fase aguda o aumentos reactivos de la ferritina debido a condiciones subyacentes. La diferenciación de la presencia o de la ausencia de una sobrecarga asociada del hierro sobre hiperferritinemia es esencial, aunque demuestre a menudo ser complejo ([Sandness y col, 2021](#)).

Cook y col diseñaron una metodología para calcular el contenido corporal de hierro que emplea a las mediciones de ferritina y del receptor soluble de transferrina séricos ([Cook y col, 2003](#)). Según la propuesta de estos autores, este marcador no se altera por la presencia de un proceso inflamatorio.

Otros autores han dado evidencia que el índice $RsTf/ferritina$ es útil marcador del status de hierro y que no se influencia por la inflamación (Blondé-Cynober y col, 2010; Choi y col, 2005). El análisis multivariado en nuestro estudio muestra que CCH se afecta directamente por el nivel de ferritina e inversamente por el nivel del receptor soluble de transferrina, pero no por el nivel de IL-6 indicando que la medición de CCH es adecuada y no es influenciada por la presencia de un proceso inflamatorio, por lo menos en nuestra población de estudio.

No está aún claro si el aumento en la ingesta de hierro en la dieta de un adulto humano puede incrementar el contenido corporal de hierro colocándolo en riesgo de una sobrecarga; sin embargo, en estudios experimentales si se ha demostrado esta asociación. Así, una ingesta prolongada de hierro dietético, especialmente a una dosis de 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ demuestra efectos negativos sobre la corteza cerebral de la rata (Ceylan y col, 2019). Por ello, es importante a este tipo de investigaciones incorporar a nutricionistas para la evaluación de la composición de la dieta.

En resumen, el CCH aumenta con la edad en mujeres y esta se asocia a mayor concentración de hepcidina, ferritina sérica, relación T/E_2 , y menor CVRS. En conclusión, el contenido corporal de hierro, la sobrecarga de hierro y la hepcidina sérica aumentan con la edad en mujeres adultas y pueden ser factores de riesgo para ciertas enfermedades crónicas.

REFERENCIAS

1. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D. The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Sep 28; 4:73. doi: 10.1186/1477-7525-4-73.
2. Accinelli RA, León-Abarca JA. Age and altitude of residence determine anemia prevalence in Peruvian 6 to 35 months old children. *PLoS One*. 2020 Jan 15;15(1): e0226846. doi: 10.1371/journal.pone.0226846.

3. Aguirre LG, Urrunaga-Pastor D, Moncada-Mapelli E, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Benites-Zapata VA; Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Research Group. High serum ferritin levels are associated with insulin resistance but not with impaired glucose tolerance in a healthy people population. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S983-S988.
4. Bardou-Jacquet E, Hamdi-Roze H, Decraecker M, Paisant A, Bourlière M, Ganne-Carrié N, y col. Non-invasive diagnosis and follow-up of hyperferritinaemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jul 28:101762. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101762.
5. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:40-61.
6. Bi Y, Ajoalabady A, Demillard LJ, Yu W, Hilaire ML, Zhang Y, y col. 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. PMID: 34157296.
7. Blondé-Cynober F, Cassereau C, Morineau G, Etienne S, Bouillanne O, Lakroun S, y col. Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés [Utility of soluble transferrin receptor measurement for early diagnostic of iron deficiency in elderly hospitalized patients]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010 Sep-Oct;68(5):569-75. French.
8. Boga S, Alkim H, Alkim C, Koksar AR, Bayram M, Yilmaz Ozguven MB, y col. The Relationship of Serum Hemojuvelin and Hcpidin Levels with Iron Overload in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015 Sep;24(3):293-300.
9. Botta A, Barra NG, Lam NH, Chow S, Pantopoulos K, Schertzer JD, y col. Iron Reshapes the Gut Microbiome and Host Metabolism. *J Lipid Atheroscler*. 2021 May;10(2):160-183.
10. Brissot P, Loréal O. Hemochromatoses. *J Hepatol*. 2021 Jul 11: S0168-8278(21)00226-9. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.001. PMID: 34261579.
11. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 8;3(3):CD011647. doi: 10.1002/14651858.CD011647.pub2.
12. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Acquila M, Bicocchi MP, y col. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):323-30.
13. Ceylan H, Budak H, Kocpinar EF, Baltaci NG, Erdogan O. Examining the link between dose-dependent dietary iron intake and Alzheimer's disease through oxidative stress in the rat cortex. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Dec; 56:198-206.

14. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3359-64.
15. Chatterjee P, Mohammadi M, Goozee K, Shah TM, Sohrabi HR, Dias CB, y col. Serum Hepcidin Levels in Cognitively Normal Older Adults with High Neocortical Amyloid- β Load. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):291-301.
16. Chaudhary S, Ashok A, McDonald D, Wise AS, Kritikos AE, Rana NA, y col. Upregulation of Local Hepcidin Contributes to Iron Accumulation in Alzheimer's Disease Brains. *J Alzheimers Dis*. 2021 Jun 19. doi: 10.3233/JAD-210221.
17. Chen M, Zheng J, Liu G, Zeng C, Xu E, Zhu W, y col. High Dietary Iron Disrupts Iron Homeostasis and Induces Amyloid- β and Phospho- β Expression in the Hippocampus of Adult Wild-Type and APP/PS1 Transgenic Mice. *J Nutr*. 2019 Dec 1;149(12):2247-2254.
18. 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.
19. Choi CW, Cho WR, Park KH, Choi IK, Seo JH, Kim BS, y col. The cutoff value of serum ferritin for the diagnosis of iron deficiency in community-residing older persons. *Ann Hematol*. 2005 Jun;84(6):358-61.
20. Choque-Quispe BM, Alarcón-Yaquetto DE, Paredes-Ugarte W, Zaira A, Ochoa A, Gonzales GF. Is the prevalence of anemia in children living at high altitudes real? An observational study in Peru. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1473(1):35-47.
21. 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.
22. Decaroli MC, De Vincentis S, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Vitam Horm*. 2021; 115:333-366.
23. 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.
24. 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.
25. Duan JY, Lin X, Xu F, Shan SK, Guo B, Li FX, y col. Ferroptosis and Its Potential Role in Metabolic Diseases: A Curse or Revitalization? *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jul 9; 9:701788. doi: 10.3389/fcell.2021.701788.
26. 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.
27. Fairley LH, Wong JH, Barron AM. Mitochondrial Regulation of Microglial

- Immunometabolism in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2021 Feb 25; 12:624538. doi: 10.3389/fimmu.2021.624538.
28. 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.
 29. Garrick MD, Garrick LM. Cellular iron transport. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790:309–25.
 30. 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.
 31. Gonzales G.F. Maca: Del alimento perdido de los Incas al milagro de los Andes: Estudio de seguridad alimentaria y nutricional. *Segurança Aliment. Nutr. Camp.* 2010; 17:16–36.
 32. Gonzales GF, Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: a review. *Andrologia.* 2015 Sep;47(7):729-43.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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;296(6): E1319-25.
 36. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009a Nov;297(5): R1477-85. doi: 10.1152/ajpregu.00275.2009.
 37. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, Del Rosario Hinojosa M, Yucra S, Zevallos-Concha A, y col. 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.
 38. Gonzales GF, Tapia V, Vásquez-Velásquez C. Changes in hemoglobin levels with age and altitude in preschool-aged children in Peru: the assessment of two individual-based national databases. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1488(1):67-82.
 39. Guillot-Sestier MV, Araiz AR, Mela V, Gaban AS, O'Neill E, Joshi L, y col. Microglial metabolism is a pivotal factor in sexual dimorphism in Alzheimer's disease. *Commun Biol.* 2021 ;4(1):711. doi: 10.1038/s42003-021-02259-y.
 40. 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

41. Iglesias-Vázquez L, Arija V, Aranda N, Aglago EK, Cross AJ, Schulze MB, y col. Factors associated with serum ferritin levels and iron excess: results from the EPIC-EurGast study. *Eur J Nutr.* 2021; doi: 10.1007/s00394-021-02625-w.
42. Islam MS, Idris AM, Islam ARMT, Ali MM, Rakib MRJ. Hydrological distribution of physicochemical parameters and heavy metals in surface water and their ecotoxicological implications in the Bay of Bengal coast of Bangladesh. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jul 17. doi: 10.1007/s11356-021-15353-9.
43. 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.
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.
45. 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.
46. 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.
47. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, y col. Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):2081-9. doi: 10.1210/jc.2014-4409.
48. Mariani R, Pelucchi S, Paolini V, Belingheri M, di Gennaro F, Faverio P, y col. Prolonged exposure to welding fumes as a novel cause of systemic iron overload. *Liver Int.* 2021 Jul;41(7):1600-1607.
49. McIntosh A, Mela V, Harty C, Minogue AM, Costello DA, Kerskens C, y col. Iron accumulation in microglia triggers a cascade of events that leads to altered metabolism and compromised function in APP/PS1 mice. *Brain Pathol.* 2019 Sep;29(5):606-621. doi: 10.1111/bpa.12704.
50. Milman N. Fisiopatología e impacto de la deficiencia de hierro y la anemia en las mujeres gestantes y en los recién nacidos/infantes. *Rev. Peru. Ginecol. Obstet;* 58(4): 293-312.
51. Milman N, Agger OA, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo-controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull.* 1991; 38:471-6.
52. Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchoff 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.
53. 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.
54. Moghtaderi M, Hosseini Teshnizi S, Moghtaderi T, Ashraf MA, Faraji H. The Safety of Schools Based on Heavy Metal Concentrations in Classrooms' Dust: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2020 Dec;49(12):2287-2294.
55. Mohammad G, Matakidou A, Robbins PA, Lakhali-Littleton S. The kidney hepcidin/ferroportin axis controls iron reabsorption and determines the magnitude of kidney and systemic iron overload. *Kidney Int*. 2021 May 12: S0085-2538(21)00490-7. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.034.
56. Montag D, Delgado CA, Quispe C, Wareham D, Gallo V, Sanchez-Choy J, y col. 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;11(5): e045609. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045609.
57. Moore Heslin A, O'Donnell A, Buffini M, Nugent AP, Walton J, Flynn A, y col. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health. *Nutrients*. 2021 May 2;13(5):1539. doi: 10.3390/nu13051539.
58. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, y col. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec 28; 2020:6638306. doi: 10.1155/2020/6638306.
59. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6493. doi: 10.3390/ijms22126493.
60. Niu J, Iqbal K, Liu F, Hu W. Rats Display Sexual Dimorphism in Phosphorylation of Brain Tau with Age. *J Alzheimers Dis*. 2021 Jun 3. doi: 10.3233/JAD-210341.
61. Ouyang S, You J, Zhi C, Li P, Lin X, Tan X, y col. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis. *Cell Death Dis*. 2021 Aug 10;12(8):782. doi: 10.1038/s41419-021-04054-3.
62. Paulino CTDS, Nishijima M, Sarti FM. Association of Iron Supplementation Programs with Iron-Deficiency Anemia Outcomes among Children in Brazil. *Nutrients*. 2021 Apr 30;13(5):1524. doi: 10.3390/nu13051524.
63. Patel V, Joharapurkar A, Kshirsagar S, Patel M, Patel H, Savsani H, y col. Hepcidin inhibition improves iron homeostasis in ferrous sulfate and LPS treatment model in mice. *Drug Res (Stuttg)*. 2021 Jul 26. doi: 10.1055/a-1542-8531.
64. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database*

- Syst Rev. 2015 Oct 19;2015(10):CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.
65. Pique K, Taber W, Thompson A, Maitland CG. Isolated optic neuropathy due to folate deficiency with associated iron overload. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 29;14(7): e242399. doi: 10.1136/bcr-2021-242399.
 66. Quezada-Pinedo HG, Cassel F, Duijts L, Muckenthaler MU, Gassmann M, Jaddoe VWV, y col. Maternal Iron Status in Pregnancy and Child Health Outcomes after Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Jun 28;13(7):2221. doi: 10.3390/nu13072221.
 67. Refaat B, Abdelghany AH, BaSalamah MA, El-Boshy M, Ahmad J, Idris S. Acute and Chronic Iron Overloading Differentially Modulates the Expression of Cellular Iron-homeostatic Molecules in Normal Rat Kidney. *J Histochem Cytochem.* 2018 Nov;66(11):825-839.
 68. Reggiani F, Colombo G, Astori E, Landoni L, Finazzi S, Milzani A, y col. Preliminary experience on the use of sucrosomial iron in hemodialysis: focus on safety, hemoglobin maintenance and oxidative stress. *Int Urol Nephrol.* 2021 Sep 12. doi: 10.1007/s11255-021-02983-8.
 69. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2021 Jun 2: S0165-6147(21)00096-1. doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001.
 70. Sacco JE, Dodd KW, Kirkpatrick SI, Tarasuk V. Voluntary food fortification in the United States: potential for excessive intakes. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):592-7. doi: 10.1038/ejcn.2013.51.
 71. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med.* 2021 May 7;10(9):2008. doi: 10.3390/jcm10092008.
 72. Simão M, Cancela ML. Musculoskeletal complications associated with pathological iron toxicity and its molecular mechanisms. *Biochem Soc Trans.* 2021 Apr 30;49(2):747-759.
 73. Sivaprakasam S, Ristic B, Mudaliar N, Hamood AN, Colmer-Hamood J, Wachtel MS, y col. Hereditary hemochromatosis promotes colitis and colon cancer and causes bacterial dysbiosis in mice. *Biochem J.* 2020 Oct 16;477(19):3867-3883.
 74. Sugiura T, Dohi Y, Takase H, Fujii S, Seo Y, Ohte N. Analytical evaluation of serum non-transferrin-bound iron and its relationships with oxidative stress and cardiac load in the general population. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 19;100(7):e24722. doi: 10.1097/MD.00000000000024722.
 75. Sui L, Tang C, Du Q, Zhao Y, Cheng K, Yang F. Preparation and characterization of boron-doped corn straw biochar: Fe (□) removal equilibrium and kinetics. *J Environ Sci (China).* 2021 Aug; 106:116-123.
 76. Teawtrakul N, Sirijerachai C, Chansung K, Jetsrisuparb A. The serum ferritin

- levels and liver iron concentrations in patients with alpha-thalassemia: is there a good correlation? *Hematology*. 2021 Dec;26(1):473-477.
77. Thorpe SJ, Heath A, Sharp G, Cook J, Ellis R, Worwood M. A WHO reference reagent for the Serum Transferrin Receptor (sTfR): international collaborative study to evaluate a recombinant soluble transferrin receptor preparation. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jun;48(6):815-20.
 78. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Situación mundial de la anemia en gestantes [Global situation of anemia in pregnant women]. *Nutr Hosp*. 2019 Aug 26;36(4):996-997. Spanish.
 79. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, y col.. The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50. Review Spanish.
 80. Wang Y, Tang M. PM2.5 induces ferroptosis in human endothelial cells through iron overload and redox imbalance. *Environ Pollut*. 2019 Nov;254(Pt A):112937. doi: 10.1016/j.envpol.2019.07.105. Erratum in: *Environ Pollut*. 2021 May 1; 276:113640. PMID: 31401526.
 81. Wang X, Li Y, Han L, Li J, Liu C, Sun C. Role of Flavonoids in the Treatment of Iron Overload. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jul 5; 9:685364. doi: 10.3389/fcell.2021.685364.
 82. Wenzel LB, Anderson R, Tucker DC, Palla S, Thomson E, Speechley M, y col. 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;9(10):705-12.
 83. Weiss A, Spektor L, A Cohen L, Lifshitz L, Magid Gold I, Zhang DL, y col. Orchestrated regulation of iron trafficking proteins in the kidney during iron overload facilitates systemic iron retention. *PLoS One*. 2018 Oct 15;13(10): e0204471. doi: 10.1371/journal.pone.0204471.
 84. Wojciechowska M, Wisniewski OW, Kolodziejski P, Krauss H. Role of hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence. *J Physiol Pharmacol*. 2021 Feb;72(1). doi: 10.26402/jpp.2021.1.03.
 85. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 86. Wu X., Li Y., Zhang S., Zhou X. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease. *Theranostics* 2021;11: 3052–3059.
 87. Yan N, Zhang J. Iron Metabolism, Ferroptosis, and the Links with Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2020 Jan 29; 13:1443. doi: 10.3389/fnins.2019.01443. PMID: 32063824; PMCID: PMC7000453.
 88. Zhang Z, Weichenthal S, Kwong JC, Burnett RT, Hatzopoulou M, Jerrett M,

- y col. Long-term exposure to iron and copper in fine particulate air pollution and their combined impact on reactive oxygen species concentration in lung fluid: a population-based cohort study of cardiovascular disease incidence and mortality in Toronto, Canada. *Int J Epidemiol.* 2021a May 17;50(2):589-601.
89. Zhang Z, Funcke JB, Zi Z, Zhao S, Straub LG, Zhu Y, y col. Adipocyte iron levels impinge on a fat-gut crosstalk to regulate intestinal lipid absorption and mediate protection from obesity. *Cell Metab.* 2021 Jun 18: S1550-4131(21)00271-0.
90. Zhou J, Jin Y, Lei Y, Liu T, Wan Z, Meng H, y col. Ferroptosis Is Regulated by Mitochondria in Neurodegenerative Diseases. *Neurodegener Dis.* 2020;20(1):20-34. doi: 10.1159/000510083.
91. Zhuang Y, Chen R, Shi B. Iron particle formation under chlorine disinfection considering effects of deoxidizers in drinking water. *J Hazard Mater.* 2021 Jul 7; 420:126581. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.126581.

CAPÍTULO 9

SOBRECARGA DE HIERRO ASOCIADO A LA OBESIDAD Y A LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS RELACIONADAS AL SOBREPESO

Mag. Roberto E. Vigil-Guerrero¹

Mag. Dulce Esperanza Alarcón-Yaquetto¹

Lic. Diana Isis Villanueva-Calderón¹

Mag. Ramón Figueroa Mujica²

AN Dr. Gustavo F. Gonzales^{1,3}

¹Laboratorio de Endocrinología y Reproducción (Laboratorios Investigación y Desarrollo, LID), Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas, Facultad de Ciencias y Filosofía, e Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

²Universidad Nacional San Antonio Abad, Cusco

³Academia Nacional de Medicina

RESUMEN

La obesidad se asocia progresivamente a enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperlipidemias, hígado graso y síndrome metabólico. La base común de estas alteraciones es la resistencia a la insulina. El aumento de la ferritina es proporcional al grado de resistencia a la insulina y al número de componentes del síndrome metabólico, aumentando el estrés oxidativo, deteriorando el perfil metabólico, y agravando la progresión de la enfermedad hepática grasa. Incrementos moderados de hierro, mucho menores que los encontrados en la hemocromatosis, han sido asociados al riesgo de diabetes mellitus debido al daño oxidativo que causa el hierro en los hepatocitos y en las células beta del páncreas. El almacenamiento excesivo de hierro en el hígado, páncreas y músculo puede ser dañino en la medida que se asocia a estrés oxidativo y daño celular. Este capítulo tiene por objeto hacer un recuento de la relación del metabolismo de hierro y glucosa, consideraciones sobre el dimorfismo sexual presente en ambas y las posibles implicancias clínicas de la sobrecarga de hierro asociadas al síndrome dismetabólico.

Palabras-Claves: Sobrecarga de hierro – anemia – deficiencia de hierro - obesidad – resistencia a la insulina – desórdenes del metabolismo de hierro – cirugía bariátrica.

ABSTRACT

Obesity is progressively associated with metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, hyperlipidemia, fatty liver and metabolic syndrome. The common basis of these alterations is insulin resistance. The increase in ferritin is proportional to the degree of insulin resistance and the number of components of the metabolic syndrome, increasing oxidative stress, deteriorating the metabolic profile, and aggravating the progression of fatty liver disease. Moderate increases in iron, much lower than those found in hemochromatosis, have been associated with the risk of diabetes mellitus, due to the oxidative damage that iron causes in hepatocytes and beta cells of the pancreas. Excessive iron storage in the liver, pancreas, and muscle can be harmful as it is associated with oxidative stress and cell damage. This chapter aims to provide a review of the relation between iron and glucose metabolism. Consideration regarding sex differences between both as well as the potential clinical consequences of iron overload associated to dysmetabolic syndrome.

Key-words: Iron overload – anemia – iron deficiency – obesity – insulin resistance – iron metabolism disorders – bariatric surgery

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha triplicado en los últimos 40 años, convirtiéndose junto a la anemia, en un problema de salud pública. La obesidad se asocia progresivamente a enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperlipidemias, hígado graso y síndrome metabólico. La base común de estas alteraciones es la resistencia a la insulina (Datz y col, 2016; Endalifer y Diress, 2020).

La acumulación del tejido adiposo, especialmente del tipo androide (abdomen y compartimiento visceral), se caracteriza por el incremento de las células adiposas (hiperplasia) y por el aumento del tamaño de cada una de ellas (hipertrofia). El sistema circulatorio no puede suplir adecuadamente las necesidades metabólicas de los adipocitos, produciendo sufrimiento y alteración en las funciones celulares. La disfunción de los adipocitos provoca la disminución de la producción de adiponectina, y aumento de la producción de leptina, adipoquinas y citoquinas inflamatorias, como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral-alfa (IL6 y FNT-alfa). La resistencia a la insulina es producto del efecto de las citoquinas inflamatorias en los tejidos, especialmente en el tejido adiposo y en el hígado (Chang y col, 2020).

Las citoquinas inflamatorias, en particular la IL-6, estimulan a nivel transcripcional la producción de hepcidina. La hepcidina es el regulador más importante de la homeostasis del hierro, y se encuentra modulada por la eritropoyesis y la inflamación. La hepcidina inhibe la función de la ferroportina a nivel de la membrana celular, evitando la exportación de hierro de las células a la circulación, disminuyendo el hierro sérico (disminución del porcentaje de saturación de la transferrina), y aumentando la cantidad de hierro en las células y en los macrófagos (aumento de ferritina). El efecto global es la disminución de la absorción de hierro a nivel duodenal con una disminución de su biodisponibilidad a los tejidos (Bjørklund y col, 2021) (Figura 1).

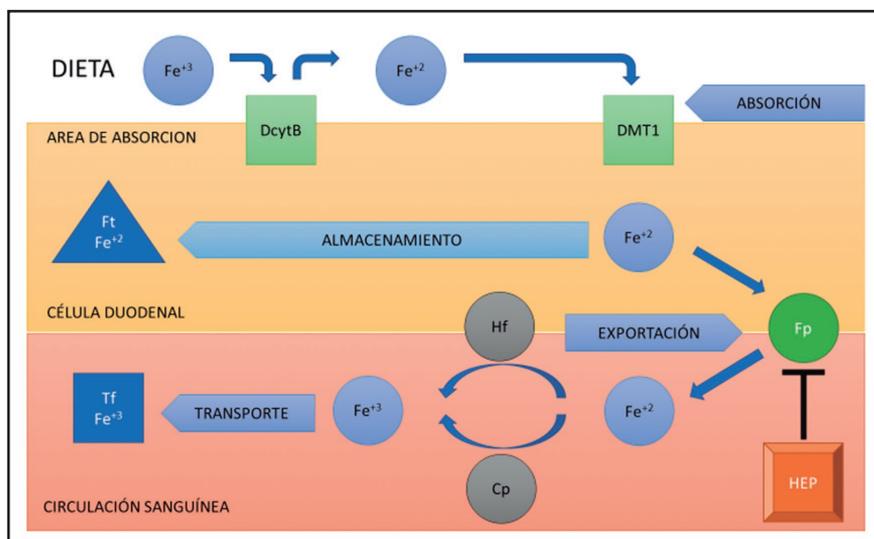


Figura 1. Absorción de hierro y transporte a través del enterocito duodenal. Fe^{+2} : Hierro divalente. Fe^{+3} : Hierro trivalente. DcytB: citocromo B duodenal. DMT1: transportador de metales divalentes 1. Ft: ferritina. Fp: ferroportina. HEP: hepcidina. Hf: hefaestina. Cp: ceruloplasmina. Tf: transferrina. (Adaptado de Bjørklund G y col. *Biomolecules*. 2021 Apr 21;11(5):613).

La sobreexpresión de la hepcidina por la inflamación se manifiesta, por un lado, con la deficiencia de hierro sérico, y por el otro lado, con la acumulación de hierro a nivel tisular (Vaquero y col, 2020).

La deficiencia de hierro precede a la anemia y en el contexto de la inflamación crónica de las enfermedades metabólicas, se le conoce como anemia inflamatoria (Bjørklund y col, 2021); mientras que la acumulación de hierro en los tejidos en situaciones de inflamación, se denomina síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro (DIOS por sus siglas en inglés “Dysmetabolic Iron Overload Syndrome”) (Deugnier y col, 2017).

Otro problema importante de salud pública es la diabetes mellitus. La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares por lo que es necesario conocer todos

los mecanismos asociados a esta interacción. Los diversos estudios científicos basados en investigaciones básicas, clínicas y epidemiológicas sugieren que las reservas excesivas de hierro en los tejidos pueden, entre otras cosas, contribuir tanto a la aparición como a las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 (Wilson y col., 2003).

La sobrecarga de hierro también se ha asociado con enfermedades cardiovasculares (Meroño y col., 2011; Naito y col., 2021; Eftekhani y col., 2013), diabetes mellitus, artritis y enfermedad hepática (Njajou y col., 2006). La evidencia acumulada muestra que la ferroptosis, que es la muerte celular dependiente del hierro, que se caracteriza por sobrecarga de hierro y peroxidación lipídica, está estrechamente relacionada con la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (Hu y col., 2021).

Dimorfismo sexual en el metabolismo del hierro

El hierro es un componente esencial de muchas proteínas y enzimas importantes, incluida la hemoglobina, molécula responsable de transportar oxígeno a las células. Existen diferencias en el estado del hierro entre las diferentes poblaciones, entre sexos y a diferentes edades. Por ejemplo, los afroamericanos (AA) tienen una mayor prevalencia de deficiencia de hierro en comparación con los europeos estadounidenses (Li y col., 2015).

El estado del hierro también es diferente entre hombres y mujeres. De hecho, los hombres acumulan más hierro y tienen una mayor incidencia de lesión hepática (Harrison-Findik, 2010). La misma variación relacionada con el género en el metabolismo del hierro se ha observado en ratas, en las que el hierro se distribuye de manera diferente en los tejidos de ratas machos y hembras. Esta diferencia en la distribución de hierro puede estar asociada con el mayor nivel de hepcidina observada en hombres que en mujeres (Kong et al, 2014).

SOBRECARGA DE HIERRO Y HEMOCROMATOSIS

La sobrecarga de hierro es una característica de las hemoglobinopatías hereditarias como la hemocromatosis (Kallianpur y col., 2020) y la talasemia mayor (Noetzli y col., 2012). En los hombres y mujeres normales se evita la sobrecarga de hierro a través de una regulación fina del eje hepcidina-ferroportina en diferentes tejidos (Fisher y Babitt, 2021). Sin embargo, la evidencia científica nos demuestra que en las hemoglobinopatías hereditarias como en muchas situaciones diferentes a estas hemoglobinopatías es posible detectar reservas de hierro moderadamente elevadas, aunque no alcanzan a tener la sobrecarga elevada de hierro de las enfermedades hereditarias (Dekker y col., 2013). En ambos casos parecen asociarse con un mayor riesgo de contraer diferentes enfermedades.

La hemocromatosis *HFE* se caracteriza por una mayor absorción de hierro a nivel intestinal y a una sobrecarga de hierro en los tejidos debido a variantes del gen *HFE* regulador del hierro (Sandnes y col., 2021). Las elevadas reservas de hierro en la hemocromatosis *HFE* se asocian con la coexistencia de diabetes mellitus (Barton y Acton, 2017). Más aún, en los casos de pacientes sin hemocromatosis, pero con reservas elevadas de hierro también se encuentra asociada la diabetes mellitus (Dekker y col., 2013).

Las reservas más altas de hierro (reflejadas por una concentración elevada de ferritina y un menor valor del índice receptor soluble de transferrina/Log. ferritina) se asocian con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres sanas independientemente de los otros factores de riesgo de diabetes mellitus ya conocidos (Jiang y col., 2004).

SOBRECARGA DE HIERRO Y OBESIDAD

Dos tercios de los sujetos obesos tienen alteración de uno o más de los factores asociados al síndrome metabólico. Los sujetos obesos metabólicamente no saludables presentan con el tiempo enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperlipidemia y enfermedad grasa no alcohólica del hígado (NAFLD por sus siglas en inglés “non-alcoholic fatty liver disease”) (Blüher, 2020).

Todas estas enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad tienen como base fisiopatológica común la resistencia a la insulina. La sobrecarga de hierro hepática asociada a la resistencia a la insulina (características del síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro -DIOS-) afecta a más del 20% de los sujetos con síndrome metabólico (Lahaye y col, 2021).

El aumento de la ferritina es proporcional al grado de resistencia a la insulina y al número de componentes del síndrome metabólico, aumentando el estrés oxidativo, deteriorando el perfil metabólico, y agravando la progresión de la enfermedad hepática grasa. DIOS se caracteriza por un aumento de la ferritina, con niveles normales o ligeramente elevados del porcentaje de saturación de la transferrina. Se presenta con mayor frecuencia en hombres de mediana edad que acuden a la consulta por presentar fatiga y dolores articulares (Deugnier y col, 2017).

La ingesta excesiva de alimentos resulta en exceso de hierro y aumento de la grasa visceral y hepática, que mantienen un equilibrio dinámico. El hierro acumulado en el adipocito altera la producción de adipocinas, especialmente disminuye la producción de adiponectina. Se desencadena o agrava la resistencia a la insulina con estímulo de la producción de hepcidina. La persistencia del exceso de hierro podría ser explicado por la resistencia a la hepcidina a nivel hepático (Figura 2).

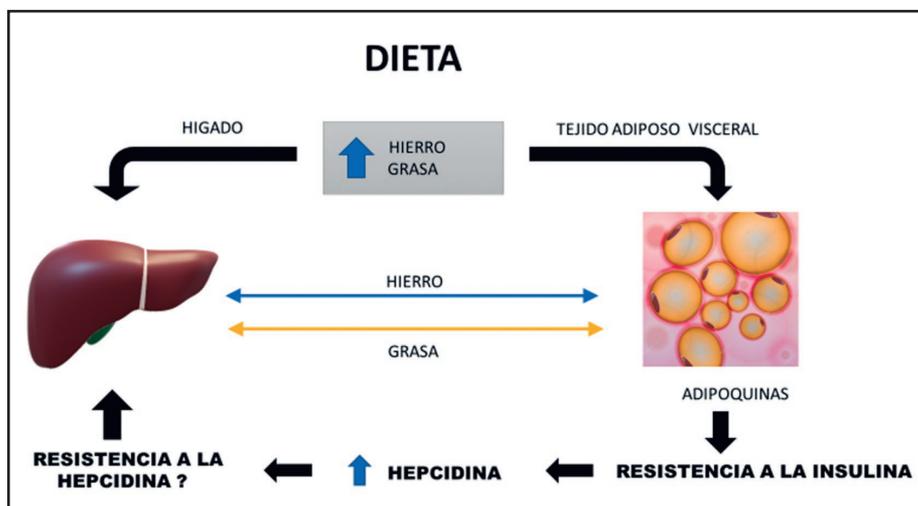


Figura 2. Fisiopatología potencial del síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro.

La ingesta excesiva de alimentos produce exceso de hierro en el hígado y en el tejido adiposo visceral. El hierro de los adipocitos desregula la producción de adipocinas, especialmente adiponectina. Esto desencadena o agrava la resistencia a la insulina, que estimula la producción de hepcidina. El estado de resistencia a la hepcidina podría explicar la persistencia del exceso del hierro. Esta expresión diferente de acuerdo al tipo de célula podría inducir un cambio del hierro del hígado al tejido adiposo visceral. (Adaptado de Deugnier y col. *Presse Med.* 2017 Dec;46(12 Pt 2):e306-e311).

La resistencia a la hepcidina, más que la disminución de la producción de hepcidina, como sucede en la hemocromatosis, explica la sobrecarga persistente y moderada del hierro en DIOS, similar a los sujetos que sufren diabetes mellitus tipo 2, donde la hiperglicemia es explicada por la resistencia a la insulina, a pesar de los altos niveles de insulina sérica (Rametta y col, 2016).

Una alta proporción de los sujetos obesos mórbidos referidos para el tratamiento quirúrgico de la obesidad tienen algún grado de hígado graso (NAFLD). La resistencia a la insulina y la alteración del metabolismo lipídico juegan un papel muy importante en la acumulación de grasa en el hígado. La progresión de esta enfermedad está relacionada a múltiples

alteraciones que incluyen aumento de adipoquinas y citoquinas inflamatorias secretadas por el adipocito, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, microbiota intestinal, factores genéticos y epigenéticos, y sobrecarga de hierro (Auguety col, 2017).

A diferencia de los adultos, los adolescentes con obesidad presentan poca acumulación de hierro en el hígado, y niveles normales de ferritina, por lo que no se encuentra DIOS a estas edades. Esto quizás se deba a las demandas importantes de hierro que tienen para su crecimiento y desarrollo (Mörwald y col, 2020).

Rodríguez-Mortera y col. (2021) en un estudio en adolescentes en México encontraron que los obesos tenían 67% más alta la hepcidina, 70% más alta la ferritina, y 120% más alta la IL6, sin diferencias en los niveles de transferrina sérica, receptores solubles de transferrina y hierro corporal total. Concluyeron que la relación del aumento de hepcidina y la ferritina, ambas relacionadas a la inflamación, más que a los marcadores del metabolismo de hierro, podrían estar asociadas a las dietas pobres en hierro, y que con el tiempo se manifesten como deficiencia de hierro (con o sin anemia).

Moore-Heslin (2021) en un país europeo estudió el efecto del compartimiento graso y cualquier indicio de inflamación en la homeostasis del hierro y sus consecuencias en la salud metabólica. Este autor encontró que el riesgo de sobrecarga de hierro era mayor que la deficiencia de hierro (con o sin anemia), y que este riesgo era alto, especialmente en hombres obesos, y asociado a factores agravantes del síndrome metabólico. Concluyó que el aumento de la adiposidad estaba asociado a la desregulación de la homeostasis del hierro, presentándose con aumento de hepcidina y ferritina, con riesgos altos de sobrecarga de hierro, perjudicando la salud metabólica.

En otro estudio se concluye que los niveles altos de ferritina están asociados a riesgo de muerte a largo plazo (HR 1.1 por año; 95% CI 1.01-1.21 $p < 0.05$) (Hagström y col, 2016).

Sobrecarga de hierro y Glicemia

Cada vez hay más pruebas de que las vías metabólicas sistémicas, pero también celulares de hierro y glucosa están interconectados (Filleben y col., 2020). Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) utilizados para tratar la diabetes mellitus aumenta la eritropoyesis a través de una reducción de los niveles de hepcidina, lo que confirma esta interacción entre el metabolismo de glucosa y del hierro a través de la hepcidina (Ghanim y col., 2020).

Estudios previos demostraron que concentraciones altas de glucosa se asocian con una disminución de la expresión de hepcidina, lo que inhibe la síntesis de insulina (Shu y col., 2019). Igualmente se ha demostrado que la sobrecarga de hierro se asocia con niveles elevados de glucosa en sangre (Wu y col., 2020)

Sobrecarga de hierro y glicemia en la altura

Se ha observado una asociación positiva entre la ferritina sérica y la glucosa en ayunas en una población multiétnica, que parecía ser mayor entre las mujeres que en los varones (Dekker y col., 2013).

En diferentes estudios se han observado niveles menores de glucemia en ayunas de los pobladores nativos de las grandes alturas (Woolcott y col., 2015; Gonzales-Arimborgo y col., 2016). Lo anterior se asocia a que la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 es menos frecuente a gran altura que a baja altitud de residencia. Esto se ha observado en peruanos andinos (Villena, 2015), tibetanos (Ge y col., 2015) y norteamericanos residentes en las grandes alturas (Woolcott y col., 2014).

Se han observado diferencias en las reservas de hierro en la población andina aymara de Bolivia, con valores de ferritina sérica más altos en los hombres que en las mujeres (Beall y col., 1990).

En un reciente estudio se ha demostrado en la ciudad de Cusco

que la ferritina sérica relaciona directamente con la hepcidina sérica tanto en varones como en mujeres; sin embargo, valores crecientes de ferritina sérica se asocian con valores altos de glicemia en mujeres, pero no en varones. Igualmente, hepcidina se relaciona directamente con glucosa solo en mujeres, pero no en varones. Se ha tratado de buscar el mecanismo que explique esta diferencia en la elevación de glucosa con ferritina elevada en mujeres, pero no en varones y se ha postulado que se debe a que la proporción neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito correlaciona significativamente con la glicemia en mujeres, pero no en varones ([Datos no publicados](#)).

Se ha demostrado una fuerte asociación entre hiperglicemia y valores elevados de la proporción neutrófilos/linfocitos y ello hace más susceptible a las personas a problemas isquémicos ([Cheng y col., 2020](#)).

Sobrecarga de hierro y Diabetes Mellitus tipo 2

La acumulación de hierro induce a resistencia a la insulina y altera el metabolismo de la glucosa en los adipocitos. El exceso de hierro en el hígado causa hiperinsulinemia por la disminución de la degradación de insulina y por la alteración de las señales a la insulina. La hiperinsulinemia aumenta la captación del hierro extracelular por la redistribución de los receptores de transferrina en la membrana celular de los tejidos, en la misma medida que inhibe la hepcidina. La acumulación de hierro puede estar asociado a la homeostasis de la glucosa, por encima de otros factores del síndrome metabólico ([Stechemesser y col, 2016](#)).

La asociación entre hierro y diabetes fue reconocida en estudios observacionales de sujetos con sobrecargas patológicas de hierro como hemocromatosis y talasemia. Sin embargo, incrementos moderados de hierro, mucho menores que los encontrados en la hemocromatosis, también han sido asociados al riesgo de diabetes mellitus, debido al daño oxidativo que causa el hierro en los hepatocitos y en las células beta del páncreas.

Considerando que en las poblaciones de altura (Andes) especialmente los considerados inadecuadamente como anémicos (por la corrección de altura) han estado probablemente expuestos desde hace varios años innecesariamente a una mayor cantidad de hierro en la dieta, esta situación podría estar contribuyendo a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes.

Esta situación podría también estar contribuyendo a la mayor prevalencia de la diabetes que se evidencia en la población andina (indígena), aparte de los factores conocidos relacionados a los estilos de vida (dieta y sedentarismo).

Con el aumento de los factores del síndrome metabólico, aumenta y persiste la inflamación, manteniendo altos los niveles de hepcidina y ferritina, y bajos los niveles de adiponectina, lo que resulta en aumento de la resistencia a la insulina, deterioro del perfil metabólico y aumento de las complicaciones, especialmente las cardiovasculares, además de agravar las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus como nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedades micro y macrovasculares (Ambachew y Biadgo, 2017).

Wu y col. (2020) demostraron, en estudios a nivel celular, que la sobrecarga de hierro en niños obesos chinos agrava la disfunción endotelial producido por los estados de hiperglicemia; y que este daño endotelial que se presenta a muy temprana edad podría ser la antesala de la arterioesclerosis en la vida adulta.

Liu y col. (2020) en una revisión sistemática y meta-análisis de 12 estudios a partir del 2006 sobre la asociación entre indicadores del metabolismo del hierro y diabetes mellitus, encontraron que los niveles medios y altos de ferritina están significativamente asociados al riesgo de diabetes mellitus (OR 1.2; 95% CI 1.08-1.33 y OR 1.43; 95% CI 1.29-1.59 respectivamente).

El aumento del hierro sérico estaría asociado al daño pancreático

por estrés oxidativo en dos niveles: sobre las células beta (que acumulan hierro más que otros tejidos), y sobre las mitocondrias. La insulina estaría envuelta en la regulación de transcripción de ferritina aumentando el uso del hierro por los tejidos periféricos, aumentando el estrés oxidativo por el incremento de los radicales hidroxilos catalizados por el hierro, y agravando la resistencia a la insulina y la hiperglicemia.

Pitchika y col. (2021) estudiaron la asociación de ferritina con el metabolismo de la glucosa, diabetes mellitus y síndrome metabólico, en un conjunto de 2310 sujetos del proyecto alemán SHIP-TREND. Encontraron que el aumento de los niveles de ferritina puede estar asociado con alteraciones del metabolismo de glucosa y síndrome metabólico, aún en personas sin esteatosis hepática o sobrecarga de hierro.

La ferritina se asocia a alteración de la prueba de tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus en mujeres, y al síndrome metabólico en hombres, independientemente de los marcadores inflamatorios y las enzimas hepáticas.

En individuos con altas concentraciones de ferritina, la presencia de esteatosis hepática puede indicar un riesgo muy alto de desórdenes del metabolismo de la glucosa y síndrome metabólico, mientras que la presencia de sobrecarga hepática de hierro puede indicar un riesgo muy alto sólo de desórdenes del metabolismo de la glucosa.

Integrando la información, el almacenamiento excesivo de hierro en el hígado, páncreas y músculo puede ser dañino en la medida que se asocia a estrés oxidativo y daño celular. La hemocromatosis hereditaria está relacionada al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, lo que sugiere que la sobrecarga de hierro podría también causar diabetes. La ferritina es un marcador del hierro corporal.

Varios estudios observacionales han demostrado asociación entre los niveles de ferritina y el riesgo de alteración del metabolismo

de glucosa, alteración de la función de las células beta del páncreas, disminución de la sensibilidad de la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Estas observaciones son no concluyentes en la medida que la ferritina también se modifica con la inflamación, disfunción hepática y resistencia a la insulina.

El hígado es el mayor sitio de almacenamiento de hierro, y juega un papel importante en la homeostasis del hierro y la glucosa. El exceso de hierro, especialmente la sobrecarga, podría estar relacionado a la esteatosis hepática, en la medida que su asociación aumenta el riesgo de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Se han postulado los siguientes mecanismos:

1. El exceso de hierro en el páncreas produce estrés oxidativo y daño en las células beta, alterando la secreción de insulina.
2. El exceso del hierro en el hígado altera la capacidad de metabolizar insulina, induciendo la resistencia hepática a la insulina, aumentando la producción de glucosa.

COMENTARIOS FINALES

Se reconoce, cada vez más, que el metabolismo del hierro está asociado al metabolismo de la glucosa. El control cercano del metabolismo del hierro es esencial para la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina. La sobrecarga de hierro, en un ambiente de inflamación, altera las respuestas celulares, especialmente las del tejido hepático, páncreas y tejido graso, desencadenando o agravando las enfermedades metabólicas crónicas, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperlipidemias e hígado graso. Comprender la relación entre el metabolismo de hierro y el metabolismo de la glucosa, puede ayudar a prevenir la sobrecarga de hierro, y aumentar el arsenal terapéutico de las enfermedades metabólicas crónicas.

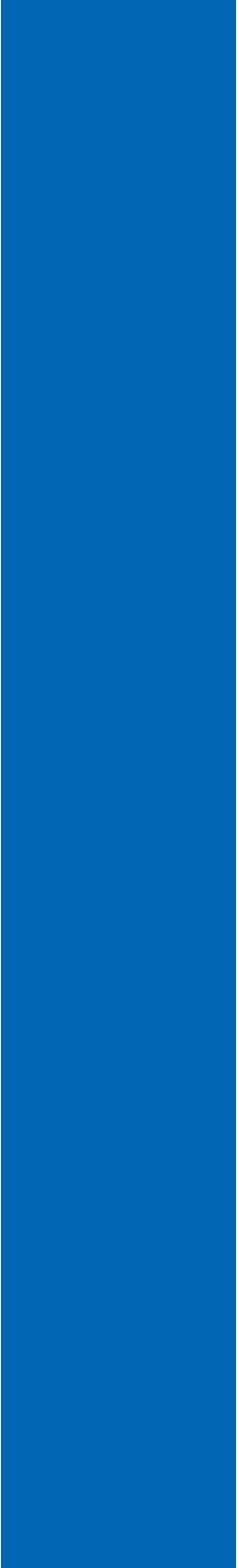
REFERENCIAS

1. Ambachew S, Biadgo B. Hepcidin in Iron Homeostasis: Diagnostic and Therapeutic Implications in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Acta Haematol.* 2017;138(4):183-193..
2. Auguet T, Aragonès G, Berlanga A, Martínez S, Sabench F, Binetti J, Aguilar C, Porras JA, Molina A, Del Castillo D, Richart C. Hepcidin in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2017 Oct 24;12(10):e0187065. doi: 10.1371/journal.pone.0187065.
3. Barton JC, Acton RT. Diabetes in *HFE* Hemochromatosis. *J Diabetes Res.* 2017;2017:9826930. doi: 10.1155/2017/9826930.
4. Beall CM, Brittenham GM, Macuaga F, Barragan M. Variation in hemoglobin concentration among samples of high-altitude natives in the Andes and the Himalayas. *Am J Hum Biol.* 1990;2(6):639-651.
5. Bjørklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, Chirumbolo S, Medici S, Dadar M, Costea DO. Iron Deficiency in Obesity and after Bariatric Surgery. *Biomolecules.* 2021 Apr 21;11(5):613. doi: 10.3390/biom11050613. PMID: 33918997; PMCID: PMC8142987.
6. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):405–20.
7. Chang ML, Yang Z, Yang SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 5;21(21):8308. doi: 10.3390/ijms21218308.
8. Cheng Y, Ying A, Lin Y, Yu J, Luo J, Zeng Y, Lin Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, hyperglycemia, and outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Brain Behav.* 2020 Sep;10(9):e01741. doi: 10.1002/brb3.1741.
9. Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017 Jun;42(2):173-183.
10. Dekker LH, Nicolaou M, van der A DL, Busschers WB, Brewster LM, Snijder MB, Stronks K, van Valkengoed IG. Sex differences in the association between serum ferritin and fasting glucose in type 2 diabetes among South Asian Surinamese, African Surinamese, and ethnic Dutch: the population-based SUNSET study. *Diabetes Care.* 2013 Apr;36(4):965-71.
11. Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med.* 2017 Dec;46(12 Pt 2):e306-e311.
12. Eftekhari MH, Mozaffari-Khosravi H, Shidfar F, Zamani A. Relation between Body Iron Status and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Cardiovascular Disease. *Int J Prev Med.* 2013 Aug;4(8):911-6.
13. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes.* 2020 May 31;2020:6134362. doi: 10.1155/2020/6134362.
14. Fillebeen C, Lam NH, Chow S, Botta A, Sweeney G, Pantopoulos K. Regulatory Connections between Iron and Glucose Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7773. doi: 10.3390/ijms21207773.

15. Fisher AL, Babitt JL. Pumping iron in the kidney. *Kidney Int.* 2021 Sep;100(3):505-508. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.023. PMID: 34420657.
16. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, Chaudhuri A, Dandona P. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):dgaa057. doi: 10.1210/clinem/dgaa057. PMID: 32044999.
17. Ge RL, Simonson TS, Gordeuk V, Prchal JT, McClain DA. Metabolic aspects of high-altitude adaptation in Tibetans. *Exp Physiol.* 2015;100(11):1247-55.
18. Gonzales-Arimborgo C, Yupanqui I, Montero E, Alarcón-Yaquetto DE, Zevallos-Concha A, Caballero L, Gasco M, Zhao J, Khan IA, Gonzales GF. Acceptability, Safety, and Efficacy of Oral Administration of Extracts of Black or Red Maca (*Lepidium meyenii*) in Adult Human Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016 Aug 18;9(3):49. doi: 10.3390/ph9030049.
19. Hagström H, Nasr P, Bottai M, Ekstedt M, Kechagias S, Hultcrantz R, Stål P. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int.* 2016;36(11):1688-95.
20. Harrison-Findik DD. Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases. *World J Hepatol.* 2010 Aug 27;2(8):302-10.
21. Hu H, Chen Y, Jing L, Zhai C, Shen L. The Link Between Ferroptosis and Cardiovascular Diseases: A Novel Target for Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jul 22;8:710963. doi: 10.3389/fcvm.2021.710963.
22. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA.* 2004 Feb 11;291(6):711-7. doi: 10.1001/jama.291.6.711.
23. Kallianpur AR, Wen W, Erwin AL, Clifford DB, Hulgand T, Robbins GK. Higher iron stores and the HFE 187C>G variant delay onset of peripheral neuropathy during combination antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2020 Oct 15;15(10):e0239758. doi: 10.1371/journal.pone.0239758.
24. Kong WN, Niu QM, Ge L, Zhang N, Yan SF, Chen WB, y col. Sex differences in iron status and hepcidin expression in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2014 Aug;160(2):258-67. doi: 10.1007/s12011-014-0051-3.
25. Lahaye C, Gladine C, Pereira B, Berger J, Chinetti-Gbaguidi G, Lainé F, y col. Does iron overload in metabolic syndrome affect macrophage profile? A case control study. *J Trace Elem Med Biol.* 2021 Sep;67:126786. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126786.
26. Li J, Lange LA, Duan Q, Lu Y, Singleton AB, Zonderman AB, y col. Genome-wide admixture and association study of serum iron, ferritin, transferrin saturation and total iron binding capacity in African Americans. *Hum Mol Genet.* 2015 Jan 15;24(2):572-81. doi: 10.1093/hmg/ddu454.
27. Liu J, Li Q, Yang Y, Ma L. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *J Diabetes Investig.* 2020 Jul;11(4):946-955.
28. Meroño T, Gómez L, Sorroche P, Boero L, Arbelbide J, Brites F. High risk of cardiovascular disease in iron overload patients. *Eur J Clin Invest.* 2011

- May;41(5):479-86. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02429.x. Epub 2010 Dec 3. Erratum in: *Eur J Clin Invest*. 2013 Aug;43(8):895. Rosso, Leonardo G [corrected to Gómez, Leonardo]. PMID: 21128934.
29. Moore Heslin A, O'Donnell A, Buffini M, Nugent AP, Walton J, Flynn A, y col. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health. *Nutrients*. 2021 May 2;13(5):1539. doi: 10.3390/nu13051539.
 30. Mörwald K, Aigner E, Bergsten P, Brunner SM, Forslund A, Kullberg J, y col. Serum Ferritin Correlates With Liver Fat in Male Adolescents With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 18;11:340. doi: 10.3389/fendo.2020.00340. PMID: 32625166; PMCID: PMC7314945.
 31. Naito Y, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Crosstalk between Iron and Arteriosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Aug 20. doi: 10.5551/jat.RV17060.
 32. Njajou OT, Alizadeh BZ, Aulchenko Y, Zillikens MC, Pols HA, Oostra BA, y col. Heritability of serum iron, ferritin and transferrin saturation in a genetically isolated population, the Erasmus Rucphen Family (ERF) Study. *Hum. Hered*. 2006;61:222-228.
 33. Noetzli LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2012 Feb;87(2):155-60. doi: 10.1002/ajh.22223.
 34. Pitchika A, Kühn JP, Schipf S, Nauck M, Dörr M, Lerch MM, y col. Hepatic steatosis and hepatic iron overload modify the association of iron markers with glucose metabolism disorders and metabolic syndrome. *Liver Int*. 2021 Aug;41(8):1841-1852.
 35. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, Francione P, Iuculano F, Borroni V, y col. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. *Liver Int*. 2016 Oct;36(10):1540-8.
 36. Rodríguez-Mortera R, Caccavello R, Hermo R, Garay-Sevilla ME, Gugliucci A. Higher Hepcidin Levels in Adolescents with Obesity Are Associated with Metabolic Syndrome Dyslipidemia and Visceral Fat. *Antioxidants (Basel)*. 2021 May 9;10(5):751. doi: 10.3390/antiox10050751. PMID: 34065056; PMCID: PMC8150400.
 37. Sandnes M, Vorland M, Ulvik RJ, Reikvam H. *HFE* Genotype, Ferritin Levels and Transferrin Saturation in Patients with Suspected Hereditary Hemochromatosis. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 28;12(8):1162. doi: 10.3390/genes12081162. PMID: 34440336; PMCID: PMC8394043.
 38. Stechemesser L, Eder SK, Wagner A, Patsch W, Feldman A, Strasser M, y col. Metabolomic profiling identifies potential pathways involved in the interaction of iron homeostasis with glucose metabolism. *Mol Metab*. 2016;6(1):38-47.
 39. Shu T, Lv Z, Xie Y, Tang J, Mao X. Hepcidin as a key iron regulator mediates glucotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction. *Endocr Connect*. 2019 Mar 1;8(3):150-161. doi: 10.1530/EC-18-0516.
 40. Vaquero MP, Martínez-Maqueda D, Gallego-Narbón A, Zapatera B, Pérez-Jiménez J. Relationship between iron status markers and insulin resistance: an exploratory study in subjects with excess body weight. *PeerJ*. 2020 Jul 31;8:e9528. doi: 10.7717/peerj.9528.

41. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Ann Glob Health*. 2015 Nov-Dec;81(6):765-75. doi: 10.1016/j.aogh.2015.12.018. PMID: 27108144.
42. Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci*. 2003 Jun;325(6):332-9.
43. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, Elashoff RM, Stefanovski D, Bergman RN. Inverse association between diabetes and altitude: a cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Sep;22(9):2080-90. doi: 10.1002/oby.20800.
44. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev*. 2015 Apr;36(2):149-73..
45. Wu W, Yuan J, Shen Y, Yu Y, Chen X, Zhang L, y col. Iron overload is related to elevated blood glucose levels in obese children and aggravates high glucose-induced endothelial cell dysfunction in vitro. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001426. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001426. PMID: 32675293; PMCID: PMC7368571.



REFLEXIONES Y RECOMENDACIONES

REFLEXIONES

La anemia es una enfermedad ocasionada, entre otros, por la deficiencia de nutrientes, que pone en riesgo la salud de la madre y el bienestar del feto que se encuentra en formación. La anemia nutricional es una condición compleja relacionada principalmente a la deficiencia de hierro, sin embargo, también es ocasionada por deficiencias de otros micronutrientes como cobre, zinc, vitamina A, folatos y vitamina B12; así como por alteraciones en los procesos fisiológicos que responden a las reservas de dichos nutrientes en el cuerpo, haciendo que esta deficiencia no sea ocasionada por una única deficiencia, sino por una interacción múltiple.

El consumo de estos micronutrientes, provienen principalmente de los alimentos y de los complementos o suplementos nutricionales que se brinda a la gestante, de acuerdo con los protocolos y recomendaciones internacionales y de cada país. Las cantidades de nutrientes, entre ellos el hierro, cobre, vitamina A, folatos, vitamina B12, entre otros; que se deben consumir diariamente, responden a recomendaciones nutricionales generadas a partir de estudios bioquímicos y epidemiológicos que permiten un balance nutricional entre la ingesta y pérdida de los nutrientes necesarios para el mantenimiento y funcionalidad del cuerpo y de sus estados fisiológicos, como el embarazo.

La situación del hierro es diferente al de los otros micronutrientes, dado que, al no haber un mecanismo de excreción, sino que el contenido en el organismo se recicla y que las pérdidas de hierro por procesos fisiológicos pueden llegar a 1-2 mg/día, su mayor disponibilidad dependerá más de la hormona hepática hepcidina, que de aumentar la cantidad de la ingesta.

El Perú, al igual que tantos otros países en el mundo, tiene intervenciones masivas diseñadas para prevenir y tratar las deficiencias nutricionales. Una de estas es la Ley 28314 que dispone la fortificación obligatoria de harinas con micronutrientes. Por tanto, en nuestro país, todo producto fabricado a partir de harina de trigo tiene también en su composición hierro, tiamina, riboflavina, ácido fólico y niacina. Esta ley tiene casi 20 años de vigencia y sus efectos no se han evaluado aun de manera objetiva. Esta no solo es una necesidad de investigación a futuro, sino también supone un aliciente de discusión.

Cumpliendo con el aporte nutricional a partir de las recomendaciones de requerimiento, las deficiencias que podrían ocasionar anemia serían mínimas; sin embargo, el aumento de los requerimientos, principalmente del hierro, ha generado que su aporte exógeno a través de complementos o suplementos nutricionales sean mayores de lo necesario.

Según la Resolución Ministerial 250/2017/MINSA, las gestantes a partir de la semana 14 deben recibir 60 mg de hierro elemental por día hasta 30 días post parto y las gestantes que son atendidos a partir de las 32 semanas, recibirán 120 mg de hierro elemental por día. Una gestante desde la semana 14 estaría recibiendo en total hasta los 30 días postparto más de 12 gramos de hierro elemental, valor bastante mayor al requerimiento adicional de 1 gramo de hierro para la placenta, el feto, y el parto. A ello se debe agregar la cantidad de hierro procedente de los alimentos.

La evidente disminución de las cifras de malnutrición crónica en nuestro país en estas dos décadas es innegable, así como el estancamiento de la disminución de las tasas de anemia. Es lógico suponer que una mejora en las condiciones nutricionales de la población se traduzca en una disminución de la anemia, pero esto no ocurre por diversos factores entre los que destacan la poca sensibilidad de la hemoglobina como marcador de estado de hierro y los diferentes umbrales sugeridos para

definir anemia que varían por sexo, edad, lugar de residencia, e incluso estilo de vida.

Esta volubilidad de la hemoglobina ya ha sido señalada como problemática y potencialmente errada en casos como el ajuste por altitud de residencia sugerido hace más de 50 años y que a la fecha no ha sido modificado pese a la evidencia que sustenta que es inadecuada.

La fortificación obligatoria y a larga escala de productos alimenticios básicos tiene evidencia de efectividad en distintos países con diferentes realidades económicas. A esta se suman los esfuerzos del gobierno por proveer suplementos de manera obligatoria a personas de diferentes grupos etarios entre ellos gestantes y niños. La fisiología nos muestra que la falta de respuesta a la provisión de hierro se debe principalmente a:

- 1) Un evento inflamatorio subyacente que impide que el hierro sea absorbido por el organismo, ergo, dar hierro constantemente al individuo no va a solucionar el problema puesto que primero debe tratarse la razón de la inflamación.
- 2) Existen reservas de hierro en el individuo. No hay deficiencia real de hierro y los niveles de hepcidina no permiten que el hierro extra que se está proporcionando sea absorbido.

En ambos casos, continuar proveyendo de hierro a estas personas no sólo no tendrá el efecto deseado sobre el aumento en la hemoglobina y por tanto la disminución de la anemia; sino que podría causar un perjuicio en la salud porque el hierro es un elemento tóxico en altas concentraciones.

Las intervenciones de salud pública que apuestan por la masiva provisión de suplementos de hierro a poblaciones afectadas por anemia argumentan que es una estrategia costo-efectiva, pero asumen que la intervención es inocua.

En esta edición se ha presentado evidencia de que no lo es y que estaría aumentando el riesgo de que enfermedades como la diabetes y la hipertensión progresen y tengan desenlaces desfavorables. Ambas enfermedades -al igual que toda enfermedad crónica- son de altísimos costos para los sistemas de salud. Por lo que se tiene que evaluar si efectivamente el dar masivamente suplementos de hierro es una intervención costo-efectiva.

De igual manera, la medición de la hemoglobina para diagnosticar anemia, tan alabada por su bajo costo y practicidad de medición debe ser revisada. ¿Puede realmente hablarse de costo-efectividad cuando no se está evaluando el potencial perjuicio que un mal diagnóstico y tratamiento innecesario genera en la población? ¿No deberían los estudios de costo-efectividad usar estudios de seguimiento a largo plazo en lugar de medir de manera puntual cuánto cuesta dar hierro por niño/gestante?

Nuevamente, estas son interrogantes que necesitan ser resueltas pero que como toda investigación necesita financiamiento y es ahí donde las entidades financiadoras, organismos gubernamentales y agencias internacionales deben centrar sus esfuerzos.

Las decisiones políticas no pueden desentenderse de la evidencia y la recomendación principal para empezar a enfrentar el problema de la anemia en el Perú es que como Estado se tome una decisión en torno a la forma de diagnosticar la condición basándose en las investigaciones que a lo largo de décadas científicos peruanos han llevado a cabo.

Las estrategias para prevenir la anemia en gestantes actualmente son concurrentes, mas no complementarias; dado que se han masificado estrategias como la diversificación alimentaria y consejería nutricional, fortificación alimentaria y suplementación nutricional a fin de garantizar el aporte de hierro exógeno.

Sin embargo, para lograr un adecuado consumo dietario de hierro y otros nutrientes limitantes, la diversificación y educación alimentaria podrían ser suficientes para cubrir los requerimientos nutricionales de las gestantes, pero dado los “elevados requerimientos” se han normado brindar alimentos fortificados (harina de trigo, arroz), además de la complementación con suplementos nutricionales multinutrientes o de un solo nutriente, en un mismo momento a la misma madre gestante, pudiendo llegar a sobrepasar el límite máximo permitido planteado en las mismas tablas de recomendaciones nutricionales. Esto pudiera ocasionar sobrecarga de hierro con consecuencias negativas para la salud.

Siendo la anemia una línea de investigación prioritaria, se evidencia la escasez de estudios multidisciplinarios y operativos que evalúen los efectos adversos materno-perinatales y neonatales tanto de la anemia materna y eritrocitosis, la adherencia al sulfato ferroso, así como los estudios comparativos de ajuste y no ajuste de la hemoglobina por altitud.

La anemia gestacional, siendo un estado o condición multicausal, cuya prevalencia es mayor en la zona rural de sierra y selva debe ser abordada acorde a las necesidades y expectativas de las gestantes, de ahí que hace falta una voluntad política más firme de parte del Estado para incorporar en sus Planes y Programas las demandas de las poblaciones rurales.

Es sumamente importante diferenciar una anemia por hemodilución en la gestante, que es un proceso fisiológico, de la anemia propiamente dicha, que es patológica y si requiere tratamiento.

Hay aspectos pendientes o en proceso como son las evaluaciones periódicas y sistemáticas que permiten a partir de las evidencias medir el impacto de las diferentes intervenciones, dada la compleja causalidad de la anemia.

RECOMENDACIONES

La anemia es un problema de salud pública global, sin embargo, es de importancia integrar patrones diferenciales en las poblaciones de estudio. Estos patrones estarían asociados a ubicación geográfica, características socioculturales, nivel socioeconómico, actividades económicas o ejercicio laboral, que pueden influir en la dinámica del hierro por tipo de dieta, consumo de elementos inhibidores o estimulantes de hierro, interacción con sustancias contaminantes, entre otros.

El impacto en la salud pública de las medidas, procedimientos y consideraciones públicas que se han tomado para el control de la anemia en el país pueden generar repercusiones negativas no solo a nivel numérico-estadístico, sino a nivel biológico.

Las evidencias han mostrado un proceso distinto a una correlación lineal entre los niveles de hemoglobina y marcadores de salud. El análisis muestra un comportamiento en forma de “U”, en donde los valores muy bajos y altos de hemoglobina se asocian a resultados adversos a nivel materno-perinatal. Por ello las medidas que aplique el gobierno deben enfocarse en la protección y cuidado de los grupos vulnerables afectados, así como asegurar un correcto diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Una de las principales recomendaciones discutidas como grupo de especialistas es la evaluación y reestructuración de los puntos de corte de hemoglobina, basándonos a que esta proteína es vulnerable a cambios considerables debido a distintos procesos o estados biológicos.

Una de las recomendaciones actualizadas de la Organización Mundial de la Salud menciona la necesidad de incorporar metodologías más exactas para la evaluación de la anemia; por ello, se debe promover el uso del hemograma automatizado, puesto que aporta un mayor

conocimiento del estado hematológico del paciente. Debido a ello, la opinión institucional invoca al manejo de esta herramienta para el diagnóstico diferencial de anemia o cualquier otra condición de alteración eritrocitaria e inflamatoria.

La hemoglobina y el hematocrito no son suficientes para evaluar el estado del hierro corporal. Se recomienda la medición de la ferritina sérica, el hierro sérico, y la transferrina sérica en los sujetos con riesgo alto de anemia o sobrecarga de hierro. La fatiga es uno de los síntomas más comunes para ambas enfermedades del hierro, por lo que es un síntoma que debe siempre valorarse.

La inclusión de pruebas serológicas complementarias en el tamizaje dentro de los establecimientos de salud para poblaciones particulares como gestantes, niños y adultos mayores podrían colaborar a un mejor diagnóstico de problemas asociados al hierro, identificando problemas de desnutrición, parasitosis, inflamación como otras causas de anemia, con un tratamiento diferente a la sola suplementación de hierro.

El uso de ferritina como marcador serológico para evaluar la sobrecarga de hierro es de vital importancia en pacientes con sospecha de enfermedades metabólicas como la diabetes; su inclusión en el diagnóstico podría sugerir el control en la ingesta de hierro del paciente. El uso de marcadores de inflamación podría ser útil para evaluar la evolución de la enfermedad y eficacia de los tratamientos.

Tan importante como integrar nuevos marcadores para el diagnóstico de la anemia es la evaluación en el tiempo, de la evolución de la anemia, así como la eficacia de la terapia, para que de este modo se realicen ajustes en la dosificación de los suplementos de hierro que pudiesen disminuir su toxicidad por sobrecarga; igualmente, replantear nuevos tratamientos en caso de una evolución no favorable.

SUPLEMENTACIÓN

Si bien una de las medidas que ha empleado el Estado para revertir la “alta prevalencia de anemia” en el país es la suplementación con hierro, que ha ido aumentando progresivamente en su adherencia; ésta no ha sido capaz de reducir los índices de anemia a los valores esperados.

Tanto en el Perú como en otros países se tienen datos históricos sobre la efectividad de los programas de suplementación de hierro y otros micronutrientes; sin embargo, hay un evidente estancamiento en la reducción de los índices de anemia que hace necesario se reorienten los objetivos y metas de los programas gubernamentales. Especialmente cuando la población objetivo son niños y gestantes.

El enfoque puede verse desde dos perspectivas:

- 1) plantear estrategias educativas eficaces y eficientes en la mejora del patrón de consumo alimentario acorde a los requerimientos en nutrientes en diversas condiciones fisiológicas y de lugar geográfico de residencia, aspecto que busca mejorar la ingesta de macronutrientes y micronutrientes, entre ellos el hierro, que limite la posibilidad de suplementación y
- 2) que las intervenciones nutricionales con el uso de suplementos se basen en un diagnóstico altamente sensible basados en marcadores del estado del hierro, que permitan diferenciar las necesidades reales de nutrientes y por tanto el tratamiento más apropiado.

Los estudios actuales han mostrado la suficiencia de hierro en pobladores de altura y residentes del nivel del mar. Ello no descarta la existencia de niños y gestantes con anemia por deficiencia de hierro, pero hace patente la necesidad de una correcta identificación y nuevos métodos de diagnóstico.

La suplementación con hierro es la principal medida de manejo y control de la anemia que utilizan los gobiernos de muchos países del mundo para luchar contra ella; sin embargo, como se ha reflejado en el manuscrito, este no ha sido provisto bajo un sustento fisiológico. Los conocimientos actuales de la biodisponibilidad de hierro eliminan la moción de a “*mayor consumo de hierro, mayor absorción*”, puesto que el descubrimiento de otras hormonas involucradas en su metabolismo, como la hepcidina, aportan un sustento de que la absorción del hierro estaría supeditada al requerimiento y necesidad del organismo o condición del mismo (estado de gestación, crecimiento y desarrollo, condición de inflamación, estado biológico).

Es clave la participación multidisciplinaria para la elaboración y formulación de políticas públicas; se ha visto que el estado gestacional y neonatal debe ser controlado y vigilado por nutricionistas, médicos, obstetras, y otros especialistas de la salud, para evitar el desarrollo de condiciones nutricionales y hematológicas adversas.

Es importante a este tipo de investigaciones o de intervenciones incorporar a nutricionistas para la evaluación de la composición de la dieta. Ello permitirá determinar la necesidad o no de suplementación con hierro.

La academia debe estar vinculada al Estado para el desarrollo de las investigaciones que sean necesarias para resolver este problema de salud pública.

El manejo nutricional de la gestante, no debe estar centralizado solo al aporte de hierro, sino a todos los nutrientes y el aporte energético de calidad nutricional que es cambiante.

Las acciones de diversificación y educación alimentaria, podrían ser suficientes y debe ser la más importante estrategia, dada la particularidad y cambiante requerimiento nutricional que tiene la gestante, principalmente en el aporte energético.

Las estrategias para incrementar el aporte exógeno de nutrientes limitantes que ocasionan la anemia como hierro, deben ser complementarios y no concurrentes.

El aporte nutricional del hierro de forma concurrente podría sobrepasar el límite máximo permitido, por lo cual, la suplementación debe ser focalizada.

Es necesario también no solo tomar en cuenta el aspecto nutricional sino también abordar los determinantes sociales y a su vez es de vital importancia disminuir los casos de infecciones y parasitosis en el país.

ANEMIA INFLAMATORIA:

El comprender que la anemia no solo es causada por la ingesta insuficiente de hierro permitirá integrar el uso de marcadores de inflamación, para un diagnóstico y tratamiento específico diferente a la suplementación dietética de hierro, que como se han tratado en esta edición provocaría daño celular y alteración en la función orgánica cuando hay un exceso de este mineral.

1. ANEMIA INFLAMATORIA ASOCIADA A OBESIDAD

Por otro lado, es de vital importancia intervenir en el otro extremo de la malnutrición, el exceso de peso.

La obesidad es una enfermedad crónica inflamatoria, la cual aumenta los niveles de hepcidina inhibiendo a la ferroportina, el exportador de hierro a la circulación, y con ello bloqueando la absorción de hierro. Por ello la obesidad se asocia a bajas concentraciones de hierro. Entonces, la prevención y disminución de casos de exceso de peso es otro determinante que debe ser tomado en cuenta para combatir la anemia.

La obesidad y la anemia se han convertido cada uno por su lado en problemas de salud pública. Por ello, deben construirse protocolos de

evaluación de los sujetos obesos y el estado del hierro corporal para poder reducir los riesgos de anemia inflamatoria y síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro.

Igualmente, se deben ofrecer un conjunto práctico de herramientas que discrimine las personas con sobrepeso y obesidad que se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad relacionada a un inadecuado metabolismo del hierro.

2. ANEMIA INFLAMATORIA ASOCIADA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En la insuficiencia renal crónica (ERC), la anemia es frecuente (alrededor del 80% de pacientes renales presentan un cierto grado de anemia).

La concentración normal de hemoglobina (Hb) protege al riñón y moviliza la reserva renal. Por ello, la anemia es un factor de compromiso renal suplementario. Sin embargo, se ha demostrado que un nivel de Hb por encima de 13 g/dL, en pacientes con ERC, está asociado con insuficiencia cardíaca e, incluso, paro cardíaco especialmente en pacientes mayores de 50 años. La recomendación es, por tanto, mantener niveles de Hb entre 10.5 y 12 g/dL en estos pacientes.

Como la ferropenia es un factor frecuente en los pacientes renales, se recomienda administrar hierro (Fe) por vía oral o endovenosa, para corregir la anemia previamente a la administración de eritropoyetina (EPO). La EPO actúa mejor si los niveles de ferritina sérica se hallan por encima de 100 ng/mL.

Hay pacientes que presentan una deficiencia de Fe funcional o relativa. En ese caso, los depósitos de ferritina en el hígado son normales o, incluso, se hallan elevados, pero el porcentaje de Fe en la transferrina (% TSAT) está disminuido (menor al 25%). Esto determina que el Fe

no sea transportado hasta la médula ósea y, hay, por lo tanto, anemia. En ese caso, es recomendable administrar Fe endovenoso con el fin de saturar a la transferrina y permitir así que el Fe llegue a la médula ósea.

En pacientes con ERC, es menester tener en cuenta que el exceso de Fe (ferritina sérica por encima de 300 ng/mL) es peligrosa, pues existe la posibilidad de hemocromatosis, que lleva a la cirrosis hepática. De ahí, la importancia de mantener una concentración de ferritina sérica entre 100 y 200 ng/mL.

Otra recomendación importante es la de mantener niveles de Ca y P séricos en concentraciones normales. Cuando el producto $Ca \times P$ en sangre es superior a 70, existe la posibilidad de calcificación excesiva de la médula ósea, que contribuye en la anemia de estos pacientes.

Por otro lado, se recomienda regular la administración de EPO en pacientes con hipertensión arterial resistente al tratamiento o que han presentado coagulación a nivel del acceso vascular por cuanto EPO posee efecto hipertensor y procoagulante.

La introducción de nuevos agentes capaces de estimular a los HiF2 (Factor inducible por la hipoxia), representa una buena posibilidad de estimular la producción y secreción de EPO endógena y tratar la anemia propia de la ERC.

Por último, se recomienda no extremar la frecuencia de obtención de muestras de sangre en pacientes cuya anemia se ha instalado. Lo propio, no abusar de las transfusiones por la posibilidad de sobrecarga de Fe en el hígado con hemocromatosis y cirrosis hepática.

SOBRECARGA DE HIERRO

La diabetes mellitus tipo 2 asociada a la obesidad, tiene como causa común la resistencia a la insulina. El aumento de hierro corporal mantiene y agrava los efectos dañinos de la diabetes mellitus. La pérdida

de peso de por lo menos 15% del peso total ha demostrado significativos beneficios sobre los daños de la diabetes mellitus en los órganos finales, así como beneficios en la presión arterial y los lípidos en la sangre.

La restricción de la ingesta de alimentos (con o sin fármacos) asociado al aumento de la actividad física deben ser instaurados en los periodos iniciales de estas dos enfermedades metabólicas. El control es importante para evitar la anemia y la sarcopenia.

La diferenciación de la presencia o de la ausencia de una sobrecarga de hierro en los tejidos asociado a hiperferritinemia es esencial.

La formación de partículas de hierro debido al uso de desinfectantes como el cloro para potabilizar el agua puede afectar la salud por lo que debe ser investigado. La eliminación conveniente y rápida de los iones de hierro excesivos en las aguas subterráneas se ha convertido en un gran desafío para la seguridad del agua potable.

La presencia de hierro en material particulado PM_{2.5} que se encuentra en el aire es también un riesgo para la salud. El hierro puede producir stress oxidativo e inflamación que genera anemia, pero igualmente puede haber sobrecarga de hierro en los tejidos que puede ser dañino para la salud.

NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

Habría que estudiar la relación entre la anemia gestacional y la pobre nutrición de proteínas y calcio (inclusive no haber recibido una buena lactancia) en las gestantes peruanas y el mayor riesgo de hacer preeclampsia; especialmente en los casos de mortalidad materna por preeclampsia.

Estudios sobre la dinámica con otros metales y el hierro son necesarios, teniendo en cuenta que la internalización del hierro a través del receptor de membrana de los enterocitos en el duodeno es un receptor saturable por otros metales divalentes; por ello, se hacen necesarios conocer la dinámica de integración con otras sustancias como el Cu, Zn, Plomo. La investigación en poblaciones particulares con exposición a contaminantes propios de la actividad económica que desarrollan como agricultura, ganadería, minería podrían develar una dinámica del hierro asociado a patrones de exposición de estos contaminantes.

Teniendo en cuenta la intensa campaña de suplementación con hierro a través del Ministerio de Salud, en infantes y gestantes, tanto anémicos como no anémicos es probable que esta población sobre todo los no anémicos estén siendo expuestos innecesariamente a una mayor cantidad de hierro en la dieta.

Si consideramos que el impacto del exceso de hierro resulta en enfermedades crónicas es posible que estas patologías vayan incrementándose en frecuencia con el tiempo, a medida que vayan aumentando en edad los niños y las gestantes que recibieron hierro en exceso. Esto debe ser evaluado para determinar la necesidad de suplementar con hierro sobre todo a poblaciones no anémicas.



**Anemia Gestacional, Anemia de Enfermedades
Crónicas y Sobrecarga De Hierro**

