

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS**

**“MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A FERREMIA  
GESTACIONAL EN LA CIUDAD DEL CUSCO, 2019”**

**Presentado por:**

Bach. Juan Jose Sanchez Huaman.

**Para optar el título profesional de:**

Médico Cirujano.

**Asesor:**

M.S.P. Pablo Fidel Grajeda Ancca.

**Cusco – Perú**

**2021**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

*Dedicado a mi madre, cuyo trabajo y esfuerzo espero recompensar.*

*Mi ser y mi todo.*

*Agradezco la gran voluntad y ardua labor dedicada a la presente investigación del Doctor Ramón Figueroa Mujica, docente de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco y de igual manera, agradezco la oportunidad de aportar al gran trabajo en investigación del Doctor Gustavo Francisco Gonzales Rengifo, docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, maestros y ejemplos a seguir en esta loable profesión.*

*Agradezco el gran apoyo de mi asesor Dr. Pablo Fidel Grajeda Ancca, por todo el entusiasmo y voluntad en colaborar en la formulación del presente trabajo de tesis, un ejemplo de dedicación en la investigación epidemiológica.*

*Agradecer el gran trabajo colectivo del equipo de investigación, Mgt. Luis Jiménez Troncoso, Ing. Jack E. Charalla Cutipa, Lic. Cinthya Vásquez Velásquez, Mgt. Dulce Alarcón Yaquette, Rodrigo Rozas Gamarra y Jorge Mario Ponce Huarancca, cuyo aporte sin duda alguna significó la ejecución de todo el proyecto de investigación.*

*Finalmente, un agradecimiento especial a la Dra. Evelina Andrea Rondón Abuhadba, cuyo apoyo en estos años de estudio significaron mucho.*

## CONTENIDO

<b>CONTENIDO</b> .....	<b>I</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>III</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>IV</b>
<b>CAPITULO I: TITULO</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITULO II: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>2</b>
2.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA. ....	3
2.2.1.PROBLEMA GENERAL.....	3
2.2.2.PROBLEMAS ESPECÍFICOS. ....	3
2.3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN .....	4
2.3.1.OBJETIVO GENERAL. ....	4
2.3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
2.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN. ....	5
2.5. LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO. ....	6
2.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	6
<b>CAPITULO III: MARCO TEORICO CONCEPTUAL</b> .....	<b>7</b>
3.1. ANTECEDENTE DE LA INVESTIGACIÓN. ....	7
3.2. MARCO TEÓRICO.....	12
3.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	23
<b>CAPITULO IV: HIPOTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES</b> .....	<b>24</b>
4.1. HIPÓTESIS.....	24
4.1.1.HIPÓTESIS GENERAL.....	24
4.1.2.HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	24
4.2. VARIABLES.....	25
4.3. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	26
4.3.1.VARIABLES IMPLICADAS.....	26
4.3.2.VARIABLES NO IMPLICADAS.....	28
<b>CAPITULO V: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>29</b>
5.1. TIPO DE ESTUDIO.....	29
5.2. DISEÑO METODOLÓGICO.....	29
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	29
5.4. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN.....	31
5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
<b>CAPITULO VI: RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>CAPITULO VII: DISCUSIÓN</b> .....	<b>41</b>
<b>CAPITULO VIII: CONCLUSIONES</b> .....	<b>46</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRAFICA</b> .....	<b>48</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>55</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla N° 1.</b> Distribución de la muestra por trimestre de la gestación, Cusco, 2019.....	34
<b>Tabla N° 2. Distribución de la muestra según número de gestaciones incluida la actual, Cusco</b>	
<b>2019</b> .....	34
<b>Tabla N°3.</b> Datos de edad e índice antropométrico de la muestra, Cusco 2019.....	35
<b>Tabla N° 4. Distribución de la muestra por estrato sociodemográfico según Graffar-Méndez Castellano, Cusco</b>	
<b>2019</b> .....	35
<b>Tabla N°5. Datos de las variables implicadas y pruebas de normalidad</b> .....	36
<b>Tabla N° 6. Índice de correlación de Spearman (Rho de Spearman) de los marcadores eritrocitarios asociados a ferremia gestacional, Cusco</b>	
<b>2019</b> .....	37
<b>Tabla N° 7.</b> Índice de correlación de Spearman (Rho de Spearman) de los marcadores séricos asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.....	38
<b>Tabla N° 8.</b> Índice de correlación de Spearman (Rho de Spearman) de los marcadores inflamatorios asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.....	38
<b>Tabla N° 9</b> Matriz de correlación.....	40

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
<b>Gráfico N° 1.</b> Procedimiento de recolección de datos.....	32
<b>Gráfico N° 2.</b> Índice de correlación de Spearman de los marcadores bioquímicos asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.....	39

## RESUMEN

### “MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A FERREMIA GESTACIONAL EN LA CIUDAD DE CUSCO, 2019”

Juan J. Sanchez, Pablo F. Grajeda.

**Antecedentes:** La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional con mayor prevalencia en mundo cuya consecuencia resulta en una anemia ferropénica, la cual está presente en el 21.2% de gestantes de Cusco, incrementando el riesgo de preclamsia, prematuridad, bajo peso al nacer y muerte fetal tardía, por lo que los estudios plantean la necesidad de conocer de forma más concreta marcadores de ferremia. El objetivo del presente estudio es determinar los marcadores bioquímicos asociados a la ferremia gestacional en la ciudad del Cusco.

**Métodos:** Estudio analítico transversal desarrollado en una muestra de 85 gestantes de los tres trimestres de la gestación, de quienes se obtuvo información con respecto a las variables y se analizaron sus parámetros séricos, obteniéndose frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central para finalmente determinar su grado de asociación mediante un análisis de correlación lineal bivariado y multivariado.

**Resultados:** Se encontró que la hemoglobina ( $14.14 \text{ gr/dL} \pm 1.31 \text{ DS}$ ) y el índice de producción de reticulocitos tuvieron una correlación positiva con la ferremia gestacional ( $Rho= 0.643$  y  $0.511$ ,  $p<0.01$ ) en el primer trimestre de gestación, mientras que la eritropoyetina y el receptor soluble de transferrina obtuvieron una correlación negativa ( $Rho=-0.333$  y  $-0.349$ ,  $p<0.01$ ), en cuanto a la hepcidina, mostró una correlación positiva  $Rho = 0.630$  ( $p<0.01$ ) en el primer trimestre y en el segundo trimestre de la gestación ( $Rho = 0.356$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusión:** La hepcidina mostró el mejor nivel de correlación con la ferremia gestacional; en cuanto a los marcadores eritrocitarios, presentaron una correlación positiva en el primer trimestre de gestación; mientras que, los marcadores séricos muestran una correlación negativa con la ferremia gestacional.

**Palabras clave:** Marcadores, hierro, embarazo.

## ABSTRACT

### “BIOMARKERS ASSOCIATED WITH GESTATIONAL FERREMIA OF CUSCO, 2019.”

Juan J. Sanchez, Pablo F. Grajeda.

**Background:** Iron deficiency is the most prevalent nutritional deficiency in the world and in Cusco is 21.2% of pregnant women with iron deficiency anemia, which increases the risk of preeclampsia, prematurity, low birth weight and late fetal death. Therefore, the studies raise the need to know more specifically markers of ferremia. The aim of this thesis is to determine the biomarkers associated with gestational ferremia in Cusco.

**Methods:** An analytical cross-sectional study was conducted, taking as a sample 85 pregnant women from the three trimesters of pregnancy, the information was obtained regarding the variables and the parameters were analyzed in frequencies, percentages, and measures of central tendency to finally determine their degree of association through a bivariate and multivariate linear correlation analysis.

**Results:** Hemoglobin ( $14.14 \text{ gr/dL} \pm 1.31 \text{ DS}$ ) and reticulocyte production index were found to have a positive correlation with gestational ferremia ( $Rho= 0.643$  and  $0.511$ ,  $p<0.01$ ) in the first trimester of gestation, while erythropoietin and soluble transferrin receptor obtained a negative correlation ( $Rho=-0.333$  and  $-0.349$ ,  $p<0.01$ ) and hepcidin showed a positive correlation  $Rho = 0.630$  ( $p<0.01$ ) in the first trimester and  $Rho = 0.356$  ( $p<0.05$ ) in the second trimester.

**Conclusion:** Hepcidin showed the best level of correlation with gestational ferremia, in the case of erythrocyte markers presented a positive correlation in the first trimester of gestation, while erythropoietin and soluble transferrin receptor show a negative correlation with gestational ferremia.

**Keywords:** Biomarkers, iron, pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

El hierro es un micronutriente esencial para la eritropoyesis y el mantenimiento de múltiples vías metabólicas, cuyo requerimiento en una persona adulta sana es de uno a dos miligramos por día, requerimiento que se incrementa durante el embarazo hasta un gramo de hierro al día, de esta manera el hierro corporal se mantendrá en niveles adecuados procurando satisfacer las necesidades del producto del embarazo.

Durante la gestación, el equilibrio entre ingesta, absorción y eliminación de hierro se ve modificada por la disminución de la hormona hepcidina que incrementa la absorción del hierro ingerido y a la vez permite liberar el hierro almacenado, resultando en un incremento de la biodisponibilidad de hierro. La forma más precisa de determinar la concentración de hierro corporal es por medio de la tinción con azul de Prusia o llamada también tinción de Pearls de una muestra de aspirado de médula ósea, por lo cual, determinar los niveles adecuados de hierro corporal total por medio de marcadores bioquímicos es menos invasivo y pueden reflejar de forma adecuada los niveles de hierro, motivo por el cual, el presente estudio pretende evaluar la correlación que existe entre los marcadores bioquímicos del hierro, tales como, hemoglobina, índices eritrocitarios, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, interleucina-6, hepcidina e índice de producción de reticulocitos con los niveles de ferremia, determinados por la concentración de ferritina sérica, con la finalidad de poder brindar conocimientos acerca del metabolismo y la mejor evaluación del hierro gestacional.

El presente proyecto consta de los siguientes capítulos, en el primer capítulo se plantea el título, en el segundo capítulo se precisa el problema de investigación que muestra la perspectiva y finalidad del presente estudio para una mejor comprensión y de igual forma incluye los objetivos y los aspectos éticos los que guiarán la investigación. El tercer capítulo enfoca los estudios previos, el marco teórico y definición de algunos términos para brindar el marco del conocimiento que se desea investigar, el cuarto capítulo desarrolla las variables y forma de medición de cada una, el quinto capítulo desarrolla la metodología de la investigación, el sexto y séptimo capítulo, los resultados y su discusión y por último el octavo capítulo que describe las conclusiones de la presente investigación.

**CAPITULO I**

**TÍTULO**

**“MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A FERREMIA  
GESTACIONAL EN LA CIUDAD DE CUSCO, 2019”**

## CAPITULO II

### EL PROBLEMA DE INVESTIGACION

#### 2.1. Fundamentación del problema.

El hierro, micronutriente esencial, es necesario para la eritropoyesis, el metabolismo oxidativo y respuestas celulares inmunes <sup>(1)</sup>. La mayor parte del hierro circulante se localiza en la hemoglobina, lo que representa alrededor del 70% y normalmente en la persona adulta se produce 20 mililitros de sangre al día que contiene 6 gramos de hemoglobina equivalente a 20 miligramos de hierro <sup>(2)</sup>, eliminándose entre 1 a 2 miligramos de hierro diariamente por descamación de enterocitos y el ciclo menstrual, equivalente a lo repuesto por la dieta diaria. Durante el embarazo la demanda de hierro se incrementa a 1.2 gramos para mantener el contenido de hierro corporal en niveles adecuados <sup>(3)</sup>.

El déficit de este micronutriente durante la gestación provoca anemia por deficiencia de hierro, el cual aumenta el riesgo de preeclamsia, retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, prematuridad y mortalidad materna <sup>(4)</sup>; por otra parte, la suplementación diaria de hierro y el exceso de la concentración del hierro corporal produce eritrocitosis y estrés oxidativo en el organismo de la gestante, lo que a su vez deriva en complicaciones, similares a la deficiencia <sup>(5, 6)</sup>. Debemos tomar en cuenta que durante la gestación se presenta una hemodilución fisiológica y un incremento de la eritropoyesis, que añadidos a factores, como la altitud, deben ser tomados en cuenta al valorar la medición de hemoglobina, que bajo recomendación de la Organización Mundial de la Salud, se usa como marcador indirecto del estado de hierro, pero que resulta difícil saber cómo estos factores difieren el estado de hierro en este tipo de poblaciones que en Perú representan el 35 % que vive permanentemente entre los 1 500 y 4 500 metros sobre el nivel del mar <sup>(7)</sup>.

Dentro de los marcadores bioquímicos clásicos del estado de hierro que en diferentes estudios se ha demostrado su asociación, están: hemoglobina, hierro plasmático, ferritina sérica, coeficiente de saturación de la transferrina <sup>(7, 8, 9, 10)</sup>. Pero debemos considerar la existencia de otras moléculas que intervienen en el metabolismo del hierro, como la hepcidina cuyo valor disminuye de acuerdo con la altura de residencia, el embarazo y los estados hipóxicos <sup>(1, 11, 12)</sup>; donde una disminución de su concentración permite el incremento de la disponibilidad de hierro en el organismo <sup>(9, 13, 14)</sup>. Además de la hepcidina, encontramos también que el receptor soluble de transferrina, la

eritropoyetina y la interleuquina-6, son considerados como la siguiente generación de marcadores bioquímicos del estado de hierro, en diferentes estudios <sup>(15,16, 17, 18, 19)</sup>.

La deficiencia de hierro y la anemia ferropénica son los trastornos de deficiencia nutricional más prevalentes <sup>(20)</sup>. En Perú, la anemia en gestantes ha representado un 24.2% y 23.7% para el 2015 y 2016, con un incremento a 30.5%, 28.2% y 25.3% durante los años 2018, 2019 y 2020; sin embargo, pese a que el promedio nacional disminuyó entre el 2015 y 2016, en Cusco la anemia en gestantes aumentó de 36.0% a 36.6%, respectivamente y para el primer semestre del 2020 Cusco presentó un 21.2% de gestantes con anemia <sup>(21)</sup>, cuestionando que los diferentes programas y estrategias, incluido el plan estratégico para reducir la anemia 2017-2021, que suplementa con sulfato ferroso a toda gestante, no presentan un gran impacto en la sierra para cumplir el objetivo de disminuir efectivamente los porcentajes de anemia y donde se debe considerar un factor implicado como es la altura que genera un aumento de la eritropoyesis y a la vez una reducción en el volumen plasmático <sup>(1, 6)</sup>.

Motivo por el cual, diferentes estudios realizados concluyen que la determinación de hemoglobina en la altura para definir deficiencia de hierro es insuficiente y se debe dar una mayor importancia a conocer de forma más apropiada otros marcadores bioquímicos para evaluar el estado de hierro corporal <sup>(6, 22, 23, 24, 25)</sup>.

## **2.2. Formulación del problema.**

### **2.2.1. Problema general.**

¿Cuáles son los marcadores bioquímicos asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019?

### **2.2.2. Problemas específicos.**

- 1) ¿Cuáles son los marcadores eritrocitarios (hemoglobina, índices eritrocitarios, índice de producción de reticulocitos) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019?
- 2) ¿Cuáles son los marcadores séricos (eritropoyetina, receptor soluble de transferrina) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019?
- 3) ¿Cuáles son los marcadores inflamatorios (hepcidina, interleucina-6) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019?

## **2.3. Objetivos de investigación**

### **2.3.1. Objetivo general.**

Determinar los marcadores bioquímicos asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.

### **2.3.2. Objetivos específicos.**

- 1) Determinar los marcadores eritrocitarios (hemoglobina, índices eritrocitarios, índice de producción de reticulocitos) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.
- 2) Identificar los marcadores séricos (eritropoyetina, receptor soluble de transferrina) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.
- 3) Determinar los marcadores inflamatorios (hepcidina, interleucina-6) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.

#### **2.4. Justificación de la investigación.**

**Trascendencia:** La deficiencia de hierro ha sido catalogada como una de las deficiencias nutricionales más prevalentes alrededor del mundo, que conlleva a muchas implicaciones en la salud de mujeres gestantes y su calidad de vida, que implica el desarrollo de una nueva persona, útil para nuestra sociedad y dado que la alta prevalencia de anemia en gestantes en la ciudad del Cusco a lo largo de los años y en la región sierra de nuestro país, el estudio tiene como objetivo valorar los marcadores bioquímicos de hierro que caractericen de mejor manera el estado de hierro en población residente de altura.

**Ciencia:** Los resultados encontrados en el presente estudio sobre los marcadores bioquímicos de hierro fueron contrastados con estudios preliminares desarrollados en otras ciudades en el ámbito nacional e internacional.

**Salud pública:** De acuerdo con la actual agenda regional de investigación Cusco al 2021, que plantea como necesario el estudio de este problema de salud pública, los resultados y conclusiones identificados en el presente estudio servirán para tener una mejor información acerca de los marcadores bioquímicos de la ferremia gestacional y que se espera dar mayores opciones para valorar el adecuado manejo de este estado nutricional en la población gestante.

**Aporte de conocimiento:** La adecuada caracterización de los parámetros hematológicos y bioquímicos del hierro en la población gestante, nos ayuda a comprender la prevalencia incrementada de anemia por deficiencia de hierro en la ciudad del Cusco, y enriquecer con información para la toma de decisiones oportunas por las autoridades correspondientes y de igual manera, con respecto a la suplementación con hierro en las madres gestantes de la ciudad del Cusco.

## **2.5. Limitaciones y viabilidad del estudio.**

### **2.5.1. Limitaciones.**

El procedimiento invasivo mínimo para una toma de muestra sanguínea implicó estar sujeto a la predisposición de las gestantes, limitando la velocidad de reclutamiento. Mientras que la evaluación de los marcadores bioquímicos, al no contar con la disponibilidad de reactivos en la ciudad del Cusco, fueron enviadas a la ciudad de Lima, por lo cual los viales de suero, una vez rotulados, debieron ser almacenados a temperatura de -70°C y posteriormente enviados en contenedores adecuadamente aislados hasta los laboratorios de la ciudad de Lima.

### **2.5.2. Viabilidad.**

El presente estudio se realizó en el marco del esquema financiero E041-2017-UNSAAC-02 aprobado por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.

## **2.6. Aspectos éticos.**

El presente estudio se realizó previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital Regional de Cusco y la Dirección Regional de Salud Cusco, ejecutándose de acuerdo con los principios establecidos por la Asociación Médica Mundial para las buenas prácticas de investigación en seres humanos conforme a lo redactado en la declaración de Helsinki y su ratificación por la 64° Asamblea General realizada en Fortaleza, Brasil en 2013. Para lo cual, durante la captación de las participantes, se realizó un consentimiento informado, dando cuenta de los objetivos, métodos y beneficios del estudio y se les invitó a firmar voluntariamente dicho documento autorizando la obtención de muestra de sangre y la utilización de sus resultados laboratoriales, así mismo, la ficha de recolección de datos y las muestras obtenidas de suero fueron codificadas para mantener el anonimato de la participante.

## CAPITULO III

### MARCO TEORICO CONCEPTUAL

#### 3.1. Antecedente de la investigación.

##### 3.1.1. Antecedentes internacionales.

**Vega R, Tolentino M, Cerezo B, Chehaibar G, Flores M. (Ciudad de México-México, 2020)**, en su estudio **“Los índices de eritropoyesis y glóbulos rojos se ajustan al tamaño del cuerpo, pero no a la inflamación”**, cuyo objetivo fue describir la relación entre eritropoyetina y el estado nutricional en el embarazo no anémico.

Se realizó un análisis secundario de los datos obtenidos de una cohorte de 93 gestantes que acudieron a sus controles prenatales durante las semanas 13, 21, 28 y 34 de gestación, obteniendo como resultados una mediana del valor de eritropoyetina de 16.00 (RIQ 12.95, 19.10), volumen corpuscular medio de 90.86 fL (RIQ 88.30, 94.23), hemoglobina corpuscular media de 30.30 pg (RIQ 29.28, 31.42), ferritina 39.30 ng/mL (RIQ 27.60, 65.05) y hepcidina 8.04 ng/mL (RIQ 5.88, 11.86), encontrándose asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) entre hemoglobina ( $r = -0.258$ ), receptor soluble de transferrina ( $r = 0.305$ ) y ferritina ( $r = -0.320$ ) con la eritropoyetina. Concluyendo que estos marcadores de hierro presentan una adecuada correlación y las diferencias no se alteraron al controlar la inflamación <sup>(26)</sup>.

**Vora S, Messina G, Pavord S. (Oxford - Reino Unido, 2019)**, en su estudio **“Utilidad de los índices eritrocitarios en la identificación de la disminución del hierro en la gestación”**, cuyo objetivo fue evaluar si los índices de glóbulos rojos pueden predecir la deficiencia de hierro en gestantes del Reino Unido.

Por medio de un análisis de los resultados laboratoriales de 625 gestantes atendidas en el Hospital Materno de la Universidad de Oxford, de las cuales se obtuvo muestras de sangre a las 16 y 28 semanas de gestación, se valoró el coeficiente de correlación entre la hemoglobina ( $r = 0.12$ ), volumen corpuscular medio ( $r = 0.20$ ), hemoglobina corpuscular media ( $r = 0.22$ ) y concentración de hemoglobina corpuscular media ( $r = 0.15$ ) con la ferritina sérica ( $p < 0.001$ ) para todas las correlaciones. Concluyendo que la hemoglobina, el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de hemoglobina corpuscular media presentan un nivel de correlación insuficiente para predecir la depleción del hierro en esta población gestante no anémica <sup>(27)</sup>.

**Ling V, Min L, Chan S, Ting P, Lin Y, et. al. (Kallang-Singapur, 2019)**, en su estudio titulado **“Estado de hierro y factores de riesgo de deficiencia de hierro entre mujeres embarazadas en Singapur: un estudio transversal”**, con el objetivo de examinar la deficiencia de hierro durante el inicio del tercer trimestre.

Donde se evaluaron 1090 gestantes con edades gestacionales entre las 26 y 28 semanas cuya concepción fue natural y no se encontraron complicaciones durante la gestación, encontrándose como resultados una correlación significativa entre la hemoglobina y la ferritina plasmática entre las 26 y 28 semanas de gestación de  $r = 0.22$  ( $p < 0.001$ ), concluyendo que la evaluación de hemoglobina con la ferritina puede ser necesario para el cribado de mujeres durante el embarazo para la detección de deficiencia de hierro junto con los índices eritrocitarios <sup>(28)</sup>.

**Naes M, Eggemoen A, Berg J, Falk R, Jenum A. (Oslo-Noruega, 2019)**, en el estudio **“Ferritina sérica, receptor soluble de transferrina y hierro corporal total para la detección de deficiencia de hierro al comienzo del embarazo: estudio poblacional multiétnico con bajo uso de suplemento de hierro”**, que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro mediante indicadores de hierro y sus asociaciones con la etnia.

Se realizó un estudio transversal con una muestra de 792 mujeres sanas, encontrando una mediana total del valor de ferritina de 21.0 ug/L (RIQ = 12 – 40), receptor soluble de transferrina 2.2 mg/L (RIQ = 1.5 – 2.9) y hemoglobina 12.1 g/dL (RIQ = 11.4 – 12.7), concluyendo que la deficiencia del hierro según población étnica difirió de manera considerable de acuerdo con el indicador de hierro utilizado <sup>(29)</sup>.

**Sudharshani M, Pujitha V, Gooneratne L, Arambepola C, Senanayake H, Thoradeniya T. (Colombo – Sri Lanka, 2018)**, en su estudio **“El papel de los índices hematológicos en la predicción de hierro precoz en mujeres embarazadas de una zona urbana de Sri Lanka”**, cuyo objetivo evaluar el papel de los índices de glóbulos rojos como herramienta de detección temprana de la deficiencia de hierro en gestantes de Sri Lanka.

Se realizó un estudio transversal con una muestra de 110 mujeres gestantes aparentemente sanas con edad gestacional menor a las 12 semanas y que no recibieron suplementación con hierro. Se observó un nivel de correlación positiva entre la ferritina con hemoglobina ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.001$ ), volumen corpuscular medio ( $r = 0.322$ ,  $p = 0.002$ ), hemoglobina corpuscular media ( $r = 0.333$ ,  $p = 0.001$ ) y concentración de hemoglobina corpuscular media ( $r = 0.286$ ,  $p = 0.006$ ), donde se concluyó que los

índices de hemoglobina y glóbulos rojos pueden predecir en etapas tempranas de la gestación la deficiencia de hierro <sup>(30)</sup>.

**Zaman B, Rasool S, Jasim S, Abdulah D. (Duhok Iraq, 2018)**, en el estudio **“Hepcidina como biomarcador diagnóstico de la anemia deficiente de hierro durante el embarazo”**, que tuvo como objetivo evaluar el rol de la hepcidina en el metabolismo del hierro.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en 90 mujeres gestantes de las cuales se obtuvieron los resultados laboratoriales de 21 gestantes no anémicas de la clínica Duban, donde se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la hepcidina y ferritina con un coeficiente de correlación positivo y estadísticamente significativo de  $r = 0.651$  ( $p < 0.001$ ) en el grupo de gestantes evaluadas, con lo que se concluyó que la hepcidina sérica es superior a la hemoglobina, hierro sérico, ferritina y transferrina como indicador de anemia ferropénica en mujeres gestantes <sup>(31)</sup>.

**Araoz R, Alvarez G, Villarroel L, Quispe T, Quisbert E, et. al. (La Paz – Bolivia, 2018)**, en su estudio **“Valores hematológicos en mujeres gestantes residentes a 3.600 msnm”**, con el objetivo de determinar índices hematológicos de gestantes residentes de poblaciones a 3 600 m.s.n.m.

Se realizó una recolección de muestras sanguíneas de 300 gestantes del Hospital de la Mujer de La Paz, Bolivia, que cumplieran con los criterios de inclusión de embarazo a término, control adecuado prenatal y ausencia de patologías del binomio madre-niño, donde se pudo determinar una media del valor de hemoglobina de  $13.6 \pm 2.3$  gr/dL (IC = 40.2 – 41.7) y una media de los reticulocitos de  $1.9 \pm 0.7\%$  (IC = 1.8 – 1.9), concluyendo que los niveles de hemoglobina en gestantes a 3 600 m.s.n.m. disminuyen durante la gestación y cumplirían con un patrón lineal con respecto a la altura y por ende se podría evidenciar una adaptación fisiológica y genética con la altura <sup>(32)</sup>.

**Kulik B, Kosciesza A, Szponar E, Domosud J. (Lublin-Polonia, 2016)**, en su estudio realizado **“Hepcidina y estado de hierro en mujeres gestantes y recién nacidos a término en su primer día de vida”**, con el objetivo de evaluar las concentraciones de hepcidina en mujeres gestantes sanas en relación con el estado de hierro de la madre y del neonato.

Se evaluó a 44 gestantes de dos hospitales de Lublin, quienes cumplieran con criterios para definir su adecuado estado de salud y sin complicaciones durante la gestación, se les tomó una muestra sanguínea obteniendo como resultados una correlación negativa entre el receptor soluble de transferrina ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.005$ ) y una correlación positiva

de la hepcidina ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.005$ ) con la ferritina sérica. Concluyendo que la concentración de hepcidina relativamente baja al final del embarazo facilita la acumulación de reservas de hierro y que proporcionan un mejor suministro de hierro al neonato <sup>(33)</sup>.

**Sharma J, Bumma S, Saxena R, Kumar S, Roy K, Singh N, et al (Nueva Delhi-India, 2016)**, en su estudio titulado **“Estudio transversal, comparativo de eritropoyetina sérica, receptor de transferrina, niveles de ferritina y otros índices hematológicos, en embarazos normales y en embarazos con anemia por deficiencia de hierro”**, cuyo objetivo principal fue correlacionar los niveles de eritropoyetina, receptor de transferrina, y ferritina sérica en gestantes con anemia y sin anemia.

Realizó un estudio transversal en 120 gestantes con feto único de 18 a 36 semanas, entre 18 a 40 años y se haya descartado malformación congénita en el primer trimestre, se determinó que los niveles ferritina sérica en gestantes con anemia eran bajos (Media  $\pm$  DS=  $24.9 \mu\text{g/dl} \pm 10.48$ ,  $p = 0.001$ ), al igual que la saturación de hierro (Media  $\pm$  DS=  $53.85 \pm 13.21$ ,  $p = 0.0024$ ) y al contrario de los niveles de eritropoyetina que se encontraron altos en gestantes con anemia (Media  $\pm$  DS=  $26.24 \text{ mU/ml} \pm 26.61$ ,  $p = 0.064$ ) y lo mismo con el receptor de transferrina (Media  $\pm$  DS=  $1.40 \mu\text{g/ml} \pm 0.802$ ,  $p = 0.019$ ). Concluyendo que, el receptor de transferrina, eritropoyetina sérica, ferritina sérica se correlacionan con la gravedad de la deficiencia de hierro <sup>(34)</sup>.

**Kæstel P, Aaby P, Ritz C, Friis H (Bisáu-República de Guinea-Bisáu, 2015)**, en su estudio titulado **“Los marcadores del estado del hierro están asociados con la etapa del embarazo y la respuesta a la fase aguda, pero no con la paridad entre las mujeres embarazadas en Guinea-Bissau”**, cuyo objetivo principal fue comprender el estado de hierro y los marcadores que lo evalúan.

A través de un estudio de tipo transversal en 738 mujeres en su primer trimestre de gestación que reciben atención prenatal, donde se encontró que las concentraciones de proteína C reactiva disminuyen con la progresión del embarazo (IC 95%:  $1.04-1.44$ ;  $p = 0.03$ ), mientras que los valores de ferritina solo aumentaron en las gestantes de más de 16 semanas de gestación (IC 95%:  $1.00-1.03$ ;  $p = 0.001$ ) y los niveles del receptor soluble de transferrina (sTfR) aumentaron conforme progresaba la gestación (IC 95%:  $1.26-1.46$ ;  $p = 0.001$ ), concluyéndose que hay la necesidad de ajustar la inflamación cuando se utilizan la sTfR sérica y la ferritina sérica para evaluar el estado de hierro en el embarazo <sup>(35)</sup>.

**Engwa G, Unaegbu M, Unachukwu M, Njoku M, Agbafor K, Mbacham W, et al (Enugu-Nigeria, 2017)**, en su estudio **“Ferritina sérica baja y deficiencia de G6PD como posibles predictores de anemia en mujeres embarazadas que visitan el Hospital de cuidados primario de Enugu Nigeria”**, cuyo objetivo principal fue determinar posibles predictores de anemia en el embarazo.

Para lo cual, realizó un estudio transversal en 95 mujeres que no habían recibido ningún tratamiento para la anemia o suplemento de hierro, no estaban gravemente enfermas, no presentaban complicaciones y estaban dispuestas a participar, obteniéndose como resultado que la ferritina sérica baja se asoció con anemia en el embarazo con OR = 5.500 (IC 95%: 2.25-13.42) y  $r = 0.454$  (IC 95%: 0.00–0.03) concluyendo con estos hallazgos se muestra una alta prevalencia de anemia en mujeres embarazadas con niveles bajos de ferritina sérica como factor de alto riesgo de anemia <sup>(36)</sup>.

**Vyas S, Kapoor A, Nema S, Suman S (Indore-India, 2017)**, en su estudio titulado **“Cuantificación de hepcidina sérica como biomarcador potencial en el diagnóstico de la anemia ferropénica”**, cuyo objetivo principal fue correlacionar los valores de los niveles séricos de hepcidina con sus niveles de ferritina sérica y los niveles de interleuquina-6.

Realizándose un estudio de tipo analítico con datos extraídos de los indicadores del laboratorio bioquímico del Hospital Index, entre los años 2014 y 2016, obteniéndose como resultados en el grupo sano, una ferritina Media  $\pm$  DS = 65.67 $\pm$ 16.76 ng/mL ( $p=0.022$ ), niveles de hepcidina Media  $\pm$  DS = 54.06 $\pm$ 15.46 ng/mL ( $p=0.001$ ) y de igual manera niveles de interleuquina-6 Media  $\pm$  DS = 10.53 $\pm$ 2.91ng/mL ( $p=0.907$ ), determinando una correlación negativa hepcidina-ferritina ( $r = -0.068$ ) y hepcidina-interleucina-6 ( $r = -0.0431$ ), concluyendo que la hepcidina sérica se puede utilizar como un marcador de diagnóstico simple y rentable para identificar anemia <sup>(37)</sup>.

### **3.1.2. Antecedente nacional.**

**Gómez I, Rosales S, Agreda L, Castillo A, Alarcón E, et. al. (Lima - Perú, 2014)**, en su estudio “**Nivel de hemoglobina y prevalencia de anemia en gestantes según características socio-demográficas y prenatales**”, con el objetivo de determinar nivel de hemoglobina y la asociación con factores socio-demográficos en gestantes.

Se realizó una evaluación de la encuesta ENDES 2013 de una muestra de 940 gestantes que contaban con resultados laboratoriales de hemoglobina, encontrándose un nivel de hemoglobina con una media de  $11.70 \pm 1.32$  g/dL, una mediana de 11.7 g/dL (RIQ = 10.9 – 12.6), donde la mediana de hemoglobina en gestantes del primer y segundo trimestre de gestación son superiores a las de tercer trimestre, 11.96, 11.80, 11.40, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Concluyendo que un control prenatal temprano de la gestación y una planificación familiar adecuada tiene asociación con la disminución de la prevalencia de anemia <sup>(38)</sup>.

## **3.2. Marco teórico.**

### **3.2.1. Hierro.**

El hierro es un elemento sustancial para todas las células del cuerpo, generalmente se asocia solo a la hemoglobina y al transporte de oxígeno en el organismo, sin embargo, el hierro forma parte de más de 200 estructuras enzimáticas celulares que constituyen de gran utilidad dentro del metabolismo celular, y no solo como estructura elemental del eritrocito sino también de muchos otros tipos celulares <sup>(1,39)</sup>.

Sin embargo, dada su gran capacidad de intercambio de electrones, el hierro debe estar unido siempre a proteínas, que lo almacenan, transportar o regulan. Según las funciones que puede cumplir el hierro se relaciona con ciertas proteínas, podemos mencionar como funciones principales <sup>(40)</sup>:

- Transporte y metabolismo de oxígeno, el hierro va unido a la hemoglobina y mioglobina.
- Respuesta fisiológica a la hipoxia, unida a prolil-hidroxilasa.
- Transporte de electrones y producción de energía, incluido en el citocromo y deshidrogenasa.
- Metabolismo y detoxificación celular, dentro de los citocromos.
- Acción antioxidante, constituyendo a catalasas y peroxidasas.
- Actividad pro-oxidante beneficiosa, como parte de la mieloperoxidasa.

- Síntesis del ADN, participando dentro de la ribonucleótido-reductasa.

Por otra parte, el exceso de hierro es altamente tóxico para el organismo celular, producto de un incremento del daño celular y orgánico por la liberación de sustancias reactivas oxidativas y el organismo no puede eliminar por ninguna vía este exceso de hierro, por lo cual la única forma de regular la concentración de hierro corporal es a través de su regulación del ingreso de hierro al organismo <sup>(1)</sup>.

La concentración normal de hierro en el organismo varía entre 3 a 4 gramos o de 35 a 45 miligramos (mg) de hierro por kilogramo de peso corporal, en una persona adulta. Además se conoce que 1 mililitro (ml) de sangre contiene 0.5 mg de hierro y que 1ml de glóbulos rojos sedimentados contiene 1 mg de hierro <sup>(41)</sup>.

Gran parte de este hierro se encuentra incluida dentro de la masa eritrocitaria unido a la hemoglobina, lo cual comprende aproximadamente 2500 mg del hierro corporal, y podrá variar entre 1800 a 2500 mg según la contextura física, de esta proporción de hierro, se distribuye 1000 mg dentro de la médula ósea, 600 mg en los macrófagos y 300 mg en los eritroblastos destinados para la eritropoyesis, esto constituye el hierro medular. Por otro lado, dentro del hígado encontramos 1000 mg constituyendo los hepatocitos y 300 mg constituyendo la mioglobina incluida en los músculos, finalmente dentro del hierro transportado por la transferrina, se encuentran 3mg de hierro, en esta última a pesar de su escasa cantidad constituye el hierro de mayor cantidad transportado para su utilización en todo el organismo <sup>(40, 41)</sup>.

Generalmente, el hierro proveniente de la dieta que ingresa por el duodeno varía de 1 a 2 mg de hierro por día y se pierde en igual cantidad por día por medio de la descamación de enterocitos, el ciclo menstrual, la caída del cabello y en mínimas cantidades con el sudor y las lágrimas <sup>(39)</sup>.

Como se puede observar, solo se absorbe de 1 a 2 mg de hierro por día suficiente para compensar la pérdida diaria de hierro, sin embargo, la eritropoyesis necesita diariamente 20 mg de hierro, por lo cual se requiere la utilización de los depósitos de hierro medular y del hierro reciclado por la hemólisis natural producto de la destrucción de los eritrocitos viejos por la hemocatéresis, de ahí la importancia de tener un buen depósito de hierro en el organismo <sup>(42)</sup>.

### 3.2.2. Metabolismo de hierro

#### **Absorción.**

Una dieta completa y variada que incluya: verduras, carne, huevo, leche, frutas y cereales, aporta 12 a 18 mg de hierro por día, de los cuales solo ingresará en condiciones normales de 1 a 2 mg de hierro por día, la mujer absorberá en edad fértil 2 mg para compensar las pérdidas de hierro durante el ciclo menstrual <sup>(43)</sup>.

La absorción del hierro proveniente de la dieta se llevará a cabo en el duodeno y en la primera porción del yeyuno, dicha absorción podrá ser realizado a través de dos vías, dependiendo como se encuentra el hierro en la luz intestinal, que puede ser en forma de hierro hemínico (unido al hem) o hierro no hemínico <sup>(42)</sup>.

El hierro hemínico, presente en carnes rojas, se distribuye en la hemoglobina y en la mioglobina, es soluble y de fácil absorción, aunque el hierro hemínico representa una pequeña proporción del hierro en la dieta (20 al 30 %) es el que se absorbe en su gran mayoría ya que tiene menos interferencia con los otros alimentos y compuestos de la luz intestinal. Atraviesa la membrana apical del enterocito como una metaloporfirina intacta, luego de separarse de la globina, a través de la proteína transportadora del Hem, llamada hepcidina 1, proteína de membrana de la porción proximal del intestino delgado y que incorpora Hem al organismo <sup>(39)</sup>. En el citoplasma, la hemoxygenasa de los microsomas del enterocito, divide la estructura tetrapilórica y pasa a la sangre como hierro libre, aunque una parte del hierro pasa directamente a la sangre portal.

Por su parte, el hierro no hemínico, que se encuentra en verduras y cereales, llega al enterocito como hierro férrico, el pH ácido de la secreción gástrica que es rico en protones permite la reducción del hierro férrico a la forma ferrosa; sin embargo, puede interactuar con otros componentes de la dieta formando complejos insolubles como: oxalatos (lácteos), fitatos (cereales), tanatos (té, café) y carbonatos, que impiden su absorción <sup>(42, 43)</sup>. A nivel de las vellosidades en la cara apical del enterocito, es reducido de hierro férrico a la forma ferrosa por la ferrirreductasa o llamado también citocromo B duodenal, ubicado en la membrana apical, y es introducido al citoplasma por una proteína transportadora divalente de metales (DMT1, por sus siglas en inglés), no específica para el hierro, pero sí útil para el transporte de metales divalentes como el manganeso, cobalto, níquel, cadmio, zinc y plomo <sup>(43)</sup>.

Una vez que el hierro se encuentra en el citoplasma, puede ser llevado como ferritina o ser llevado hacia la membrana basolateral de la célula enterocítica para pasar hacia el

plasma, donde atravesará la membrana solo a través de la ferroportina, única proteína de salida y será inmediatamente oxidado a hierro férrico por la hephaestina, una forma de ferroxidasa, similar a la ceruloplasmina del plasma y se unirá a la transferrina para su transporte <sup>(39,44)</sup>.

El hierro que se ha quedado transformado en ferritina en el citoplasma del enterocito se perderá con la descamación de este, constituyendo este proceso un mecanismo de pérdida de hierro del cuerpo, es decir la mayoría del hierro que proviene de la dieta se perderá con la eliminación del enterocito.

Vemos entonces, que la concentración de hierro corporal en el organismo se regula totalmente mediante la absorción, que varía entre 1 a 2 mg de hierro por día o un 10% de la ingesta del hierro de la dieta, lo que es equivalente al hierro que se pierde diariamente. Ante la carencia de hierro en el organismo, dicha absorción se puede incrementar hasta 3 a 5 mg de hierro absorbido por día como máximo.

#### **Transporte e ingreso celular.**

Para el transporte de las moléculas de hierro debemos conocer a la molécula de transferrina, de donde por cada molécula de transferrina se puede transportar hasta 2 moléculas de hierro, sin embargo, podemos definir como <sup>(44)</sup>:

- Apotransferrina a la transferrina que no está unida al hierro.
- Monotransferrina, a la molécula unida solo a un hierro.
- Ditransferrina, aquella que está unida a dos moléculas de hierro.

Sin embargo, no toda la transferrina disponible en el plasma está unida al hierro, la transferrina asociada a hierro corresponde solo al tercio del total de moléculas de transferrina; por lo cual se conoce que la saturación de transferrina, en condiciones normales, corresponde a un 28 a 35% de la misma <sup>(42)</sup>.

Existe un receptor para la transferrina en la membrana celular, al llegar a la superficie de estas membranas, se podrán unir hasta 2 moléculas de transferrina a dicho receptor, se formará una vacuola de endocitosis en cuyo interior se liberará las moléculas de hierro y pasarán al citoplasma a través del transportador divalente de metales, una vez ingresado al citoplasma <sup>(44)</sup>, dependiendo del tipo de célula, participará de alguna función:

- Eritroblasto, se dirige hacia las mitocondrias para la síntesis del grupo hem.
- Macrófago, para formar ferritina o hemosiderina.

El endosoma se dirigirá nuevamente hacia la membrana celular donde se liberará la transferrina que volverá al citoplasma para captar a otras moléculas de hierro y el receptor de transferrina quedará libre para poder recibir a otras moléculas de transferrina <sup>(42)</sup>.

### **Utilización.**

Una vez ingresado en la célula, el hierro será utilizado en múltiples procesos metabólicos, a nivel mitocondrial, participará en la síntesis de hemoproteínas, como hemoglobina, mioglobina y de citocromos y participará también en la formación de enzimas que contengan hemosulfuro como la aconitasa; pasos metabólicos que serán regulados por las enzimas aminolevulínico sintetasa y frataxina <sup>(40)</sup>.

### **Reserva.**

Existen dos formas de depósito de hierro, una de las cuales es la ferritina, cuya estructura consiste en una cubierta proteica, la apoferritina de 12 caras, cada cara formada por dos subunidades proteicas encerrando en su interior un núcleo de ferrihidrita que contiene cada uno a 4 500 átomos de hierro, representando una reserva de hierro soluble y accesible <sup>(44)</sup>.

La ferritina plasmática es un reflejo de la ferritina de la médula ósea y se correlaciona en una proporción de aproximadamente 1 a 10, lo que significa que por cada nanogramo de ferritina circulante existe 8 a 10 miligramos de hierro en la médula ósea <sup>(40)</sup>.

La hemosiderina, corresponde a la lisis de la cubierta proteica de la ferritina por los lisosomas, lo que lo vuelve insoluble y menos accesible; pero que se puede tomar evidencia de su existencia a través de la tinción con azul de Prusia o conocido como tinción de Perls en extendidos laminares de médula ósea <sup>(44)</sup>.

### **3.2.3. Control y demanda de hierro.**

Para cubrir el requerimiento diario de hierro de 2 mg por día deberíamos incluir en la dieta diaria, alguno de los siguientes alimentos:

- 300 gramos (gr) de carne roja o pescado.
- 1000 gr de porotos de soja.

- 5000 gr de espinaca.

Por lo cual reponer pérdidas importantes de hierro a través de la dieta no es factible, por lo que, aunque incrementemos las cantidades de alimentos ricos en hierro por día la absorción tiene un límite <sup>(40)</sup>. De esto se desprende la conclusión de que estamos protegidos de la sobrecarga de hierro; pero a la vez desprotegidos contra la carencia de hierro. Por tanto, es evidenciable que existen mecanismos reguladores en cada paso del metabolismo del hierro.

En la absorción se regulará de acuerdo con la concentración de hierro en la luz intestinal producto de la ingesta en la dieta, la concentración de hierro en el plasma y del estado de la eritropoyesis. Es por este punto que se plateó, hace más de 50 años, la hipótesis del bloqueo de mucosa, donde se observó que ingestas mayores de hierro por vía oral producían una disminución en su absorción a nivel intestinal, generando una resistencia a la absorción de hierro en los enterocitos por varios días, en la actualidad se conoce que este bloqueo y en general, la regulación de la absorción del hierro es llevada a cabo por la hepcidina <sup>(44)</sup>.

#### **3.2.4. Regulación del flujo sistémico del hierro por hepcidina - ferroportina.**

El mecanismo primario de la absorción se lleva a cabo en la membrana apical del enterocito, mediante la redistribución del transportador divalente de metales hacia los lisosomas donde será destruido y sin dicha proteína se hace imposible el ingreso de las moléculas de hierro al enterocito <sup>(39)</sup>.

La hepcidina producido por el hígado, es un péptido cuya síntesis es estimulada por la inflamación y por la cantidad de hierro de depósito en el organismo, inhibe la absorción de hierro al unirse a la ferroportina provocando su internalización dentro de la célula y su destrucción lisosomal <sup>(39,44)</sup>.

La ferroportina, es la única proteína que permite la salida de hierro de la célula, su inhibición impide el tránsito del hierro desde el citoplasma del enterocito hacia la circulación, de esta forma la hepcidina impide la absorción del hierro <sup>(39,44)</sup>.

La concentración de hepcidina, por tanto, variará dependiendo el estado de hierro en el que se encuentre el organismo, en donde se disminuirá la producción de hepcidina en los casos de deficiencia de hierro o ante un aumento de la eritropoyesis como resultaría

por el factor inducible de la hipoxia o ante una eritropoyesis acelerada inducida por la eritroferrona, por otra parte, se aumentará la producción de la hepcidina cuando se encuentre en un contexto de aumento de las concentraciones de los depósitos de hierro, cuando la ferremia se encuentre elevada o en estados de inflamación <sup>(41, 44, 45)</sup>.

### **3.2.5. Altura, hipoxia y metabolismo del hierro.**

Se ha corroborado que el metabolismo del hierro resulta de la suma de múltiples y complejas funciones especializadas y del accionar de proteínas muy particulares, contribuyendo a comprender la actividad eritropoyética y la regulación de metabolismo del hierro en la altura, siendo de particular importancia, el aislamiento e identificación de la proteína llamada hepcidina, que resulta ser la molécula reguladora central del estado de hierro que modifica la capacidad de absorción del hierro. A través de ello, se conoce que la regulación de los niveles de hepcidina responde al balance de ferropenia, hipoxia y regulación hormonal (eritropoyetina y testosterona) <sup>(41, 45)</sup>.

En cuanto a la hipoxia, se relaciona debido a que incrementa la actividad de la eritropoyesis por hipobaría, presente en las regiones de altura, y en el cual se expresa el factor inducible por hipoxia que actúa produciendo una regulación negativa sobre la producción de hepcidina, por unión del factor inducible por hipoxia con el promotor de la hepcidina, el gen HAMP, disminuyendo la síntesis de hepcidina <sup>(39, 41, 45)</sup>.

### **3.2.6. Anemia y deficiencia de hierro.**

Anemia se define como la disminución de la masa total eritrocitaria de una persona y donde la hemoglobina, que tiene la capacidad de transportar oxígeno, refleja la depleción de la masa de los eritrocitos <sup>(40)</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como anemia en la mujer en edad fértil con un valor de hemoglobina menor de 12 gramos por decilitro (gr/dl) de sangre y en la mujer gestante cuando la hemoglobina es menor a 11 gr/dL de sangre en cualquiera de los tres trimestres de gestación y esto es debido a la hemodilución existente en el embarazo <sup>(46)</sup>.

Por su parte, el centro de control de enfermedades (CDC) de Estados Unidos, define anemia en la gestante como la concentración de hemoglobina menor de 11 gr/dl de sangre durante el primer y tercer trimestre y menor a 10.5 gr/dl de sangre en el segundo trimestre de la gestación <sup>(47)</sup>.

Por lo cual, la disminución de la masa total eritrocitaria se refleja en una disminución en la concentración de hemoglobina, aunque dicha masa eritrocitaria es representada por el hematocrito en el análisis del hemograma, puesto que la disminución de hemoglobina está acompañada por la disminución del hematocrito, lo que no ocurre con la cantidad de eritrocitos, donde puede existir anemias con un número disminuido de eritrocitos o con valores incrementados, conociéndose que podemos tener igual cantidad de masa eritrocitaria para diferentes valores de cantidad de hematíes <sup>(48)</sup>.

Es por ello que, a partir de estos parámetros, hemoglobina, hematocrito y el número de hematíes, se determina los índices eritrocitarios que nos permite clasificar las anemias relacionándolas con su causa dando una mejor orientación diagnóstica, sin embargo, son marcadores tardíos que reportan la eritropoyesis de 90 a 120 días previos, que es el tiempo de vida de los eritrocitos <sup>(49)</sup>.

De ahí que puede determinarse la hemoglobina corpuscular media que mide el valor promedio en peso de hemoglobina existente en cada eritrocito y que se expresa en pico gramos (pg), definiendo normocromía entre valores de 27 y 32 pg y sus variaciones a estos niveles como hipocromía o hipercromía <sup>(8)</sup>.

Estos índices eritrocitarios son marcadores de eritropoyesis ferropénica pero lentos en aparecer y que no pueden diferenciar entre depósitos ausentes de hierro (ferropenia absoluta) y ferropenia funcional que implica tener depósitos de hierro adecuados, pero no disponible para la eritropoyesis.

En cambio, la deficiencia de hierro es una condición médica independiente de la anemia, que por motivos de enseñanzas donde se asocia el concepto de anemia a deficiencia de hierro y viceversa y sobre todo en la práctica clínica, se confunden o se relacionan muy a menudo ambas patologías.

La deficiencia de hierro es un cuadro con diferentes implicancias clínicas distintas, la anemia por déficit de hierro y la depleción de hierro se han usado como términos intercambiables y se han percibido solo como un déficit nutricional en todo el mundo. Se define como deficiencia de hierro al agotamiento de las reservas de hierro y en consecuencia la aparición de signos por un suministro inadecuado de hierro a los tejidos, donde las implicancias del déficit celular de hierro, puesto que el hierro compone

más de 200 enzimas en los procesos metabólicos y muy diferentes a la anemia, se reflejan como <sup>(50,51)</sup>:

- Retraso en la maduración celular fetal.
- Alteración de la función inmune.
- Alteración en la termorregulación.
- Alteración del metabolismo energético.
- Disminución en el rendimiento físico, por estar afectado el metabolismo de músculos esquelético y cardíaco y su capacidad de resistencia.
- Alteración del desarrollo neurobiológico.
- Alteración de procesos pertinentes del embarazo, con partos prematuros, restricción del crecimiento intrauterino, recién nacidos con bajo peso al nacer e incapacidad de reponer las pérdidas de hierro que ocurren en el parto, postparto y la lactancia.

Ante la pérdida de hierro, las reservas en los depósitos de hierro medular que representa 1000 mg del hierro en el organismo, continuarán aportando hierro según las necesidades de la eritropoyesis y existirá deficiencia de hierro sin anemia; sin embargo cuando dichas reservas de hierro medular se agoten se reflejará en una disminución de la hemoglobina y será recién donde aparecerá la anemia, de donde se concluye que la hemoglobina es también un marcador tardío de la deficiencia de hierro, pues disminuirá recién cuando se haya agotado todos los depósitos, es decir que la hemoglobina disminuirá después de que se haya iniciado una deficiencia parcial y luego absoluta de las concentraciones de hierro <sup>(52)</sup>.

Entonces, si bien la hemoglobina es un marcador de anemia, no es de igual forma para indicar deficiencia de hierro y es el último parámetro que se disminuye en este déficit y cuyo único significado es que indica una deficiencia avanzada de hierro y las consecuencias de dicha carencia ya está instalada en la persona.

### **3.2.7. Otros marcadores del hierro corporal total.**

Se posee de diferentes marcadores bioquímicos para valorar la concentración de hierro corporal, siendo las siguientes:

#### **Hierro sérico**

Denominado también sideremia, cuyo valor normal se encuentra entre 50 a 150 microgramos por decilitro ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) de sangre y lo hace unido a su proteína de transporte que es la transferrina, al medir la ferremia medimos el hierro que proviene de la absorción intestinal del hierro contenido en los alimentos y por el cual se modificara por la ingesta de hierro terapéutico, también medimos con la ferremia el hierro proveniente de la hemólisis fisiológica y de la movilización de hierro de los depósitos hepáticos. Este parámetro sérico requiere ser medida en ayuno estricto, durante la mañana y evitarse la suplementación con hierro <sup>(8, 44)</sup>.

#### **Porcentaje de saturación de transferrina.**

La transferrina, cuyo valor se encuentra entre 250 a 350  $\mu\text{m}/\text{dl}$  de sangre, pierde importancia ya que no toda la transferrina que circula está unida a hierro, por lo cual su saturación si es medible y cuyo valor de normalidad se encuentra entre 28 y 35 % que refleja el verdadero hierro disponible para su utilización en el compartimiento de transporte. Este valor resulta de dividir la ferremia entre la transferrina multiplicado por cien <sup>(8,9)</sup>.

#### **Ferritina.**

Es el primer parámetro sérico que puede determinar ferropenia y su medición nos permite inducir los depósitos medulares de hierro disponibles para la eritropoyesis, esta molécula es sintetizada por el hígado como apoferritina no unida a hierro y cuando se une al hierro presenta una configuración espacial de dodecaedro que encierra un núcleo de 4 500 moléculas de hierro, reflejando los depósitos de hierro medular en una correlación de 1:10 y la ferritina que circula deriva de la ferritina tisular, ya que todas las células del organismo las posee y que representa un depósito de hierro disponible y de fácil acceso, pero se encuentra en mayor proporción en los macrófagos de médula ósea, hígado, bazo, y cuando pierde la cubierta proteica por destrucción lisosomal, la ferritina libera el núcleo de hierro y se convierte en hemosiderina constituyendo un depósito menos accesible y no soluble. El valor en ausencia de condiciones de comorbilidad que indican un adecuado depósito de hierro corresponde a valores entre 100 y 300 nanogramos por mililitro ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) de sangre. Sin embargo, al ser una medida

indirecta de los depósitos medulares de hierro se determina como deficiencia absoluta de depósitos de hierro sin inflamación con una ferritina menor de 30 ng/ml de sangre o 30 µg/L de sangre, mientras que sus valores variarán ante una condición inflamatoria debido a su incremento de la producción hepática de apoferritina cuando el organismo se encuentre en un proceso inflamatorio, considerando de esta forma a la ferritina como un reactante de fase aguda, definiendo deficiencia absoluta de hierro en condiciones de inflamación aguda o crónica con una ferritina < 100 ng/ml de sangre <sup>(8,9, 44)</sup>.

### **Hepcidina.**

Molécula que en condiciones inflamatorias y mediadas por interleucina 6, es capaz de inhibir la disponibilidad del hierro, bloqueando a la ferroportina que permite el paso del hierro desde el citoplasma a nivel de la membrana del enterocito o su liberación o transporte desde los hepatocitos y macrófagos, constituyendo de manera simple una forma de evitar que exista hierro circulante o biodisponible, disminuyendo la ferremia y la saturación de la transferrina en sangre <sup>(9,44)</sup>.

### **3.3. Definición de términos.**

Marcadores bioquímicos.- Son indicadores serológicos que proporcionan valores de referencia de las concentraciones de hierro, tanto en el plasma sanguíneo, como en sus depósitos, permitiendo calcular si existe una deficiencia absoluta o deficiencia funcional de hierro y diferenciar entre ambas, es decir pueden ser utilizados como pruebas de tamizaje y de diagnóstico a través de una muestra de sangre de la persona y evitando procedimientos más invasivos como la biopsia de medula ósea para determinar el estado de hierro corporal <sup>(9)</sup>.

Ferremia.- Se denomina a las concentraciones de hierro corporal total que se encuentra en el organismo, cuya determinación parte de la concentración de ferritina sérica que refleja la reserva de hierro y que constituyen los depósitos de hierro <sup>(43)</sup>.

Deficiencia de hierro.- En la mayoría de estudios se determina un corte de 30 ng/ml de ferritina como valor mínimo en una gestante normal, mientras que se ubica un corte de 10 ng/ml de ferritina sérica en estados de inflamación<sup>(53)</sup>.

Estados hipóxicos.- Presencia de valores de oxígeno por debajo del límite inferior en el aire ambiental donde se encuentran seres vivos y que a través de modificaciones en el metabolismo del hierro permiten su adaptación a dichos ambientes con bajas concentraciones de oxígeno <sup>(1)</sup>.

Tiempo de residencia.- Es el tiempo promedio en el cual una persona establece su residencia habitual, entendiéndose como tal, la localización donde una persona interacciona y se desarrolla social en el presente y se mantiene por un tiempo definido<sup>(6)</sup>.

## CAPITULO IV

### HIPOTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

#### 4.1. Hipótesis.

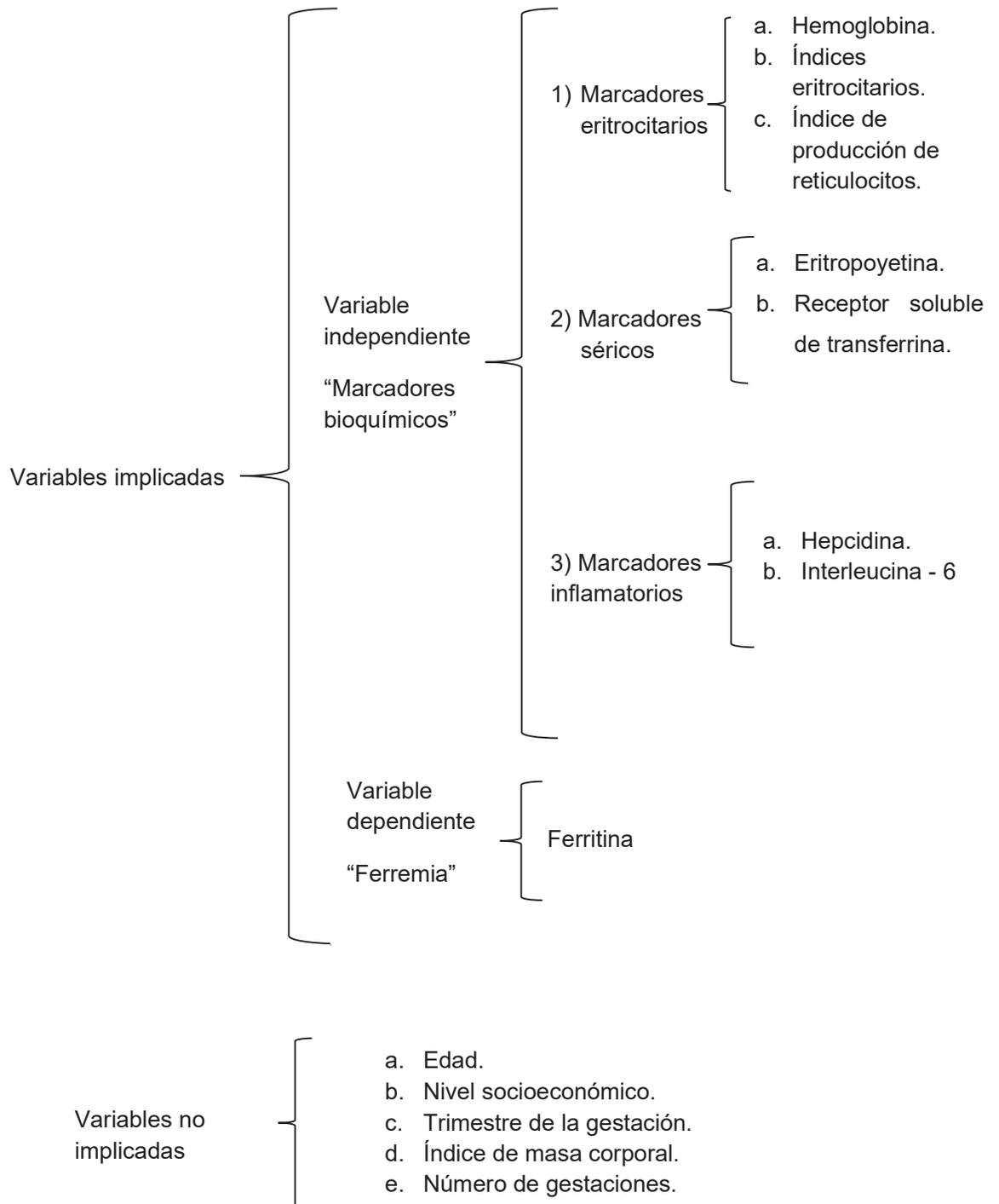
##### 4.1.1. Hipótesis general.

Los marcadores bioquímicos están asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.

##### 4.1.2. Hipótesis específicas.

- 1) Los marcadores eritrocitarios (hemoglobina, índices eritrocitarios, índice de producción de reticulocitos) están asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.
- 2) Los marcadores séricos (eritropoyetina, receptor soluble de transferrina) están asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.
- 3) Los marcadores inflamatorios (hepcidina, interleucina-6) asociados a ferremia gestacional en la ciudad de Cusco, 2019.

## 4.2. Variables



### 4.3. Definiciones operacionales.

#### 4.3.1. Variables implicadas.

VARIABLE	CONCEPTO DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDIDA	INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ÍTEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Hemoglobina	Proteína que conforma los eritrocitos, útil para transportar oxígeno <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Gramos/decilitro (g/dL)	De razón	Muestra de sangre venosa y análisis por hemograma automatizado.	Resultado de laboratorio: Hemoglobina: _____ g/dL de sangre.	6	La variable hemoglobina se expresará como: a) Anemia Hb < 11 g/dL, b) Normal Hb: 11-14.5 g/dL y c) Eritrocitosis Hb >14.5 g/dL.
Índices eritrocitarios	Volumen corpuscular medio (VCM)	Media del volumen de los hematíes <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Indirecta	Femtolitros (fL)	Muestra de sangre venosa y análisis por hemograma automatizado.	Resultado de laboratorio VCM: _____ fL	7	La variable VCM se expresará como: a) Microcitosis < 80 fL, b) Normocitosis 80-100 fL y c) Macrocitosis > 100 fL.
	Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Carga media de hemoglobina de los hematíes <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Indirecta	Picogramos (pg)	Muestra de sangre venosa y análisis por hemograma automatizado.	Resultado de laboratorio: HCM: _____ pg.	8	La variable HCM se expresará como: a) Hipocrómica <27pg, b) Normocrómica 27-32 pg y c) Hiperocrómica > 32 pg.
	Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	Concentración media de hemoglobina de los hematíes <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Indirecta	Gramos/decilitro (g/dL)	Muestra de sangre venosa y análisis por hemograma automatizado.	Resultado de laboratorio: CHCM: _____ g/dL	9	La variable CHCM se expresará como: a) Concentración disminuida < 32 g/dL, b) Normal: 32-36 g/dL y c) Concentración incrementada: > 36 g/dL.
Índice de producción de reticulocitos.	Medida de la capacidad de respuesta eritropoyética de la médula ósea <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Indirecta	Número real.	De razón	Corrección del resultado de laboratorio (porcentaje de reticulocitos) de la muestra de sangre venosa.	Índice de producción reticulocitaria: _____	10	La variable IPR se expresará como: a) Respuesta inadecuada de la médula ósea <2 y b) Respuesta normal de la médula ósea >3.

VARIABLE	CONCEPTO DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDIDA	INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ÍTEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Eritropoyetina	Hormona que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus células progenitoras <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Miliunidades internacionales/mililitro (mU/mL).	De razón	Muestra de sangre venosa y análisis con reactivo automatizado	Resultado de laboratorio: Eritropoyetina ___ mU/mL de sangre.	11	La variable eritropoyetina se expresará como: a) Disminuido <5 mU/mL, b) Normal 5-30 mU/mL, c) Aumentado >30 mU/mL.
Receptor soluble de transferrina	Receptor ubicado a nivel baso lateral del enterocito <sup>(9)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Miligramo/de cilitro (mg/Dl).	De razón	Muestra de sangre venosa y análisis con reactivo automatizado	Resultado de laboratorio: sTfR ___ mg/Dl de sangre.	12	La variable de receptor soluble de transferrina tomará el valor referente a los quintiles determinados, al no contar con valore referencial.
Hepcidina	Péptido principal de la regulación de la absorción de hierro y su distribución en los tejidos <sup>(1)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Microgramo/litro (µg/L).	De razón	Muestra de sangre venosa y análisis con reactivo automatizado	Resultado de laboratorio: Hepcidina ___ µg/L de sangre.	13	La variable hepcidina se expresará como: a) Disminuido < 17 µg/L, b) Normal 17-286 µg/L, c) Aumentado > 286 µg/L.
Interleucina-6	Citoquina que genera reactantes de fase aguda ante una inflamación <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Picogramo/mililitro (pg/mL).	De razón	Muestra de sangre venosa y análisis con reactivo automatizado	Resultado de laboratorio: IL-6 ___ pg/mL de sangre.	14	La variable se expresará como: a) Normal < 9.8 pg/mL, b) Aumentado ≥9.8 pg/mL.
Ferritina	Proteína sérica que representa los depósitos de hierro corporal <sup>(54)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Nanogramo/mililitro (ng/mL).	De razón	Muestra de sangre venosa y análisis con reactivo automatizado	Resultado de laboratorio: Ferritina ___ ng/mL de sangre.	15	La variable se expresará como: a) Disminuido < 30 ng/mL, b) Normal 30-140 ng/mL, c) Aumentado >140 ng/mL.

#### 4.3.2. Variables no implicadas.

VARIABLE	CONCEPTO DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDIDA	INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ÍTEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona hasta el momento <sup>(55)</sup> .	Cuantitativa	Directa	Años	De razón	Ficha de recolección de datos	¿Cuántos años cumplidos tiene usted? -----	1	La variable se expresará en años cumplidos hasta la fecha.
Nivel socioeconómico	Posición o status que obtiene una persona en la sociedad a través de los recursos económicos que posee <sup>(55)</sup> .	Cualitativa	Indirecta	Estrato socioeconómico.	Ordinal.	Ficha de recolección de datos	Estrato social con el que se ubica según la escala propuesta por Graffar modificado.	2	La variable se expresará según el puntaje alcanzado en la escala Graffar modificado en:  a. Estrato I: 4-6. b. Estrato II: 7-9. c. Estrato III: 10-12. d. Estrato IV: 13-16. e. Estrato V: 17-20.
Trimestre de la gestación.	Etapas de la gestación definida por la edad gestacional dividida en tres periodos desde la primera semana hasta las 40 semanas de gestación.	Cuantitativa	Directa	Trimestre de gestación	De razón	Ficha de recolección de datos	Trimestre de gestación: _____ trimestre.	3	La variable se expresará como: I trimestre: <13 semanas de gestación, II trimestre: 13 sem – 26 sem 6 días de gestación y III trimestre: ≥ 27 semanas de gestación.
índice de masa corporal	Cociente entre la masa en kilogramos de una persona y la estatura en metros elevada al cuadrado <sup>(55)</sup> .	Cualitativa	Indirecta	Kilogramos/metro cuadrado (Kg/m <sup>2</sup> )	De razón	Ficha de recolección de datos	Peso/(metros) <sup>2</sup>	4	La variable se expresará como: kg/m <sup>2</sup>
Número de gestación	Cantidad de gestaciones viables incluida la actual <sup>(55)</sup> .	Cuantitativa	Indirecta	Hijos.	De razón.	Ficha de recolección de datos.	¿Cuántos gestas incluida la actual, tuvo? _____ hijos.	5	La variable se expresará como: Primigesta (única gestación) y Multigesta: ≥ 2 gestas, incluida la actual.

## CAPITULO V

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 5.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico-cuantitativo, que busca determinar los marcadores bioquímicos asociados a la ferremia gestacional.

El estudio es analítico porque busca establecer una posible asociación de correlación entre las variables independientes (marcadores bioquímicos) y la variable dependiente (ferremia) <sup>(56)</sup>.

Es del tipo transversal, porque la variable dependiente (ferremia) y las variables independientes (marcadores bioquímicos) se medirán en un mismo momento o periodo definido <sup>(56)</sup>.

Los estudios tipo transversal analítico son por definición prospectivos, lo que significa que, en función del periodo de obtención de la información, se recolectó dicha información sobre hechos que ocurren en un mismo momento o periodo definido en el presente.

#### 5.2. Diseño metodológico.

Se realizó un estudio observacional, porque no hubo intervención del investigador en el curso de las variables, dado que sólo observó los hechos o fenómenos en estudio, es decir que el investigador no manipuló las variables que se estudiaron <sup>(57)</sup>.

#### 5.3. Población y muestra.

La población en estudio corresponde al grupo de gestantes que acuden a sus controles prenatales a los establecimientos de salud pertenecientes al Ministerio de Salud de la ciudad del Cusco, durante el 2019.

##### **Criterios de inclusión:**

- Mujeres con edades entre 18 a 34 años cumplidos.
- Mujeres con edad gestacional del primer, segundo y tercer trimestre de gestación.
- Mujeres con gestación de único feto viable.

- Mujeres que acuden a sus controles prenatales de acuerdo con el trimestre de gestación.

**Criterios de exclusión:**

- Mujeres gestantes con suplementación con micronutrientes y/o hierro.
- Mujeres gestantes con comorbilidades o cumplan criterios de alto riesgo obstétrico.
- Mujeres con complicaciones durante la gestación.
- Mujeres con gestación de feto con malformación congénita diagnosticada.

**Tamaño de muestra.**

El tamaño de la muestra se halló mediante la siguiente expresión:

$$n = \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra con adecuada significación del coeficiente de correlación lineal, para lo cual es necesario precisar los siguiente:

- La magnitud de correlación “r”, para el presente estudio se cuenta con el valor de r del estudio previo realizado por Vega et. al. <sup>(26)</sup> denominado “Los índices de eritropoyesis y glóbulos rojos se ajustan al tamaño del cuerpo, pero no a la inflamación”, cuyo valor obtenido fue de 0.3.
- La seguridad con la que se trabaja “1 – α”, representa el riesgo de cometer error de tipo I, por lo que en el presente estudio se trabajó con una seguridad del 95%, siendo α = 0.05.
- El poder estadístico “1 – β”, riesgo de cometer error tipo II, se opta por considerar un poder estadístico de 80%, donde β = 0.2.

Por lo anterior se determinó que el tamaño de muestra es de 85 mujeres gestantes que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados, para obtener resultados estadísticos con una seguridad o nivel de confianza al 95% y un poder estadístico del 80%.

**Características de la muestra.**

La unidad de muestreo fue el establecimiento de salud de Belenpampa, perteneciente al Ministerio de Salud de la ciudad del Cusco, donde la unidad de

observación fue los consultorios de control prenatal de dicho establecimiento de salud.

Se establece que la unidad de análisis fue constituida por mujeres gestantes de los tres trimestres de la gestación que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión para el presente estudio, cuya selección se realizó por un muestreo no aleatorio por conveniencia.

#### **5.4. Técnica e instrumento de recolección de datos.**

Los datos de antropometría, sociodemográficos y obstétricos fueron obtenidos mediante una ficha de recolección de datos elaborado exclusivamente para el presente estudio. Dicha información fue obtenida mediante un procedimiento de encuesta realizado a las gestantes y la revisión de las tarjetas de control prenatal perteneciente a la gestación actual.

#### **Procedimiento para la obtención de datos.**

La obtención de los datos para el presente estudio se realizó previa autorización por parte de la Dirección del Hospital Regional de Cusco - Comité de Ética e Investigación y la Dirección Regional de Salud de Cusco.

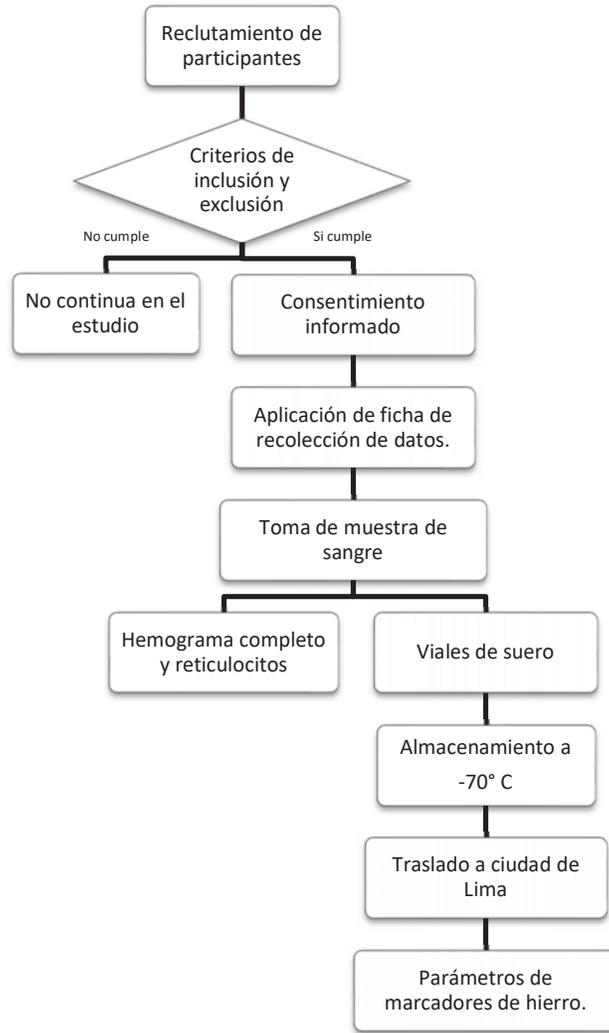
Se procedió al reclutamiento de las gestantes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, las gestantes que cumplieron con dichos criterios fueron invitadas a participar del estudio y firmar el consentimiento informado correspondiente al Anexo 1.

Las participantes que se inscribieron fueron asignadas con un código de ingreso al estudio para la ejecución de la ficha de recolección de datos, Anexo 2; posteriormente se invitó a la participante a la toma de muestra de sangre, dicha toma de muestra fue realizada por profesionales del laboratorio ServiSalud, quienes codificaron cada tubo de muestra con el código designado a cada participante.

Las muestras obtenidas se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  posterior a la toma de muestra de sangre y fueron trasladados a los laboratorios de ServiSalud para su procesamiento de obtención de hemograma completo, recuento de reticulocitos y la obtención de viales de suero.

Los viales de sueros obtenidos, fueron almacenados a  $-70^{\circ}\text{C}$  en los laboratorios de la E.P. Biología de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, hasta el momento de su envío a la ciudad de Lima, dicho traslado fue realizado por vía aérea con las respectivas autorizaciones para transporte de material biológico las cuales fueron entregados debidamente codificados al laboratorio Vikmar S.A.C. quienes

realizaron el procesamiento de las muestras para la obtención de los marcadores bioquímicos de hierro.



**Gráfico N° 1. Procedimiento de recolección de datos.**

### **Aspectos técnicos.**

Para la obtención de los resultados laboratoriales los equipos utilizados fueron los siguiente:

- Multianalizador automático para hematología BC-3500 MINDRAY.
- Multianalizador automático CELL-DYN Ruby.

Los reactivos utilizados para la obtención de los parámetros bioquímicos, prueba realizada y procedencia se detallan a continuación:

- Hecidin 25 (ELISA) HS – Alemania
- Human soluble transferrin receptor (ELISA) – Alemania
- Erythropoitin (ELISA) – Alemania
- IL-6/Interleukin (ELISA) – Alemania
- Ferritin (CLIA) – Alemania.

### **5.5. Análisis estadístico.**

Para el análisis estadístico, se construyó una base de datos en la hoja de cálculo del programa Microsoft 365 Excel y se analizó los datos con el software SPSS versión 28.0.0.0.

En el análisis univariado, se describió tablas de frecuencia y porcentajes, se expresaron en valores de media y desviación estándar para las variables cuantitativas con distribución normal y con valores de mediana y rango intercuartílicos para aquellas variables cuantitativas no paramétricas. El análisis de normalidad se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, donde se consideró la distribución normal de una variable con un valor de  $p > 0.05$ .

Para el análisis bivariado, se realizó correlación lineal simple para determinar el valor del coeficiente de correlación (Rho) de variables no paramétricas donde se valoró las hipótesis estadísticas:

H0: No existe asociación entre la variable independiente y la variable dependiente.

H1: Existe asociación entre la variable independiente y la variable dependiente.

El nivel de asociación estadística varió de -1 a +1, siendo 0 la no presencia de correlación y el nivel de significancia estadística en función al valor de  $p < 0.05$ .

En cuanto al análisis multivariado está dado por la matriz de correlación de las variables con sus respectivos coeficientes y niveles de significancia.

## CAPITULO VI

### RESULTADOS

#### 6.1. Análisis univariado.

##### 6.1.1. Análisis descriptivo de variables no implicadas.

**Tabla N° 1. Distribución de la muestra por trimestre de la gestación, Cusco 2019.**

<b>TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN</b>	<b>Frecuencia (n = 85)</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Primer trimestre</b>	21	24.7
<b>Segundo trimestre</b>	35	41.2
<b>Tercer trimestre</b>	29	34.1

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0

En la tabla N°1, se describe el número de gestantes que tienen una edad gestacional dentro del primer trimestre que corresponde al 24.7% (21), mientras que las gestantes del segundo trimestre constituyen el 41.2% (35) y finalmente, las gestantes del tercer trimestre que representan el 34.1% (29) de la muestra.

**Tabla N° 2. Distribución de la muestra según número de gestaciones incluida la actual, Cusco 2019.**

<b>Gestas</b>	<b>Frecuencia (n=85)</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Primigesta</b>	68	80.0
<b>Multigesta</b>	17	20.0

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0

La tabla N° 2 corresponde a la distribución de la muestra por número de gestaciones incluida la actual gestación, siendo el 80% (68) primigestas y el 20% (17) con un número de gestaciones mayores a uno incluida la actual.

**Tabla N°3. Datos de edad e índice antropométrico de la muestra, Cusco 2019.**

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>
<b>Edad</b>	23 (20-28)
<b>Índice de masa corporal</b>	26.29 ± 3.8 DS

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0

La tabla N° 3 representa la edad cuya mediana es 23 (RIQ = 8, Q1:20, Q3:28) años cumplidos y el índice de masa corporal cuya media para la muestra es de 26.29 kilogramo/metro cuadrado (± 3.8 desviación estándar).

**Tabla N° 4. Distribución de la muestra por estrato sociodemográfico según Graffar-Méndez Castellano, Cusco 2019.**

<b>ESTRATO SOCIODEMOGRÁFICO</b>	<b>Frecuencia (n=85)</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estrato I</b>	0	0
<b>Estrato II</b>	25	29.4
<b>Estrato III</b>	38	44.7
<b>Estrato IV</b>	22	25.9
<b>Estrato V</b>	0	0

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0

En la tabla N° 4 se representa a la muestra de acuerdo con el estrato sociodemográfico según la estratificación de Graffar modificado por Mendez Castellano, donde se observa que la muestra no pertenece al estrato I (Clase alta) ni al estrato V (Pobreza crítica); siendo el estrato III (Clase media) representado por el porcentaje mayoritario de 44.7% (38) y el estrato II (Clase media alta) y IV (Pobreza) representados por el 29.4% (25) y el 25.9% (22), respectivamente.

### 6.1.3. Análisis descriptivo de las variables implicadas con pruebas de normalidad.

**Tabla N°5. Datos de las variables implicadas y pruebas de normalidad.**

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>	<b>Kolgomorov-Smirnov</b>
<b>Hemoglobina</b>	14.24 ( $\pm$ 1.31 DS)	0.165
<b>Volumen corpuscular medio</b>	94.20 (89.95 – 96.45)	<0.001
<b>Hemoglobina corpuscular media</b>	32.20 (30.65 – 33.05)	<0.001
<b>Concentración de hemoglobina corpuscular media</b>	33.97 ( $\pm$ 0.87 DS)	0.068
<b>Índice de producción de reticulocitos</b>	1.23 (0.93 – 1.51)	0.200
<b>Eritropoyetina</b>	12.89 (10.56 -18.42)	<0.001
<b>Receptor soluble de transferrina</b>	963.14 (713.02 -1239.23)	<0.001
<b>Hepcidina</b>	2.67 (1.66 – 6.75)	<0.001
<b>Interleucina-6</b>	16.95 (11.67 – 22.12)	<0.001
<b>Ferritina</b>	20.70 (16.28 – 25.99)	<0.001

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0

En la tabla N° 5 se observa la prueba de normalidad de Kolgomorov-Smirnov resultando que para la variable hemoglobina y concentración de hemoglobina corpuscular media corresponde a una variable paramétrica ( $p > 0.05$ ), por lo cual se da el valor de su media y desviación estándar ( $\pm$ DS); con respecto a las variables no paramétricas ( $p < 0.05$ ) se expresa el valor de su mediana y rango intercuartílico (Q1 – Q3) correspondiente.

## 6.2. Análisis bivariado.

**Tabla N° 6. Índice de correlación de Spearman (Rho de Spearman) de los marcadores eritrocitarios asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.**

Variable	FERRITINA							
	Total (n=85)		Trimestre de la gestación					
			I Trimestre (n=21)		II Trimestre (n=35)		III Trimestre (n=29)	
	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.
Hemoglobina	<b>0.451**</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0.579**</b>	<b>0.006</b>	0.165	0.344	0.271	0.155
Volumen corpuscular medio	0.035	0.751	0.417	0.06	0.029	0.869	0.205	0.286
Hemoglobina corpuscular media	0.164	0.134	<b>0.473*</b>	<b>0.03</b>	0.264	0.125	0.201	0.295
Concentración de hemoglobina corpuscular media	<b>0.401**</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.511*</b>	<b>0.018</b>	<b>0.404*</b>	<b>0.016</b>	0.057	0.767
Índice de producción de reticulocitos	<b>0.300**</b>	<b>0.005</b>	<b>0.643**</b>	<b>0.002</b>	0.207	0.233	0.245	0.201

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0.

\*Correlación significativa  $p < 0.05$  (bilateral), \*\*Correlación significativa  $p < 0.01$  (bilateral).

En la tabla N° 6 se presentan los niveles de correlación de los marcadores eritrocitarios asociados a ferritina, de los cuales se observa que la hemoglobina presenta un Rho de Spearman = 0.451 ( $p < 0.01$ ), el cual tiene una mejor correlación en el I Trimestre de gestación (Rho = 0.579,  $p < 0.01$ ), la hemoglobina corpuscular media presenta una correlación de Rho = 0.473 ( $p < 0.05$ ) en el segundo trimestre, mientras que la concentración de hemoglobina corpuscular media tiene un nivel de correlación de Rho = 0.401 ( $p < 0.01$ ) a nivel general (I Trimestre Rho = 0.511, II Trimestre Rho = 0.404,  $p < 0.05$ ). El índice de producción de reticulocitos tiene una correlación de Rho = 0.300 ( $p < 0.01$ ) con una mejor correlación en el I Trimestre de gestación (Rho = 0.643,  $p < 0.01$ ).

**Tabla N° 7. Índice de correlación de Spearman (Rho de Spearman) de los marcadores séricos asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.**

Variable	FERRITINA							
	Total		Trimestre de la gestación					
	(n=85)		I Trimestre		II Trimestre		III Trimestre	
	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.
Eritropoyetina	<b>-0.333**</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.635**</b>	<b>0.002</b>	-0.108	0.535	-0.151	0.435
Receptor soluble de transferrina	<b>-0.349**</b>	<b>0.001</b>	-0.218	0.342	-0.222	0.199	-0.232	0.226

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0.  
 \*Correlación significativa  $p < 0.05$  (bilateral), \*\*Correlación significativa  $p < 0.01$  (bilateral).

En la tabla N° 7 se observa que la eritropoyetina tiene un índice de correlación de Spearman  $Rho = -0.333$  ( $p < 0.01$ ), presentando una mejor correlación negativa con la ferremia gestacional en el I Trimestre de gestación ( $Rho = -0.635$ ,  $p < 0.002$ ) y de igual forma el receptor soluble de transferrina presenta un índice de correlación negativa en general con la ferremia gestacional ( $Rho = -0.349$ ,  $p < 0.01$ ).

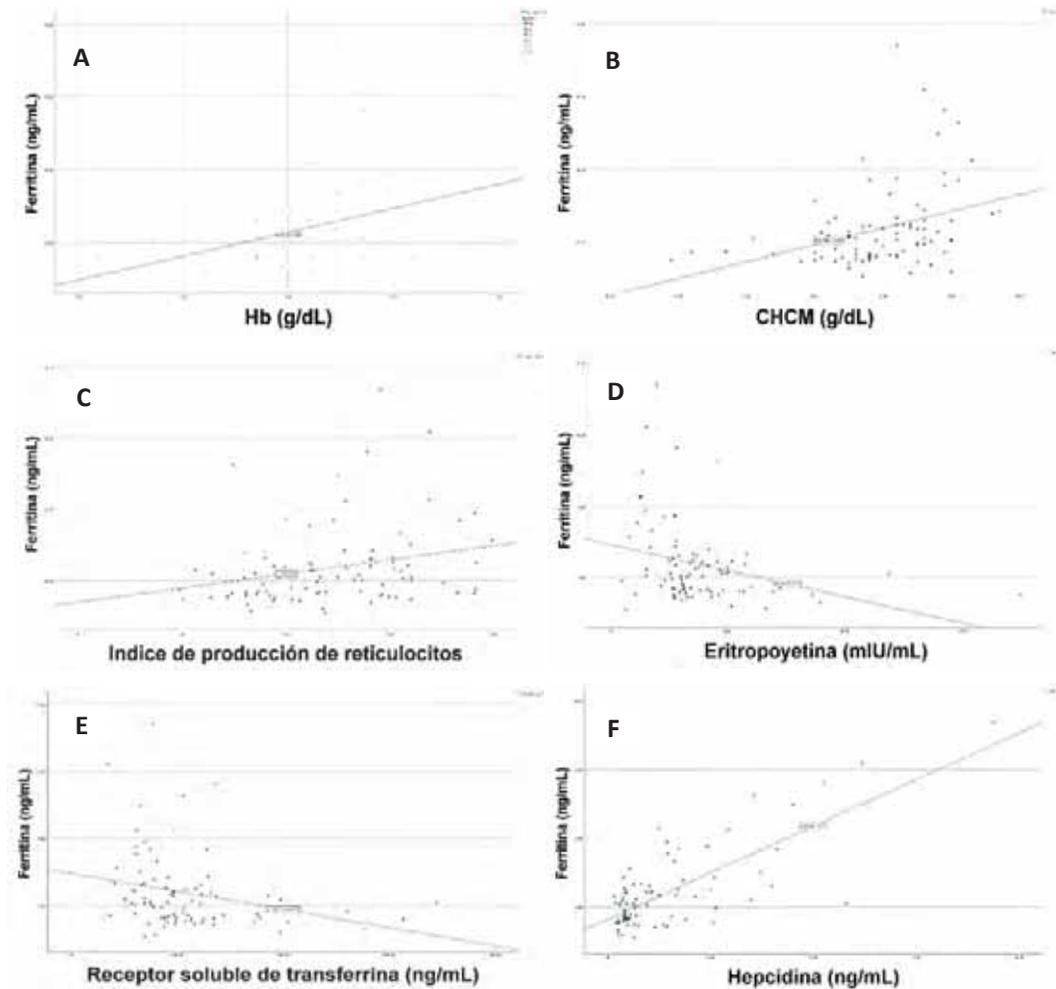
**Tabla N° 8. Índice de correlación de Spearman (Rho de Spearman) de los marcadores inflamatorios asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.**

Variable	FERRITINA							
	Total		Trimestre de la gestación					
	(n=85)		I Trimestre		II Trimestre		III Trimestre	
	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.	Rho	Sig.
Hepcidina	<b>0.554**</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.630**</b>	<b>0.002</b>	<b>0.356*</b>	<b>0.036</b>	0.354	0.06
Interleucina-6	0.026	0.813	-0.371	0.097	0.155	0.375	<b>0.404*</b>	<b>0.03</b>

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0.  
 \*Correlación significativa  $p < 0.05$  (bilateral), \*\*Correlación significativa  $p < 0.01$  (bilateral).

En la tabla N° 8 se observa que la hepcidina tiene un índice de correlación de Spearman  $Rho = 0.544$  ( $p < 0.01$ ), obteniendo una mejor correlación en el I Trimestre de gestación ( $Rho = 0.630$ ,  $p < 0.01$ ) y así como una correlación positiva significativa en el II Trimestre de gestación ( $Rho = 0.356$ ,  $p < 0.05$ ). En cuanto a la interleucina – 6 presenta una correlación positiva en el III Trimestre de gestación ( $Rho = 0.404$ ,  $p < 0.05$ ).

**Gráfico N° 2. Índice de correlación de Spearman de los marcadores bioquímicos asociados a ferremia gestacional, Cusco 2019.**



Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0.

El gráfico N°2 detalla las correlaciones estadísticamente significativas entre los marcadores bioquímicos de hemoglobina (A), concentración de hemoglobina corpuscular media (B), índice de producción de reticulocitos (C), eritropoyetina (D), receptor soluble de transferrina (E) y hepcidina (F) asociados a la ferremia gestacional, Cusco 2019.

### 6.3. Análisis multivariado.

**Tabla N° 9 Matriz de correlación.**

Variable	Hb	VCM	HCM	CHCM	IPR	EPO	sRTf	Hepcidina	IL-6	Ferritina
<b>Hb</b>	1.00									
<b>VCM</b>		1.00								
<b>HCM</b>	0.277	<b>0.881</b>	1.00							
<b>CHCM</b>	<b>0.534</b>	0.302	<b>0.614</b>	1.00						
<b>IPR</b>	<b>0.615</b>	0.229			1.00					
<b>EPO</b>	<b>-0.431</b>			<b>-0.326</b>	<b>-0.409</b>	1.00				
<b>sRTf</b>	<b>-0.330</b>			<b>-0.402</b>	-0.332	0.413	1.00			
<b>Hepcidina</b>	<b>0.450</b>			<b>0.514</b>	0.287	<b>-0.448</b>	<b>-0.436</b>	1.00		
<b>IL-6</b>						0.263			1.00	
<b>Ferritina</b>	0.451			0.401	0.300	<b>-0.333</b>	<b>-0.349</b>	<b>0.554</b>		1.00

Fuente: Base de datos procesados por SPSS Statistics V28.0.0.0.

El nivel de correlación entre las variables implicadas se presenta en la tabla N°9, los índices de correlación presentados poseen un valor de  $p < 0.05$  y se resalta las variables cuya correlación positiva es superior a  $Rho > 0.500$  al indicar un nivel de correlación alta y muy alta, destacando las correlaciones de hemoglobina e índice de producción de reticulocitos ( $Rho = 0.615$ ), volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media ( $Rho = 0.881$ ) y concentración de hemoglobina corpuscular media y hepcidina ( $Rho = 0.514$ ). Las correlaciones positivas de nivel medio fueron entre las variables hemoglobina y hepcidina ( $Rho = 0.450$ ), volumen corpuscular medio y concentración de hemoglobina corpuscular media ( $Rho = 0.302$ ) y eritropoyetina y receptor soluble de transferrina ( $Rho = 0.413$ ).

Las correlaciones negativas de la tabla N°9, cuyo valor son  $Rho < -0.300$  indican un nivel de correlación medio entre las variables asociadas, donde existe correlación estadísticamente significativa entre eritropoyetina y hepcidina ( $Rho = -0.448$ ), receptor soluble de transferrina y hepcidina ( $Rho = -0.436$ ), hemoglobina y eritropoyetina ( $Rho = -0.431$ ), índice de producción de reticulocitos y eritropoyetina ( $Rho = -0.409$ ).

## CAPITULO VII

### DISCUSIÓN

La exploración del metabolismo del hierro y la adecuada caracterización de los estados de deficiencia del hierro en las mujeres gestantes toman importancia durante la evaluación de parámetros laboratoriales que permiten una mejor toma de decisión para el manejo clínico y epidemiológico de esta carencia nutricional. El presente estudio tomó como muestra a 85 gestantes de los tres trimestres de la gestación de la ciudad del Cusco, donde se evaluó los parámetros sanguíneos de marcadores de hierro que se asociaron a la ferremia gestacional, la cual se valoró por medio de la concentración de ferritina sérica.

El requerimiento de hierro durante el embarazo varía conforme progresa la edad gestacional, desde un valor estimado de 0.8 mg/d durante el primer trimestre de gestación hasta los 3.0 a 7.5 mg/dL en el tercer trimestre <sup>(58, 59)</sup>, debido a un aumento de la masa eritrocitaria, propio de las modificaciones hematológicas que surgen por la gestación y el crecimiento placentario-fetal que incrementan los requerimientos de hierro <sup>(58)</sup>.

Los cambios fisiológicos durante la gestación involucran modificaciones en el volumen plasmático, cuyo valor se incrementa en un 30 a 50 % del valor en mujeres no gestantes <sup>(59)</sup>, expandiéndose hasta las 30 a 34 semanas de gestación y como resultado una hemodilución fisiológica que se traduce en una anemia fisiológica <sup>(58)</sup>. De igual forma los cambios fisiológicos del embarazo involucra un incremento de la masa de glóbulos rojos, impulsado por una mayor producción de eritropoyetina cuya concentración se duplica para el final del tercer trimestre de gestación, dicha regulación está mediada por la concentración de hierro donde la deficiencia de este micronutriente incrementa la concentración de eritropoyetina <sup>(58)</sup>, del cual se determinó, en el presente estudio, una mediana de 12.89 mU/mL (RIQ 10.56; 18.42).

A su vez, determinamos que la media del valor de hemoglobina fue de 14.24 gr/dL  $\pm$  1.31 desviación estándar, un volumen corpuscular con una mediada de 94.20 fL (RIQ 89.95; 96.45, correspondientes al cuartil 1 y 3, respectivamente). Mientras que se determinó una mediana de la hemoglobina corpuscular media de 32.20 pg (RIQ: 30.65; 33.05) y en cuanto a la concentración de hemoglobina corpuscular media se halló una media de 33.97 gr/dL  $\pm$  0.87 desviación estándar.

El estudio realizado por Gonzales G. et. al. <sup>(60)</sup> encontró resultados similares con una media de hemoglobina de 13.7 gr/dL con desviación estándar de  $\pm 1.4$  gr/dL para la ciudad del Cusco. Mientras que Gómez I. et. al. <sup>(38)</sup> encontró una mediana de hemoglobina de 11.77 g/dL (RIQ 10.9; 12.6) en un estudio a nivel nacional, el cual consideró una muestra sólida de gestantes de 24 departamentos del país. Araoz R. et al. <sup>(32)</sup> en su estudio realizado en una población de gestantes residente a 3 600 metros en Bolivia, obtuvo una hemoglobina media de  $13.6 \pm 2.3$  g/dL, con lo cual se podría inferir que en condiciones no patológicas y que conlleven a un desarrollo gestacional adecuado, el valor de hemoglobina se mantiene dentro de parámetros normales.

Para el índice de producción de reticulocitos se obtuvo en nuestro estudio una mediana de 1.23 (RIQ 0.93; 1.51), la mediana del receptor soluble de transferrina resultó en 963.14 ng/dL (RIQ 713.020; 1239.23). En cuanto a la hepcidina, el valor de la mediana encontrada en el estudio fue de 2.67 ng/dL (RIQ 11.67; 22.12) y de la ferritina, una mediana de 20.70 ng/mL (RIQ 16.28; 25.99).

Resultados similares a los presentados por Abioye A. et al <sup>(61)</sup> quien determinó una mediana de hepcidina de 2.0 ug/dL (RIQ 1.3; 4.9), una de mediana del receptor soluble de transferrina de 1.9 mg/L (RIQ 1.1; 2.9) en una muestra de gestantes (n=750) de Tanzania sin suplementación con hierro y presentaban concentraciones de hierro corporal normales; de la misma forma, Milman N. et. al. <sup>(62)</sup> quien realizó una revisión de trabajos en poblaciones europeas, determinó que las concentraciones medias de ferritina sérica variaban entre 7.7 y 12 ug/L, cuyo valor disminuía gradualmente durante el embarazo.

Por lo que resulta útil destacar que el mantenimiento de los niveles de hemoglobina materna durante la gestación respalda las demandas de oxígeno del binomio madre-feto <sup>(63)</sup> y puesto que la anemia por deficiencia de hierro representa la mayoría de casos de anemia, la hemoglobina es considerada como el marcador de hierro tradicionalmente utilizado <sup>(59)</sup> y junto a otros factores como la amplia distribución a nivel del mundo y el bajo costo en la actualidad para determinar hemoglobina, producen que el estado de hierro sea valorado por un único valor; sin embargo, la anemia es un reflejo de la etapa final de un balance de hierro negativo, por lo que carece de sensibilidad para la detección temprana de la disminución de la ferremia gestacional y en general durante todo el embarazo <sup>(63)</sup>.

En el presente estudio se ha determinado una correlación positiva entre hemoglobina y ferritina (Rho de Spearman = 0.451,  $p < 0.01$ ); sin embargo, dicha correlación al ajustar

la muestra por trimestre se mantiene únicamente en el I Trimestre de gestación (Rho = 0.579,  $p < 0.01$ ).

Por su parte, Judistiani R. et al.<sup>(64)</sup> encontró una correlación significativa entre la ferritina y la hemoglobina en el primer trimestre,  $r = 0.182$  ( $p < 0.01$ ), en su estudio realizado en Indonesia. Con lo cual, se podría inferir que la hemodilución fisiológica, provoca que la hemoglobina no sea tomada como un referente adecuado para la evaluación de la ferremia gestacional conforme se va desarrollando la gestación en el tiempo<sup>(58)</sup>.

En cuanto a los índices eritrocitarios, como el volumen corpuscular medio, disminuye levemente entre las 26 y 38 semanas de gestación como resultado del incremento de las necesidades del hierro del producto de la gestación y que correspondería también a una disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis materna<sup>(58)</sup>.

De lo cual, encontramos las siguientes correlaciones, donde la hemoglobina corpuscular media presenta una correlación Rho = 0.473 ( $p < 0.05$ ) en el primer trimestre, mientras que la concentración de hemoglobina corpuscular media tiene un nivel de correlación de Rho = 0.401 ( $p < 0.01$ ) a nivel general y de forma ajustada, en el I Trimestre Rho = 0.511 y II Trimestre Rho = 0.404, ambos con un valor de  $p < 0.05$ .

Por su parte, Vora et. al.<sup>(27)</sup>, determinó una correlación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) de la hemoglobina ( $r = 0.12$ ) y los índices eritrocitarios como volumen corpuscular medio ( $r = 0.20$ ), hemoglobina corpuscular media ( $r = 0.22$ ) y concentración de hemoglobina corpuscular media ( $r = 0.15$ ) con la ferritina en mujeres gestantes de Reino Unido, correlaciones que muestran hallazgos similares e indicativos de un nivel de correlación positiva baja con respecto a la ferremia gestacional.

En cuanto al receptor soluble de transferrina, cuyo valor refleja la maduración eritroide y el grado de deficiencia de hierro; puede incrementar levemente durante el tercer trimestre<sup>(58)</sup> y puesto que no es influenciado por la inflamación, supone ser un mejor indicador de depleción de hierro comparado con la ferritina sérica en mujeres gestantes con estados de inflamación presentes<sup>(59, 63)</sup>, donde el nivel de correlación resultó negativa entre el receptor soluble de transferrina y ferremia gestacional (Rho = -0.349,  $p < 0.01$ ), resultado similar a lo encontrado por Kuilik B. et al.<sup>(33)</sup>, quien determinó de igual forma una correlación negativa (Rho = -0.05,  $p = 0.005$ ), resultados que guardan coherencia con el enunciado teórico de que a mayor estado de hierro corporal existirá una menor concentración de receptor soluble de transferrina libre.

La hormona hepcidina participa activamente en la regulación de la disponibilidad del hierro<sup>(65)</sup>, su actividad consiste en inhibir la absorción intestinal de hierro, la liberación

de hierro desde los macrófagos y la movilización del hierro almacenado en el hígado <sup>(63)</sup>. La concentración de esta hormona disminuye durante el segundo y tercer trimestre de manera que pueda permitir un mayor suministro de hierro a la circulación y permita una mayor absorción de hierro para mejorar las reservas <sup>(58)</sup>, gracias a esta supresión activa de hepcidina, cuyo índice de correlación hemos determinado en  $Rho = 0.544$  ( $p < 0.01$ ), obteniendo una mejor correlación en el I Trimestre de gestación ( $Rho = 0.630$ ,  $p < 0.01$ ) y así como una correlación positiva significativa en el II Trimestre de gestación ( $Rho = 0.356$ ,  $p < 0.05$ ); valor similar al determinado por Kuilik B. et al.<sup>(33)</sup> entre la hepcidina y la ferritina ( $Rho = 0.41$ ,  $p = 0.005$ ) en gestantes evaluadas en Lublin, Polonia.

Así como, Guo Y. et al. <sup>(66)</sup>, que en su muestra obtuvo una correlación de gestantes del primer trimestre ( $n=27$ ) entre hepcidina y ferritina  $r = 0.46$  ( $p=0.02$ ) y en el segundo trimestre ( $n=38$ )  $r = 0.57$  ( $p < 0.001$ ) y al igual que Zaman B. et al. <sup>(31)</sup> quien encontró una correlación positiva entre la hepcidina y ferritina  $r = 0.651$  ( $p < 0.01$ ) en un grupo de gestantes aparentemente sanas de Iraq.

En cuanto al mecanismo de absorción de hierro y la intervención de la hepcidina, se cuenta con información que en los casos de embarazos normales el estado de inflamación, como el observado en nuestro estudio (Interleucina-6 mediana 16.95 pg/mL, RIQ 11.67; 22.12) y donde encontramos una correlación positiva en el III Trimestre de gestación ( $Rho = 0.404$ ,  $p < 0.05$ ), el estado de inflamación no es suficiente para elevar las concentraciones de hepcidina en gestaciones sanas <sup>(58)</sup>. Se ha visto que en países en vías de desarrollo, los procesos inflamatorios durante el embarazo se deben a las altas tasas de infecciones endémicas y aquellas relacionadas a estados inflamatorios que incluyen obesidad, diabetes e infecciones sistémicas crónicas <sup>(65)</sup>.

Los cambios que se manifiestan en los marcadores de hierro durante la gestación, identifican una disminución progresiva de la ferritina sérica, cuyo valor es proporcional a las reservas corporales de hierro, encontrándose concentraciones muy bajas durante el tercer trimestre <sup>(58)</sup>, las cuales podría deberse a cambios como la hemodilución fisiológica que moviliza importantes concentraciones de hierro y de igual forma por intervención de la disminución de las concentraciones de hepcidina durante la progresión del embarazo <sup>(63)</sup>.

En la actualidad, la limitada cantidad de datos en cuanto al corte para determinar un límite inferior de ferritina es variable, siendo los valores más utilizados inferiores a 30 ng/ml y en su defecto valores inferiores a 15 ng/ml como indicadores de deficiencia de hierro <sup>(24)</sup>. Por lo que es útil destacar la importancia de poder determinar el índice del receptor

soluble de transferrina y logaritmo de ferritina como un futuro indicador del hierro que queda pendiente a investigar <sup>(24)</sup>.

Finalmente, determinamos que la eritropoyetina tiene un índice de correlación negativa  $Rho = -0.333$  ( $p < 0.01$ ), presentando una mejor correlación con la ferremia gestacional en el I Trimestre de gestación ( $Rho = -0.635$ ,  $p < 0.002$ ), hallazgo similar al de Vega R. et. al. <sup>(26)</sup>, quien determinó un coeficiente de correlación entre eritropoyetina y ferritina de  $r = -0.320$  ( $p < 0.01$ ), lo que corresponde a un estado de incremento de la eritropoyesis propio de la gestación, que disminuyen las concentraciones de hierro almacenado, siendo la principal la ferritina, que se encuentra almacenado, en su mayoría, en los macrófagos.

En cuanto a las correlaciones encontradas entre los marcadores bioquímicos, se muestra que la ferritina mantiene una correlación positiva con la hepcidina, mientras que esta hormona es inversa a las concentraciones de receptor soluble de transferrina ( $Rho = -0.436$ ) y eritropoyetina ( $Rho = -0.448$ ), que indica la estimulación de la producción de hepcidina mediada por las concentraciones de hierro y la supresión de hepcidina en procesos con alta actividad eritropoyética y en estados de deficiencia de hierro <sup>(58)</sup>. Otras correlaciones positivas encontradas por este estudio fue entre las variables hemoglobina y hepcidina ( $Rho = 0.450$ ) y eritropoyetina con receptor soluble de transferrina ( $Rho = 0.413$ ) y correlaciones negativas como el de índice de producción de reticulocitos y eritropoyetina ( $Rho = -0.409$ ).

Donde encontramos resultados del estudio realizado por Vega R. et al. <sup>(26)</sup> quien determinó una correlación positiva entre eritropoyetina con receptor soluble de transferrina ( $r = 0.305$ ,  $p < 0.001$ ) y con interleucina-6 ( $r = 0.144$ ,  $p < 0.01$ ) y una correlación negativa de eritropoyetina con hemoglobina ( $r = -0.258$ ,  $p < 0.01$ ), similar a nuestros resultados.

## CAPITULO VIII

### CONCLUSIONES

1. La determinación de asociación entre marcadores eritrocitarios mostraron una correlación positiva media de la hemoglobina con la ferremia gestacional únicamente en el primer trimestre de gestación, en cuanto a los marcadores eritrocitarios, el no hallazgo de correlación entre volumen corpuscular medio y ferritina infieren posiblemente que la ferropenia presenta en ocasiones una normocitosis en estadios tempranos por lo cual no hay una variación exacta que concuerden con una correlación y finalmente entre el índice de producción de reticulocitos se determinó una correlación media con la ferremia gestacional en la muestra de gestantes evaluadas.
2. Los marcadores séricos, constituidos en el presente estudio por eritropoyetina y receptor soluble de transferrina, mostraron una correlación negativa con la ferremia gestacional de la muestra de gestantes, por lo que se puede concluir que a mayor concentración de hierro, existirá una menor concentración de receptor soluble de transferrina ya que en su mayoría estará saturada por el hierro como mediador de su transporte intercelular y de igual forma que la eritropoyetina, que en condiciones de altura y de gestación, estimula una mayor eritropoyesis y por ende incrementa el consumo de hierro para la generación de la serie roja, mostrando la correlación negativa hallada.
3. La evaluación de los marcadores inflamatorios determinó que la hepcidina tuvo la mejor asociación a ferremia gestacional en contraste con los otros marcadores bioquímicos y que se mantuvo con correlaciones positivas en los dos primeros trimestres de gestación, por lo que podríamos concluir que fue el mejor marcador de ferremia gestacional y que niveles mayores de ferritina incrementan con los valores de hepcidina, de lo cual se desprende la idea de que un suministro adicional de hierro o el repletar las concentraciones de reservas de hierro generarían una disminución de su absorción intestinal y la disponibilidad de hierro circulante al inhibir la liberación de ferritina desde los macrófagos celulares.

## **RECOMENDACIONES**

### **A LOS HOSPITALES:**

- Se podría evaluar las carencias de hierro, distinguiendo las etapas de esta deficiencia con la anemia en poblaciones de riesgo como la población gestante.
- Se debería considerar el uso de marcadores bioquímicos del hierro, a demás del valor de la hemoglobina, para la adecuada clasificación de la anemia en la población gestante.
- Es fundamental, que se amplíen investigaciones en poblaciones gestantes que son atendidas en los hospitales con el fin de ampliar la muestra y mejorar las conductas de evaluación y manejo según las características de las pacientes gestantes atendidas.

### **A LA ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA:**

- Continuar con las directrices de investigación referentes a las carencias nutricionales para poder generar mayor conocimiento y enriquecer de información con investigaciones en la población de altura.
- En base al presente estudio y los hallazgos encontrados, se motiva a realizar mayores estudios del estado del hierro con el fin de determinar la sensibilidad y especificidad de los mejores marcadores bioquímicos.
- Permitir el financiamiento a investigaciones similares que puedan determinar puntos de corte según las características geográficas de los diferentes marcadores de hierro.

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Gonzales G, Gonzales C. Hierro, anemia y eritrocitosis en gestantes de la altura: riesgo en la madre y el recién nacido. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2012 [citado 2018 Mar 16]; 58 (4): 329-40. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322012000400011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000400011&lng=es)
2. Muckenthaler M, Rivella S, Hentze M, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Mar 16]; 168(3): 344–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706455/>
3. Miller J. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspec Med* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Mar 17]; 3(7): 1-6. Disponible en: <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a011866>
4. Espita F, Orozco L. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Revista Médicas UIS* [Internet]. 2014 Mar [citado 2018 Mar 17]; 26(3): 45-50. Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/3920>
5. Gonzales G. Hemoglobina materna en la salud perinatal y materna en la altura: implicancias en la región andina. *Rev. peru. med. exp. salud pública* [Internet]. 2012 Oct [citado 2018 Mar 17]; 29(4): 570-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342012000400025&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342012000400025&lng=es)
6. Gonzales G, Fano D, Vásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev. peru. med. exp. salud pública* [Internet]. 2017 Oct [citado 2018 Mar 17]; 34(4): 699-708. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342017000400018&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400018&lng=es). <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3208>
7. 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.* [Internet]. 2012 [citado 2018 Mar 17]; 58(4): 293-312. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322012000400009&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000400009&lng=es)
8. Cailliat M, Fink N. Algoritmos de laboratorio para el estudio del estado del hierro. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. 2013 Sep [citado 2018 Mar 16]; 47(3): 507–22. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572013000300005&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000300005&lng=es)

9. Sermini C, Acevedo M, Arredondo M. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2017 Dic [Citado 2018 Mar 17]; 34(4): 690-8. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>
10. Maydana L. Utilidad de los parámetros del contador hematológico en el diagnóstico de anemias: marcadores bioquímicos clásico. *Rev Arg Hem.* [Internet]. 2017 Nov [citado 2018 Mar 17]; 21(3): 120-5. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/19-vol21-extra\\_noviembre.pdf](http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/19-vol21-extra_noviembre.pdf)
11. Talbot N, Lakhal S, Smith T, Privat C, Nickol A, Rivera-Ch M, et al. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood* [Internet]. 2012 [cited 2018 Mar 17]; 119(3): 857-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-341776>
12. Buys M, Guerra L, Bejarano I. Variaciones eritrocitarias en poblaciones residentes a diferentes niveles altitudinales. *Rev Arg Hem.* [Internet]. 2017 Nov [citado 2018 Mar 17]; 21(3): 371-9. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol21/extra3/47-vol21-extra\\_noviembre.pdf](http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol21/extra3/47-vol21-extra_noviembre.pdf)
13. Lopez A, Cacoub P, Macdougall I, Peyrin L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Mar 17]; 387(10021): 907-16. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
14. Knutson M. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Mar 17]; 292(31): 12735-43. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/early/2017/06/16/jbc.R117.786632>
15. Ira S. *Fisiología Humana*. 12da ed. México: McGraw-Hill; 2011. p. 405-408.
16. Hoofnagle A. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Mar 17]; 106(6), 1615S-19S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155895>
17. Sala M, Díaz L. Nuevos marcadores bioquímicos para el estudio de pacientes con anemia. *Rev Arg Hem* [Internet] 2017 Nov [citado 2018 Mar 17]; 21(3): 126-36. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/20-vol21-extra\\_noviembre.pdf](http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/20-vol21-extra_noviembre.pdf)
18. Pfeiffer C, Looker A. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Mar 17]; 106(6), 1606S - 14S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155887>
19. Drakesmith H. Next-Generation Biomarkers for Iron Status. In: *Next-Generation Nutritional Biomarkers to Guide Better Health Care*. Nestlé Nutr Inst [Internet] 2016

- Jan [cited 2018 Mar 17]; 84(1), 59-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000436955>
20. Sun D, McLeod A, Gandhi S, Malinowski A, Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstetrical & Gynecological Survey* [Internet]. 2017 Dic [cited 2018 Mar 17]; 72(12): 730-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.03.010>
21. Instituto Nacional de Salud [Internet] Sistema de Información del Estado Nutricional en gestantes que acceden al establecimiento de salud, 2020 [citado 17 Mar 2021]. Disponible en: [https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2020/INFORME\\_PRINCIPAL\\_2020/INFORME\\_PRINCIPAL\\_ENDES\\_2020.pdf](https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2020/INFORME_PRINCIPAL_2020/INFORME_PRINCIPAL_ENDES_2020.pdf)
22. Gonzales G. Importancia de la testosterona en la Adaptación a la Altura. *Int. J. Med. Surg, Sci* [Internet]. 2015 Oct [citado 2018 Mar 17]; 2(4): 689-97 Disponible en: [http://www.ijmss.org/wp-content/uploads/2016/01/art\\_10\\_42.pdf](http://www.ijmss.org/wp-content/uploads/2016/01/art_10_42.pdf)
23. Wessling M. Excess iron: considerations related to development and early growth, *Am Journ Clinic Nutri* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Mar 17]; 106(6): 1600S-5S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155879>
24. Daru J, Colman K, Stanworth S, De La Salle B, Wood E, Pasricha S. Ferritina sérica como indicador del estado del hierro: ¿qué necesitamos saber? *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet] 2017 Dic [citado 2021 May 19], 106(6): pp 1634S – 39S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
25. González A, Mejía E, Pinzón W, Soto E, Caballero D. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev Fac Med* [Internet]. 2015 Jul [citado 2018 Mar 17], 63(4), 717 – 25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.50188>
26. Vega R, Tolentino M, Cerezo B, Chehaibar G, Flores M. Los índices de eritropoyesis y glóbulos rojos se ajustan durante el embarazo en respuesta al tamaño del cuerpo materno, pero no a la inflamación. *Nutrientes*. [Internet]. 2020 Mar [citado 2021 May 15]; 12(4): 975. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12040975>.
27. Vora S, Messina G, Pavord S. Utilidad de los índices de eritrocitos para identificar la depleción de hierro en el embarazo. *Medicina obstétrica* [Internet]. 2019 Nov [citado 2021 May 15]; 14 (1): 23-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1753495X19878617>.
28. Loy S, Lim L, Chan S. Estado de hierro y factores de riesgo de deficiencia de hierro entre mujeres embarazadas en Singapur: un estudio transversal. *Salud Pública de*

- BMC [Internet]. 2019 Abr [citado 2021 May 15]; 19 (1): 397. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6736-y>
29. Næss M, Eggemoen A, Berg J, Falk R, Jennum A. Ferritina sérica, receptor soluble de transferrina y hierro corporal total para la detección de deficiencia de hierro en las primeras etapas del embarazo: un estudio poblacional multiétnico con bajo uso de suplementos de hierro. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 Mar [citado 2021 May 15] 109 (3): 566–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy366>
  30. Rabindrakumar M, Pujitha V, Gooneratne L. et al. El rol de los índices hematológicos en la predicción temprana de deficiencia de hierro en mujeres gestantes de un área urbana de Sri Lanka. *BMC Hematol* [Internet]. 2018. [citado 2021 May 15] 18, 37. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0131-2>
  31. Zaman B, Rasool S, Saja J, Abdulah D. La hepcidina como biomarcador de diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2019 [citado 2021 May 15] 34: 8, 1288-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1635112>
  32. Araoz R, Alvarez G, Villarroel L, Quispe T, Quisbert E, Amaru R. Valores hematológicos en mujeres gestantes residentes a 3.600 msnm. *Revista Médica La Paz* [Internet]. 2018 [citado 2021 May 15]; 24(1), 27-33. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582018000es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582018000es)
  33. Kulik B., Kościeszka A, Szponar E. y Domosud J. Estado de hepcidina y hierro en mujeres embarazadas y recién nacidos a término en los primeros días de vida. *Ginekologia polska* [Internet]. 2016. [citado 2021 May 15]; 87 (4), 288-292. Disponible en: <https://doi.org/10.17772/gp/62202>
  34. Sharma J, Bumma S, Saxena R, Kumar S, Roy K, Singh N, et al. Cross sectional, comparative study of serum erythropoietin, transferrin receptor, ferritin levels and other hematological indices in normal pregnancies and iron deficiency anemia during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Mar 20], 203, 99-103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.022>
  35. Kæstel P, Aaby P, Ritz C, Friis H. Markers of iron status are associated with stage of pregnancy and acute-phase response, but not with parity among pregnant women in Guinea-Bissau. *Brit J Nutr* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Mar 20], 114(7): 1072-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114515001993>
  36. Engwa G, Unaegbu M, Unachukwu M, Njoku M, Agbafor K, Mbacham W, et al. Low serum ferritin and G6PD deficiency as potential predictors of anaemia in pregnant women visiting Prime Care Hospital Enugu Nigeria. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017

- Dec [cited 2018 Mar 20], 10: 721. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-3051-5>
37. Vyas S, Kapoor A, Nema S, Suman S. Quantification of serum hepcidin as a potential biomarker in diagnosis of iron deficiency anaemia. *Int J Res Med Sci*. [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Mar 20], 5(7): 2926-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172546>
  38. Gómez I, Rosales S, Agreda L, Castillo A, Alarcón E, Gutiérrez C. Nivel de hemoglobina y prevalencia de anemia en gestantes según características socio demográficas y prenatales. *Revista Peruana de Epidemiología* [Internet]. 2014; 18 (2): 1-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203131877003>
  39. Díez S, De las Cuevas R, García E. Estado actual del metabolismo del hierro: implicaciones clínicas y terapéuticas. *Med Clin* [Internet] 2016 Oct [citado 2018 Mar 24], 148(5): 218-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.047>
  40. Anderson G, McLaren G. *Iron Physiology and Pathophysiology in Humans*. New York: Springer; 2012.
  41. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Mar 24], 8: 126–36. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
  42. Anderson G, Frazer D. Current understanding of iron homeostasis. *The Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Mar 24], 106(6): 1559S-66S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>
  43. Lynch S, Pfeiffer C, Georgieff M, et al. Biomarcadores de la nutrición para el desarrollo (BOND): revisión de hierro. *Revista de nutrición* [Internet]- 2018 Jun [citado 2021 May 20]; 148(1): 1001S-67S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/nxx036>
  44. Corrales V, Parra B, Burgos L. Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro corporal. *Perspect Nutr Humana* [Internet]. 2016 Ene [citado 2018 Mar 24], 18: 95-116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.penh.v18n1a08>
  45. Pasricha S, McHugh K, Drakesmith H. Regulation of hepcidin by erythropoiesis: the story so far. *Annu. Rev. Nutr* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Mar 26], 36: 417–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050731>
  46. Ernst D, García M, Carvajal J. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la anemia por déficit de hierro en la mujer embarazada. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas* [Internet]. 2017 Abr [citado 2018 Mar 26], 42(1): 61-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v42i1.622>
  47. O'Brien K, Ru Y. Iron status of North American pregnant women: an update on longitudinal data and gaps in knowledge from the United States and Canada. *Am J*

- Clin Nutr [Internet] 2017 Oct [cited 2018 Mar 26], 106(6): 1647S-54S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155986>
48. Fisher A, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Mar 26], 106(6): 1567S-74S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>
49. Weiss G. Hepcidina y anemia. Rev Arg Hem [Internet]. 2017 Nov [citado 2018 Mar 26]; 21(3): 244-9. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/35-vol21-extra\\_noviembre.pdf](http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/35-vol21-extra_noviembre.pdf)
50. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Anemia por deficiencia de hierro en el embarazo: enfoques novedosos para un problema antiguo. Oman Med J [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 May 20]; 35 (5): e166. Disponible en: 10.5001 / omj.2020.108. PMID: 32953141; PMCID: PMC7477519.
51. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska E. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. European journal of heart failure [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Mar 27], 18(7): 762-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.467>
52. Vallet N, du Globule C. Rôle de l'érythroferrone dans le métabolisme du fer: des résultats expérimentaux aux modèles physiopathologiques. La Revue de Médecine Interne [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Mar 27], 39(3): 178-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.05.008>
53. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [actualizado 2017 May 18; citado 2017 Jun 13]. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
54. Ignacio J, Palés M, Villar C. Diccionario Espasa de medicina. España: Planeta actimedia. 2000.
55. Española RA. Diccionario de la lengua Española. Vigésimotercera edición. Versión normal. Grupo Planeta Spain; 2016.
56. Álvarez G, Delgado J. Diseño de Estudios Epidemiológicos. I. El Estudio Transversal: Tomando una Fotografía de la Salud y la Enfermedad. Bol Clin Hosp Infant Edo Son [Internet] 2015 Mar [citado 2018 Jun 28], 32(1): 26-34. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2015/bis151f.pdf>
57. Manterola C, Otzen T. Estudios observacionales: los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. Int. J. Morphol [Internet] 2014 Jun [citado 2018 Jun 28], 32(2): 634-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022014000200042>.

58. Fisher A, Nemeth E. Homeostasis del hierro durante el embarazo. *Soy J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 May 19]; 106 (Suppl 6): 1567S-74S. Disponible en: [10.3945/ajcn.117.155812](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812).
59. Cao C, O'Brien K. Embarazo y homeostasis del hierro: una actualización. *Reseñas de nutrición* [Internet]. 2013 Ene [citado 2021 May 19]; 71.1: 35-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00550.x>
60. Gonzales G, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. Hemoglobina materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados adversos perinatales. *Rev. perú. med. exp. salud publica* [Internet]. 2011 Jul [citado 2021 May 17]; 28(3): 484-91. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342011000300012&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000300012&lng=es)
61. Abioye A, Aboud S, Premji Z, Etheredge A, Gunaratna N, et. al. La hemoglobina y la hepcidina tienen una buena validez y utilidad para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2020 May [citado 2021 May 17]; 74 (5): 708-719. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0512-z>.
62. Milman N, Taylor C, Merkel J, Brannon P. Estado del hierro en mujeres embarazadas y mujeres en edad reproductiva en Europa. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 May 17]; 106(6), 1655S – 62S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156000>
63. Georgieff M. Deficiencia de hierro en la gestación. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2020 Mar [citado 2021 May 19] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>
64. Judistiani R, Madjid T, Handono B, Sukandar H, Irianti S, et. al. La ferritina del primer trimestre es superior al receptor de transferrina soluble y la hepcidina en la predicción de anemia en el tercer trimestre: resultado de un estudio de cohorte en Indonesia. *Anemia* [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 May 19]: 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/8880045>.
65. Fisher A. La fisiología y patología del hierro en el embarazo. *UCLA* [Internet]. 2020. [citado 2021 May 19] ID: Fisher\_ucla\_0031D\_19079. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/73j3342v>
66. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, et. al. Homeostasis del hierro en el embarazo y el aborto espontáneo. *Soy J Hematol* [Internet]. 2019 Feb [citado 2021 May 19]; 94 (2): 184-188. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25341>.

## ANEXOS

**ANEXO N° 01**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A FERREMIA GESTACIONAL EN LA CIUDAD DE CUSCO, 2019.

**Propósito del estudio:**

Ver el estado de hierro y sus marcadores bioquímicos en mujeres gestantes que viven en la ciudad del Cusco, estudio desarrollado por investigadores de la UNSAAC, con el propósito de desarrollar la tesis de pregrado del Univ. Juan José Sánchez Huamán.

La anemia es una enfermedad que afecta el desarrollo en general de las personas, y que tiene tasas muy elevadas en el Perú, es por ello que queremos saber si se está evaluando de forma correcta a las mujeres gestantes que presentan esta enfermedad.

**Procedimientos:**

1. Se obtendrá una muestra de sangre venosa (5ml) del brazo no dominante, para ver su concentración de hemoglobina y de índices eritrocitarios.
2. A demás se tomarán 10 ml de muestra de sangre, del cual se separará el suero para hacer pruebas ELISA, y medir marcadores del hierro.
3. Se te realizará una evaluación antropométrica y un cuestionario para sus datos sociodemográficos y obstétricos.

**Riesgos:**

La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en aproximadamente cinco días.

**Beneficios:**

La participante se beneficiará de la obtención de resultados laboratoriales útiles para su control prenatal siguiente o la evaluación médica correspondiente, todo ello sin que irrogue algún gasto para la participante, lo cual es cubierto por el presente estudio y donde dichos resultados se entregarán de forma personal y confidencial.

**Confidencialidad:**

La participante al momento de ingresar al estudio será denominada con un código con el cual se obtendrá la muestra de sangre y de igual forma los resultados laboratoriales, con el fin de guardar el anonimato de la participante.

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

Sus muestras serán almacenadas a -70°C con la finalidad de poder determinar parámetros bioquímicos relacionados al hierro una vez se obtenga el total de muestras de suero.

Acepto participar del presente estudio, para lo cual doy mi consentimiento firmado

---

Nombre completo de la participante

---

Firma y Huella

**ANEXO N° 02**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**“MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A FERREMIA GESTACIONAL EN  
LA CIUDAD DEL CUSCO, 2019”**

Previo un cordial saludo estimada señora, antes de empezar lea lo siguiente:

Soy estudiante de Medicina Humana de la UNSAAC y estoy realizando el presente proyecto de investigación sobre marcadores bioquímicos para el estudio del estado de hierro en gestantes de la ciudad del Cusco.

La siguiente ficha debe ser llenada marcando la opción más correcta para usted o aquella con la cual se sienta más identificada.

Estos datos serán tratados de forma codificada para que se mantenga su anonimato en relación con la investigación.

Los datos obtenidos nos ayudaran a poder realizar la determinación de variables que se relacionen al presente estudio.

**Muy agradecidos por su colaboración**

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
<b>CÓDIGO:</b> _____ (Todo espacio sombreado será llenado por el investigador)			
<b>F.nacimiento</b>	<b>Edad:</b>	<b>Estrato:</b>	
<b>Nivel educativo</b>	1. Enseñanza universitaria o su equivalente.	<b>Número de hijos(as) vivos (as).</b>	_____ hijos.
	2. Técnica superior completa, enseñanza secundaria completa, técnica media.	<b>¿Qué edad tiene su último hijo? (Especifique meses o años)</b>	_____.
	3. Enseñanza secundaria incompleta, técnica inferior.	<b>Semana de gestación</b>	_____ sem.
	4. Enseñanza primaria, o analfabeta (con algún grado de instrucción primaria.	<b>Fecha de última regla.</b>	___/___/___
5. Analfabeta.			
<b>Profesión del jefe de la familia</b>		<b>Principal fuente de ingreso de la familia</b>	
1. Profesión universitaria, financista, banqueros, empresarios, comerciantes. todo de alta productividad oficiales de F.A.P. si tienen rango de educación superior 2. Profesión técnico superior, medianos comerciantes o productores 3. Empleados sin profesión universitaria con técnica media, pequeños comerciantes o productores propietarios 4. Obreros especializados (primaria completa y parte de trabajadores del sector informal de la economía) 5. Obreros no especializados (sin primaria completa) parte de trabajadores del sector informal		1. Fortuna heredada o adquirida 2. Ganancias, beneficios, honorarios profesionales 3. Sueldo mensual 4. Salario semana, por día, entrada a destajo 5. Donaciones de origen público o privado	
		<b>Tipo de vivienda de las familias</b>	
		1. Vivienda con óptimas condiciones sanitarias ambientales con gran lujo 2. Vivienda con óptimas condiciones sanitarias y espaciosas y ambientales con gran lujo pero sin exceso. 3. Vivienda con buenas condiciones sanitarias y espacios reducidos o no sin lujo. 4. Viviendas con ambientes espaciosos o reducidos y deficiencia en algunas condiciones sanitarias 5. Rancho o vivienda con condiciones sanitarias inadecuadas, hacinamiento y/o promiscuidad.	

#### ANTROPOMETRÍA

**PESO:** \_\_\_\_\_ Kg.

**TALLA:** \_\_\_\_\_ m.

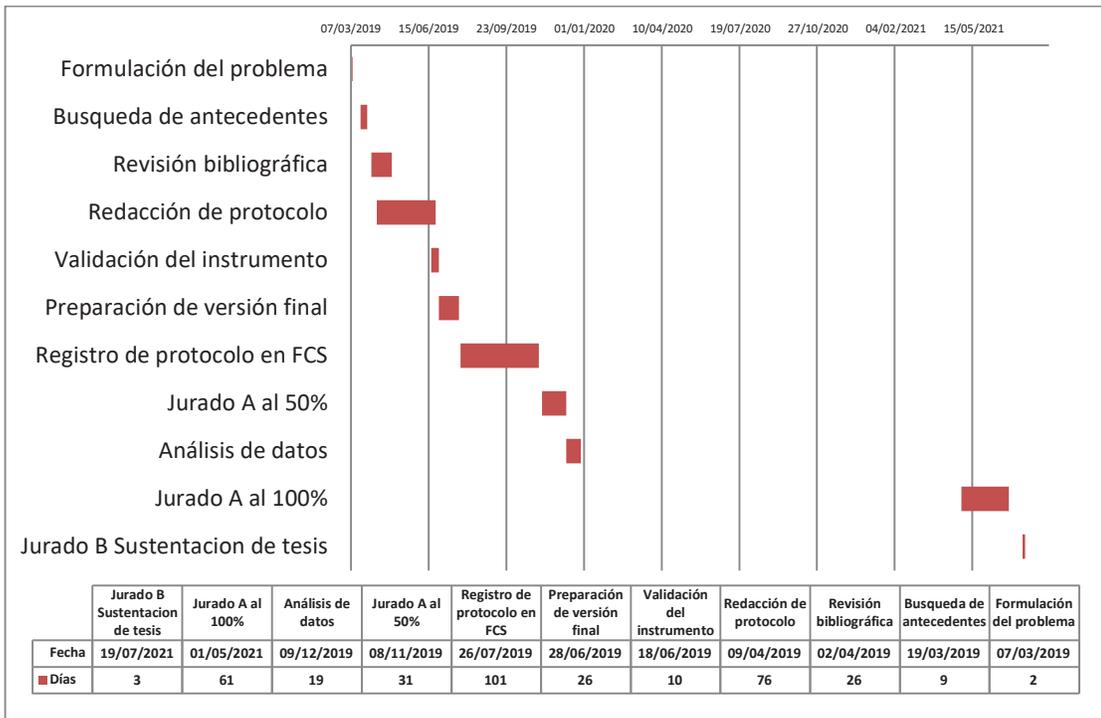
**IMC:** \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>.

## PRESUPUESTO

La presente tesis de pregrado se ejecutó con financiamiento de CANON, dentro del convenio UNSAAC-FONDECYT-CONCYTEC perteneciente al esquema financiero E041-2017-UNSAAC-02.

MATERIALES E INSUMOS	COSTO POR UNIDAD	COSTO TOTAL
<b>Materiales utilizados para elaboración de protocolo</b>		
Impresión de protocolo x 4	S/. 6.00	S/. 24.00
Impresión de referencias bibliográficas x 55	S/. 1.00	S/. 55.00
Folder x 1	S/. 15.00	S/. 15.00
<b>Materiales para validación de encuesta.</b>		
Impresión de protocolo x5	S/. 6.00	S/. 30.00
Impresión de formato de validación x 5	S/. 0.50	S/. 2.50
Folder x5	S/. 0.50	S/. 2.50
<b>Materiales para calificación de Jurado A</b>		
Impresión de borrador x6	S/. 6.00	S/. 36.00
Impresión de correcciones x4	S/. 6.00	S/. 24.00
<b>Materiales para la realización de las encuestas</b>		
Fotocopia de la encuesta x 100	S/. 1.80	S/. 180.00
<b>Materiales e insumos para análisis de muestra sérica</b>		
Tubos vacuteiner (181 tubos, mitad con EDTA)	S/. 0.40	S/. 72.40
EPO (Erythropoietin) (kit prueba ELISA) x 2 kits	S/. 2 290.00	S/. 4 580.00
Hepcidin 25 (bioactive) HS (kit prueba ELISA) x 2 kits	S/. 4 400.00	S/. 8 800.00
Human soluble Transferrin Receptor (kit prueba ELISA) x 96 deter x 2 kits	S/. 5 600.00	S/. 11 200.00
IL-6 (Interleukin) (kit prueba ELISA) x 96 deter x 2 kits	S/. 5 500.00	S/. 11 000.00
<b>Hemograma automatizado (Servisalud - Cusco) x 181</b>	S/. 18.00	S/. 1 800.00
<b>Transporte de reactivos de Cusco a Lima (encomienda) x 1</b>	S/. 500.00	S/. 500.00
<b>Materiales para sustentación de tesis</b>		
Impresión total a color x 9	S/. 18.00	S/. 162.00
Empastado x 1	S/. 30.00	S/. 30.00
<b>TOTAL</b>		<b>S/. 38 513.40</b>

## CRONOGRAMA



## VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

Se realizó una evaluación de la ficha de recolección de datos por medio del procedimiento de distancia del punto medio por evaluación de expertos, presentando los resultados en la siguiente tabla.

ITEMS	EXPERTOS				PROMEDIO
	A	B	C	D	
1	5	4	5	5	4.75
2	5	5	5	5	5.0
3	5	5	4	4	4.5
4	4	5	5	5	4.75
5	5	4	5	5	4.75
6	5	5	4	5	4.75
7	4	5	5	4	4.5
8	5	4	4	5	4.5
9	5	5	5	4	4.75

Para hallar el valor de DPP se utilizó la siguiente fórmula:

$$DPP = \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + \dots + (x - y_9)^2}$$

El valor máximo de la escala concedida en el ítem es representado por X, mientras que Y representa el promedio del ítem.

$$DPP = \sqrt{(5 - 4.75)^2 + (5 - 5)^2 + (5 - 4.5)^2 + (5 - 4.75)^2 + (5 - 4.75)^2 + (5 - 4.75)^2 + (5 - 4.5)^2 + (5 - 4.5)^2 + (5 - 4.75)^2}$$

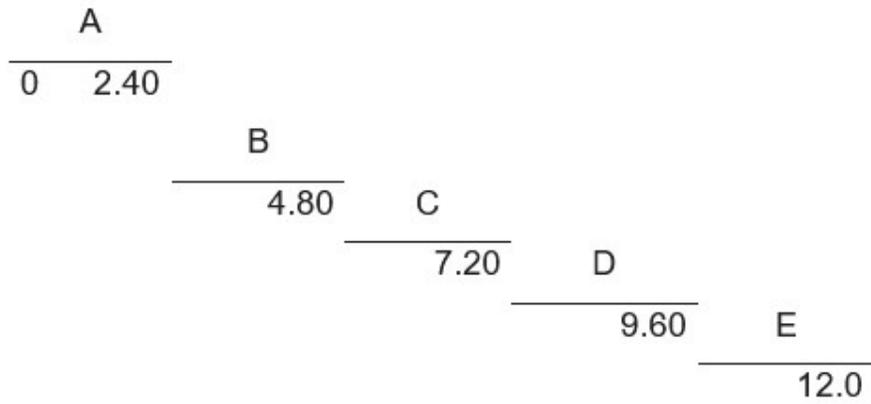
**Se obtiene como resultado de 1.03.**

La siguiente ecuación determinará la distancia máxima con respecto a cero:

$$Distancia\ máxima = \sqrt{(x_1 - 1)^2 + (x_2 - 1)^2 \dots + (x_n - 1)^2}$$

Siendo el valor de "x" igual a cinco y "n" es igual a nueve, el resultado de distancia máxima es doce, la cual se divide entre el valor del puntaje mayor que para el presente caso es cinco, con lo cual se obtiene el valor de 2.40.

Dicho valor se utilizó para determinar la siguiente escala valorativa, donde A es adecuación total y E es inadecuado.



En nuestro caso el valor hallado para distancia de punto medio fue de 1.03, valor que se ubica dentro del rango del grupo A con lo que se puede concluir que hay adecuación total de la ficha de recolección evaluada y habilitó de esta forma para su aplicación en el presente estudio.

**HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACION**  
**"MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL ESTADO DE HIERRO EN**  
**GESTANTES DE LA CIUDAD DE CUSCO, 2018"**

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuado al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....EXTRAS VARIABLE COHORTELIDADES.....  
 .....  
 .....

AGRADEZCO ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN.

Juan José Sánchez Huamán.

FIRMA Y SELLO

**HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACION**  
**"MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL ESTADO DE HIERRO EN**  
**GESTANTES DE LA CIUDAD DE CUSCO, 2018"**

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuado al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....Revisar estructura del cuestionario.....

AGRADEZCO ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN.  
 Juan José Sánchez Huamán.

  
 .....  
 Dra. Rosalva Velasco Chales  
 GINECOLOGO - OBSTETRA  
 C.M.P. 22222 RNE. 17735

FIRMA Y SELLO

**HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACION  
"MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL ESTADO DE HIERRO EN  
GESTANTES DE LA CIUDAD DE CUSCO, 2018"**

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuado al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

... hacer un cuestionario de laboratorio en su ciudad de residencia

AGRADEZCO ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN.

Juan José Sánchez Huamán.



**FIRMA Y SELLO**  
Dr. YUMI L. PONCE DE LEÓN O.  
Laboratorio Clínico  
C.M.P. 23296

**HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACION**  
**"MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL ESTADO DE HIERRO EN**  
**GESTANTES DE LA CIUDAD DE CUSCO, 2018"**

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuado al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

AGRADEZCO ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN.  
 Juan José Sánchez Huamán.

  
 FIRMA Y SELLO  
 CMP 53279.