

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela Profesional de Medicina Humana



TESIS DE INVESTIGACIÓN:
**“MARCADORES SÉRICOS DEL HIERRO DE CORDÓN UMBILICAL EN
ALTURA Y NIVEL DEL MAR, 2019”**

Presentado por: Ccahuantico Choquevilca, Luis Angel

Para obtener el título profesional de médico cirujano

ASESOR: Dra. Evelina Andrea Rondón Abuhadba.

Co – ASESOR: Dr. Ronny Breybat Timpo.

CUSCO – PERU

2020

CONTENIDO

CONTENIDO	I
RESUMEN	III
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	VII
I. TÍTULO.....	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
II.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	2
II.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	4
II.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DEL PROBLEMA.....	4
II.4. LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO	5
III. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	6
III.1. OBJETIVO GENERAL:	6
III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	6
IV. MARCO TEÓRICO	7
IV.1. BASE TEÓRICA.....	7
IV.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
IV.3. GLOSARIO DE TÉRMINOS	22
V. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	23
VI. METODOLOGÍA.	24
VI.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	24
VI.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	24
VI.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	25
VI.4. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	26
VI.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
VI.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
VII. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	32
VII.1. RECURSOS	32
VII.2. CRONOGRAMA.....	33
VIII. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	34
VIII.1. RESULTADOS.....	34
VIII.2. DISCUSIÓN.....	38
VIII.3. CONCLUSIONES.	42
VIII.4. RECOMENDACIONES.	43
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44
X. ANEXOS.....	51

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Valores normales de hemoglobina y constantes corpusculares.....	11
Tabla 2: Valores de corrección de la hemoglobina.	17
Tabla 3: Sexo de los recién nacidos en Cusco.	34
Tabla 4: Peso talla y edad gestacional de recién nacidos en Cusco por sexo.....	34
Tabla 5: Sexo de los recién nacidos en Lima.	34
Tabla 6: Peso talla y edad gestacional de recién nacidos en Lima por sexo.	34
Tabla 7: Peso talla y edad gestacional Cusco – Lima.....	35
Tabla 8: Edad de las madres de los recién nacidos en Cusco y Lima.....	35
Tabla 9: Características de marcadores séricos de los recién nacidos Cusco – Lima. 35	
Tabla 10: Pruebas de normalidad.	36
Tabla 11: Prueba de T de student para Hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM.	37
Tabla 12: Prueba de U de Mann-Whitney para sTFR, Ferritina y Hcpidina.....	37

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por brindarme salud y la compañía de mis seres queridos para disfrutar de estos momentos.

A mis padres, hermanos y familiares por su apoyo incondicional y paciencia.

A Estefani Torres, Estefani Chanco, Aldair, Jhaynor, Elvis, Ronal, Maycol, Jose Luis, quienes me brindaron su tiempo y su amistad valiosa.

Al Dr. Franklin Miranda Solis y Dr. Ronny Breibat Timpo, mis maestros quienes confiaron en mi y compartieron sus conocimientos durante mi formación universitaria.

Al Dr. Ramón Figueroa Mujica, investigador principal del proyecto de investigación del que forma parte esta tesis, por su incansable labor para que este proyecto siga en marcha, así como también gran docente que me formo en mis primeros años de carrera.

Al Dr. Gustavo Gonzales Rengifo, investigador peruano reconocido a nivel internacional, creador de la idea de investigación de la cual forma parte esta tesis, y por dirigir al equipo de investigación en la ciudad de Lima.

Al Equipo de Investigación de la ciudad de Lima, Lic. Cinthya Vásquez y al Lic. Diego Fano, por su labor dedicada y abnegada para la realización de las gestiones y actividades del proyecto de investigación en la ciudad de Lima.

A la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, mi alma mater, por formarme durante mis años de pregrado y permitir el financiamiento de este trabajo de tesis.

A la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por la aprobación mediante su comité de ética de este proyecto de investigación, de esa manera permitir el desarrollo de estas investigaciones que colaboran con la salud pública peruana.

Al Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, así como a su Director Enrique Guevara y sus directivos Sr. Felix Ayala, Sr. César Carranza y de Dra Tania Paredes, a quienes agradezco su colaboración para la adecuada recolección de datos necesarios para la conclusión de este trabajo de tesis.

Al Hospital Regional del Cusco y su Director, por permitir la realización de este trabajo de investigación mediante la recolección de muestras.

DEDICATORIA

A Dios por brindarme salud y fortaleza para seguir adelante.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional con quienes comparto este logro

Mentem et manun adhibere

RESUMEN

MARCADORES SÉRICOS DEL HIERRO DE CORDÓN UMBILICAL EN ALTURA Y NIVEL DEL MAR, 2019.

Luis A. Ccahuantico, Evelina A. Rondón.

OBJETIVOS: El objetivo del presente trabajo fue establecer los valores de los marcadores séricos del estado del hierro en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019.

METODOS: Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional, analítico. Se tuvo una muestra de 106 recién nacidos, 53 de Lima y 53 de Cusco, se analizaron hemogramas de los recién nacidos en laboratorios de Cusco (3390 msnm) y Lima (150 msnm) respectivamente; y posteriormente los marcadores séricos fueron analizados en Lima. Se estimó los valores en medias y desviación estándar. Se realizó la comparación estadística usando la prueba de T de Student y U de Man Whitney.

RESULTADOS: Se encontró en recién nacidos de Cusco una media de Hemoglobina de $16.23 \text{ gr/dL} \pm 1.47$ y un hematocrito de $48.01 \% \pm 4.50$, y en la ciudad de Lima una media de hemoglobina de $15.70 \text{ gr} \pm 1.49$, de hematocrito $47.08 \% \pm 4.87$. En relación a los marcadores séricos en Cusco, se encontró una media: Ferritina $75.10 \text{ ng/mL} \pm 35.81$, el Receptor Soluble de Transferrina $2071.27 \text{ ng/mL} \pm 673.61$ y la hepcidina $28.83 \text{ ng/mL} \pm 24.13$. En Lima la media de la Ferritina fue de $66.97 \text{ ng/mL} \pm 47.82$, el Receptor soluble de transferrina fue de $2446.59 \text{ ng/mL} \pm 889.47$ y la hepcidina una media de $29.90 \text{ ng/mL} \pm 15.64$. La prueba de T de student en relación a la hemoglobina, hematocrito mostró una significancia de 0.066 y 0.31 respectivamente. En relación a los marcadores séricos la Prueba de U de Mann- Whitney para Receptor soluble de transferrina, Ferritina y Hepcidina mostró una significancia de 0.016, 0.076 y 0.212 respectivamente.

CONCLUSIONES: Se concluye que no existe diferencia estadística entre las dos poblaciones de estudio en relación a la hemoglobina, hematocrito, Ferritina y Hepcidina. Existe diferencia estadística entre los valores del Receptor Soluble de Transferrina. Por lo tanto si usamos la ferritina y la hepcidina como marcadores séricos del estado de hierro, no existe diferencia entre ambas poblaciones, así como también tampoco existe deficiencia nutricional en las poblaciones de estudio.

PALABRAS CLAVES: Marcadores séricos del hierro, recién nacidos, metros sobre el nivel del mar, cordón umbilical, Perú. (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

SERIAL MARKERS OF THE IRON OF UMBILICAL CORD IN HEIGHT AND LEVEL OF THE SEA, 2019.

Luis A. Ccahuantico, Evelina A. Rondón.

OBJECTIVES: The objective of this work was to establish the values of serum markers of the status of iron in umbilical cord at sea level and height, 2019.

METHODS: A cross-sectional, observational, analytical study was conducted. There was a sample of 106 newborns, 53 from Lima and 53 from Cusco, hemograms of the newborns were analyzed in laboratories in Cusco (3390 masl) and Lima (150 masl) respectively; and subsequently the seric markers were analyzed in Lima. The values in means and standard deviation were estimated. Statistical comparison was performed using the Student's T test and Whitney's U test.

RESULTS: An average of Hemoglobin of $16.23 \text{ gr / dL} \pm 1.47$ and a hematocrit of $48.01\% \pm 4.50$ were found in newborns of Cusco, and in the city of Lima an average of $15.70 \text{ gr} \pm 1.49$, of hematocrit $47.08\% \pm 4.87$. In relation to serum markers in Cusco, an average was found: Ferritin $75.10 \text{ ng / mL} \pm 35.81$, Soluble Transferrin Receptor $2071.27 \text{ ng / mL} \pm 673.61$ and hepcidin has a value of $28.83 \text{ ng / mL} \pm 24.13$. In Lima, the average of Ferritin was $66.97 \text{ ng / mL} \pm 47.82$, the soluble transsferrin receptor was $2446.59 \text{ ng / mL} \pm 889.47$ and hepcidin averaged $29.90 \text{ ng / mL} \pm 15.64$. The student T test in relation to hemoglobin, hematocrit specified a significance of 0.066 and 0.31 respectively. In relation to serum markers, the Mann-Whitney U Test for the soluble transferrin, ferritin and hepcidin receptor indicated a significance of 0.016, 0.076 and 0.212 respectively.

CONCLUSIONS: It is concluded that there is no statistical difference between the two study populations in relation to hemoglobin, hematocrit, ferritin and hepcidin. There is a statistical difference between the values of the Soluble Transferrin Receptor. Therefore, if we use ferritin and hepcidin as seric markers of iron status, there is no difference between populations, nor is there nutritional deficiency in the study populations.

KEY WORDS: Serum iron markers, newborns, meters above sea level, umbilical cord, Peru. (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

El hierro es un metal fundamental en los seres vivos, participa en muchos procesos celulares debido a que es parte de enzimas y proteínas. Participa en el crecimiento en las distintas etapas de la vida, forma parte de la hemoglobina, que es una proteína encargada de transportar el oxígeno para las células del organismo. La deficiencia de este micronutriente es la principal causa de anemia.

La OMS considera a la hemoglobina el mejor marcador del estado del hierro en el cuerpo, porque contiene el 70% del hierro del organismo, tanto en poblaciones de altura como a nivel del mar. En altura se recomienda corregir la hemoglobina conforme se avanza en los pisos de altitud, a pesar que este aumento no sea universal en todas las poblaciones, esto genera que se sobreestime tasas de anemia e infraestime las tasas de policitemia.

Por lo tanto, muchos estudios sugieren que la hemoglobina no es un buen marcador serológico del estado del hierro, existen otros marcadores más específicos del estado del hierro como la Hepcidina, Ferritina y el Receptor Soluble de Transferrina. La hepcidina es una hormona de naturaleza peptídica que es la principal reguladora de la biodisponibilidad del hierro. La ferritina se encarga del almacenamiento del hierro y el receptor soluble de transferrina es un buen indicador de deficiencia de hierro. Estas sustancias participan en la homeostasis del hierro.

Los neonatos, son un grupo etario dependiente de la gestación, así como también determinante de la infancia. El hierro es fundamental durante la gestación, porque de ello depende el estado del hierro del recién nacido. Se han realizado estudios del estado del hierro en recién nacidos en población a nivel de mar, pero no en poblaciones de altura. Este estudio tiene como objetivo, ver los valores de los marcadores séricos planteados y ver la influencia de la altura en la homeostasis del hierro.

El Ministerio de Salud plantea medidas para combatir la anemia por deficiencia de hierro, pero solo en base a la hemoglobina, por lo que sería necesario evaluar la posibilidad de usar otros marcadores séricos.

I. TÍTULO

“MARCADORES SÉRICOS DEL HIERRO DE CORDÓN UMBILICAL EN ALTURA Y NIVEL DEL MAR, 2019”.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

El hierro es un micronutriente fundamental que forma parte de enzimas y proteínas que participan en muchos procesos celulares como la respiración celular, síntesis de ADN, la producción de energía, crecimiento y desarrollo a lo largo de todas las etapas de la vida (1,2). Su deficiencia es la principal causa de anemia, que limita el oxígeno a las células por lo que es considerado un problema de salud pública (3), que afecta aproximadamente la cuarta parte de la población mundial (4). De la misma manera el exceso de hierro en las células y tejidos es capaz de provocar toxicidad en los tejidos por la liberación de radicales libres (5).

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la hemoglobina como el marcador ideal para definir anemia porque contiene el 70 % de hierro del organismo (3); y en poblaciones de altura indica corregir el punto de corte para definir anemia debido a que la hemoglobina aumenta con la altitud de residencia, a pesar que este aumento de hemoglobina no es universal en la altura y no aumenta de manera lineal (6).

Numerosos estudios indican que la hemoglobina por sí sola no puede definir el estado de hierro corporal, por consiguiente tampoco su deficiencia o exceso. En niños, gestantes y adultos determinar el estatus del hierro es más preciso usando marcadores del estatus del hierro que la hemoglobina (6,7). Dentro de estos marcadores del estatus del hierro, tenemos a la hormona hepcidina, que es la principal reguladora de la homeostasis del hierro (8), su aumento reducirá la disponibilidad de hierro al organismo. Por el contrario, una reducción de hepcidina aumentará la disponibilidad de hierro (9). Siendo así un excelente marcador de la homeostasis del hierro (10). Otro marcador del estado de hierro es la ferritina sérica, proteína encargada del almacén de hierro, cuando disminuye es porque empezó a disminuir las reservas de hierro.

En un estudio en Puno se determinó que en infantes de 6 a 24 meses, después de la corrección de la hemoglobina, la prevalencia de anemia de 11,3% aumenta considerablemente a 94,7 % y si se usa la ferritina como marcador del estatus de hierro solo 26.3% tienen deficiencia de hierro (11).

El estatus del hierro en el recién nacido está estrechamente ligada a la gestación por que en gran medida depende de este periodo (12), así como también determinará las reservas de hierro durante los 6 primeros meses (1). En esta etapa de la vida la reserva

corporal total de hierro es de 1 gr. aproximadamente, derivado de la madre. El hierro en el feto en desarrollo se acumula contra un gradiente de concentración y, en el caso de la deficiencia materna de hierro, la placenta puede proteger al feto (13). Esto se debe a los marcadores sericos del estado del hierro como la hepcidina fetal que podría ser capaz de regular el estado del hierro fetal independientemente de la hepcidina materna (14). En el recién nacido la ferritina, sirve como reserva fetal de hierro y guarda estrecha relación con las concentraciones de ferritina de la madre (15).

Sin embargo estos dos últimos marcadores pueden ser alterados por procesos inflamatorios, a diferencia del receptor soluble de transferrina cual se eleva en situaciones de deficiencia de hierro, pero no es alterado por procesos infecciosos por lo que podría ser un mejor marcador que los previos (16).

Por lo expuesto el estado del hierro en recién nacidos, no solo depende de los valores de hemoglobina, sino también de otros marcadores como la ferritina, hepcidina y receptor soluble de transferrina(7). Este estudio se realizará en dos ciudades ubicadas en diferentes alturas, con el fin de demostrar que dichos marcadores sericos son más específicos para ver el estatus de hierro que la hemoglobina, y determinar si la altura es un factor que condiciona diferencias entre estos marcadores séricos.

El Ministerio de Salud del Perú considera la anemia un problema de salud pública, ello implica tomar acciones en el cuidado de salud, con la prevención o tratamiento con suplementos de hierro en mujeres gestantes y en niños (17). Para ello es fundamental definir si realmente existe deficiencia de hierro.

II.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

PROBLEMA GENERAL:

¿Cuáles son los valores de los marcadores séricos del estado del hierro en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019?

PROBLEMAS ESPECÍFICOS:

1. ¿Cuáles son las características somatométricas de la población de recién nacidos y edad de las madres a nivel del mar y en altura, 2019?
2. ¿Cuáles son los valores de hemoglobina, hematocrito, constantes corpusculares, Ferritina, Hpcidina y Receptor Soluble de Transferencia en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019?
3. ¿Cuál es la diferencia estadística entre los valores de la hemoglobina, hematocrito, constantes corpusculares y marcadores séricos del estado de hierro en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019?

II.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DEL PROBLEMA

- **Trascendencia del estudio.** Mediante el presente estudio se plantea medir los valores de marcadores séricos del estado del hierro en recién nacidos de dos poblaciones distintas, una ubicada a nivel del mar y otra en altura con el objetivo de comprender más la homeostasis del hierro en esta etapa de la vida y si la altura es factor que modifica el metabolismo del hierro.
- **Aporte al conocimiento.** En la actualidad, los mecanismos para el mantenimiento de la homeostasis de hierro se entienden diferentes a lo que se conocía antes. Actualmente se conoce la función e importancia de los nuevos marcadores de hierro como la hepcidina, ferritina y el receptor soluble de transferrina para determinar un verdadero estado del hierro.
- **Aporte a la ciencia.** Los estudios en la altura benefician en general a 200 millones de personas que habitan en altitud en el mundo. Conocer que sustancias son más importantes en el metabolismo del hierro es fundamental debido a los problemas que ocasionan su deficiencia y exceso. Los datos obtenidos servirán la base para nuevos estudios en este tipo de poblaciones.
- **Aporte a la comunidad.** La deficiencia de hierro es una de las principales patologías carenciales a nivel mundial, se ha demostrado que la hemoglobina no es un buen marcador del estatus del hierro. En este estudio, se medirán otros marcadores séricos de la homeostasis del hierro en los recién nacidos, siendo

este etapa de vida importante por que posteriormente las reservas de hierro disminuyen.

II.4. LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO

II.4.1. Limitaciones

- Dificultad en la toma de datos de los neonatos.
- La información proporcionada por la madre y registrada en la ficha de datos, podría estar sujeta a inadecuada informacion por parte de la madre.

II.4.2. Viabilidad.

- Este estudio es viable en vista que es parte del proyecto de investigación: E041-2017-UNSAAC-02, con Número de registro: 57092, por lo que cuenta con financiamiento para la elaboración de una tesis de pregrado de la Escuela profesional de Medicina Humana.

III.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

III.1.OBJETIVO GENERAL:

Establecer los valores de los marcadores séricos del estado del hierro en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019.

III.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Determinar las características somatométricas de la población de recién nacidos y edad de las madres en altura y nivel del mar, 2019.
- 2) Determinar los valores de hemoglobina, hematocrito, constantes corpusculares, Ferritina, Hepcidina y Receptor Soluble de Transferrina en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019.
- 3) Determinar la diferencia estadística entre los valores de hemoglobina, hematocrito, constantes corpusculares y marcadores séricos del estado de hierro en cordón umbilical en altura y nivel del mar, 2019.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. BASE TEÓRICA

IV.1.1. Metabolismo del hierro.

El hierro es un metal esencial para muchos procesos metabólicos, como el transporte de oxígeno, regulación del crecimiento y la diferenciación celular. La deficiencia de este micronutriente es la principal causa de anemia, lo que limita el suministro de oxígeno a las células, pero la deficiencia de hierro también puede causar alteración en el metabolismo de los diferentes epitelios, órganos y sistemas (5).

El contenido normal de hierro del cuerpo es de aproximadamente 3 a 4 gramos.

1. Hemoglobina en glóbulos rojos y eritrocitos: aprox 2.0 a 2.5 gr.
2. Proteínas que contienen hierro (Mioglobina, citocromos, catalasa entre otras enzimas): 300 a 400 mg.
3. Hierro en Transferrina en plasma: 3 a 7 mg.

El resto es hierro de almacenamiento en forma de ferritina. Los hombres adultos tienen aproximadamente 1 g de hierro de almacenamiento. Las mujeres adultas tienen menos almacenamiento de hierro dependiendo de la extensión de la menstruación, el embarazo, el parto y la lactancia. Solo una pequeña cantidad de hierro ingresa y sale del cuerpo diariamente. La mayoría del hierro se recicla de la descomposición de los glóbulos rojos viejos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial. El hierro a nivel plasmático está unido a la transferrina, esto permite que el hierro sea soluble y evita la toxicidad por radicales libres mediada por hierro.

- Absorción intestinal de hierro: Se realiza a nivel de la mucosa gastrointestinal. El hierro en los alimentos es en su mayoría férrico (Fe^{3+}), que es poco soluble y se absorbe mal. En contraste, el hierro ferroso (Fe^{2+}) es más soluble, incluso a un pH de 7 a 8 como el duodeno, por lo tanto se absorbe fácilmente (18). El hierro ferroso es absorbido en el lado de la mucosa intestinal por el transportador de metales divalente (DMT1). En este proceso, el citocromo b duodenal reduce el hierro férrico a hierro ferroso. Cuando el hierro ingresa a la célula es transportado a la porción basolateral de la célula. Posteriormente para entrar en la circulación, el hierro debe ser transportado a través de la membrana basolateral por el exportador de hierro duodenal, la ferroportina. En el torrente sanguíneo, el hierro ferroso se oxida a la forma férrica y se carga en transferrina (19). En la hipoxia, la hepcidina es inhibida para permitir el aumento de la exportación de hierro a través de la ferroportina. La absorción de hierro aumenta de manera apropiada cuando las reservas de hierro se

reducen, así como también cuando aumenta el grado de eritropoyesis (20). Todos estos procesos reguladores están mediados principalmente por hepcidina a través de su interacción con ferroportina (21).

- Pérdida de hierro: El hierro se pierde en el sudor, las células de la piel y algunas pérdidas gastrointestinales en una cantidad aproximada de 1 a 2 mg/día. Y en total la tasa total de absorción de hierro en la dieta es de 1 a 2 mg/día. Por lo tanto, para el ser humano, mantener el equilibrio de hierro e incluso acumular reservas de hierro en una propiedad importante (22).
- Liberación de hierro de los macrófagos: Se liberan diariamente de 20 a 25 mg de hierro por la descomposición de los glóbulos rojos viejos por los macrófagos. La hemoglobina liberada de los glóbulos rojos fagocitados se cataboliza por hemo oxigenasa microsomal a biliverdina; y el hierro resultante se libera a la circulación a través de ferroportina o se almacena en ferritina de acuerdo con las necesidades del cuerpo y a las concentraciones de hepcidina (23).
- Vía de detección y señalización de hierro: La hepcidina se estimula por el aumento de los niveles séricos de hierro corporal, inflamación o algún proceso infeccioso; es inhibida por la presencia de hipoxia, anemia, deficiencia de hierro y eritropoyesis. Las citocinas inflamatorias, como la IL-6 activan la transcripción de hepcidina (24).

IV.1.2. MARCADORES SERICOS DEL ESTADO DE HIERRO.

La regulación del metabolismo del hierro implica la interacción de una serie de proteínas específicas.

- **Transferrina (Tf):** Es una proteína que se une fuertemente a una o dos moléculas férricas (Fe^{3+}) y es el principal transportador de hierro a través del plasma. La mayor parte de la Tf, se produce en el hígado, donde su síntesis aumenta considerablemente en estados de deficiencia de hierro por mecanismos desconocido (25).
- **Saturación de transferrina:** Aproximadamente un tercio de la transferrina circulante está saturada de hierro. Las condiciones en las que disminuye la saturación de transferrina (TSAT) incluyen aquellas en las que se reduce el suministro de hierro al plasma desde los macrófagos y otros sitios de almacenamiento. La TSAT aumenta en aquellas condiciones en las que el suministro de hierro es excesivo que la demanda (22).
- **Receptor de transferrina (TfR):** Es una proteína transmembrana ubicada principalmente en los precursores eritroides y las células placentarias. Cada molécula de TfR puede unirse a dos moléculas de Tf diférricas, que son endocitadas

al interior de la célula. El hierro se descarga en vacuolas acidificadas y el complejo de transferrina-TfR se recicla a la superficie celular donde se descarga Tf y se libera nuevamente en la circulación (26).

- **Receptor soluble de transferrina (sTfR):** Es un producto de membrana del Receptor soluble de Transferrina, que se libera a la circulación sanguínea por las proteasas de membrana cuando el receptor de transferrina no está asociado a la transferrina diférica, como ocurre en la deficiencia de hierro. Su medición proporciona una medida cuantitativa de la actividad eritropoyética total, ya que su concentración en suero es directamente proporcional a la tasa eritropoyética e inversamente proporcional al hierro tisular. Por lo que el sTfR es normal en pacientes con anemia de enfermedad crónica, mientras que es elevado en aquellos pacientes con anemia por deficiencia de hierro. El principio biológico es que en los estados de deficiencia de hierro, la densidad del receptor de transferrina de membrana celular aumenta, con el resultado de que las formas truncadas de sTfR aparecen en el suero en cantidades aumentadas (27).
- **Ferritina:** Es la proteína de almacenamiento celular del hierro, puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro. Es un reactivo de fase aguda, miembro de la familia de proteínas que participa en la defensa celular contra el estrés oxidativo y la inflamación (28). La ferritina en la eritropoyesis es de vital importancia en la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemo, especialmente al comienzo de la acumulación de hemoglobina. Un hombre adulto normal con un nivel de ferritina en plasma de 50 a 100 ng/ml tiene reservas de hierro de aproximadamente 500 a 1000 mg. Una ferritina sérica de menos de 10 a 15 ng / ml es 99 % específica para hacer un diagnóstico de deficiencia de hierro (29).
- **Exportadores de hierro:** La ferroportina (Fpn), se expresa altamente en la porción basal de los sincitiotrofblastos placentarios, la superficie basolateral de los enterocitos duodenales, los macrófagos, los hepatocitos y los eritrocitos (30). Transporta el hierro de la madre al feto, transfiere el hierro absorbido de los enterocitos a la circulación y permite que los macrófagos reciclen el hierro de los glóbulos rojos viejos de nuevo a la circulación. Cuando aumenta la hepcidina aumenta, está se une a la ferroportina, e induce la internalización de ferroportina al citosol para su degradación lisosómica (31). Esto reduce la cantidad de hierro que se libera a la circulación sanguínea desde las células duodenales y los macrófagos.
- **Hepcidina :** La hepcidina es una hormona peptídica que funciona como el principal regulador homeostático del metabolismo sistémico del hierro y como defensa del huésped. También llamada péptido antimicrobiano, es un reactivo de fase aguda con actividad antimicrobiana intrínseca contra las bacterias gram negativas (32). La

hepcidina se produce en muchos tejidos, pero su síntesis principal es a nivel hepático. Tiene un tiempo de vida de unos minutos por lo que se excreta rápidamente por el riñón, por lo que sus niveles aumentan en la enfermedad renal crónica. Controla el flujo de salida del hierro al plasma mediante la regulación de ferroportina, que se encuentra en tejidos que exportan activamente hierro, incluidos los enterocitos intestinales, los macrófagos reticuloendoteliales, los hepatocitos y en placenta (33). La hepcidina permite la degradación de Ferroportina, reduciendo el flujo de hierro de estos tejidos, disminuyendo así las concentraciones de hierro en plasma y la biodisponibilidad sistémica de hierro(34). La producción de hepcidina por el hígado está regulada simultáneamente por el hierro circulante y almacenado, la actividad eritropoyética y la inflamación. Cuando los niveles de hierro en el cuerpo están elevados o existe inflamación o infección, la producción de hepcidina hepática aumenta, lo que disminuye la expresión de Fpn. Por el contrario, cuando los niveles de hierro en el cuerpo disminuyen, existe anemia o hipoxia, la expresión de hepcidina se reduce, lo que permite una mayor absorción en la dieta y mayor movilización desde las reservas corporales. Los niveles de hepcidina también están influenciados por las hormonas, en el caso de la testosterona, esta la inhibe. Los mecanismos por los cuales la hepcidina reduce la absorción de hierro en el intestino y libera hierro de los macrófagos es inactivando la ferroportina (35).

La hepcidina también regula los niveles de hierro no unido a transferrina en estudios en ratones con procesos infecciosos, esta puede ser la vida por la cual la hepcidina ejerce sus propiedades antimicrobianas contra las cepas bacterianas "siderófilas" que usan Hierro no unido a transferrina (36).

- **Eritroferrona:** Esta proteína es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral alfa. Es estimulada por la eritropoyetina, es una hormona esencial para la maduración y supervivencia de las células progenitoras eritroides para aumentar el conteo de glóbulos rojos en respuesta a la hipoxia o la anemia. Inhibe la hepcidina y garantiza la biodisponibilidad de hierro (37).

IV.1.3. HEMOGLOBINA Y CONSTANTES CORPUSCULARES.

- La hemoglobina (HGB): Esta es una medida de la concentración de la hemoglobina pigmento de los glóbulos rojos en sangre total, expresado como gramos por 100 ml (dL) de sangre. El valor normal para HGB en un niño de 6 a 12 años es de aproximadamente 13.5 g/dL. Una reducción de la concentración de hemoglobina en la sangre causa anemia. La anemia es un problema hematológico, caracterizado por la disminución de la concentración de hemoglobina. En el cordón umbilical se define anemia a una hemoglobina menor a HGB menor a 13gr/dl.

- Hematocrito (HCT): Es el volumen fraccional de una muestra de sangre completa ocupada por glóbulos rojos, expresada como un porcentaje. Como ejemplo, el HCT normal en un niño de 6 a 12 años es aproximadamente el 40 por ciento. En neonatos se define anemia a un hematocrito central < 45%, durante la primera semana de vida (38,39) .

Constantes corpusculares Describen el tamaño, forma y el contenido de hemoglobina de los globulos rojos y la uniformidad de la población de globulos rojos, tenemos a:

- Volumen corpuscular medio: Es la media del tamaño de los hematíes. El rango normal para el MCV es de 80 a 100 femtolitros (fL).
- Hemoglobina corpuscular media: Contenido medio de hemoglobina de cada hematíe. El MCH normal varía de 27.5 a 33.2 picogramos de hemoglobina por eritrocito.
- Concentración media de hemoglobina corpuscular: Concentración de hemoglobina por el total de masa de hematíes. El valor normal medio para el MCHC es 34 gramos de hemoglobina por dL de glóbulos rojos (38–40) .

Tabla 1: Valores normales de hemoglobina y constantes corpusculares.

Parámetro RBC	Hombres	Mujer
Hemoglobina, g / dL	15,7 (14,0 a 17,5)	13,8 (12,3 a 15,3)
Hematocrito, porcentaje	46 (42 a 50)	40 (36 a 45)
Volumen corpuscular medio (MCV), femtolitros (fL)	88 (80 a 96)	88 (80 a 96)
Hemoglobina Corpuscular Media (MCH), pg	30 (28 a 33)	30 (28 a 33)
Concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC), gr/dL	34 (33 a 36)	34 33 a 36)

IV.1.4. HOMEOSTASIS DEL HIERRO MATERNO – FETAL.

- REQUERIMIENTOS DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo los requerimientos de hierro aumentan sustancialmente casi 10 veces durante el embarazo de 0.8 mg/día en el primer trimestre a 7.5 mg/día en el último trimestre (41). En esta etapa de la vida el hierro es fundamental para el crecimiento placentario y fetal (42), aumentar los glóbulos rojos en la madre y prepararse para las pérdidas de sangre que ocurrirán durante el parto (43). En total durante la gestación es necesaria adquirir 1 gr de hierro para mantener la homeostasis del hierro materno-fetal, 160 mg para la placenta y el feto; y por último 450 mg para aumentar la masa de eritrocitos en la madre (44).

- REGULACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO

La mayor parte de la transferencia de hierro al feto ocurre durante el tercer trimestre, y esta transferencia coincide con una disminución de la expresión de hepcidina materna, lo que permite una tasa máxima de suministro de hierro a la circulación materna (7).

La disponibilidad de hierro durante el embarazo es regulada por las concentraciones de hepcidina materna. La hepcidina, hormona reguladora del hierro, controla las concentraciones plasmáticas de hierro y su distribución en los tejidos. La hepcidina actúa inhibiendo el paso del hierro al plasma: absorción intestinal de hierro, liberación de macrófagos que reciclan el hierro de los glóbulos rojos viejos y la movilización del hierro almacenado del hígado (45).

La hepcidina ejerce sus efectos a través de su receptor ferroportina, el exportador de hierro. La ferroportina se expresa en todos los tejidos que exportan activamente hierro al plasma (46). La hepcidina se une a la ferroportina y desencadena su degradación, mediante su fosforilación, lo que resulta en el secuestro de hierro en las células y disminuye el flujo de hierro al plasma. Por lo tanto, el suministro de hierro a los tejidos consumidores de hierro como la médula ósea y la placenta durante la gestación se correlaciona inversamente con las concentraciones de hepcidina. La disminución de la hepcidina materna permitiría un mayor suministro de hierro a la circulación, tanto por la absorción mejorada de hierro en la dieta como por la liberación mejorada de hierro de sus zonas de almacenamiento.

El mecanismo de supresión de hepcidina materna durante el embarazo es aún desconocido. Se cree que la dilución plasmática puede contribuir parcialmente. Los principales estímulos que se sabe que regulan la producción de hepcidina incluyen el hierro circulante como el almacenado que estimulan la hepcidina, la actividad eritropoyética que inhibe la hepcidina y los procesos inflamatorios que la estimulan (47). Es por ello que en estudios en humanos, durante el embarazo y el parto, las concentraciones de hepcidina materna se correlacionan directamente con la ferritina sérica que también es un marcador inflamatorio, y se relaciona inversamente con el receptor de transferrina soluble y la hemoglobina (48,49). Ahora bien en procesos patológicos como la obesidad las concentraciones de hepcidina sérica están levemente elevadas, al igual que en embarazos con preeclampsia (50).

- TRANSPORTE DE HIERRO EN LA PLACENTA.

La placenta está formada por diferentes capas celulares que separan la circulación fetal de la materna, en la regulación del transporte de hierro la de mayor importancia es la

membrana del sincitiotrofoblasto, esta capa tiene dos porciones una apical en relación al espacio materno, y el segmento basal que está en relación a la circulación fetal (51). El hierro se transporta en la sangre materna unido a la transferrina (Tf). Y su transporte a través de la placenta al feto es unidireccional (52).

La absorción de hierro transferrina de la circulación materna está mediada por el Receptor 1 de la transferrina (*TfR1*) en el sincitiotrofoblasto placentario. *TfR1* es de gran importancia debido a que permite la captación de hierro por la placenta desde la circulación materna (52,53). Es una proteína homodimérica transmembrana que contiene 760 aminoácidos; unidos por dos puentes disulfuro. El *TfR1* une dos moléculas de transferrina para formar el complejo transferrina-*TfR1* (54). El Receptor 1 de la transferrina (*TfR1*), tiene gran afinidad para ligar la transferrina diférrica la cual es sintetizada principalmente por los hepatocitos maternos y el sincitiotrofoblasto. Este complejo *TfR1*-transferrina se internaliza a través de vesículas mediante endocitosis (55). En el ambiente ácido de la vesícula, el hierro se disocia de la transferrina, y el hierro férrico se reduce a hierro ferroso por ferrireductasas. Al parecer, el ion ferroso pasa del endosoma al citoplasma mediante una glicoproteína con 12 dominios transmembrana conocida como el Transportador 1 de metales divalentes (*DMT1*) (51). Posteriormente el hierro se ya en el citosol, se almacena en ferritina o se exporta a la circulación fetal. El *TfR* y el *Tf* regresan a la membrana apical del sincitiotrofoblasto donde el *Tf* se libera a la circulación materna, de esa forma permitir nuevos ciclos similares (56).

El hierro se exporta desde el lado basolateral del sincitiotrofoblasto a la circulación fetal por ferroportina (56), único exportador de hierro conocido en el humano, es una proteína conformada por 571 aminoácidos, en sus dominios citoplasmáticos de la proteína ocurren la fosforilación, que es parte de su degradación por la proteína hepcidina. por ende, regula el flujo de hierro desde el sincitiotrofoblasto, su transcripción aumenta en el tercer trimestre. En estudios en embriones se vio que la eliminación total de ferroportina es letal, por lo que es esencial en la exportación de hierro placentario a la circulación fetal. Después de la exportación de hierro por la ferroportina, el hierro es oxidado para que pueda cargarse en la transferrina fetal (57).

- **HEPCIDINA MATERNA Y ESTADO DE HIERRO MATERNO.**

La hepcidina en mujeres embarazadas es más baja que en mujeres sanas no embarazadas y los niveles de hepcidina disminuyen a medida que avanza el embarazo. La mayor necesidad de hierro fetal en el tercer trimestre parece ser responsable de la disminución de la hepcidina materna observada (48). Las

concentraciones de hepcidina materna se correlacionaron significativamente con los indicadores del estado de hierro materno (48,58). Durante el primer trimestre del embarazo, la hepcidina sérica y urinaria se correlacionó positivamente con la ferritina y negativamente con el índice del receptor de transferrina sérica (sTfR), un indicador sensible de la deficiencia de hierro (58). Del mismo modo, durante toda la gestación, la hepcidina sérica se correlacionó positivamente con la transferrina; y negativamente con sTfR y la concentración de hemoglobina (48).

- PAPEL DE LA HEPCIDINA FETAL EN LA REGULACIÓN DE LA TRANSFERENCIA DE HIERRO PLACENTAL

Durante el embarazo, la hepcidina materna junto a la hepcidina fetal podrían determinar la tasa de transferencia de hierro placentario. En este escenario, la hepcidina materna regularía la cantidad de hierro y el grado de transferencia que se presenta a la placenta para su absorción, mientras que la hepcidina fetal regularía la exportación de hierro y por consiguiente determina la tasa de entrada de la placenta a la circulación fetal. La ferroportina se expresa en el lado basolateral del sincitiotrofoblasto placentario, frente a la circulación fetal, y se espera que solo sea accesible por hepcidina fetal (59).

IV.1.5. DEFICIENCIA DE HIERRO.

Dentro de las principales causas de la deficiencia de hierro son la disminución de la ingesta dietética, la absorción reducida y la pérdida de sangre. (60).

Etapas de deficiencia de hierro.

El desarrollo de la deficiencia de hierro, depende de las reservas de hierro de referencia del individuo, que se correlacionan con la edad, el sexo del paciente(61).

Se ha estimado que el almacenamiento de hierro en hombres adultos es de aproximadamente 10 mg/kg. En caso de las mujeres adultas tienen menos almacenamiento de hierro, por procesos como la menstruación, el embarazo y el parto. El hierro en almacenamiento es una reserva de hierro que se utilizar cuando hay una mayor necesidad de síntesis de hemoglobina. Los niveles de ferritina son una buena medida de almacenamiento de hierro siempre que el individuo no tenga un proceso inflamatorio activo o enfermedad crónica (62).

- Almacenes de hierro (mg) \approx (8 a 10) x ferritina (ng / mL)

Depleción progresiva de hierro: la deficiencia de hierro ocurre en varias etapas. Se definen por el grado de agotamiento, primero de las reservas de hierro y luego del hierro

disponible para la síntesis de hemoglobina. Finalmente, si el balance negativo de hierro continúa, se produce la producción de glóbulos rojos con deficiencia de hierro y anemia.

En la primera etapa, las reservas de hierro pueden agotarse totalmente sin causar anemia. Una vez que estas reservas se agotan, todavía hay suficiente hierro presente en el cuerpo dentro del grupo de hierro "lábil" del recambio diario de glóbulos rojos para la síntesis normal de hemoglobina, pero el individuo se vuelve vulnerable al desarrollo de anemia en caso de que haya más pérdidas de hierro. (63).

Una mayor pérdida de hierro produce anemia, que inicialmente es normocítica con un recuento absoluto normal de reticulocitos. Los hallazgos comunes de laboratorio en esta etapa incluyen:

- Bajos niveles de ferritina y hierro sérico (Fe).
- Aumento de los niveles de transferrina.
- Bajo porcentaje de saturación de transferrina.

Una deficiencia más profunda resulta en los hallazgos clásicos de anemia con glóbulos rojos que son hipocrómicos. La producción de reticulocitos no se puede aumentar en el contexto de la deficiencia de hierro, y el recuento de reticulocitos disminuye. Los cambios fisiológicos normales en respuesta a la deficiencia de hierro producen una serie de cambios compensatorios, que incluyen una mayor producción de eritropoyetina y una producción reducida de hepcidina. Los hallazgos sobre recuento sanguíneo completo (CBC), son una última manifestación de la deficiencia de hierro con respecto a los cambios en los estudios de hierro, por lo tanto la reducción de las reservas de hierro precede a la anemia.

Evaluación diagnóstica de la deficiencia de hierro.

La anemia por deficiencia de hierro se caracteriza por depósitos de hierro reducidos o nulo, así como también mayores niveles de proteínas transferrina que facilitan el transporte de hierro para su adecuada utilización. La ferritina sigue siendo la prueba más útil, y la mayoría de los pacientes requieren solo un dosaje del nivel de ferritina, hierro y capacidad de unión total al hierro (TIBC), a partir de los cuales se calcula la saturación de transferrina (64).

- **Hierro sérico:** La prueba mide el hierro circulante, que principalmente está unido a la transferrina. El hierro sérico es bajo en deficiencia de hierro, así como en la anemia por inflamación crónica (ACD). Esto se debe a que los niveles de hierro en suero dependen de la eficiencia del reciclaje de hierro por parte de la médula ósea y los macrófagos reticuloendoteliales, que se reduce en ambas condiciones.

- **Transferrina sérica:** La transferrina es una proteína de transporte circulante para el hierro. Se incrementa en la deficiencia de hierro, pero se puede disminuir en ACD. La concentración de transferrina (en mg/dL) se puede convertir a TIBC (en mcg/dL) multiplicando por 1.389 (65).
- **Saturación de transferrina (TSAT):** es la relación de hierro sérico a TIBC: (hierro sérico ÷ TIBC x 100). En la deficiencia de hierro, el hierro se reduce y el TIBC aumenta, lo que resulta en una saturación de transferrina más baja. Los valores normales están en el rango de 25 a 45 por ciento (22).
- **Ferritina sérica:** es una proteína de almacenamiento de hierro circulante que aumenta en proporción a las reservas de hierro del cuerpo. Es también un reactivo de fase aguda que puede aumentar independientemente del estado del hierro en trastornos asociados con inflamación. (66).
- **Receptor de transferrina soluble (sTfR):** es una proteína circulante derivada de la escisión del receptor de transferrina de membrana en las células precursoras eritroides de la médula ósea. Su concentración en suero es directamente proporcional a la tasa eritropoyética e inversamente proporcional a la disponibilidad de hierro en los tejidos. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de hierro generalmente tienen niveles aumentados de sTfR (67).

El diagnóstico de deficiencia de hierro generalmente se puede hacer a partir:

- Ferritina sérica <15 ng / ml (<30 ng / ml en una mujer embarazada).
- Saturación de transferrina <16 % (<20 en afecciones inflamatorias) (68).

IV.1.6. CORRECCIÓN DE LA HEMOGLOBINA.

Estudios del año 1889, en Morococha - Junín (4 540 msnm), informan que el número de hematíes en la sangre eran aumentados en los que migraban a dicha zona, siendo considerado como un fenómeno adaptativo a esa altura. Alberto Hurtado, encontró valores de Hb fue 18,8 g/100 mL en La Oroya y 20,8 g/100 mL en Morococha, cuando la hipoxia fue permanente. Concluyendo que a mayor altitud hay un incremento de la hipoxia y como respuesta adaptativa se observa un aumento de los glóbulos rojos (69).

En el Perú gran cantidad de población habita los andes peruanos y debido a que el comportamiento de la hemoglobina es del tipo adaptativo, fue necesario utilizar factores de corrección en función de los pisos de altitud. El usado en la actualidad es el factor de corrección propuesto por el CDC, que se caracteriza por ser un estudio multivariado en base a la data recolectada del Pediatric Nutrition Surveillance System en niños. La corrección aumenta conforme aumenta la altitud de residencia. Esta corrección se basa

en la regla que todas las poblaciones aumentan la hemoglobina conforme aumenta la altura de residencia (70).

El ajuste de los niveles de hemoglobina se realiza cuando se habita en localidades ubicadas en altitudes por encima de los 1,000 metros sobre el nivel del mar. El nivel de hemoglobina ajustada es el resultado de aplicar el factor de ajuste al nivel de hemoglobina observada. Los valores resumidos para la corrección de la hemoglobina se muestran en la siguiente tabla (17).

Tabla 2: Valores de corrección de la hemoglobina.

Altura (metros)	Factor de corrección
Menos de 1000	0
1000	0.2
1500	0.5
2000	0.8
2500	1.3
3000	1.9
3400	2.5
3500	2.7
4000	3.5
4500	4.5

Fuente: INS. Manual de procedimiento de Laboratorio. 1997

IV.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

IV.2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.

Delaney KM, Guillet R, Fleming RE, Ru Y, Pressman EK, Vermeylen F, et al. (Rochester - Nueva York, 2019), en su estudio “La concentración de ferritina sérica en el cordón umbilical está inversamente asociada con la hemoglobina del cordón umbilical en neonatos nacidos de adolescentes que llevan hijos únicos y mujeres que llevan múltiples”, cuyo objetivo fue evaluar los valores de la hemoglobina, indicadores de estado del hierro sérico y las hormonas reguladoras del hierro sérico en neonatos sanos.

Se obtuvo sangre del cordón umbilical en el momento del parto. En ambas cohortes, se envió sangre completa al laboratorio central de la Universidad de Rochester para evaluar las concentraciones de HGB. La Ferritina (SF), receptor soluble de transferrina (sTfR) y hepcidina se midieron por ELISA. Se obtuvo como resultados una alta asociación inversamente significativa entre las concentraciones de SF y Hb de cordón. Los análisis encontraron que EPO y hepcidina tenían efectos indirectos significativos sobre la Hb del cordón. Se concluyó que a diferencia de las observaciones realizadas en lactantes mayores, se observó una asociación inversa altamente significativa entre Hb y SF, así como asociaciones positivas entre Hb y sTfR y EPO, en la sangre del cordón umbilical de neonatos nacidos de adolescentes o mujeres con múltiples (71).

Chełchowska M, Maciejewski TM, Mazur J, Gajewska J, Zasimovich A, Ołtarzewski M, et al. (Varsovia – Polonia, 2019) en su estudio “Exposición activa al humo de tabaco en el útero y concentraciones de hepcidina y parámetros de hierro seleccionados en recién nacidos”, cuyo objetivo fue evaluar la influencia de la exposición activa al humo del tabaco en el útero sobre la concentración de hepcidina y marcadores de hierro seleccionados en la sangre del cordón umbilical.

Los recién nacidos de madres fumadoras tenían concentraciones significativamente más bajas de hepcidina sérica ($p < 0.001$), hierro y ferritina ($p = 0.043$; $p = 0.042$, respectivamente), pero niveles más altos de eritropoyetina (EPO, $p < 0.001$) y receptor de transferrina soluble (sTfR, $p = 0.011$) en comparación con los recién nacidos de mujeres no fumadoras. El análisis univariado definido para todo el grupo de niños reveló asociaciones significativas entre la concentración de hepcidina y otros parámetros del estado del hierro. El presente estudio muestra relaciones significativas entre fumar durante el embarazo y los niveles de hepcidina en niños nacidos a término. La disminución de las concentraciones séricas de hepcidina en el cordón umbilical asociadas con altos niveles de eritropoyetina sugiere eritropoyesis fetal inducida (72).

MacQueen BC, Christensen RD, Baer VL, Ward DM, Snow GL. (Murray-EE.UU., 2019) en su estudio “Detección de sangre del cordón umbilical para detectar deficiencia de hierro congénita”, cuyo objetivo fue evaluar el estado del hierro de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), hijos de madres diabéticas (HMD) y bebés con muy bajo peso al nacer (MBPN).

Este fue un estudio prospectivo. Si la deficiencia de hierro congénita estaba presente, se obtuvieron estudios de hierro materno. Cuando los recién nacidos tenían dos semanas de edad, su estado de hierro fue reevaluado. Se obtuvo como resultados que 16 de 180 recién nacidos examinados tenían deficiencia de hierro al nacer. El Índice de masa corporal de las 16 madres fue alto. Estas madres a menudo tenían una deficiencia de hierro leve y niveles medibles de hepcidina. Se concluyó que entre los recién nacidos con PEG, HMD y MBPN, la obesidad materna es un factor de riesgo para la deficiencia congénita de hierro. Los niveles elevados de hepcidina en mujeres embarazadas obesas interfieren en la absorción de hierro y transferencia de hierro placentario (73).

Hoppe M, Hulthén L, Samuelson G. (Västra Götaland - Suecia, 2018), en su estudio “¿La hepcidina de la sangre del cordón umbilical está influenciada por la respuesta de fase aguda de bajo grado que ocurre durante el parto? Un estudio longitudinal a pequeña escala.”, cuyo objetivo fue medir la hepcidina sérica al final del embarazo y en la sangre del cordón umbilical, y analizar la relación entre hepcidina, IL-6 y biomarcadores del estado fetal del hierro.

Se analizaron los datos de 15 embarazos únicos no complicados se analizaron longitudinalmente en el trimestre 3 (T3) y al nacer. Se obtuvo que en la sangre del cordón umbilical, la concentración de Ferritina (180 µg/L) fue significativamente mayor y las concentraciones de sTfR (4.7 mg/L) y Hpcidina (30.5 ng/mL) fueron significativamente más altas que las concentraciones maternas de T3. Se concluye que la ferritina, hepcidina y sTfR no se correlacionaron en sangre de cordón umbilical. El sTfR, que se sabe que no se ve afectado por la inflamación, indicó un bajo nivel de hierro en la sangre del cordón umbilical. Los datos parecen sugerir que la respuesta de fase aguda de bajo grado durante el parto puede influir en la hepcidina y la ferritina en la sangre del cordón umbilical. Por lo tanto se concluye que el sTfR tiene ventajas sobre Ferritina con respecto a la evaluación del estado del hierro en el embarazo (16).

Ru Y, Pressman EK, Guillet R, Katzman PJ, Vermeylen F, O'Brien KO. (Rochester - Nueva York, 2018), en su estudio “Las concentraciones de hepcidina del cordón umbilical se asocian positivamente con la variación en el estado del hierro entre los recién nacidos con múltiples nacimientos”, cuyo objetivo fue objetivo de este estudio fue evaluar la variación de los marcadores neonatales de hierro y evaluar la asociación relativa de la hepcidina neonatal en comparación con la materna en el estado de hierro neonatal al nacer.

Se obtuvo sangre del cordón umbilical de 144 neonatos nacidos a las 34.8 ± 2.7 semanas de gestación con un peso medio al nacer de 2236 ± 551 g. Se evaluaron las medidas de hemoglobina y suero de cordón de ferritina (SF), receptor de transferrina soluble (sTfR), hepcidina, eritropoyetina (EPO). Se obtuvo como resultados que la hepcidina de cordón tuvo la mayor asociación con los indicadores de hierro de cordón porque la hepcidina de cordón sola capturó 63.8%, 48.4%, 44.4% y 31.3% de la variación intrauterina en hemoglobina de cordón, SF, sTfR y EPO, respectivamente, mientras que la hepcidina materna no tuvo efecto en indicadores de de hierro. Se concluye que la hepcidina derivada del feto podría tener más control sobre la varianza en los indicadores de hierro que la hepcidina materna y parece ser capaz de regular el estado del hierro fetal independientemente de la hepcidina materna(14).

Adewumi A, Titilope A A, Akinsegun AA, Abidoye G, Ebele U, Sulaimon AA. (Lagos – Nigeria, 2014), en su estudio “Parámetros de recuento sanguíneo completo del cordón umbilical en Lagos, Nigeria”, cuyo objetivo fue determinar el conteo sanguíneo completo (CBC) en la sangre del cordón umbilical-

Se recogieron 3 ml de sangre del cordón umbilical de 130 recién nacidos con adecuado peso al nacer (69 hombres y 61 mujeres) cuyo cordón se sujetó inmediatamente después del parto y se determinaron los parámetros de recuento sanguíneo completo. La edad de las madres fue entre 18 y 45 años; con embarazo y parto sin complicaciones. Se obtuvo como resultados, no hubo diferencias estadísticas de género en los valores medios de las concentraciones de Hb (M = 13.27 ± 1.60 g/dL; F = 13.32 ± 1.61 g/dL; $p = 0.93$). Se concluyó que los valores medios de los parámetros de recuento sanguíneo completo obtenidos en este estudio son comparables a los informes de otros estudios en países en desarrollo y podrían ser una guía útil para los médicos (74).

Adediran A, Gbadegesin A, Adeyemo TA, Akinbami A, Osunkalu V, Ogbenna A, et al. (Lagos – Nigeria, 2013), en su estudio “Concentraciones de hemoglobina y ferritina en la sangre del cordón umbilical en recién nacidos de madres anémicas y no anémicas en Lagos, Nigeria”, cuyo objetivo fue establecer los valores medios para las concentraciones de hemoglobina y ferritina sérica previas al parto de madres anémicas y no anémicas y las concentraciones de hemoglobina y ferritina sérica de la sangre del cordón umbilical de sus recién nacidos a término.

Se realizó un estudio de casos y controles con 142 mujeres embarazadas y sus recién nacidos. Se dividieron en dos grupos: el grupo anémico ($n = 65$) y el grupo no anémico ($n = 77$). Se obtuvo como resultados las concentraciones medias de hemoglobina previas al parto de las mujeres en el grupo anémico y no anémico fueron $9,5 \pm 1,01$ g/dL y $12,15 \pm 1,07$ gr/dL, respectivamente, y sus concentraciones medias de ferritina sérica fueron $64,45 \pm 138,76$ $\mu\text{g} / \text{l}$ y $32,83 \pm 35,36$ $\mu\text{g} / \text{l}$, respectivamente. Las concentraciones medias de hemoglobina de la sangre del cordón umbilical para grupos anémicos y no anémicos fueron 12.54 gr/ dL ± 2.54 y 13.44 gr/dL ± 2.23 ($P = 0.02$), respectivamente, y las concentraciones medias de ferritina en el suero de la sangre del cordón umbilical (no anémico, 69.38 $\mu\text{g}/\text{L} \pm 78.88$; anémica 7.26 $\mu\text{g}/\text{L} \pm 115.60$) ($P = 0.00$) fueron mayores en los recién nacidos de madres no anémicas que en las anémicas. Se encontró asociación significativa entre la anemia materna y las concentraciones de ferritina en sangre del cordón umbilical ($P = 0.025$). Se concluye que la anemia materna tiene efectos significativos sobre la hemoglobina de la sangre del cordón umbilical y las concentraciones séricas de ferritina. (15)

Alharbi S, Alkhotani A. (Jeddah - Arabia Saudita, 2013), en su estudio “Valores de referencia hematológicos para recién nacidos sanos y completos de Jeddah, Arabia Saudita”, cuyo objetivo fue establecer valores hematológicos en recién nacidos a término.

Se realizó un estudio de tipo estudio transversal. Se tomó una muestra de 2163 nacidos entre enero y abril de 2013, del Hospital Dr. Soliman Fakeeh en Jeddah. La sangre de los recién nacidos en el primer día de vida y analizando los valores hematológicos. Los resultados de los parámetros de glóbulos rojos en sangre de cordón umbilical para hombres y mujeres no mostraron diferencias estadísticas significativas de género ($P > 0.05$) en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito, VCM, MCH y MCHC. El nivel de Hb fue de 17.7 ± 1.9 g / dL en hombres y 17.8 ± 2 g / dL en mujeres ($P = 0.465$). Y se concluyó estableciendo el rango de referencia de parámetros hematológicos de la sangre del cordón umbilical en recién nacidos sanos a término en dicha ciudad (75).

Lee, S., Guillet, R., Cooper, E. y col. (Rochester - Nueva York, 2006-2012), en su estudio “Prevalencia de anemia y asociaciones entre el estado de hierro neonatal, la hepcidina y el estado de hierro materno entre los recién nacidos de adolescentes embarazadas.”, cuyo objetivo fue caracterizar e identificar los determinantes del estado del hierro en recién nacidos de adolescentes.

Las adolescentes embarazadas (≤ 18 años, $n = 193$) fueron seguidas desde ≥ 12 semanas de gestación hasta el parto. Se evaluaron hemoglobina, ferritina, receptor de transferrina soluble, hierro sérico, hepcidina, eritropoyetina (EPO), IL-6 y proteína C reactiva en sangre materna y de cordón umbilical. Se obtuvo como resultados que el 21 % de neonatos eran anémicos ($Hb < 13.0$ g / dl) y el 25% tenían reservas bajas de hierro. Las concentraciones de ferritina sérica en el cordón no se asociaron significativamente con la edad gestacional al nacer en el rango de 37 a 42 semanas. Los recién nacidos de madres con ferritina < 12 $\mu\text{g} / \text{l}$ tuvieron ferritina significativamente más baja ($P = 0.003$) en comparación con sus contrapartes. La hepcidina y la IL-6 fueron significativamente ($P < 0.05$) más altas en los recién nacidos de madres con duraciones más prolongadas del parto activo. Se concluyó que dada la importancia de las reservas de hierro al nacer para el mantenimiento de la homeostasis del hierro durante la primera infancia, se garantiza una detección adicional del estado del hierro al nacer entre los nacidos en esta población obstétrica de alto riesgo (76).

IV.2.2. ANTECEDENTES NACIONALES.

Alvarez Deza M, García Salazar P. (Lima – Perú, 2013) en su estudio “Hemoglobina, hematocrito y somatometría de recién nacidos en altura y a nivel del mar”, cuyo objetivo fue determinar si existe diferencia entre valores de hemoglobina, hematocrito y somatometría de recién nacidos en altura y a nivel del mar y determinar sus valores respectivos y curvas promedio.

Es un trabajo observacional, transversal y comparativo, tomándose todos los recién nacidos a término del Hospital de la Oroya ESSALUD (3750 msnm) y Hospital Naval Lima (150 msnm) durante 6 meses cuyas madres procedían y residían en estos lugares. Se realizó un examen físico completo, determinación de edad gestacional, peso, talla y a las 6 horas, hemoglobina y hematocrito. Resultados: Se obtuvo un total de 496 recién nacidos: 215 en altura(A) y 281 a nivel del mar (B), En el grupo A, tuvimos 50.2% de sexo masculino y 49.8%, femenino, promedio de EG 39.12 +_1 sem., Hb 18.41+_2.34g/dl, Hto 56.22 +_6.99%, P 3119.08+_453.38 g, T 49.67+_ 1.89 cm; en el grupo B: 50.5% de sexo masculino, 49.5%, femenino, promedio de EG 38.83 +_ 1.05 sem., Hb 17.5+_1.04 g/dl, Hto 52.63 +_3.15%, P 3367.5 +_412.59 g, T 50.48 +_1.78cm. La prueba de U de Mann Whitney mostró diferencia altamente significativa entre los dos grupos (p menor a 0.01). Se concluyó que existe diferencia altamente significativa entre recién nacidos en altura y a nivel del mar con respecto a los valores de hemoglobina, hematocrito, peso, talla (77).

IV.2.3. ANTECEDENTES LOCALES.

No se cuenta con antecedentes locales.

IV.3. GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. Marcadores sericos del estado de hierro: Sustancias ubicadas a nivel plasmático, como la hepcidina, ferritina, receptor soluble de transferrina, que tiene como función regular el metabolismo del hierro en el cuerpo, mediando su transporte, almacenamiento y biodisponibilidad sanguínea del hierro.
2. Recién nacidos: Un recién nacido es un niño que tiene menos de 28 días.
3. Metros sobre el nivel del mar: Es una medida que sirve como referencia para ubicar la altitud de las localidades y accidentes geográficos, excepto los accidentes submarinos, que se miden por su profundidad.
4. Cordón umbilical: Es un cordón que une un embrión en vías de desarrollo o feto a su placenta. Contiene las arterias umbilicales y vena umbilical para el intercambio de sustancias nutritivas y sangre rica en oxígeno.

V. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna:

H1. Existe diferencia estadística entre los valores de marcadores sericos del estado de hierro de cordón umbilical en altura y nivel del mar, Cusco- Lima 2019.

Hipòtesis Nula:

Ho. No existe diferencia estadística entre los valores marcadores sericos del estado de hierro de cordón umbilical en altura y nivel del mar, Cusco- Lima 2019.

VI. METODOLOGÍA.

VI.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Por el periodo de captación de la información: Transversal.

Por la comparación de variables de la población: Analítico.

Por la no intervención del investigador: Observacional.

VI.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

- Población.

La población estará conformada por los recién nacidos a término a una altura de 3400 msnm. y recién nacidos a término a nivel del mar que cumplan con los criterios de selección.

- Muestra.

La muestra será representada por 53 recién nacidos a término a una altura de 3400 msnm y 53 recién nacidos a término a nivel del mar.

Unidad de Muestreo: Sala de partos del Hospital Regional del Cusco y sala de partos del Instituto Nacional Materno Perinatal Lima.

Unidad de Observación: Servicio de Obstetricia médica del Hospital Regional del Cusco y el Instituto Nacional Materno Perinatal Lima (INMP).

Unidad de Análisis: Recién nacidos de parto eutócico del Servicio de Obstetricia médica del Hospital Regional del Cusco y el Instituto Nacional Materno Perinatal Lima.

Unidad de Información: Historia Clínica de Paciente Recién nacidos de parto eutócico del Servicio de Obstetricia médica del Hospital Regional del Cusco y el Instituto Nacional Materno Perinatal.

Técnica de muestro: No probabilístico.

Ubicación del Estudio: Ciudad de Cusco y Lima.

Periodo del Estudio: 10 meses: Marzo 2019 y Diciembre 2019.

VI.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

- Recién nacidos a término, atendidos en sala de partos del Hospital Regional del Cusco y del Instituto Nacional Materno Perinatal de la Lima respectivamente.
- Recién nacido hijo de madre con procedencia y residencia en altura en el caso de la ciudad del Cusco (3400 m).
- Recién nacido hijo de madre con procedencia y residencia a nivel del mar en el caso de la ciudad de Lima (150 m).
- Recién nacido con APGAR al minuto de nacido mayor de 7, examen físico normal y sin malformaciones.
- Recién nacido sin sufrimiento fetal agudo diagnosticado durante la fase aguda del parto.
- Recién nacidos de madres que aceptaran participar en el trabajo de investigación y firman el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Recién nacidos que requieran cualquier maniobra de reanimación.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas.
- Recién nacidos de madres con patología obstétrica como: preclampsia, diabetes mellitus, insuficiencia placentaria, TORCH, obesidad y caries dental.

VI.4. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables Implicadas

- Hemoglobina.
- Hematocrito.
- Ferritina.
- Hecpidina.
- Receptor soluble de transferrina (sTFR).
- Volumen corpuscular medio (VCM).
- Hemoglobina corpuscular media (HCM).
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

Variables no implicadas.

- Sexo del RN.
- Peso del RN.
- Talla del RN.
- Edad gestacional.
- Edad de la madre.

Operacionalización de variables.

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICION DE LA VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION DE LA VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICION DE LA VARIABLE	EXPRESSION FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Hemoglobina	Es la principal molécula transportadora de oxígeno en la sangre.	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de hemoglobina en el hemograma	De intervalo	Análisis de hemograma automatizado de sangre venosa del RN	Sus valores se expresan en gramos de hemoglobina por 100 ml de sangre total (g / dL).	Los valores de hemoglobina serán considerados normales, elevados o bajos en relación a este intervalo (11,5 a 15,5 g/dL).
Hematocrito	Es el volumen hilado empaquetado de glóbulos rojos intactos, expresados en porcentaje en la sangre.	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de hematocrito en el hemograma	De intervalo	Análisis de hemograma automatizado de sangre venosa del RN	Sus valores se expresan en porcentajes.	Los valores de hematocrito serán considerados normales, elevados o bajos en relación a este intervalo (45% a 65%)..
Ferritina	Proteína transmembrana que almacena el hierro.	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de Ferritina por método ELISA	De intervalo	Estudio bioquímico de medida de Ferritina sérica por kit de ELISA	Valor obtenido enng/ml.	Los niveles de ferritina serán considerados normales o bajos en relación a: Valor referencial: < 15 ng/ml
Hepcidina	Hormona producida por el hígado, principal reguladora de la biodisponibilidad del hierro.	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de Hepcidina por método ELISA	De intervalo	Estudio bioquímico de medida de Hepcidina sérica por kit de ELISA	Valor obtenido enng/ml.	Los niveles de hepcidina serán considerados normales, elevados o bajos en relación a: Valor referencial: 0.4 a 26 ng/ml (Adultos)
Receptor soluble de transferrina (sTFR)	Cantidad del receptor de transferrina ubicada en suero y refleja la necesidad tisular de hierro.	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de RSTf por método ELISA	De intervalo	Estudio bioquímico de medida de RSTf sérica por kit de ELISA	Valor obtenido enng/ml.	Los niveles del receptor soluble de transferrina, serán considerados en ng/mL, y comparados con estudios previos ya que no existe una valor de normalidad establecido
Volumen corpuscular medio (VCM)	Representa la media del volumen de los hematíes. Equivale al Hto [%] × 1000/eritrocitos [×10 ⁹ /l]	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de VCM en el hemograma	De intervalo	Análisis de hemograma automatizado de sangre venosa del RN	Valor del VCM. Expresado en femtolitros.	Los valores que superen al rango establecido serán considerados como Macroцитosis, si están dentro del intervalo como normales y si son menores, se definirá microcitosis. Valor referencial: 80 – 100 fl

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICION DE LA VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION DE LA VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICION DE LA VARIABLE	EXPRESION FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Representa el contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la Hb [g/dl]/eritrocitos [$\times 10^{12}/l$]	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de HCM en el hemograma	De intervalo	Análisis de hemograma automatizado de sangre venosa del RN	Valor del HCM. Expresado en picogramos.	Valores que superen a 27 – 32 pg., serán considerados hiper Cromías, si están dentro del intervalo como normales y si son menores, se definirá hipocromía.
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	Es una medida de la concentración de hemoglobina en un volumen determinado de glóbulos rojos.	Cuantitativa discontinuas	Indirecta	Valor de CHCM en el hemograma	De intervalo	Análisis de hemograma automatizado de sangre venosa del RN.	Valor del CHCM. Expresado en gr/dl.	Los valores de referencia en humanos de la Concentración de la hemoglobina corpuscular media son de 32 a 36 g/dl,
Sexo del RN	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Cualitativa	Indirecta	Sexo observado.	Nominal Dicotómica	Historia clínica y ficha de recolección de datos.	Sexo del paciente Masculino Femenino	La variable se expresara como masculino o femenino de acuerdo a la información obtenida de la ficha de recolección de datos.
Peso del RN	Masa corporal en gramos del recién nacido.	Cuantitativa	Indirecta	Peso en gramos	Ordinal	Historia clínica y ficha de recolección de datos	Peso del paciente en gramos _____grs.	La variable se expresara como la cantidad de gramos de peso al nacer del recién nacidogr.
Talla del RN	Longitud vértice-talón o distancia desde el vértex al plano plantar	Cuantitativa	Indirecta	Talla en centímetros	Ordinal	Historia clínica y ficha de recolección de datos.	Talla del paciente en cm. _____cm	La variable se expresara como la longitud en centímetros de peso al nacer del recién nacido.cm.
Edad Gestacional por el método capurro	La edad gestacional se refiere a la edad del embrión por el método capurro	Cuantitativa	Indirecta	Edad gestacional registrada	Ordinal	Historia clínica y ficha de recolección de datos	Edad gestacional de paciente en semanas.	La variable considerará la edad gestacional hallada por el método capurro y se registrara en semanas: 37 – 42 semanas.
Edad de la madre	Edad cronológica de la paciente al momento de la encuesta	Cuantitativa	Directa	Número de años cumplidos del paciente	Continua	Historia clínica y ficha de recolección de datos.	La variable será expresada en años....	Se expresará como el número de años cumplidos del paciente:..... años.

VI.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se acudió al Hospital Regional del Cusco y al Instituto Nacional de la Maternidad de Lima, con previa autorización y cumpliendo los criterios de selección se precedió a la recolección de datos según nuestra ficha de recolección de datos.

VI.5.1. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizó mediante el siguiente plan, previa autorización de la dirección del Hospital Regional del Cusco y al Instituto Nacional de la Maternidad de Lima, para la ejecución del trabajo.

- Se recolectó la información en la ficha de recolección de datos ubicada en el ANEXO 1 y posteriormente se pasaron a una base de datos realizado por los autores.
- Cuando ya se haya llenado la información, se procedió con la toma de muestra según protocolo de toma de muestra de sangre cordón umbilical ubicado en el ANEXO 2 (78).
- La recolección de datos y toma de muestra se realizó por el investigador y asistentes de investigación en la ciudad de Lima y Cusco.
- El traslado para el procesamiento de las muestras se realizó de la siguiente manera tanto en la ciudad de Lima y Cusco.

Transporte y procesamiento de Muestras en la ciudad de Lima	Transporte y procesamiento de Muestras en la ciudad del Cusco.
<ul style="list-style-type: none">- Posterior a la extracción de sangre en los tubos, se trasladó los tubos amarillos al laboratorio del HRC para centrifugación durante unos 10 minutos y separar el suero.- Los tubos fueron trasladados en una caja de tecnopor con hielo al laboratorio ServiSalud. Para procesar los hemogramas y se separó los sueros en viales.- Los viales fueron trasladados al laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco y almacenadas a - 87°C.- Cuando se tuvo todas las muestras estas fueron trasladadas a la ciudad de Lima por personal de Laboratorio Vicmar, por vía	<ul style="list-style-type: none">- Posterior a la extracción de sangre en los tubos, se trasladó los tubos amarillos al laboratorio del INMP para centrifugación durante unos 10 minutos y separación del suero.- Los tubos fueron trasladados en una caja de tecnopor con hielo al laboratorio Vicmar. Para procesar los hemogramas y se separará los sueros en viales.- Conforme se juntaron las muestras fueron almacenados en el Laboratorio Vicmar a una temperatura de -87°C.- Una vez obtenida todas las muestras, fueron procesadas en el Laboratorio Vicmar.

<p>aerea y en maletas con hielo en gel, para evitar alteración en la temperatura.</p> <p>- Posteriormente los parámetros sericos fueron procesados por el Laboratorio Vicmar.</p>	
---	--

- El equipo utilizado por el Laboratorio Vicmar Lab fue: Multianalizador automático CELL-DYN Ruby ®. Método de detección es basado en láser óptico usando la tecnología MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation).
- El equipo utilizado por el Laboratorio Servi Salud fue: Multianalizador automático para hematología BC-5300 de Mindray que combina tecnologías de dispersión de láser semiconductor, citometría de flujo y citoquímica.
- Los parámetros séricos serán analizados mediante el método ELISA, el procedimiento y las características de la prueba son especificadas en el ANEXO 3, de Hepcidina (79), Receptor soluble de Transferrina (80) y Ferritina (81) respectivamente.
- Cuando se tengan los resultados de los laboratorios mencionados, se procederá a pasar dichos datos a una hoja de cálculo de Excel.

VI.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron incluidos a una base de datos en hoja de cálculo Microsoft Excel 2019. Los resultados descriptivos se mostraron con medidas de tendencia central; se evaluará la distribución de normalidad de los valores obtenidos con el estadístico Kolmogorov-Smirnov, se hizo la comparación estadística de medias de los marcadores sericos del estado del hierro utilizando la Prueba de T de student y Prueba U de Mann-Whitney para su distribución normal o no normal respectivamente. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25.

VI.7. ASPECTOS ÉTICOS

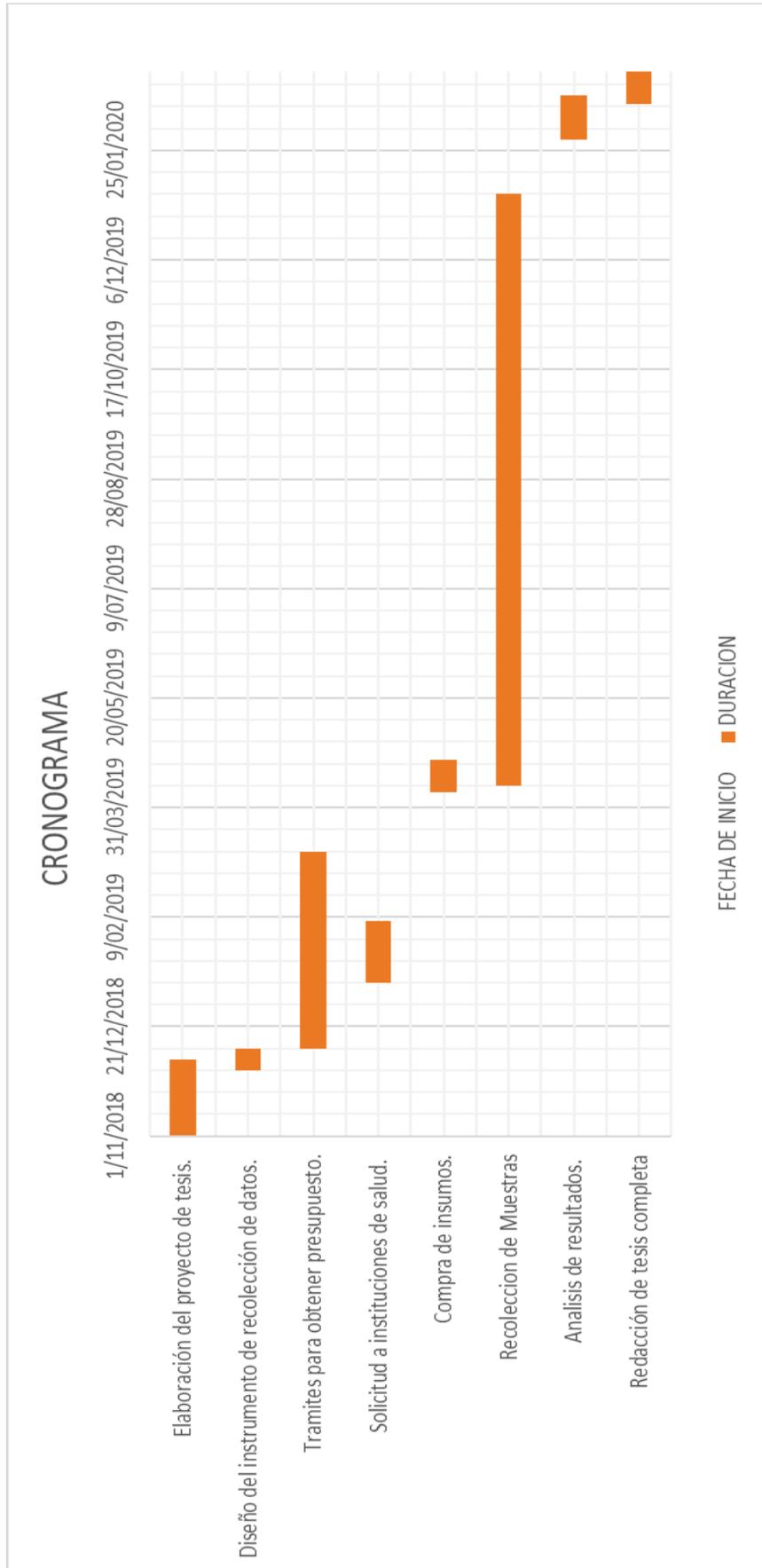
- Se respetó los principios bioéticos de la séptima edición de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para investigaciones en seres humanos y del Código de Ética del Colegio Médico del Perú.
- Este trabajo de tesis cuenta con revisión y aprobación por el Comité Institucional de Ética en investigación de la Universidad Nacional Cayetano Heredia y del Hospital Regional del Cusco (ANEXO 4).
- Las madres permitieron la participación del estudio de los neonatos previo consentimiento informado, que garantiza la confidencialidad.
- No hubo manipulación o interferencia de ninguno de los procesos del trabajo de parto durante la extracción de sangre.

VII. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

VII.1. RECURSOS

N°	Categoría	Unidad	Cantidad	Costo por Unidad (USD)	Costo Total (USD)	Costo Total Soles
1	Viajes aéreos: Lima/Cuzco/Lima*	ida/vuelta	3	80	240	792
	Viajes aéreos: Cuzco/Lima/Cuzco	Ida/vuelta	3	80	240	792
2	Hotel, viáticos	día/noche	6	150	900	2970
3	Gastos de transporte local	1 día	6	20	120	396
4	Material de Oficina /Teléfono/Impresión	1 año	3	100	300	990
5	Material de Toma de muestras de Sangre.	1 tubo	100	0.4	40	132
	Consumibles (guantes, lancetas, tubos de plástico)	1 año	3	40	120	396
	Alcohol	1 frasco x 1L	12	2	24	79.2
6	Material de laboratorio:					
	Hemograma Automatizado	1 análisis	100	7	700	2310
	Hepcidina	1 kit x 96	1	1334	1334	4402.2
	Receptor Soluble de Transferrina	1 kit x 96	1	1697	1697	5600.1
	Ferritina	1 kit x 100	1	546	546	1801.8
7	Transporte de muestras de suero a Lima y/o USA	1 año	3	400	1200	3960
8	Pago a personal de toma de muestras:	1 año	3	500	1500	4950
9	Otros (gastos no previstos)	1 año	1	200	200	660
				Total	9161	30231.3

VII.2. CRONOGRAMA



VIII. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VIII.1. RESULTADOS.

I. Características de los recién nacidos de Cusco.

Tabla 3: Sexo de los recién nacidos en Cusco.

SEXO	N	%
Masculino	31	58.5
Femenino	22	41.5

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

Tabla 4: Peso talla y edad gestacional de recién nacidos en Cusco por sexo.

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
PESO		
Masculino	3305.48	390.424
Femenino	3263.41	371.395
TALLA		
Masculino	50.05	1.665
Femenino	49.18	1.492
EDAD GESTACIONAL		
Masculino	38.84	0.820
Femenino	38.82	0.907

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

II. Características de los recién nacidos de Lima.

Tabla 5: Sexo de los recién nacidos en Lima.

SEXO	N	%
Masculino	26	49.1
Femenino	27	50.9

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

Tabla 6: Peso talla y edad gestacional de recién nacidos en Lima por sexo.

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
PESO		
Masculino	3174.62	550.507
Femenino	3390.37	418.527
TALLA		

Masculino	48.81	1.767
Femenino	49.85	2.013
EDAD GESTACIONAL		
Masculino	38.77	1.306
Femenino	39.26	1.023

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

III. Características de los recién nacidos de Cusco y Lima.

Tabla 7: Peso talla y edad gestacional Cusco – Lima.

		MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO
PESO	CUSCO	3288.02	379.583	2505	4050
	LIMA	3284,53	495.117	2020	4550
TALLA	CUSCO	49.69	1.639	47	53
	LIMA	49.34	1.951	45	54
EDAD GESTACIONAL	CUSCO	38.83	0.849	37	40
	LIMA	39.02	1.185	35	41

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

IV. Características de las madres de recién nacidos de Cusco y Lima.

Tabla 8: Edad de las madres de los recién nacidos en Cusco y Lima

		MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
EDAD	CUSCO	15	42	26.51	7.135
	LIMA	16	42	26.17	6.151

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

V. Características de marcadores séricos de los recién nacidos Cusco y Lima.

Tabla 9: Características de marcadores séricos de los recién nacidos Cusco – Lima.

	CIUDAD	Media	Desviación Estándar
HEMOGLOBINA	CUSCO	16.236	1.4730
	LIMA	15.700	1.4950

HEMATOCRITO	CUSCO	48.013	4.5094
	LIMA	47.083	4.8762
VCM	CUSCO	106.962	4.7571
	LIMA	105.728	5.2026
HCM	CUSCO	36.191	1.7879
	LIMA	35.277	1.5128
CHCM	CUSCO	33.858	1.3071
	LIMA	33.377	0.7777
FERRITINA	CUSCO	75.10192	35.810389
	LIMA	66.97679	47.820217
sTFR	CUSCO	2071.27591	673.611063
	LIMA	2446.59221	889.476772
HEPCIDINA	CUSCO	28.83157	24.130493
	LIMA	29.90943	15.645392

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

VI. PRUEBAS DE NORMALIDAD.

Tabla 10: Pruebas de normalidad.

	CIUDAD	Kolmogorov-Smirnov ^a
		Sig.
HEMOGLOBINA	CUSCO	0.200
	LIMA	0.200
HEMATOCRITO	CUSCO	0.200
	LIMA	0.200
VCM	CUSCO	0.200
	LIMA	0.200
HCM	CUSCO	0.200
	LIMA	0.052
CHCM	CUSCO	0.200
	LIMA	0.200
FERRITINA	CUSCO	0.005
	LIMA	0.006
sTFR	CUSCO	0.004
	LIMA	0.091
HEPCIDINA	CUSCO	0.000
	LIMA	0.011

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

Por tener una muestra de 53 se usó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

1. Los parámetros de Hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y CHCM, por tener una significancia mayor que 0.05 ($p > 0.05$), tienen una distribución normal, por lo que se usó la prueba T de student.
 2. Los parámetros de Ferritina, Receptor soluble de transferrina y la Hepsidina, tienen una significancia menos que 0.05 ($p < 0.05$) por lo que no tienen una distribución normal, para estas variables se utilizó la Prueba de U Mann Whitney.
- VII. Diferencia estadística entre los marcadores séricos del Hierro en Cusco y Lima.

Tabla 11: Prueba de T de student para Hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y CHCM.

	Sig. (bilateral)
HEMOGLOBINA	0.066
HEMATOCRITO	0.31
VCM	0.205
HCM	0.005
CHCM	0.023

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

Tabla 12: Prueba de U de Mann-Whitney para sTFR, Ferritina y Hepsidina.

	sTFR	FERRITINA	HEPCIDINA
Sig. Asintótica (bilateral)	0.016	0.076	0.212
a. Variable de agrupación: CIUDAD			

Fuente: Registro de ficha de recolección de datos procesados en SPSS Statistics V25.0.

VIII.2. DISCUSIÓN.

Se obtuvo una muestra de 106 recién nacidos, 53 de la ciudad de Cusco y 53 de la ciudad del Lima, siendo estos seleccionados en relación a los criterios de inclusión, se obtuvo hemogramas, parámetros séricos y datos de las historias clínicas, en los servicios de Obstetricia médica del Hospital Regional del Cusco y el Instituto Nacional Materno – Perinatal de Lima.

En cuanto a las características de las madres se tuvo como edad promedio de las madres de Cusco 26.51 años \pm 7.13 y las madres de Lima una edad de 26.17 años \pm 6.15, datos similares que permiten una adecuada comparación.

En el grupo de los recién nacidos de Cusco 31 (58.5%) eran de sexo masculino y 22 (41.5%) de sexo femenino. Con respecto a las características del recién nacido el peso promedio fue de 3288.02 gr \pm 379.583, la talla fue de 49.69 cm \pm 1.639 y la edad gestacional fue de 38.83 semanas \pm 0.849. Flores (82) en su estudio realizado en la ciudad de Jauja (3390 msnm), encontró un promedio de peso de 3077 gr, talla de 49.7 cm. Hartinger y col (83) en un estudio realizado en Cusco (3 400 msnm), encontró una media de peso 3 090 gr \pm 506. Villamonte y col (84) en otro estudio en Cusco informa un promedio de peso al nacer de 3262 \pm 393 gr. Estos valores juntos con los encontrados en la población de estudio también encuentran dentro de los parámetros, establecidos según la OMS (85,86).

En el grupo de los recién nacidos de Lima, 26 (49.1%) eran de sexo masculino y 27 (50.9%) de sexo femenino. Con respecto a las características del recién nacido el peso promedio fue de 3284.53 gr \pm 495.11, la talla fue de 49.34 cm \pm 1.95 y la edad gestacional fue de 39.02 semanas \pm 1.18. Hartinger y col (83) en su estudio a nivel del mar describieron que la media de peso al nacer a nivel del mar fue 3260 \pm 553 gr y Parra y col (87), en el Hospital María Auxiliadora de Lima, describieron una media de peso al nacer a término de 3 229 gr. Los datos encontrados son similares a estudios realizados en poblaciones a nivel del mar.

Con respecto a la hemoglobina y hematocrito en la ciudad del Cusco se obtuvo un valor promedio de hemoglobina de 16.236 gr/dl \pm 1.4730 y el promedio de hematocrito fue de 48.013 % \pm 4.5094. Álvarez y col (77) en su estudio realizado en la ciudad de la Oroya (3,745 msnm) encontró que el valor promedio de hemoglobina fue de 18.41 \pm 2.34 gr/dl y el promedio del hematocrito de 56.22 \pm 6.99 %, datos similares a Quispe y col (88) en Puno donde encontró una media de Hemoglobina de 18.4 g/dl \pm 2.1 y de Hematocrito 53.4 %, estos últimos estudios informan superiores a los encontrados en nuestro

estudio, pero están dentro de los valores normales que refiere la literatura que indica una hemoglobina promedio de 16.5 gr/dl en neonatos (89,90).

En Lima, el valor promedio de hemoglobina tuvo un valor promedio de hemoglobina de 15.700 gr/dl \pm 1.4950 y de hematocrito fue de 47.083% \pm 4.8762. Yang y col (91) encontró una Hemoglobina de 15.4 gr/dL \pm 1.1. Ru y col (14) en su estudio encontraron una media de hemoglobina de 15.3 gr/dl \pm 2.1. Valores similares encontrados en este estudio. Álvarez y col (77) en un estudio en la ciudad de Lima (150 msnm), encontró una hemoglobina de 17.5 gr/dl \pm 1.04 y el promedio del hematocrito de 52.63% \pm 3.15. En Arabia Saudia Alharbi y col (75) encontraron valores de Hemoglobina de 17.7 gr/dl \pm 2.0 y una media de hematocrito de 52.2% \pm 6.3. Valores ligeramente más elevados que en nuestro estudio, pero ubicados dentro de los rangos normales expresados en la literatura (89,90).

En Nigeria, Adewumi y col (74) reporta un valor de hemoglobina de 13.29 gr/dL \pm 1,5 y Adediran (15) encontró una hemoglobina de 13.44 gr/dl \pm 2.23 datos bastante menores a los encontrados en este estudio, y cercanos al valor límite para ser considerados como Anemia. Delane y col (71) en embarazos de madres adolescentes y con embarazo gemelar se encontro valores de hemoglobina de 14.3 gr/dL \pm 0.2 y 15.3 gr/dl \pm 0.2 y un poco inferiores al de nuestro estudio, pero dentro de rangos normales.

Con respecto a las constantes corpusculares en la ciudad del Cusco el valor promedio de VCM fue de 106.962 fl \pm 4.7571, el valor de HCM fue de 36.191 pg \pm 1.7879 y el valor de la CHCM fue de 33.858 gr/dl \pm 1.3071, estos no difieren de los valores normales ya establecidos (90). Quispe y col. (88) en la ciudad de Puno encontro una media de VCM 106.0 fl \pm 8.0, HCM 36.11 pg \pm 1.0, CHCM 34.2 gr/dL \pm 1.0. Y también son similares a lo encontrado por Choi y col (92) que informan un valor de VCM de 109.0 fm.

En la ciudad de Lima las constantes corpusculares tenemos, el valor promedio de VCM fue de 105.728 fl \pm 5.2026, el valor de HCM fue de 35.277 \pm 1.5128 y el de CHCM fue de 33.377 gr/dl \pm 0.7777, estos valores al igual que la ciudad del Cusco no difieren de los valores ya descritos y conocidos (89,90). También el VCM tiene un valor similar a lo hallado por Noguera y col (93). Por otro lado en una población de Nigeria, Adewumi y col (74) encuentran los valores VCM 110.36 fl \pm 11,88, una media de HCM 32,61 pg \pm 4,13 y de CHCM 29.76 gr/dL \pm 1.64 datos que son ligeramente menores a los encontrados en este estudio. En Arabia Saudita, Alharbi y col (75) se encontraron valores similares a los de este estudio con una media de VCM de 105.1 fl \pm 7.2, de HCM de 35.4 pg \pm 5.2 y la media de CHCM de 33.6 gr/dl \pm 6.6. Por lo tanto los datos

encontrados en la población de altura y a nivel de mar, son similares a la literatura y en poblaciones con las mismas características.

En relación a los marcadores séricos de los recién nacidos en Cusco, la Ferritina tuvo un promedio de $75.10192 \text{ ng/mL} \pm 35.810389$, el Receptor Soluble de Transferrina tiene una media de $2071.27591 \text{ ng/mL} \pm 673.611063$ y la hepcidina en Cusco tiene un valor de $28.83157 \text{ ng/mL} \pm 24.130493$.

En Lima el promedio de Ferritina fue de $66.97679 \text{ ng/mL} \pm 47.820217$, el receptor soluble de transferrina $2446.59221 \text{ ng/mL} \pm 889.476772$ y la hepcidina un promedio de $29.90943 \text{ ng/mL} \pm 15.645392$.

Con respecto a la Ferritina, Adediran y col (15) en su estudio encontró medias de Ferritina de $69.38 \pm 78.88 \text{ ng/mL}$, son lo más similares encontrados en relación a lo hallado en nuestro estudio. Hoppe y col (16) y Choi y cols. (92) encontró una media de ferritina de 180 ng/mL y 183.3 ng/mL respectivamente, valores elevados en comparación a nuestro estudio.

Chelchowskay col (72) encontró una de Ferritina de $150.1 \text{ ng/ml} \pm 27.7$ y Rehu y col (94) encontró el valor de 140.2 ng/ml . Lee y col (76) Young eta (95) encontraron valores medios de ferritina sérica del cordón umbilical de 114.4 ng/ml y $114.1 \text{ ng/ml} \pm 81$. Estudios con valores cercanos a los nuestros, tanto en la población de altura como la de nivel del mar. Delaney y col en su estudio (71), una media de Ferritina de $120.31 \text{ ng/mL} \pm 1.07$ y $103.28 \text{ ng/mL} \pm 1.09$, en embarazo adolescente y embarazo gemelar respectivamente.

Con respecto al Receptor Soluble de Transferrina, Rehu y col (94) encontró un valor de 1900 ng/ml , siendo similar a lo hallado en nuestro estudio. Yang y col (91) encontró una media del sTFR de $3260 \text{ ng/mL} \pm 600$. Otros reportes como Hoppe y col y Chelchowskay col (72) encontró una media de 4700 ng/mL y $4900 \text{ ng/ml} \pm 1.0$ respectivamente.

Lee y col (76), reportan un valor medio del sTfR de 7600 ng/mL . Ru y cols. (14) en su estudio encontró una media de 6000 ng/mL , siendo esta una población de recién nacidos prematuros. Choi y cols. (92) encontró un valor promedio de 5700 ng/mL de receptor soluble de transferrina. Young y col (95) encontró una media de $8400 \text{ ng/ml} \pm 2400$. Todos los estudios previos mencionados fueron realizados a nivel del mar y con valores elevados en comparación a nuestro estudio.

Con respecto a la Hpcidina los valores encontrados en este estudio tanto en la población de altura y nivel del mar son similares a los de Hoppe y col (16) quien encontró una media de hepcidina 30.5 ng/ml . Rehu y col (94) encontró una media de hepcidina

de 69,3 ng/ml, en dicho estudio se quiso estandarizar el valor de hepcidina. Ru y cols. (14) en su estudio encontraron una Hepcidina sérica de 13,7 ng/ml, mucho menor a la media encontrada en nuestro estudio. Chelchowskay y col (72) y Lee y col (76) encontraron una media de Hepcidina de 49.1 ng/ml \pm 9.6 y 92.8 ng/ml respectivamente, datos muy elevados en comparación a los encontrados en nuestro estudio. Delaney y col (71), en su estudio de sangre de cordón umbilical de gestantes adolescentes y de embarazo gemelar encontraron una media de hepcidina de 92.13 \pm 1.09 y 13.78 \pm 1.10. Todos estos estudios son realizados a nivel del mar por lo que es necesario realizar más estudios en poblaciones de altura.

Al realizar el análisis estadístico entre las dos poblaciones y comparando los valores obtenidos de Hemoglobina y Hematocrito se encontró que no existía diferencia estadística significativa ($p = 0.066$ y $p = 0.31$ respectivamente) usando la prueba de T de student. A diferencia del estudio realizado Álvarez y col (77) en donde se comparó dos poblaciones peruanas, una de la Oroya y la otra de Lima usando la prueba de U de Man Whitney, se encontró diferencia altamente significativa $p < 0.01$ entre ambos grupos. Con la VCM se encontró una significancia de 0.205 ($p = 0.205$) por lo que se concluye que no existe diferencia estadística entre la población de Cusco y Lima.

Con respecto a la HCM y la CHCM se obtiene una significancia de 0.005 ($p=0.005$) y de 0.023 ($p=0.023$) respectivamente, por lo que se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe diferencia estadística en estos parámetros entre la población de recién nacidos de Cusco y Lima.

En relación a los marcadores séricos como la Ferritina, Receptor Soluble de Transferrina y la Hepcidina se usó la prueba de U de Man Whitney, para el análisis estadístico. Se encontró una significancia del Receptor Soluble de Transferrina de 0.016 ($p=0.016$), con lo que se rechaza la hipótesis nula, e indica que existe diferencia estadística entre la ciudad de Lima y Cusco.

La significancia de la Hepcidina fue de 0.212 ($p=0.212$) por lo que se acepta la hipótesis nula y se concluye que no existe diferencia estadística entre las poblaciones de Cusco y Lima. Con respecto a la ferritina se encontró una significancia de 0.076 ($p=0.076$), por lo que se acepta la hipótesis nula y se concluye que no existe diferencia estadística entre las poblaciones de Cusco y Lima.

VIII.3. CONCLUSIONES.

1. Encontramos en Cusco una media de Hemoglobina de 16.236 gr/dl \pm 1.4730 y un hematocrito de 48.013 % \pm 4.5094, y en la ciudad de Lima una media Hemoglobina de 15.700 gr/dl \pm 1.4950 y de hematocrito 47.083 % \pm 4.8762.
2. En relación a los marcadores séricos de los recién nacidos en Cusco, se encontró las siguientes medias: Ferritina 75.10192 ng/ml \pm 35.810389, Receptor Soluble de Transferrina 2071.27591 ng/ml \pm 673.611063 y la Hpcidina 28.83157 ng/ml \pm 24.130493. En Lima el promedio de la Ferritina fue de 66.97679 ng/ml \pm 47.820217, Receptor soluble de transferrina 2446.59221 ng/ml \pm 889.476772 y la Hpcidina 29.90943 ng/ml \pm 15.645392.
3. En el análisis estadístico se concluye que no existe diferencia estadística entre los valores de hemoglobina, hematocrito y VCM entre los recién nacidos de las dos poblaciones de estudio, pero sí, existe diferencia altamente significativa en relación a los valores de Hemoglobina corpuscular media y Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, entre los recién nacidos de la Ciudad de Lima y Cusco.
4. En relación a los marcadores séricos del Hierro se encontró que no existe diferencia estadística entre los valores de Ferritina y Hpcidina en la población de Cusco y Lima, caso que no ocurre con respecto a los valores del Receptor Soluble de Transferrina en donde sí hay diferencia estadística.
5. Se concluye que el estado de hierro en ambas poblaciones usando los marcadores séricos entra dentro de rangos normales, por lo que se plantea que no existe deficiencia de nutricional de hierro en ambas poblaciones estudiadas, en el caso que alguno de los pacientes de las poblaciones tenga anemia en este estudio, se plantea la posibilidad de que su etiología sea otra, la cual es motivo de estudios posteriores.
6. Sí se realiza la corrección de la hemoglobina en la población de altura conforme lo establecido por la OMS y la OPS, los valores de hemoglobina disminuirían a una media de 13.836 gr/dl en Cusco, estando aún dentro de rangos normales. Ahora bien, planteamos al igual que estudios previos que la hemoglobina no es un buen marcador serológico del hierro, debido a que los valores de los marcadores séricos del hierro están normales y similares en ambas poblaciones.

VIII.4. RECOMENDACIONES.

A LOS HOSPITALES.

- Promover la importancia del hierro en la población sobre todo durante la gestación, debido a que esta etapa es fundamental para el estado de hierro de los recién nacidos.
- Considerar la posibilidad de usar otros marcadores del hierro aparte de la hemoglobina, debido a que son más específicos para determinar el estado del hierro en el organismo.

A LA ESCUELA DE MEDICINA.

- Teniendo como punto de partida este trabajo, se sugiere realizar trabajos correlacionando los valores de la hemoglobina con los demás marcadores del estado del hierro, también se sugiere correlacionar el estado del Hierro del recién nacido con el de la madre, datos que serán importantes.
- Mediante la obtención de los resultados de los trabajos propuestos, plantear al Ministerio de Salud la realización de estudios con mayor cantidad de muestra, y en distintos grupos etarios, como en los niños en donde la deficiencia de hierro genera una serie de problemas en el desarrollo.

AL PERSONAL DE SALUD.

- Es fundamental que el personal de salud, participe en la promoción de la adecuada ingesta de hierro y prevención de la deficiencia de este micronutriente.
- Realizar estudios del estado del hierro en altura, que permitirán una mejor definición del estado del hierro en esta población, de esa manera evitar el uso de medidas innecesarias hacia la población.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Svarch Guerchicoff E. Anemia por deficiencia de hierro en el lactante. Rev Cuba Pediatría. diciembre de 2015;87(4):395-8.
2. Corrales Agudelo LV, Parra Sosa BE, Maldonado Estrada JG, Burgos Herrera LC. Molecules implicated in maternal-fetal iron transport across the placental barrier: Role of Transferrin Receptor 1 and Ferroportin. *Iatreia*. marzo de 2011;24(1):41-50.
3. De Benoist B, World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 of: WHO Global Database of anaemia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
4. WHO. WHO | The global prevalence of anaemia in 2011 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. 43 p. Disponible en: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anemia_2011/en/index.html
5. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 23 de diciembre de 1999;341(26):1986-95.
6. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. octubre de 2017;34(4):699-708.
7. Cailliat MC, Fink NE. Algoritmos de laboratorio para el estudio del estado del hierro. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. :17.
8. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 16 de marzo de 2001;276(11):7811-9.
9. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem*. 4 de agosto de 2017;292(31):12735-43.
10. Cook JD, Boy E, Flowers C, Daroca M del C. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood*. 15 de agosto de 2005;106(4):1441-6.
11. Gonzales GF, de Celis VR, Begazo J, Hinojosa M del R, Yucra S, Zevallos A, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol*. enero de 2018;93(1):E12-6.
12. Corrales Agudelo LV, Parra Sosa BE, Maldonado Estrada JG, Burgos Herrera LC. Molecules implicated in maternal-fetal iron transport across the placental barrier: Role of Transferrin Receptor 1 and Ferroportin. *Iatreia*. marzo de 2011;24(1):41-50.
13. Cetin I, Berti C, Mandò C, Parisi F. Placental iron transport and maternal absorption. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):55-8.
14. Ru Y, Pressman EK, Guillet R, Katzman PJ, Vermeylen F, O'Brien KO. Umbilical Cord Hepcidin Concentrations Are Positively Associated with the Variance in Iron

- Status among Multiple Birth Neonates. *J Nutr.* 1 de noviembre de 2018;148(11):1716-22.
15. Adediran A, Gbadegesin A, Adeyemo TA, Akinbami A, Osunkalu V, Ogbenna A, et al. Cord blood haemoglobin and ferritin concentrations in newborns of anaemic and non-anaemic mothers in Lagos, Nigeria. *Niger Med J J Niger Med Assoc.* 2013;54(1):22-6.
 16. Hoppe M, Hulthén L, Samuelson G. Is cord blood hepcidin influenced by the low-grade acute-phase response occurring during delivery? A small-scale longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3 de julio de 2019;32(13):2166-72.
 17. Ministerio de Salud B. Norma técnica – Manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas [Internet]. 2016 [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://bibliotecavirtual.insnsb.gob.pe/norma-tecnica-manejo-terapeutico-y-preventivo-de-la-anemia-en-ninos-adolescentes-mujeres-gestantes-y-puerperas/>
 18. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 9 de septiembre de 2005;122(5):789-801.
 19. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vulont S, Peyssonnaux C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest.* mayo de 2009;119(5):1159-66.
 20. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood.* 8 de agosto de 2013;122(6):885-92.
 21. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 9 de julio de 2010;142(1):24-38.
 22. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med.* 24 de junio de 1982;306(25):1520-8.
 23. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh S-H, Staker P, Lee YT, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med.* septiembre de 2007;13(9):1096-101.
 24. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood.* 15 de septiembre de 2007;110(6):2182-9.
 25. Hematology - 6th Edition [Internet]. [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/hematology/hoffman/978-1-4377-2928-3>
 26. Zhu B-M, McLaughlin SK, Na R, Liu J, Cui Y, Martin C, et al. Hematopoietic-specific Stat5-null mice display microcytic hypochromic anemia associated with reduced transferrin receptor gene expression. *Blood.* 1 de septiembre de 2008;112(5):2071-80.
 27. Chen AC, Donovan A, Ned-Sykes R, Andrews NC. Noncanonical role of transferrin receptor 1 is essential for intestinal homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de septiembre de 2015;112(37):11714-9.

28. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. agosto de 2010;1800(8):760-9.
29. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med*. noviembre de 1986;145(5):657-63.
30. Zhang D-L, Ghosh MC, Ollivierre H, Li Y, Rouault TA. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress. *Blood*. 08 de 2018;132(19):2078-87.
31. Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, Valore EV, Sek AC, Ruwe TA, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 22 de 2018;131(8):899-910.
32. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 de julio de 2001;98(15):8780-5.
33. Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol*. junio de 2005;18(2):171-82.
34. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;29-35, 507.
35. Murphy AT, Witcher DR, Luan P, Wroblewski VJ. Quantitation of hepcidin from human and mouse serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Blood*. 1 de agosto de 2007;110(3):1048-54.
36. Stefanova D, Raychev A, Arezes J, Ruchala P, Gabayan V, Skurnik M, et al. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing non-transferrin-bound iron. *Blood*. 20 de 2017;130(3):245-57.
37. Wilkinson N, Pantopoulos K. IRP1 regulates erythropoiesis and systemic iron homeostasis by controlling HIF2 α mRNA translation. *Blood*. 29 de agosto de 2013;122(9):1658-68.
38. Neonatal anemia - *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(08\)00018-8/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(08)00018-8/fulltext)
39. WHO_TRS_405.pdf [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf;jsessionid=EF377C3695602743D34B2A3DD22570A2?sequence=1
40. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895695/>
41. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 Suppl):257S-264S.
42. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr*. 2001;131(2S-2):581S-589S.

43. Scott DE. Anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Annu.* 1972;1:219-44.
44. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 Suppl):257S-264S.
45. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* septiembre de 2012;1823(9):1434-43.
46. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* marzo de 2005;1(3):191-200.
47. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev.* enero de 2013;71(1):35-51.
48. van Santen S, Kroot JJC, Zijderveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman MEA, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med.* julio de 2013;51(7):1395-401.
49. Bah A, Pasricha S-R, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, Armitage AE, et al. Serum Heparin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. *J Nutr.* 2017;147(6):1131-7.
50. Toldi G, Stenczer B, Molvarec A, Takáts Z, Beko G, Rigó J, et al. Heparin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med.* octubre de 2010;48(10):1423-6.
51. Bastin J, Drakesmith H, Rees M, Sargent I, Townsend A. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver. *Br J Haematol.* 2006;134(5):532-43.
52. Cao C, Fleming MD. The placenta: the forgotten essential organ of iron transport. *Nutr Rev.* 2016;74(7):421-31.
53. Bastin J, Drakesmith H, Rees M, Sargent I, Townsend A. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver. *Br J Haematol.* septiembre de 2006;134(5):532-43.
54. Yersin A, Osada T, Ikai A. Exploring Transferrin-Receptor Interactions at the Single-Molecule Level. *Biophys J.* 1 de enero de 2008;94(1):230-40.
55. Srai SKS, Bomford A, McArdle HJ. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. *Best Pract Res Clin Haematol.* junio de 2002;15(2):243-59.
56. Harris ED. New insights into placental iron transport. *Nutr Rev.* noviembre de 1992;50(11):329-31.
57. Chen H, Attieh ZK, Syed BA, Kuo Y-M, Stevens V, Fuqua BK, et al. Identification of zyklopen, a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family, and characterization in rodents and human cells. *J Nutr.* octubre de 2010;140(10):1728-35.

58. Schulze KJ, Christian P, Ruczinski I, Ray AL, Nath A, Wu LS-F, et al. Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(3):451-6.
59. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients.* 4 de agosto de 2014;6(8):3062-83.
60. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:8-13.
61. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 1 de mayo de 2003;101(9):3359-64.
62. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol.* enero de 1982;19(1):6-18.
63. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med.* noviembre de 1989;226(5):349-55.
64. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet Lond Engl.* 27 de febrero de 2016;387(10021):907-16.
65. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* enero de 2016;91(1):31-8.
66. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood.* 15 de diciembre de 1997;90(12):4979-86.
67. Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression: review and update. *Biol Signals Recept.* junio de 1998;7(3):157-78.
68. OMS | Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. [Internet]. WHO. [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/ferritin/es/>
69. Hurtado A, Merino C, Delgado E. INFLUENCE OF ANOXEMIA ON THE HEMOPOIETIC ACTIVITY. *Arch Intern Med.* 1 de mayo de 1945;75(5):284-323.
70. CDC Criteria for Anemia in Children and Childbearing-Aged Women. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(22):400-4.
71. Delaney KM, Guillet R, Fleming RE, Ru Y, Pressman EK, Vermeylen F, et al. Umbilical Cord Serum Ferritin Concentration is Inversely Associated with Umbilical Cord Hemoglobin in Neonates Born to Adolescents Carrying Singletons and Women Carrying Multiples. *J Nutr.* 1 de marzo de 2019;149(3):406-15.
72. Chelchowska M, Maciejewski TM, Mazur J, Gajewska J, Zasimovich A, Ołtarzewski M, et al. Active Tobacco Smoke Exposure in Utero and Concentrations of Hepcidin and Selected Iron Parameters in Newborns. *Int J Environ Res Public Health.* enero de 2019;16(11):1996.
73. MacQueen BC, Christensen RD, Baer VL, Ward DM, Snow GL. Screening umbilical cord blood for congenital Iron deficiency. *Blood Cells Mol Dis.* julio de 2019;77:95-100.

74. Adewumi A, Titilope A A, Akinsegun AA, Abidoye G, Ebele U, Sulaimon AA. Cord blood full blood count parameters in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J* [Internet]. 13 de marzo de 2014 [citado 31 de enero de 2020];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228999/>
75. Alharbi S, Alkhotani A. Hematological reference values for full-term, healthy newborns of Jeddah, Saudi Arabia. *J Clin Neonatol*. 1 de enero de 2017;6(1):19.
76. Lee S, Guillet R, Cooper EM, Westerman M, Orlando M, Kent T, et al. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents. *Pediatr Res*. enero de 2016;79(1):42-8.
77. Alvarez Deza MA, García Salazar PPW. Hemoglobina, hematocrito y somatometría de recién nacidos en altura y a nivel del mar. *Univ Nac Mayor San Marcos* [Internet]. 2003 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2039>
78. Euskadi. Protocolo de Donacion Sangre de Cordón Umbilical. [Internet]. [citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publi/adjuntos/especializada/Protocolo_Donacion_SCU_Euskadi.pdf
79. DRG Diagnostics. Kit Hpcidin ELISA [Internet]. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.drg-diagnostics.de/118-1-DRG+Hpcidin+ELISA.html>
80. DRG Diagnostics. Kit Soluble Transferrin Receiver. ELISA [Internet]. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.drg-diagnostics.de/files/eia-5925_ifu--stfr_2019-02-07_endeitesfr.pdf
81. DRG Diagnostics. Ferritin. ELISA [Internet]. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: [https://www.abcam.com/ps/products/108/ab108837/documents/Ferritin%20\(FTL\)-Human-ELISA-Kit-v8-ab108837%20\(website\).pdf](https://www.abcam.com/ps/products/108/ab108837/documents/Ferritin%20(FTL)-Human-ELISA-Kit-v8-ab108837%20(website).pdf)
82. Flores CA. EFECTOS HEMATOLÓGICOS EN LOS RECIÉN NACIDOS EN LA ALTURA, HOSPITAL «DOMINGO OLAVENGOYA» JAUJA, 2008 - 2012 [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: http://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/UNCP/538/TMH_94.pdf?sequence=1&isAllowed=y
83. Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales GF. Birth weight at high altitudes in Peru. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. junio de 2006;93(3):275-81.
84. Villamonte-Calanche W, Jerí-Palomino ME. Valores normales de peso al nacer a 3 400 m de altura. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2011;57(3):139-43.
85. OMS | El estado físico: uso e interpretación de la antropometría [Internet]. WHO. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/es/
86. Moore LG, Armaza F, Villena M, Vargas E. Comparative aspects of high-altitude adaptation in human populations. *Adv Exp Med Biol*. 2000;475:45-62.

87. Ticona-Rendón M, Huanco-Apaza D. CURVA DE REFERENCIA PERUANA DEL PESO DE NACIMIENTO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y SU APLICACIÓN PARA LA IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA POBLACIÓN NEONATAL DE ALTO RIESGO. Rev Peru Med Exp Salud Publica. :11.
88. Quispe C, Aurelio P. Hemoglobina y constantes corpusculares del recién nacido a término en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca. enero a setiembre del 2016. Univ Nac Altiplano [Internet]. 22 de marzo de 2017 [citado 26 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/3835>
89. Lauren Kahl, Helen K. Hughes. The Harriet Lane Handbook [Internet]. 21st Revised edition. Elsevier - Health Sciences Division; 2017 [citado 26 de febrero de 2020]. 1272 p. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/the-harriet-lane-handbook/arcara/978-0-323-07942-6>
90. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood E-Book. Elsevier Health Sciences; 2008. 1868 p.
91. Yang A, Zhao J, Lu M, Gu Y, Zhu Y, Chen D, et al. Expression of Hepcidin and Ferroportin in the Placenta, and Ferritin and Transferrin Receptor 1 Levels in Maternal and Umbilical Cord Blood in Pregnant Women with and without Gestational Diabetes. Int J Environ Res Public Health. 28 de 2016;13(8).
92. Choi JW, Kim CS, Pai SH. Erythropoietic activity and soluble transferrin receptor level in neonates and maternal blood. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. junio de 2000;89(6):675-9.
93. Hematologic Study of Newborn Umbilical Cord Blood - PubMed [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684163-hematologic-study-of-newborn-umbilical-cord-blood/>
94. Rehu M, Punnonen K, Ostland V, Heinonen S, Westerman M, Pulkki K, et al. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. Eur J Haematol. octubre de 2010;85(4):345-52.
95. Young MF, Pressman E, Foehr ML, McNanley T, Cooper E, Guillet R, et al. Impact of maternal and neonatal iron status on placental transferrin receptor expression in pregnant adolescents. Placenta. noviembre de 2010;31(11):1010-4.

X. ANEXOS

ANEXO I

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

DATOS GENERALES.

1. DATOS DE LA MADRE.
 - 1.1. EDAD DE LA MADRE.....años
 - 1.2. PROCEDENCIA DE LA MADRE.....
 - 1.2.1. DISTRITO.....
 - 1.2.2. PROVINCIA.....
 - 1.2.3. DEPARTAMENTO.....
 - 1.3. LUGAR DE NACIMIENTO.....
 - 1.3.1. DISTRITO.....
 - 1.3.2. PROVINCIA.....
 - 1.3.3. DEPARTAMENTO.....
 - 1.4. PESO.....kg.
 - 1.5. TALLA.....m.
2. DATOS DEL RECIÉN NACIDO.
 - 2.1. SEXO.....
 - 2.2. TALLA.....cm.
 - 2.3. PESO.....gr.
3. CARACTERISTICAS DEL PARTO.
 - 3.1. DURACION DEL ALUMBRAMIENTO.....min.
 - 3.2. CLAMPAJE TARDIO DE CORDON UMBILICAL (SI) (NO)
 - 3.3. SUFRIMIENTO FETAL (SI) (NO)

ANEXO II.

PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU).

1. Condiciones generales para la toma de muestra de sangre.
 - La recolección de muestras se realizará en la sala de partos, donde se produzca el nacimiento.
 - La extracción de las muestras se producirá en el momento posterior al alumbramiento, sin interferir en ningún proceso del parto.
 - La obtención de la muestra biológica no puede representar un riesgo significativo para el sujeto en investigación, ni para su comunidad.
 - Toda muestra biológica se obtendrá previo consentimiento informado por parte de la madre.
2. MATERIAL NECESARIO EN LA OBTENCIÓN DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU).

El material destinado a la recogida de SCU, tendrá una ubicación pequeña y específica dentro del área del Sala de Partos. Y consta de:

- Kit de recogida de SCU.
 - (3) Tubo BD Vacutainer® SSTTM para Suero con Gel Separador
 - (1) Tubos BD Vacutainer® con EDTA K2.
- Material del servicio de Partos
 - Material estéril
 1. 1 par de guantes estériles.
 2. 1 paquetes de gasas estériles.
 3. 1 jeringas de 20 ml.
 4. 1 agujas de diferente calibre N°17.
 - Material no estéril
 1. Hojas de consentimiento informado.
 2. Marcadores de color negro.
 3. Lapiceros de diferentes colores.
 4. Rejillas para el transporte de tubos.
 5. Caja de tecnopor para el almacén de tubos.
 6. Guardapolvo.
 7. Mascarilla N 95.
 8. Bolsas de hielo.

3. PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE MUESTRA DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU).

Se realizará la obtención de SCU en todas las madres que cumplan con los criterios de inclusión detallados en el proyecto de tesis y que hayan firmado en Consentimiento Informado para la donación.

Al inicio del parto, preparar en campo estéril todo el material descrito para el procedimiento. Una vez que ha culminado el proceso de alumbramiento se procede a recoger la SCU según las siguientes instrucciones:

- a. Una vez culminado el alumbramiento se coloca a la placenta a un campo estéril, asegurándose que tengo el extremo de cordón umbilical un clampaje

- b. Se procede a localizar la vena umbilical asegurándose de no presionarla de manera brusca.
- c. La punción de la vena umbilical, se efectuará en una mesa auxiliar sobre un paño estéril, cuando haya concluido el periodo del alumbramiento.
- d. Realizar la punción lo más distal posible a la placenta justo encima del clampaje con la aguja que está unida a las jeringas de 20 ml.
- e. Recoger la SCU en la jeringa de 21 ml suavemente, por aspiración lenta.
- f. Posteriormente se vacía el contenido en el tubo lila unos 3 ml aprox. y a continuación se vacía de manera similar en los tubos amarillos*.
- g. Una vez llenados los tubos se colocan en la caja de Tecnopor con hielo para mantenerlos en 5°C aprox.
- h. Los tubos amarillos antes de ser almacenados en la caja de Tecnopor tienen que ser llevados a centrifugación durante 10 minutos aprox. para que pueda separarse el suero.
- i. Posterior a la centrifugación son llevados nuevamente a la caja de Tecnopor y transportados al laboratorio para el procesamiento: en caso del tubo lila, análisis del hemograma y en el caso de los tubos amarillos, separación del suero en viales.

*Cuando se realiza el vaciado en el tubo lila se tiene que agitar suavemente en 5 oportunidades aproximadamente, y en los tubos amarillos no será necesario agitarlos (78).

ANEXO 3.

1. HEPCIDINA 25

Fundamento del ensayo.

El Kit DRG Hecpidin 25 (bioactive) HS ELISA es un ensayo en fase sólida de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio de unión competitiva.

Los pocillos de las placas están recubiertos con un anticuerpo monoclonal dirigido contra un foci antigénico en la molécula hepcidina-25. En las muestras de los pacientes hepcidina-25 compite con un conjugado hepcidina-25-biotina (Enzyme Conjugate) en la unión al anticuerpo inmovilizado.

Después de incubación, las placas se lavan para parar la reacción. En la siguiente incubación las moléculas de biotina unidas se detectan con la peroxidasa de rábano unida a la estreptavidina (Enzyme Complex). Después de incubación se lava la placa por segunda vez.

Características del ensayo.

- Principio de ensayo: ELISA sándwich doble antígeno
- Rango dinámico: 0.135 - 81 ng / mL
- Tiempo total de ensayo: 110 minutos.
- Volumen de muestra: 20 µl de suero o plasma
- Sensibilidad analítica: 0.135 ng / mL

Muestras.

En este ensayo pueden usarse suero o plasma (plasma EDTA, Heparina o citrato). No usar muestras hemolíticas, ictericas o lipémicas. Toma de muestras Suero: Recoger la sangre por punción en la vena, permitir coagulación, y separar el suero por centrifugación a temperatura ambiente.

Procedimiento de ensayo.

1. Asegurar el número deseado de pocillos en el recipiente.
2. Dispensar 20 µL de cada Standard, Control y muestras con puntas nuevas en los pocillos adecuados.
3. Dispensar 50 µL de Enzyme Conjugate a cada pocillo. Mezclar totalmente durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.
4. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente.
5. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos. Lavar los pocillos 4 veces con 400 µL Wash Solution por pocillo, (lavados automático).
6. Dispensar 100 µL de Enzyme Complex a cada pocillo. Mezclar totalmente durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.
7. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente.
8. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos. Lavar los pocillos 4 veces con 400 µL Wash Solution por pocillo, (lavados automático).
9. Adicionar 100 µL de Substrate Solution a cada pocillo e incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente.

10. Parar la reacción enzimática mediante la adición de 100 µL de Stop Solution a cada pocillo.

Limitaciones de uso: Cualquier manipulación inadecuada de las muestras o modificaciones del ensayo pueden influenciar los resultados.

- Sustancias que pueden interferir: Hemoglobina (hasta 4 mg/mL), Bilirrubina (hasta 0.5 mg/mL) y Triglicéridos (hasta 7,5 mg/mL) no influyen los resultados del ensayo.

2. RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA.

Fundamento del ensayo.

El Kit DRG sTfR ELISA es un ensayo en fase sólida de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio del sándwich. Los pocillos de las placas están recubiertos con un anticuerpo monoclonal dirigido contra un único foco antigénico en una molécula de sTfR. Se incuba una alícuota de una muestra perteneciente a un paciente que contiene sTfR endógena en los pocillos recubiertos con el enzima conjugado, que es un anticuerpo anti-sTfR conjugado con la peroxidasa endógena. Después de la incubación se lava el conjugado que no se ha unido. La cantidad de peroxidasa unida es proporcional a la concentración de sTfR en la muestra. Cuando se añade la solución del sustrato de la peroxidasa, la intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de sTfR en la muestra del paciente.

Características del ensayo.

Principio de ensayo: ELISA competitivo

Rango dinámico: 0,145 – 160 ng/ml.

Tiempo total del ensayo: 115 minutos.

Volumen de muestra: 10 µl de suero o plasma.

Sensibilidad analítica: 0.01 ng/ml

Muestras.

En este ensayo pueden usarse suero o plasma (plasma EDTA, Heparina o citrato). No usar muestras hemolíticas, ictericas o lipémicas.

Toma de muestras Suero: Recoger la sangre por punción en la vena, permitir coagulación, y separar el suero por centrifugación a temperatura ambiente. No centrifugar antes de la coagulación completa.

Procedimiento de ensayo.

1. Asegurar el número deseado de pocillos en el recipiente.
2. Dispensar 100 µL de cada Standard, Control y muestra diluida con puntas nuevas en los pocillos adecuados. Incubar por 30 minutos.
3. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos. Lavar los pocillos 3 veces con 400 µL Wash Solution diluida por pocillo, si se utiliza un lavador de placas - o - Lavar los pocillos 4 veces con 300 µL Wash Solution diluida por pocillo para el lavado manual. Realizar un golpe seco de los pocillos contra el papel absorbente para eliminar las gotas residuales.

4. Dispensar 100 μ L de Enzyme Conjugate a cada pocillo.
5. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos. Lavar los pocillos 3 veces con 400 μ L Wash Solution diluida por pocillo, si se utiliza un lavador de placas.
7. Adicionar 100 μ L de Substrate Solution a cada pocillo e incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente.
8. Parar la reacción enzimática mediante la adición de 100 μ L de Stop Solution a cada pocillo. 10. Leer la OD a 450 ± 10 nm con un lector de microplacas dentro de los 10 minutos después de la adición de la Stop Solution.

Limitaciones de uso.

- Únicamente se obtendrán resultados fiables y reproducibles, cuando el procedimiento del ensayo se realice entendiendo las instrucciones de uso correctamente y desarrollando buenas prácticas de laboratorio.
- Sustancias que pueden interferir Hemoglobina (hasta 4 mg/mL), Bilirrubina (hasta 0.5 mg/mL) y Triglicéridos (hasta 7.5 mg/mL) no influyen los resultados del ensayo.
- Efecto de Alta Concentración (Gancho) No se ha observado efecto gancho en este ensayo hasta 2170 ng/mL de sTfR (después de la dilución 1:51). Esta es una concentración final de 110.7 μ g/mL.

3. FERRITINA.

Fundamento del ensayo.

La prueba cuantitativa de ferritina se basa en un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en fase sólida (ELISA). El sistema del ensayo utiliza un anticuerpo anti-ferritina de conejo para la inmovilización en fase sólida (pocillos de microtitulación) y un anticuerpo monoclonal anti-ferritina de ratón en la solución conjugada anticuerpo-enzima (peroxidasa de rábano). La muestra de la prueba reacciona simultáneamente con los anticuerpos, dando como resultado que las moléculas de ferritina se intercalen entre la fase sólida y los anticuerpos ligados a enzimas.

Características del ensayo.

Principio de ensayo: ELISA sándwich

Rango dinámico: 0,781 ng/ml - 50 ng/ml

Tiempo total del ensayo: 4h 0m.

Volumen de muestra: 10 μ l de suero o plasma.

Sensibilidad analítica: 0.56 ng/ml

Muestras.

El suero debe prepararse a partir de una muestra de sangre completa obtenida mediante técnicas médicas aceptables. Este kit es para uso con muestras de suero sin aditivos solamente. Evitar el uso de muestras extremadamente hemolíticas, lipémicas o turbias.

Procedimiento de ensayo.

1. Asegure el número deseado de pozos recubiertos en el soporte. Dispense 20 µl de estándar, muestras y controles en los pozos apropiados.
2. Dispense 100 µl de Reactivo Conjugado Enzimático en cada pocillo.
3. Mezcle suavemente por 30 segundos e incubar a temperatura ambiente durante 45 minutos y retire la mezcla de incubación moviendo el contenido de la placa en el fregadero.
4. Enjuague y agite los pocillos de microtitulación 5 veces con agua destilada o desionizada.
5. Golpee los pozos con fuerza sobre papel absorbente o toallas de papel para eliminar todas las gotas de agua residual.
6. Dispense 100 µl de reactivo TMB en cada pocillo. Mezcle suavemente por 10 segundos e incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos.
7. Detenga la reacción agregando 100 µl de solución de parada a cada pocillo. Mezcle suavemente por 30 segundos.
8. Lea la densidad óptica a 450 nm con un lector de placa de microtitulación en 15 minutos.

Limitaciones de uso.

- Se obtendrán resultados confiables y reproducibles cuando el procedimiento de ensayo se lleve a cabo con comprensión de las instrucciones del prospecto y con apego a las buenas prácticas de laboratorio.
- El procedimiento de lavado es crítico. Un lavado insuficiente dará como resultado una precisión pobre y falsamente elevadas lecturas de absorbancia.
- Las muestras de suero que demuestren lipemia macroscópica, hemólisis macroscópica o turbidez no deben usarse con esta prueba.

ANEXO 4



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO



"AÑO DEL DIALOGO Y LA RECONCILIACION NACIONAL"
"Cusco, Capital Arqueológica de América"

DR3C.PROV.N° *0086* -2010-HRC.DE

20 SEP 2010

DE : Director Ejecutivo del Hospital Regional Cusco
A : Señor Ramón Figueroa Mujica
ASUNTO : Autorización de Aplicación de Trabajo de Investigación
REF. : Exp. 8878 - 18

Visto el documento que antecede, de acuerdo a la opinión favorable del Comité de Investigación, Comité de Ética en Investigación con Humanos y la Unidad de Capacitación, la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional del Cusco, autoriza la realización de la aplicación del Instrumento de trabajo de Investigación, intitulado "La Hemoglobina y la Homeostasis del Hierro a 3350 msnm Cusco y 150 msnm Lima". Debiendo acogerse al horario y normas de la Institución.

Atentamente,


M.D. Víctor A. Béjar Bravo
DIRECTOR EJECUTIVO
C.M.P. 16783

c.c. Archivo
VBB/dry



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
Vicerrectorado de Investigación
Dirección Universitaria de Investigación,
Ciencia y Tecnología (DUICT)

CONSTANCIA 665 - 20 - 17

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación.

Título del Proyecto : "Studies on iron homeostasis in populations living at high altitude".
Código de inscripción : 101555
Investigador principal : Gonzales Rengifo, Gustavo Francisco

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión recibida de fecha 02 de octubre del 2017.
2. **Consentimiento informado**, versión recibida de fecha 23 de octubre del 2017.
3. **Consentimiento informado (Padres-Infantes, niños y adolescentes)**, versión recibida de fecha 02 de octubre del 2017.
4. **Consentimiento informado (Padres-Neonatos)**, versión recibida de fecha 02 de octubre del 2017.
5. **Asentimiento informado (12 a 17 años)**, versión recibida de fecha 02 de octubre del 2017.
6. **Asentimiento informado (Menores de 12 años)**, versión recibida de fecha 23 de octubre del 2017.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **25 de octubre del 2018**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 26 de octubre del 2017.

Dra. Frine Samalvides Cuba
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación

Av. Honorio Delgado 430
Lima 31
P.O. Box 4314 Lima 100

T. (51 1) 319-0000 A. 2271 / 2542
E. duict@oficinas-upch.pe

www.upch.edu.pe/vrinve/duict