

El presente trabajo de Tesis, fue posible en su desarrollo gracias a que constituye parte del proyecto macro: “La hemoglobina y la homeostasis de hierro en Lima (150m) y Cusco (3400m)”, con Número de registro: 57092 y Esquema financiero E041-2017-UNSAAC-02. Financiamiento brindado por la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco en convenio con CONCYTEC.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por ser luz en mi camino, por brindarme salud y la oportunidad de lograr mis propósitos, junto a mis seres queridos.

Es propicio agradecer el apoyo y la ardua labor realizada por el Mg. Ramon Figueroa Mujica como investigador encargado del macroproyecto y como asesor de esta tesis, agradezco también la colaboración del Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo, docente investigador de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por su contribución en el macroproyecto de investigación, y de forma especial agradecer a MSc. Dulce Esperanza Alarcón Yaquette que gracias a la confianza y su apoyo en el desarrollo de esta tesis como co-asesora permitió lograr los objetivos planteados en este trabajo.

Agradecer también al equipo de investigación conformada por el Mg. Luis Jiménez Troncoso, Lic. Cinthya Vásquez, Luis Ángel Ccahuantico, Juan Jose Sánchez, Rodrigo Rozas, Mario Ponce y la Srta. Luz A. Ramos (Coordinadora de ProCiencia), que mediante su ardua labor colectiva significo los logros trascendentales obtenidos por el proyecto de investigación en Cusco y Lima.

Al culminar esta importante etapa de mi vida deseo expresar mis gratitudes a mis maestros Dra. Andrea Rondon Abuhadba, Dr. Noé Atamari, Dr. Franklin Miranda, Dr. Jhamil Hinojosa y Dr. Jose Rafael Ugarte, quienes con su motivación, apoyo constante y experiencia significaron mucho para mí en lo académico y científico durante mi paso en la facultad de Medicina Humana y en el Anfiteatro de Anatomía Humana.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a quienes con su motivación, apoyo, experiencia y comprensión formaron parte de esta etapa de mi vida.

A mis seres más queridos, mi Madre Vilma Rios Fernández y mi Padre Jaime Ccorahua Quispe, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, por permitirme conocer el amor de Dios, por sus enseñanzas que forjaron mi ser y mis aspiraciones. A mis hermanos María, Jaime Junior y Daniela, por su apoyo, confianza y motivación que me inspira a seguir adelante.

A mis queridos abuelitos, Mama Pancha, papá Casimiro, papá Julián y quien en paz descansa: Mamá Romualda (Gracias por confiar en mí y por darle valor a mi vida), a mis tíos y primos por su apoyo familiar incondicional de toda la vida. De forma especial a mi querida Ana Claudia por alegrar mis días y ser mi ayuda en todo momento, a su madre y hermanos, por brindarme apoyo y confianza en momentos que más necesité.

A mis maestros, amigos y hermanos del Anfiteatro de Anatomía Humana y de mi querida facultad de Medicina Humana, que hicieron mi estancia como estudiante una experiencia inolvidable y trascendente para mí, muy agradecido por todas las experiencias compartidas; Dar las gracias también a los docentes que motivaron mis esfuerzos y brindaron sus conocimientos en las aulas universitarias y en la práctica hospitalaria.

A mi mentor el Dr. Noé Atamari, por confiar en mí, por sus enseñanzas, por su motivación y la inspiración de seguir el camino de la investigación científica como parte de mi hacer profesional.

Maycol Suker

JURADO A:

- DR. FELIX ALFONSO HIDALGO RAMIREZ
- DR. GILDER ALFREDO ZEVALLOS RODRIGUEZ
- DRA. ROXANA ISABEL QUISPE CHALCO

JURADO B:

- DRA. EVELINA ANDREA RONDON ABUHADBA
- DR. JOSE RAFAEL UGARTE MARTINEZ
- DR. FRANKLIN MIRANDA SOLIS

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	7
TITULO	9
CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
I.1. Fundamentación del problema	9
I.2. Antecedentes teóricos	12
I.3. Formulación del problema	21
I.4. Objetivos de la investigación	21
I.4.1. Objetivo General	21
I.4.2. Objetivos específicos	22
I.5. Justificación del estudio del problema	22
I.6. Limitaciones y viabilidad del estudio	24
I.7. Aspectos éticos	25
CAPITULO II. MARCO TEORICO CONCEPTUAL	26
II.1. Marco teórico	26
II.2. Definiciones de términos básicos	41
II.3. Formulación de hipótesis	43
II.4. Variables	44
II.5. Definiciones operacionales	45
CAPITULO III. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN	48
III.1. Tipo de investigación	48
III.2. Diseño de la investigación	48
III.3. Población y muestra	48
III.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	50
III.5. Plan de análisis de datos	51
CAPITULO IV. RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIONES	52
IV.1. Resultados de la investigación	52
IV.2. Discusión	62
IV.3. Conclusiones	68
IV.4. Sugerencias	69
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACION	70
Presupuesto y financiamiento	70
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	70
ANEXOS	80

INTRODUCCIÓN

La anemia en el Perú tiene una elevada morbilidad y es considerada una prioridad nacional de salud pública y de investigación (1). Durante los últimos años se han determinado estrategias para poder enfrentar esta condición, sin embargo, no se han visto resultados significativos en la reducción de esta patología (2).

Las mujeres embarazadas representan un grupo poblacional de riesgo, debido a las consecuencias negativas que esta enfermedad puede ocasionar en la unidad materno fetal, generando un escenario adverso en el desarrollo del neonato y en la salud materna (3,4). Empero, se conoce que durante el embarazo sucede el fenómeno de hemodilución sanguínea que condiciona una reducción fisiológica de la concentración de hemoglobina, que no representa necesariamente un déficit de hierro, sino un mecanismo que permite el incremento del flujo sanguíneo al producto por reducción de la viscosidad sanguínea (5).

El hierro constituye un elemento importante en la fisiología del organismo humano, principalmente en el rol de los eritrocitos como transporte de oxígeno. Sin embargo, tanto el exceso como la carencia del mismo provoca serias repercusiones en la salud, por lo cual requiere un control estricto de su concentración (6).

En Perú, se hace uso del factor de corrección de hemoglobina planteada por la Organización Mundial de la Salud para poblaciones residentes en altitudes elevadas por encima de los 1000 metros (7). Sin embargo, estudios previos reportan que esta estrategia puede sobreestimar los niveles de anemia, por ser una constante matemática extrapolada que en ocasiones no correlaciona con la clínica, causando que se inicie suplementación de hierro en personas que no la requieren (8).

Por lo expuesto, resulta una necesidad comprender en términos de precisión diagnóstica las diferentes estrategias que se encuentran disponibles, con el fin de aportar al conocimiento médico y a futuras nuevas políticas de salud con el propósito de brindar el mayor beneficio posible al manejo de la anemia en mujeres gestantes.

RESUMEN

“Valoración de diferentes propuestas de diagnóstico de anemia ferropénica en gestantes de Cusco, 2020”

Antecedentes: La anemia en gestantes residentes en altitudes elevadas se diagnostica haciendo uso de corrección matemática de la hemoglobina por el método OMS, estrategia que genera discrepancias en la comunidad científica sobre su utilidad, existiendo otras propuestas desarrolladas por investigadores a lo largo de los años (Dallman, Dirren, y Bartolo). El propósito de estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de diferentes propuestas de diagnóstico para identificar anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco.

Métodos: Análisis secundario con base de un estudio observacional de corte transversal, y analítico. Se determinó parámetros laboratoriales de muestras sanguíneas mediante el hemograma automatizado para obtener valores de hemoglobina e índices eritrocitarios. Se usó kits de ELISA para determinar valores de los biomarcadores del estado de hierro. El análisis descriptivo y bivariado fue realizado con el programa Stata, y la capacidad diagnóstica evaluada mediante modelos crudos y ajustados en términos de curvas ROC con el programa R v3.6.1.

Resultados: La prevalencia de anemia fue diferente según cinco propuestas diagnósticas usando hemoglobina sin corregir fue 2%, corregida por el método OMS fue 13,2%, por Dirren 17,1%, por Dallman 2,9% y Bartolo 11,7%, durante la gestación la hemoglobina tiene un descenso más marcado en el segundo trimestre que correlaciona con la hemodilución fisiológica; la estrategia propuesta por Dallman y la de hemoglobina sin corregir además de los índices eritrocitarios tuvieron valores altos de Área Bajo la Curva en los modelos crudos y ajustados. Se encontró cifras considerables de eritrocitosis en gestantes mediante la estrategia de hemoglobina sin corregir.

Conclusiones: La estrategia de corrección de Dallman y de hemoglobina sin corregir además de los índices eritrocitarios tuvieron buen rendimiento diagnóstico respecto a otras estrategias. El riesgo de eritrocitosis es elevado con la estrategia sin corregir y desaparece con la estrategia de corrección de la OMS, resulta una necesidad actualizar la estrategia diagnóstica usada en nuestro medio.

Palabras claves (DeSC BIREME): Anemia, Embarazadas, Altitud, Hemoglobina.

ABSTRACT

“Assessment of different diagnostic proposals for iron deficiency anemia in pregnant women in Cusco, 2020”

Background: Anemia in pregnant women residing at high altitudes is diagnosed using the mathematical correction of hemoglobin by the WHO method, a strategy that generates discrepancies in the scientific community about its usefulness, with other proposals developed by researchers over the years (Dallman, Dirren, and Bartolo). The objective of the study was to evaluate the diagnostic capacity of different diagnostic proposals to identify iron deficiency anemia in pregnant women from Cusco.

Methods: Secondary analysis based on an observational cross-sectional and analytical study. Laboratory parameters of blood samples were determined by an automated hemogram to obtain hemoglobin values and erythrocyte indices. ELISA kits were used to determine biomarker values of iron status. The descriptive and bivariate analysis was performed with the Stata program, and the diagnostic capacity was evaluated using raw and adjusted models in terms of ROC curves with the R v3.6.1 program.

Results: The prevalence of anemia was different according to five diagnostic proposals using uncorrected hemoglobin was 2%, corrected by the WHO method was 13.2%, by Dirren 17.1%, by Dallman 2.9% and Bartolo 11.7%, during pregnancy hemoglobin has a more marked decrease in the second trimester that correlates with physiological hemodilution; the strategy proposed by Dallman and that of uncorrected hemoglobin in addition to erythrocyte indices had high values of Area Under the Curve in the raw and adjusted models. Considerable figures of erythrocytosis were found in pregnant women using the uncorrected hemoglobin strategy.

Conclusions: The Dallman correction strategy and uncorrected hemoglobin, in addition to the erythrocyte indices, had good diagnostic accuracy compared to other strategies. The risk of erythrocytosis is high with the uncorrected strategy and disappears with the WHO correction strategy. It is a necessity to update the diagnostic strategy used in our setting.

Keywords (MeSH NCBI): Anemia, Pregnant Women, Altitude, hemoglobin.

TITULO

Valoración de diferentes biomarcadores y propuestas de diagnóstico de anemia en gestantes de Cusco, 2020

CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

I.1. Fundamentación del problema

El hierro constituye un mineral primordial para la vida, esencial en la eritropoyesis fisiológica, y que cumple diversas funciones enzimáticas involucradas en el metabolismo energético, síntesis de material genético, entre otras (9). Este elemento mineral requiere mecanismos de homeostasis precisos, debido a que su alteración por exceso o carencia puede ocasionar serias repercusiones en la salud humana (10). Está regulado por diversos factores donde la hormona Hepsidina juega un rol principal (11).

La anemia es causa frecuente de morbilidad a nivel mundial, considerándose una prioridad de salud pública global por la Organización Mundial de Salud (OMS) (12–14), definida como una reducción patológica de la concentración de la hemoglobina (Hb) que repercute en la capacidad funcional eritrocitaria (13), siendo la carencia de hierro o ferropenia la principal etiología en países en vías de desarrollo (12). La anemia en la gestación se puede clasificar según valores de hemoglobina, valores de Hb entre 10 a 10,9 g/dl define anemia leve, entre 7 a 9,9 g/dl moderada, y valores menores de 7 g/dl definen anemia severa (7). Este problema adquiere un interés especial en las gestantes, principalmente cuando la anemia es severa (4), debido a las múltiples repercusiones que conlleva en la salud de la unidad materno-fetal como mayor riesgo para el parto prematuro, muerte fetal intrauterina, bajo peso al nacer, mayor mortalidad perinatal, entre otras consecuencias, además de provocar un escenario desfavorable para la madre cuando se asocia a hemorragia postparto y preeclampsia (15), y a largo plazo se asocia con anemia infantil que repercute en el desarrollo del niño, incrementando el riesgo de ocasionar disminución de las destrezas cognitivas y físicas; por estas razones no cabe duda que el diagnóstico oportuno y tratamiento de la anemia es imprescindible para evitar estos desenlaces desfavorables (4,15).

Empero, el extremo opuesto conocido como eritrocitosis, caracterizada por un exceso en la concentración de Hb y hematocrito (4), considerándose como punto de corte en gestantes niveles de Hb superiores a 14.5 g/dl (16), puede suponer también serias repercusiones, como una reducción del flujo útero-placentario como consecuencia de la hiperviscosidad sanguínea que ocasiona la eritrocitosis, ocasionando como resultado final la restricción del crecimiento fetal (10), además del incremento de riesgo para otras comorbilidades como la diabetes gestacional y preeclampsia (15). Sumado a esto, las concentraciones acrecentadas de hierro favorece la génesis de procesos inflamatorios sistémicos (10), por tanto los niveles muy bajos o muy altos representan mayor riesgo gestacional (17).

Las poblaciones que viven en grandes altitudes muestran cambios fisiológicos de adaptación, condicionando cambios en los niveles de Hb como un mecanismo de compensación al efecto de la hipoxia crónica que actúa como factor estimulante de la eritropoyesis (18). Por esto, diversos estudios consideran propuestas de corrección matemática de los valores de Hb, como lo propuesto por la OMS, con el fin de identificar y sugerir puntos de cortes para el diagnóstico de anemia y necesidad de tratamiento con suplementos de hierro (19), inicialmente formulada a partir de estudios en población pediátrica y extrapolado a otros grupos etarios (20). Otras propuestas alternativas para corregir la Hb son las propuestas de Dirren et al (21), Dallman et al (22) desarrolladas en poblaciones de altura; en Perú se cuenta con la fórmula de Bartolo-Marchena et al (23) desarrollada en población pediátrica, no evidenciado su uso en población gestante.

Considerando que durante la gestación existe un fenómeno de anemia fisiológica, producto de una expansión plasmática superior al incremento de la concentración eritrocitaria, lo cual conlleva a una hemodilución que tiene por finalidad favorecer el flujo arterial en la circulación uteroplacentaria, y no necesariamente significa un déficit de hierro (4). Se ha visto que el uso de Hb por si sola puede ser engañosa en estas poblaciones y sumada a factores de corrección matemáticas sin suficiente evidencia clínica puede condicionar una sobreestimación de anemia ferropénica en gestantes con reservas de hierro conservadas (16), lo cual aumenta el riesgo de brindar suplementación

de hierro en gestantes que no requieren, elevando el riesgo de eritrocitosis y estados inflamatorios sistémicos (16).

En Perú, el diagnóstico de anemia en gestantes se realiza considerando la estrategia de corrección de Hb según la propuesta de la OMS (7), reportándose cifras de prevalencia de anemia gestacional para el 2021 de alrededor del 20,6% en Perú, y de 23,5% en Cusco (2), por esto el gobierno peruano viene implementando diferentes estrategias para lograr disminuir esta condición donde destaca la suplementación profiláctica universal de hierro a gestantes (24); a pesar de estos esfuerzos, durante años estas cifras no se han visto modificadas significativamente (2).

Un estudio realizado recientemente en gestantes de Cusco a 3400 msnm comparado con gestantes residentes en Lima a 150 msnm, encontró que las gestantes residentes a gran altitud presentan buena reserva y biodisponibilidad de hierro durante la gestación (25). Otro estudio peruano concluye que la anemia leve gestacional catalogada con el uso del factor de corrección de la OMS no tiene correlación significativa con la antropometría de recién nacidos de Cusco a 3400 msnm (26); estos hallazgos generan discrepancias respecto a las estrategias de diagnóstico basados en la hemoglobina usados actualmente, lo cual ratifica la necesidad de actualizar la estrategia diagnóstica de anemia considerando factores poblacionales y étnicos para proporcionar criterios diagnósticos más precisos de esta patología, actualización que incluye al factor de corrección por altitud que fue desarrollado y extrapolado sin considerar estos factores haciendo que el diagnóstico laboratorial no correlacione con la clínica necesariamente (20).

En tal sentido, brindar suplementos de hierro a las gestantes en poblaciones de grandes alturas debería estar adecuadamente valorada para brindar oportunamente en pacientes que la requieran y excluir en quienes no lo ameriten con el propósito de mantener la homeostasis adecuada de este mineral (27). Por lo expuesto, resulta necesario determinar la precisión diagnóstica, en términos de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva, de diversas estrategias diagnósticas y biomarcadores para la identificación de anemia ferropénica en poblaciones de grandes altitudes.

I.2. Antecedentes teóricos

INTERNACIONALES

Referencia 1.

Abioye A, Aboud D, Premji Z, Etheredge AJ, Gunaratna NS, Sudfeld CR, et al. (Tanzania, 2020), en su estudio **“Hemoglobin and hepcidin have good validity and utility for diagnosing iron deficiency anemia among pregnant women”** de la revista **“European journal of clinical nutrition”**, cuyo objetivo fue comparar la capacidad diagnóstica de biomarcadores hematológicos para detectar anemia ferropénica en mujeres embarazadas de Tanzania.

Este estudio utilizó información de gestantes con reservas de hierro completas y con déficit. Utilizaron curvas ROC para evaluar la sensibilidad, la especificidad y el área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores en la detección de anemia ferropénica, brutas o corregidas para la inflamación. La hemoglobina tuvo el AUC más grande para la ferropenia bruta (0,96) mientras que la Hepcidina tuvo el AUC más grande para la ferropenia corregida (0,80). Un límite de Hepcidina de $<4,3 \mu\text{g} / \text{L}$ tenía una sensibilidad del 95% para la ferropenia corregida por regresión.

La conclusión muestra que la determinación de los niveles de hemoglobina y Hepcidina puede mejorar la orientación de los programas de suplementación con hierro en países con recursos limitados, aunque los altos costos de la Hepcidina pueden limitar su uso (28).

Referencia 2.

Bresani Salvi C, Braga MC, Batista Filho M. (Brasil, 2014), en su estudio **“Diagnostic accuracy of hemoglobin for iron deficiency in pregnancy: disclosing results of a cited clinical trial”** de la revista **“Revista Panamericana de Salud Pública”**, cuyo objetivo fue analizar la precisión de las concentraciones de hemoglobina (Hb) como indicador diagnóstico de ferropenia en mujeres gestantes y para medir la eficacia de la terapia con suplementos de hierro utilizando puntuaciones z.

Este estudio realizó un análisis de precisión diagnóstica con información de 318 embarazadas, determinaron el rendimiento diagnóstico mediante curva ROC de Hb < 11,0 g/dl; para determinar la ferropenia se utilizaron valores de ferritina <12,0 ng/ml, se calcularon las diferencias medias entre los valores absolutos de Hb (g/dl) y las puntuaciones Z. Se encontró que la sensibilidad fue de 60%, especificidad de 44 % y el área bajo la curva ROC de 0,54 para la Hb; las gestantes con anemia según el criterio de Hb de la OMS, el 81 % tenían reservas corporales de hierro adecuadas, las cuales mostraron mejoras en los valores absolutos de Hb, pero no mejoraron las puntuaciones Z de Hb; las mujeres con ferropenia tratadas tuvieron reducciones tanto en los valores absolutos como en las puntuaciones Z de Hb.

El estudio llegó a la conclusión que las concentraciones de Hb no eran una indicación precisa de requerimiento de hierro o la respuesta a la terapia con hierro en gestantes (29).

Referencia 3.

Bresani CC, Braga MC, Felisberto FD, Figueiroa JN, Batista M. (Brasil, 2016), en su estudio **“Could the erythrocyte indices or serum ferritin predict the therapeutic response to a trial with oral iron during pregnancy? Results from the Accuracy study for Maternal Anaemia diagnosis (AMA)”** de la revista **“BMC Pregnancy Childbirth”**, cuyo objetivo fue verificar la precisión de los índices de eritrocitos y la ferritina sérica para el diagnóstico de ferropenia funcional en el embarazo utilizando la capacidad de respuesta a la terapia con hierro como comparador estándar.

El presente estudio fue de diseño prospectivo con una intervención antes-después de 80 mg de hierro oral diario durante 90 días y analizado como un estudio transversal de tipo precisión diagnóstica. La muestra estuvo constituida por mujeres embarazadas anémicas (hemoglobina <11,0 g /dl) atendidas en un centro de atención prenatal de Brasil. La capacidad de respuesta a la prueba terapéutica con hierro oral se definió como un aumento de al menos 0,55 puntaje Z en la hemoglobina después de 4

semanas de tratamiento y una dosis total de 1200 mg de hierro. Los hallazgos principales muestran todas las pruebas índices demostraron que la Hb y hematocrito tuvieron Sensibilidad de 50 % (IC 95 % 40 a 70); y especificidad de 59 % (IC 95 % 43 a 74) y 47 % (IC 95 % 38 a 57), respectivamente. La ferritina, el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media, la concentración de hemoglobina corpuscular media y el ancho de distribución de glóbulos rojos tenían Sensibilidad por debajo del 40 % con especificidad por encima del 70 %.

El presente estudio llegó a la conclusión que los índices de eritrocitos y ferritina no pudieron predecir las necesidades de hierro de las embarazadas anémicas. Los aumentos de los puntajes Z de Hb después de un tratamiento breve con hierro oral pueden ser una prueba terapéutica confiable (30).

Referencia 4.

Cohen JH, Haas JD. (Bolivia, 1999), en su estudio **“Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia”**, de la revista **“Revista Panamericana de Salud Pública”** cuyo objetivo fue derivar un método para establecer los límites de hemoglobina que podría usarse para estimar mejor la prevalencia de la anemia ferropénica en el embarazo en altitudes elevadas y además estimar la prevalencia de anemia en una muestra de mujeres embarazadas residentes en dos ciudades de Bolivia, La Paz (3 600 metros) y El Alto (4 000 metros).

Se realizó un estudio analítico de fuente secundaria, con un análisis usando los mínimos cuadrados no lineales y procedimientos de ajuste de curvas de Levenberg-Marquardt para generar gráficos de relación altitud-hemoglobina, y contrastarlos con las curvas de altitud-hemoglobina de otros métodos corrección como los propuestos por los autores Dallman et al., y Dirren et al. Encontraron que la curva de hemoglobina-altitud derivada en este estudio proporcionó un mejor ajuste a los datos de las mujeres en edad fértil que los otros dos modelos. Las prevalencias

estimadas de anemia ferropénica en el embarazo utilizando los valores de corte de hemoglobina determinados en este estudio fueron superiores a los estimados por los otros dos enfoques; mediante las fórmulas de Dallman y Dirren se encontró prevalencia de 14 a 18% de anemia, con la corrección de umbral planteado en el estudio la prevalencia alcanzó cifras de 42 a 53% en la Paz, Bolivia.

Este estudio tuvo por conclusión, que en población de mujeres gestantes de grandes altitudes de Bolivia las estrategias propuestas por Dirren y Dallman no fueron las más propicias, debido a subestimación de las cifras de prevalencia de anemia ferropénica, siendo la propuesta generada para definir puntos de corte del umbral de hemoglobina la que mejor corrección brindaba en este grupo poblacional (31).

Referencia 5.

Silubonde TM, Baumgartner j, Ware LJ, Malan L, Smuts CM, Norris S. (South Africa, 2020), en su estudio “Adjusting Haemoglobin Values for Altitude Maximizes Combined Sensitivity and Specificity to Detect Iron Deficiency among Women of Reproductive Age in Johannesburg, South Africa”, de la revista “Nutrients” cuyo objetivo fue determinar el punto de corte de hemoglobina con la mayor sensibilidad y especificidad para detectar anemia ferropénica basado en ferritina y eritropoyesis por deficiencia de hierro basado en el receptor de transferrina soluble; además de evaluar y comparar la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte de Hb ajustados por altitud y sin ajuste para la detección de ferropenia.

Realizaron un estudio de corte transversal, con una muestra de 492 mujeres de 18 a 25 años de edad, midieron biomarcadores, para posteriormente utilizar las curvas ROC, mediante esto determinaron el umbral de Hb con el índice de Youden máximo para detectar la anemia ferropénica. Este umbral de <12,35 g /dl dio como resultado una prevalencia de anemia del 37%, una sensibilidad de 56% y especificidad de 74%. El umbral aplicando el ajuste por altitud recomendado por la OMS

fue de $<12,5$ g / dl dio como resultado una prevalencia de anemia del 39%, una sensibilidad de 57% y especificidad de 70,8%. Por el contrario, el uso del valor de corte de Hb no ajustado de <12 g / dl dio como resultado una prevalencia de anemia del 18,5%, una sensibilidad del 35% y especificidad del 88%. En esta muestra, un umbral de Hb $<12,35$ g / dl tuvo la mayor sensibilidad y especificidad combinadas para detectar anemia ferropénica, el rendimiento diagnóstico de este umbral determinado por la curva ROC fue comparable a lo propuesto por la OMS.

El presente estudio llegó a la conclusión de que en la práctica clínica y de salud pública en mujeres en edad fértil de Sudáfrica debe adoptar un ajuste de la Hb por altitud para evitar la subestimación de la anemia ferropénica (32).

Referencia 6.

Umar Z, Rasool M, Asif M, Karim S, Malik A, Mushtaq G, Kamal MA. (Pakistan, 2015), en su estudio “Evaluation of hemoglobin concentration in pregnancy and correlation with different altitude: A study from balochistan plateau of Pakistan”, de la revista “The Open Biochemistry Journal” cuyo objetivo fue determinar los niveles de hemoglobina y la prevalencia de anemia entre las mujeres embarazadas que viven en las zonas de altura alta o baja de Baluchistán, Pakistan.

Realizaron un estudio de encuesta aleatoria y recolectaron muestras de sangre de 132 mujeres embarazadas y 110 mujeres en edad fértil. La selección de los participantes se realizó de dos áreas diferentes de Baluchistán, para definir anemia usaron la corrección de hemoglobina propuesta por la OMS-CDC, Dirren y Dallman. Los factores que afectaron la hemoglobina en el embarazo a término en diferentes altitudes fueron multi gravidez/paridad, edad, nivel socioeconómico y educativo. Los hallazgos principales mostraron que la anemia fue muy prevalente en la región de baja altitud (68,33%). Encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el nivel medio de hemoglobina en la región de gran altitud ($11,81 \pm 1,02$) y en la región de baja altitud ($10,20 \pm$

1,28) en mujeres embarazadas ($P < 0,001$). La mayor edad materna (> 35 años) ha mostrado una frecuencia anémica significativamente mayor tanto en altitudes altas (57,89 %; $p < 0,002$) como bajas (41,46 %; $p = 0,067$). Una dieta equilibrada rica en productos cárnicos presentó una correlación significativa con la reducción de la incidencia de anemia gestacional en ambas altitudes.

El presente estudio llegó a la conclusión, que la concentración de hemoglobina aumenta en el cuerpo con altitudes elevadas y, por lo tanto, la anemia fue menos frecuente en la región de gran altitud. Los factores que afectan la concentración de hemoglobina en el embarazo a término en diferentes altitudes incluyen edad materna avanzada, índice de masa corporal bajo, educación y dieta (33).

Referencia 7.

Næss-Andresen ML, Eggemoen AR, Berg JP, Falk RS, Jenum AK. (Oslo-Noruega, 2019), en su estudio “Serum ferritin, soluble transferrin receptor, and total body iron for the detection of iron deficiency in early pregnancy: a multiethnic population-based study with low use of iron supplements”, de la revista “The American Journal of Clinical Nutrition” cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro mediante los indicadores de hierro ferritina sérica $<15 \mu\text{g/L}$, receptor de transferrina soluble en suero (sTfR) $>4.4 \text{ mg/L}$, y hierro corporal total calculado $<0 \text{ mg/kg}$, y sus asociaciones con el origen étnico.

Realizaron un estudio transversal en 792 mujeres sanas embarazadas en Oslo, Noruega. Clasificaron a las mujeres en 6 grupos étnicos: Europa occidental, Asia meridional, Oriente Medio, África subsahariana, Asia oriental y Europa oriental. Los hallazgos principales mostraron que el 5,9 % de las mujeres tenían anemia (europeas occidentales: 1,8 %; no occidentales: 0–14 %, $P < 0,05$). Se encontró ferropenia con valores de ferritina en el 33 % (europeos occidentales: 15 %; no occidentales: 27–55 %, $P < 0,05$). La ferropenia según sTfR se encontró en el 6,5% (europeos

occidentales: 0,3%; no occidentales: 0-20%, $P < 0,01$). El hierro corporal total calculado indicó ferropenia en el 11 % (europeos occidentales: 0,6 %, no occidentales: 7,0–28 %, $P < 0,01$). La prevalencia de la ferropenia fue significativamente mayor según todas las medidas en mujeres del sur de Asia, África subsahariana y Oriente Medio, y las diferencias étnicas persistieron después de ajustar los factores de confusión. La anemia relacionada con la ferropenia varió del 35 % (sTfR) al 46 % (hierro corporal total) y al 72 % (ferritina) según el indicador de hierro utilizado.

El presente estudio llegó a la conclusión, que las mujeres con mayor riesgo de ferropenia y anemia eran del sur de Asia, Medio Oriente y África subsahariana. La prevalencia de ferropenia difirió considerablemente según el indicador de hierro utilizado (34).

Referencia 8.

Xing Y, Yan H, Dang S, Zhuoma B, Zhou X. (Tibet, 2009), en su estudio **“Hemoglobin levels and anemia evaluation during pregnancy in the highlands of Tibet: a hospital-based study”**, de la revista **“BMC Public Health”** cuyo objetivo fue estudiar los niveles de Hb y la prevalencia de la anemia entre las mujeres embarazadas que viven en las tierras altas del Tíbet y evaluar las asociaciones potenciales de la Hb y la anemia con las características de las mujeres.

Realizaron un estudio transversal hospitalario en 380 mujeres embarazadas, utilizaron modelos de regresión lineal múltiple y modelo de regresión logística múltiple para evaluar la asociación de las características de las mujeres embarazadas con el nivel de hemoglobina y la aparición de anemia, realizaron ajustes por altitud con los métodos propuestos por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), Dirren et al. y Dallman et al. para estimar la prevalencia de anemia. Los hallazgos principales fueron que la concentración media de hemoglobina fue de 12,76 g/dl (rango: 5,50-19,00 g/dl). La prevalencia de anemia encontrada fue del 70,0 %, 77,9 % y 41,3 %, respectivamente, para tres métodos de corrección de altitud para la hemoglobina (método de CDC, método de

Dirren et al. y método de Dallman et al.). La edad gestacional, el origen étnico, la residencia y los ingresos se asociaron significativamente con la concentración de Hb y la prevalencia de anemia.

El presente estudio llegó a la conclusión, que el nivel de hemoglobina era bajo y la tasa de prevalencia de anemia era alta entre las mujeres embarazadas en Lhasa, Tíbet. Se encontró que la edad gestacional, el origen étnico, la residencia y los ingresos estaban significativamente asociados con el nivel de hemoglobina y la aparición de anemia en la población de estudio (35).

NACIONALES

Referencia 9.

Ocas-Cordova S, Tapia V, Gonzales GF. (Perú, 2018), en su estudio **“Hemoglobin Concentration in Children at Different Altitudes in Peru: Proposal for [Hb] Correction for Altitude to Diagnose Anemia and Polycythemia”**, de la revista **“High Altitude Medicine & Biology”** cuyo objetivo fue determinar si la Hb corregida para la altitud de 3400 m de mujeres embarazadas está relacionada con cambios en la antropometría neonatal a término a través de la evaluación de dos grupos: uno con anemia y el otro sin esta condición.

Realizaron un estudio tipo análisis de una base de datos obtenida del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) perteneciente al Instituto Nacional de Salud del Perú, obteniendo una muestra de todos los departamentos de Perú, incluyendo información de 2 105 036 niños entre 6 y 59 meses de edad. Se comparó la utilidad de la fórmula propuesta por la OMS y una nueva propuesta desarrollada en el mismo estudio, obteniéndose resultados de prevalencia elevados con valores de 66% a más de 4000 msnm con la estrategia sugerida por la OMS; sin embargo, en la fórmula planteada por el estudio basada en el umbral para la anemia en hemoglobina menos 2 DE, la prevalencia se reduce a un 5% ($p < 0,0001$), se contrastó con datos de ferritina donde los niños considerados

sin anemia por el nuevo umbral alcanzaban valores de ferritina sérica de $13,32 \pm 0,12$ ng/mL ($p = 0,0016$), valores que se encuentran por encima del punto de corte sugerido por la OMS de 12 ng/ml, dando a consideración que actualizar la recomendación de corrección de la OMS resulta necesario para disminuir el riesgo de sobreestimación, como sucede en esta muestra de población peruana.

El presente estudio llegó a la conclusión que establecer rangos de hemoglobina normales basados en bases de datos locales es importante para tener en cuenta las diferencias en la respuesta de hemoglobina a la vida en grandes altitudes entre grupos étnicos (36).

LOCALES

Referencia 10.

Figuroa-Mujica R, Ccahuantico LA, Ccorahua-Rios MS, Sanchez-Huaman JJ, Vasquez-Velasquez C, Ponce-Huaranca JM, Rozas-Gamarra RE, Gonzales GF. (Perú-Cusco, 2022), en su estudio “A Critical Analysis of the Automated Hematology Assessment in Pregnant Women at Low and at High Altitude: Association between Red Blood Cells, Platelet Parameters, and Iron Status”, de la revista “Life” cuyo objetivo fue determinar diferencias en los parámetros de eritrocitos, leucocitos y plaquetas a baja altura y a gran altura y con la gestación avanzada, además de determinar la asociación de eritrocitos y plaquetas con marcadores del estado del hierro.

Se realizó un estudio transversal comparativo en Lima (150 m sobre el nivel del mar) y Cusco a 3400 m sobre el nivel del mar. Se analizaron parámetros hematológicos en gestantes. Realizaron análisis estadísticos de ANOVA unidireccional complementado con prueba post hoc, prueba de chi-cuadrado y prueba de correlación de Pearson. Los principales hallazgos fueron que las mujeres embarazadas en gran altitud presentaron un valor más alto de ferritina sérica ($p < 0,01$), y Hpcidina ($p < 0,01$), mientras que la concentración de sTfR fue menor en gran altitud que en baja altitud ($p < 0,01$). La ferritina sérica, la Hpcidina y la

testosterona sérica disminuyeron, mientras que el sTfR y el estradiol sérico aumentaron durante la gestación. Los glóbulos rojos, la Hb, el hematocrito, la concentración media de hemoglobina corpuscular y el recuento de plaquetas fueron más bajos a medida que avanzaba la gestación. MCV, MPV y PDW aumentaron en el tercer trimestre. La ferritina sérica, la testosterona y la Hepcidina fueron más bajas en el tercer trimestre. El estradiol sérico, la eritropoyetina y el sTfR aumentaron a medida que avanzaba la gestación. Se observaron correlaciones directas o inversas entre los parámetros de RBC y plaquetas. Se observó un mayor número de correlaciones significativas en gran altitud; Hb, Hct y RDW-CV mostraron una correlación significativa con la ferritina sérica en baja altitud y gran altitud. De estos parámetros, RDW-CV y PDW mostraron una asociación inversamente significativa con la ferritina ($p < 0,05$).

El estudio llegó a la conclusión que existe un patrón diferente en los marcadores hematológicos, así como en los marcadores del estado del hierro entre las mujeres embarazadas de baja altitud y gran altitud; sugieren también que las mujeres embarazadas en gran altitud tienen un estado de hierro adecuado durante el embarazo, como se refleja en niveles más altos de ferritina sérica, niveles más bajos de sTfR y valores más altos de Hepcidina que las mujeres embarazadas en baja altitud (25).

I.3. Formulación del problema

¿Cuál es la capacidad diagnóstica de diferentes propuestas de diagnóstico para identificar anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco, 2020?

I.4. Objetivos de la investigación

I.4.1. Objetivo General

OG: Evaluar la capacidad diagnóstica de diferentes propuestas de diagnóstico para identificar anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

I.4.2. Objetivos específicos

OE1: Presentar los valores de hemoglobina según las estrategias diagnósticas y valores de los biomarcadores asociados a la identificación de anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

OE2: Determinar la prevalencia de anemia según las diferentes estrategias diagnosticas en gestantes de Cusco, 2020.

OE3: Estimar la capacidad diagnostica de la hemoglobina sin corregir y corregida según las diferentes estrategias, cotejado con marcadores del estado de hierro (Índice de sTfR-F y ferritina) en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

OE4: Evaluar la capacidad diagnostica de índices eritrocitarios del hemograma asociados a anemia ferropénica (Volumen corpuscular medio y Hemoglobina corpuscular media), cotejado con marcadores del estado de hierro (Índice de sTfR-F y ferritina) en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

OE5: Estimar la capacidad diagnostica del marcador sérico Hepsidina asociado a anemia ferropénica, cotejado con marcadores del estado de hierro (Índice de sTfR-F y ferritina) en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

I.5. Justificación del estudio del problema

Trascendencia: El presente estudio busca sumar información en el desarrollo científico respecto a la utilidad de las estrategias diagnósticas de anemia disponibles con el fin de aportar en mejorar las políticas de manejo de la anemia ferropénica en gestantes de altura como nuestra región. En nuestro medio constituye una necesidad y prioridad de investigación debido a todas las repercusiones que puede ocasionar una disrupción de la homeostasis de las concentraciones de hierro, la anemia en la salud materna, en el desarrollo fetal y en la salud futura del individuo.

La utilidad de los resultados de este estudio puede repercutir en las consideraciones, estrategias de diagnóstico, pautas de administración de

suplementos de hierro, y sumar información para nuevas políticas de salud con el fin de prevenir y reducir la prevalencia de anemia en gestantes, y concomitantemente evitando inducir estados inflamatorios por exceso de suplementación de hierro en personas que no la requieren. En contraste, este estudio podría trascender en sugerir cambios en la estrategia de suplementación de hierro, que actualmente se considera la administración profiláctica de sulfato ferroso en gestantes, sin considerar el estado de hierro que determine su requerimiento.

Ciencia: La determinación del estado de hierro mediante la medición del índice de sTfR-F y parámetros séricos como la ferritina, receptor soluble de transferrina, Hpcidina, interleucina-6 y otros, pueden permitir determinar la existencia de alteraciones en la concentración de hierro, y de esta forma determinar la capacidad diagnóstica de los valores de hemoglobina ajustada y no ajustada además de parámetros eritrocitarios. A partir de estos resultados generar evidencia para sugerir nuevas estrategias y medidas pertinentes para la reducción de la morbilidad de anemia en salud materna.

Comunidad – salud pública: La anemia es una patología prevalente en el mundo, sin embargo, se ha reportado prevalencias muy elevadas de anemia en poblaciones de grandes altitudes como la nuestra, que pese a diversas estrategias gubernamentales no se logra reducir a niveles esperados. Por tanto, constituye una prioridad de salud pública y de investigación científica en nuestro país el mayor estudio de esta patología en poblaciones vulnerables prioritariamente, debido a que repercute sustancialmente en la salud materna por ocasionar escenarios desfavorables en sinergia con otras comorbilidades y en el desarrollo normal de los recién nacidos.

El conocer las estrategias de detección de anemia ferropénica en este grupo poblacional favorecerá un mejor diagnóstico y mejoras en las políticas de suplementación de hierro, evitando exponer a los riesgos que supone la disrupción de la homeostasis del hierro en gestantes de poblaciones de altura como la nuestra.

Aporte de conocimientos: El presente trabajo brinda información académica respecto a la precisión diagnóstica de biomarcadores del hierro, siendo un eje temático dinámico y abierto a investigaciones. Asimismo, aporta información respecto al comportamiento y estado del hierro en mujeres gestantes de altura, constituyendo una contribución más al conocimiento médico y da paso al nacimiento de más estudios que puedan sugerir mejoras en la toma de decisiones más acertadas para el beneficio de las pacientes.

I.6. Limitaciones y viabilidad del estudio

Limitaciones:

- La presente investigación es un estudio transversal, no se realizó seguimiento durante el tiempo que permita analizar los parámetros del producto gestacional y tampoco establecer asociación de causa efecto.
- La presente investigación tuvo un muestreo por conveniencia considerando la población total de la región y el número de gestantes que acudieron a sus controles prenatales en el periodo y lugar de estudio.
- No se analizaron otras causas de anemia en las gestantes como hemoglobinopatías, por enfermedad crónica, deficiencia de vitaminas, entre otras.
- Es posible que exista sesgo en la recolección de información de características sociodemográficas por preguntas sin respuestas, y por la posibilidad elevada de haber recibido suplementación de hierro debido a las estrategias actuales del MINSA.
- El ajuste por inflamación de la ferritina recomendada por la OMS, no podrá concretarse en su totalidad por carecer de información respecto a marcadores como alfa 1 glucoproteína ácida (GPA) y malaria; sin embargo, esta recomendación se da para zonas donde la malaria es endémica (en la ciudad del Cusco, la malaria no es

endémica). Para corregir este riesgo de sesgo se hará comparativa con otros marcadores poco afectados por la inflamación como determinación de receptor soluble de transferrina y el índice de sTfR/Log Ferritina.

Viabilidad:

El presente estudio fue factible en su realización debido a que constituye parte del proyecto macro: E041-2017-UNSAAC-02, titulado “La hemoglobina y la homeostasis de hierro en Lima (150m) y Cusco (3400m)”, con Número de registro: 57092, el financiamiento otorgado por la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco permitió la ejecución del proyecto, así como la accesibilidad y recurso humano durante el año 2020.

I.7. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Instituto de Investigación Médica (INIME) de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco (UNSAAC) con resolución N° 004-2022-FCS-UNSAAC; El macroproyecto del cual esta tesis es parte, fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia con constancia 665-20-17 en el año 2017 y por el comité de ética del Hospital Regional del Cusco en el año 2018 (Anexo 3).

Se siguieron los lineamientos internacionales y principios básicos de la ética en investigación para mantener el respeto irrestricto hacia los participantes y el adecuado uso de los datos. Los datos fueron manejados solo por los investigadores principales del estudio, y una vez obtenidos se codificaron para mantener el anonimato de las participantes, considerando los principios de buena práctica y buena conducta en investigación con seres humanos.

CAPITULO II. MARCO TEORICO CONCEPTUAL

II.1.Marco teórico

Anemia

Definida como una condición patológica, caracterizada por la disminución de la concentración de eritrocitos traducida de forma práctica como la reducción de los valores de hemoglobina, que según la OMS es menor de 11 g/dl en términos generales independientemente de los trimestres (10,37).

El centro de control de enfermedades (CDC) considera un punto de corte menor a 10,5 g/dl de hemoglobina para definir anemia en el segundo trimestre, y de 11 g/dl en el primer y tercer trimestre gestacional (38).

Otra definición considerada en la literatura, indica que define anemia como “la reducción de hemoglobina o hematocrito menor a dos desviaciones estándar bajo la media correspondiente para edad, sexo, hábitat y estado fisiológico” (39).

Epidemiología

La anemia es una patología frecuente con elevada carga de morbilidad que repercute hasta en un tercio de la población mundial, con variabilidades en la prevalencia según la edad y es más común en mujeres en edad reproductiva, mujeres gestantes y ancianos (40).

Un estudio sistemático previo reporta prevalencias en diferentes grupos poblacionales con cifras en mujeres no embarazadas de alrededor 29% y en mujeres gestantes del 38% a nivel global (3).

En mujeres gestantes de Perú la prevalencia de anemia fue de 18,6% para el año 2019 (41), reportes más recientes indican un incremento de prevalencia a 20,6% para el año 2021 (2), incremento que se observó también en la región Cusco de 22,1% en el año 2019 a 23,5% para el año 2021 (2,41), pese a los esfuerzos realizados mediante la implementación de estrategias basadas en la suplementación de hierro de forma universal

durante años no se han evidenciado cambios significativos en la prevalencia, esto es atribuido a múltiples factores que abarcan lo político y social como la distribución oportuna y la adherencia a los suplementos de hierro (24), sin embargo, actualmente también se pone en tela de juicio la estrategia diagnóstica disponible para residentes a gran altitud (20).

Etiología

La anemia en general tiene múltiples causas, que se pueden agrupar en tres grupos principales, los cuales son la eritropoyesis ineficaz, hemólisis y pérdidas sanguíneas (42).

La eritropoyesis ineficaz considera procesos donde la producción eritrocitaria se reduce, principalmente como consecuencia de déficit nutricionales donde resalta la ferropenia como principal causa en países en vías de desarrollo como el nuestro por ser un componente importante para la síntesis de hemoglobina e indirectamente de eritrocitos (43), se estima contribuye a la anemia en más del 50% de casos en gestantes (42), le sigue en proporción por la presencia de hipovitaminosis B9 (Ácido Fólico), B12 (Cobalamina), B6 (piridoxina), B2(riboflavina) y las vitaminas liposolubles A y D (42).

Otras causas importantes son debido a procesos inflamatorios que repercuten por múltiples mecanismos en la absorción y metabolismo de micronutrientes como el hierro (42); las hemoglobinopatías por trastornos genéticos de la Hb son otra causa importante, además de la pérdida eritrocitaria por hemólisis en situaciones específicas y hemorragias que en gestantes es una causa de morbilidad frecuente (43).

La anemia ferropénica, la anemia por inflamación debida a infecciones agudas o crónicas, la hipovitaminosis y las hemoglobinopatías constituyen las principales causas de anemia en países en vías de desarrollo (10,43).

Mecanismos de adaptación a la altura

La exposición permanente en residentes a gran altura induce importantes cambios fisiológicos ligados a la exposición de hipoxia crónica, existiendo

diversos estudios en diversas poblaciones que viven en los Andes, el Tíbet o África Oriental; encontrándose cambios en los sistemas cardiovascular o respiratorio, así como en la circulación uteroplacentaria, siendo el principal mecanismo el incremento de la producción de eritrocitos secundario a mayor estímulo eritropoyético, más marcado en poblaciones andinas que en tibetanos o etíopes (44).

Las gestantes que habitan en regiones de gran altitud, están predispuestas a desarrollar variaciones en los niveles de Hb asociados a mecanismos de adaptación por exposición a la hipoxia crónica que sucede en estas regiones de baja presión barométrica (4,10), esta variabilidad asociada con el riesgo de desenlaces desfavorables perinatales puede resumirse en un comportamiento en U (45), donde los niveles muy bajos compatibles con anemia severa, como los muy altos asociados a eritrocitosis excesiva significan mayor riesgo gestacional (17).

Ante estas situaciones de diferencias fisiológicas, se ha propuesto diversas estrategias para corregir los valores de hemoglobina como estrategia diagnóstica en población en general (31), en Perú la estrategia utilizada es la del factor de corrección según altitud planteada por la OMS (7), basado en fórmulas matemáticas; con limitaciones en los aspectos clínicos de poblaciones específicas (8). Esto debido a lo reportado en investigaciones previas que el factor de corrección único basado por altitudes no es preciso, debido a que existen patrones genéticos y étnicos que hacen diferencias significativas en los mecanismos de adaptación de las poblaciones de altura, existiendo diferencias por grupos étnicos de los niveles de Hemoglobina a altitudes similares, lo cual plantea un sesgo en la precisión del factor de corrección como uso global para el diagnóstico de anemia (46).

Uso de la hemoglobina como estrategia diagnóstica

Se conoce que el 70% de hierro corporal se encuentra dispuesto en la estructura de la hemoglobina, por lo cual la OMS recomienda su uso como un marcador del hierro apoyado por facilidad en el uso y su accesibilidad

económica; sin embargo, los valores de la hemoglobina pueden sufrir variaciones por diferentes factores sociodemográficos, altitud geográfica, exposición a tabaco y biomasa, por estados fisiológicos como el embarazo, la inflamación, y déficit de vitaminas y micronutrientes (10); razones por lo cual no se considera a la hemoglobina como un marcador directo del estado de hierro corporal lo cual eleva el riesgo de un sobrediagnóstico de anemia ferropénica e inicio de terapia de suplementación de hierro eventualmente en personas que no lo requieren, incrementando la probabilidad de enfrentarse a eventos adversos por el exceso de hierro en el organismo (4,10,46)

Clasificación de la anemia según severidad

La OMS establece puntos de cortes definidos basados en la medición de la Hb para determinar grados de severidad de la anemia, valores que fueron incluidos en la Norma técnica del Ministerio de Salud Peruano (MINSA) para el diagnóstico de la anemia (4,7).

Se considera anemia leve a valores de Hb entre 10 a 10,9 g/dl, anemia moderada con valores de 7 a 9,9 g/dl y anemia severa valores menores a 7 g/dl, por consiguiente, valores normales de Hb fueron definidos con cifras mayores e iguales a 11 g/dl (7).

Esta clasificación no considera un punto de corte para eritrocitosis, que es un fenómeno al cual están predispuestas poblaciones residentes a grandes altitudes, estudios previos reportan que valores de Hb superiores a 14,5 elevan el riesgo de complicaciones en la unidad materno fetal, postulando este punto de corte como sugestivo de eritrocitosis en gestantes (4).

Hemoglobina corregida según la Organización Mundial de la Salud

El factor de corrección planteada por la OMS, se basa en estudios realizados por la CDC inicialmente en población pediátrica de diferentes pisos altitudinales de los Estados Unidos, que fue extrapolado a la realidad

de otras poblaciones basados en información del estudio realizado por Hurtado et al (20).

La fórmula planteada es la siguiente (10):

$$\Delta Hb = - 0.032 \times (Alt) + 0.022 \times (Altitud)^2$$

Hemoglobina corregida según Dallman.

El estudio realizado por Dallman et al (22), utilizaron datos de medias de hemoglobina en población adulta, no especifica procedencia de los participantes, información con la cual obtuvieron una constante de cambio de la hemoglobina por cada mil metros de ascenso sobre el nivel del mar.

La fórmula planteada es la siguiente (22):

Hb incrementa en 4 g/L por cada 1000 metros de ascenso

Hemoglobina corregida según Dirren

El método de corrección sugerido por Dirren et al (21), fue desarrollada mediante adaptación de curvas de regresión exponencial, haciendo uso de los valores de Hb de niños de diferentes pisos altitudinales de Ecuador, y extrapolado a través de Datos obtenidos por Hurtado en 1945 para adultos.

La fórmula planteada es la siguiente (21,35):

$$HbC(g/dL) = Hbm - 3.44 \times (e^{(0.000633 \times Altitud)} - 1) / 10$$

Hemoglobina corregida según Bartolo

El método de corrección propuesto por Bartolo-Marchena et al (23), fue desarrollado utilizando información procedente de ENDES 2015, específicamente de población de niños menores de 59 meses sin anemia, utilizaron un modelo de regresión exponencial.

La fórmula planteada es la siguiente (23):

$$\text{Hb (g/dL)} = [(8.3 \times e^{(0.000426 \times \text{altitud})}) - 12]/10$$

Anemia Fisiológica del embarazo

Durante el embarazo existe un fenómeno de hemodilución en el contexto de un incremento marcado del volumen plasmático que supera al incremento de la producción de eritrocitos (24), generando un estado de anemia dilucional que no significa ferropenia necesariamente (4).

Este mecanismo fisiológico tiene por objetivo mejorar la perfusión placentaria por reducción de la viscosidad sanguínea y mejor suministro de nutrientes y oxígeno al producto fetal asegurando el bienestar de la unidad materno-fetal (47).

Hierro y Anemia

La homeostasis de la función eritrocitaria en los aspectos que repercute, depende de varios componentes importantes, iniciando con el requerimiento del hierro, elemento de vital importancia fisiológica que requiere una homeostasis precisa debido a que su déficit acarrea disfunción eritrocitaria y su exceso un gran estrés oxidativo lesivo para las células (8). La cantidad total estimada en el organismo es de alrededor 4-5 gramos, de los cuales el 65% aproximadamente se encuentra en forma de Hb, y un 15 a 30% almacenado como ferritina en el hígado y sistema reticuloendotelial (48).

Dentro de las estrategias más utilizadas por recomendación de la OMS, es la suplementación de hierro, que derivan en evitar el déficit de hierro que en Perú se administra en dosis profiláctica y dosis terapéutica basado en mediciones de la hemoglobina como estrategia diagnóstica (7,49).

Metabolismo del hierro

El hierro ingresa al tracto gastrointestinal mediante alimentos que constituyen principales fuentes exógenas, su absorción es aproximadamente el 10% de la cantidad ingerida (50), lo cual se realiza en todo el intestino delgado y principalmente en el duodeno (48).

La absorción del hierro inicia a nivel del borde luminal de los enterocitos, en sus dos formas biodisponibles, como hierro no hemo (Fe^{2+} y Fe^{3+}) mediante el transportador de metal divalente 1 (DMT 1), y como hierro hemo mediante la proteína Heme Carrier Protein 1 (51). El hierro Hemo proviene principalmente de fuentes como la carne donde existe hemoproteínas como la hemoglobina y mioglobina, mientras que la forma no Hemo o iónica está disponible en una diversidad variada de alimentos vegetales y animales, asociado a proteínas como la ferritina y vacuolas vegetales, esta forma iónica en presencia del ácido gástrico se estabiliza como Fe^{2+} forma que resulta en mejor absorción intestinal (52).

Los transportadores del hierro se ubican en la membrana apical del enterocito, la forma no Hemo es captada principalmente en la forma reducida, resaltando la actividad de la Citocromo B duodenal como enzima reductora del hierro Fe^{3+} a Fe^{2+} (52). Tras el ingreso del hierro al enterocito puede quedarse almacenado en forma de ferritina o ser exportado a circulación sanguínea, el único transportador conocido a la fecha se dispone hacia la membrana basolateral del enterocito y se le conoce como el transportador Ferroportina, el cual es regulado por la hormona hepática llamada Hefestina que tiene un efecto inhibitor, tras su paso por la Ferroportina el hierro Fe^{2+} es oxidado por efecto de ferroxidasas como la Ceruloplasmina y la Hefestina (50,52), en su forma oxidada se une a la transferrina que se encargará de transportar el hierro en el plasma

sanguíneo hasta sus órganos diana donde servirá para la hematopoyesis, el excedente de hierro se deposita en células hepáticas y del sistema reticuloendotelial de la médula ósea en forma de ferritina (hierro de depósito), y una cantidad menor se deposita en una forma muy insoluble conocido como Hemosiderina (48).

- Requerimiento de hierro durante la gestación

El requerimiento de hierro en mujeres en edad fértil es de aproximadamente 0.8mg/día, valor que se ve acrecentado durante el embarazo alcanzando valores de alrededor 4.4 a 7.5 mg/día conforme progresa la gestación (47).

El comportamiento fisiológico del requerimiento de hierro se incrementa conforme progresa la gestación, lo cual es regulado por la hormona Hecpidina, que disminuye en sus concentraciones para poder permitir el aumento de la capacidad de absorción intestinal determinada por la ferroportina en la células intestinales (8).

- Estrés Oxidativo por Exceso de Hierro

Durante el embarazo existe de forma fisiológica un incremento de productos de peroxidación lipídica por oxidación del ácido araquidónico en respuesta a actividad mitocondrial y síntesis hormonal a nivel placentario (53), estos productos se asocian a especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés Reactive Oxygen Species) que en general son radicales libres derivados del oxígeno, estos productos en sangre desencadenan lesión orgánica un fenómeno conocido como estrés oxidativo, constituyéndose agentes importantes dentro de la fisiopatología de diversas enfermedades durante la gestación como la preeclampsia y la diabetes gestacional (49).

El hierro en su forma ferrosa es considerada como una fuente exógena de ROS (54), sustancia utilizada como suplemento de hierro que se administra durante la gestación como principal estrategia de tratamiento de la anemia con dosis de 60 mg por día de hierro elemental como lo sugerido por la OMS (49).

En situaciones de sobrecarga de hierro, el cuerpo responde mediante quelación del excedente de hierro por intermedio de proteínas, e incrementando los mecanismos antioxidantes para evitar el estrés oxidativo, sin embargo, estos mecanismos de defensa son susceptibles a fallos durante la gestación, por tanto se incrementa el riesgo de estrés oxidativo y sus consecuencias en estas pacientes (49).

En ocasiones durante la práctica clínica, se sugiere el consumo de fuentes de hierro asociados con alimentos ricos en vitamina C, que gracias a su capacidad antioxidante del ácido ascórbico puede unirse a metales como el hierro, permitiendo la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} que es la forma química en la cual se ve favorecida su absorción intestinal por lo cual se usa en el tratamiento de anemia (49,55), pero estos cambios redox condicionan disminución de la capacidad antioxidante de la vitamina C, dando lugar a sus efectos pro-oxidantes, que bajo ciertas condiciones y especialmente en presencia de peróxido de hidrógeno puede iniciar el aumento de la producción ROS a través de la reacción de Fenton, lo que puede llevar a un estrés oxidativo y daño biomolecular, subcelular, celular y tisular (55).

Discrepancias en el Uso del Factor de Corrección (OMS)

Existen discrepancias actuales en el diagnóstico de anemia mediante la corrección de Hb en diferentes poblaciones (4). Surge a partir de considerar la corrección de Hb como un ajuste matemático extrapolado y no necesariamente posee correlación con la clínica, predisponiendo a un sesgo en la identificación de anemia en población de altura (4,16).

Es necesario considerar que la estrategia propuesta por la OMS-CDC fue desarrollada inicialmente en niños de diferentes pisos altitudinales de los Estados Unidos (56), la cual se extrapoló para otros grupos poblacionales apoyados en datos del estudio elaborado por *Hurtado et al* en 1945 (20). Probablemente esta propuesta fue realizada con recursos laboratoriales más limitados y poco desarrollado que en la actualidad (57); razón por la cual, estudios recientes sugieren la necesidad de actualizar este método

valorando diferencias por grupos poblacionales y étnicas que permita un criterio realista en el diagnóstico de anemia ferropénica (20).

Existe evidencia respecto al uso de la hemoglobina, que como marcador único puede resultar imprecisa para la identificación específica de anemia ferropénica en poblaciones de grandes altitudes, que asociado a estrategias de corrección matemática de la Hb carentes de evidencia clínica en ciertos contextos, pueden acrecentar el riesgo de una innecesaria suplementación de hierro en gestantes, elevando la probabilidad de eritrocitosis y estados inflamatorios sistémicos de riesgo (16); debido a que el exceso de hierro no se elimina fácilmente por su metabolismo complejo, lo que puede producir citotoxicidad sistémica secundaria a estrés oxidativo (6).

Esta corriente de elevar la hemoglobina durante la gestación mediante la suplementación de hierro en gestantes de forma universal, puede ocasionar disfunción de reguladores fisiológicos durante la gestación basados en mecanismos genéticos de adaptación que mediante selección natural intenta conservar valores de hemoglobina relativamente bajas, en contraste los valores elevados de Hb se relacionan a menor probabilidad de éxito reproductivo durante la gestación (58).

Resultado Perinatal de la Anemia y Eritrocitosis

Durante el embarazo la hemodilución fisiológica que ocasiona una reducción relativa de la hemoglobina ocasiona reducción de la viscosidad sanguínea y de mayor biodisponibilidad de óxido nítrico que tiene un efecto vasodilatador. Estos factores favorecen el flujo útero-placentario, permitiendo un estado favorable para la salud materno fetal (4,59).

La anemia ferropénica repercute seriamente en la salud de la unidad materno fetal, que puede distribuirse como complicaciones maternas, neonatales y obstétricas (60). Dentro de las complicaciones maternas se resalta la peor calidad de vida y mayor tiempo de hospitalización; las complicaciones neonatales consideran principalmente al bajo peso al nacer, Apgar con puntuaciones bajas y a largo plazo repercute en el

desarrollo infantil; en las complicaciones obstétricas se destaca el parto prematuro, insuficiencia placentaria y en general mayor morbimortalidad infantil (18,60).

Estudios recientes en población peruana en la región de Cusco encontraron que no existe correlación significativa entre la anemia definida mediante el uso de factor de corrección con la antropometría neonatal, a pesar que una gran proporción de gestantes se encontraba en rango de anemia leve (26). Esto puede ser contrastado por lo reportado en Inglaterra que eventos desfavorables de la gestación y resultado perinatal fueron menores en gestantes con una concentración de hemoglobina entre 9,5 a 10,5 g/dl, valores en categoría de anemia leve (61).

El incremento de los valores de Hb o ausencia de la hemodilución en el embarazo temprano se asocia con resultados desfavorables en el embarazo, con aumento en la incidencia de preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino, partos pretérminos y muerte fetal tardía (61).

Estudios previos, reportan que en poblaciones de mujeres gestantes de grandes altitudes con valores superiores a 13,4 g/dL de Hb no corregida, existe riesgo elevado para tener un neonato pequeño para edad gestacional (PEG), esto sería sugestivo de la mayor frecuencia peso bajo al nacer en poblaciones de gran altitud (4).

Se considera también, que valores de Hb superiores e iguales a 14,5 son altamente sugestivos de eritrocitosis en gestantes, que conlleva riesgo alto de muerte perinatal y morbimortalidad materna principalmente asociado a la preeclampsia (4,17,62). Esta situación adversa está siendo probablemente infravalorada en nuestro medio por el uso de la corrección de Hb mediante el método OMS, como los reportado en un estudio realizado en diferentes pisos altitudinales que encontró que las mayores frecuencias de eritrocitosis gestacional se observa por encima de los 3000 metros de altitud, lo cual implica a la región de Cusco ubicada a 3400 metros (18).

Índice de sTfR-F

La evaluación del estado de hierro resulta complejo, por los diversos factores intervinientes, como la inflamación aguda o crónica en la ferritina, por esto se ha planteado el uso de marcadores como el sTfR en poblaciones donde la inflamación sea frecuente (42), sin embargo, este marcador puede tener ciertas limitantes, por lo que surge la propuesta del uso del índice sTfR-F para poder realizar mediciones más confiables sin influencias de la inflamación (63).

Este índice, ha sido descrito como poco influenciado por procesos inflamatorios, y con alta eficacia diagnóstica de ferropenia en poblaciones con elevada frecuencia de inflamación (63), como sucede en las mujeres gestantes de nuestro medio.

La fórmula planteada para su determinación es:

$$\text{Índice sTfR-F} = - \frac{sTFR}{\text{Log.Ferritina}}$$

Ferritina

La ferritina se considera la principal proteína de almacenamiento de hierro debido a que posee un gran núcleo de hierro sumado a una marcada actividad ferroxidasa (64,65). Estudios recientes muestran que la función de la ferritina es más dinámica que solo un almacén de hierro, con un rol importante en la regulación de la homeostasis del hierro, debido a su estrecha relación con este proceso fisiológico (65).

Se atribuye la capacidad de almacenar concentraciones importantes de hierro no hemínico considerado por ello como un marcador fiable en la determinación de la ferremia (9,64), además se considera como un marcador de inflamación como reactante de fase aguda, por tanto puede elevarse y perder sensibilidad como marcador de anemia cuando existe un proceso inflamatorio (9).

El exceso y sobrecarga de hierro se almacena en forma de ferritina, incrementando sus niveles hasta un estado conocido como hiperferritinemia, este exceso de acumulación de hierro puede repercutir en el desarrollo de eventos citotóxicos por estrés oxidativo que deterioran la homeostasis celular y pueden ocasionar un fenómeno de muerte celular conocido como Ferroptosis dependiente estrictamente de las especies de hierro y oxígeno reactivo, con una desregulación de la mitocondria celular principalmente en órganos nobles como el hígado y el corazón (6).

Hematocrito

Es definida como la proporción de la masa eritrocitaria que representa respecto a los otros componentes hematológicos, que de formar indirecta ayuda es parte de la estrategia diagnostica de anemia, se caracteriza por una relación de 3 a 1 respecto a la hemoglobina aproximadamente (66). Se ve influenciada por factores como el número y tamaño celular, basado en esto su disminución es sugestiva de anemia por disminución del recuento de eritrocitos o del tamaño celular como suele suceder en la fisiopatología de la anemia ferropénica (9).

Eritropoyetina

Es un hormona producida en células tipo fibroblastos del parénquima renal, con un rol importante en la homeostasis del hierro, debido a que su actividad se dirige en bloquear la actividad de la Hepsidina como respuesta al déficit o perdidas excesivas del hierro, permitiendo un mayor pase de hierro para su futura biodisponibilidad en la eritropoyesis que se desarrolla en la medula ósea roja (9).

Hepsidina

Es una molécula sintetizada en hígado estructuralmente similar a los péptidos antimicrobianos ricos en disulfuro, cumple funciones importantes en la homeostasis del hierro, es considerada el principal mediador de la absorción de hierro y disponibilidad sistémica en el organismo humano,

estrechamente vinculado a diversos procesos fisiopatológicos como la inflamación, enfermedades crónicas, entre otras (67).

Su actividad se basa en su estrecha regulación de la actividad de la ferroportina en macrófagos, enterocitos y otras células diana liberadoras de hierro, como mediador importante del paso del hierro desde estas células al torrente sanguíneo y su futura biodisponibilidad corporal sistémica (8); debido a que reduce de manera efectiva la entrega de hierro a los eritrocitos en proceso de maduración en la médula ósea (68).

Se ha visto que la determinación de hemoglobina concomitantemente a la Hepsidina en población de mujeres gestantes mejora la precisión diagnóstica, pero esto se ve limitado por el alto costo del dosaje de Hepsidina que repercute principalmente en países de bajos recursos (28).

Receptor soluble de transferrina

El transporte de hierro en el plasma sanguíneo está a cargo de la transferrina, que dona hierro a las células a través de su interacción con un receptor de membrana específico, conocida como el receptor de transferrina (TfR), se ha identificado una forma soluble de TfR (sTfR) en suero animal y humano (69).

El TfR soluble es un monómero del receptor tisular, que no posee sus primeros 100 aminoácidos; se conoce que los eritroblastos son la principal fuente de sTfR en suero por encima de los reticulocitos; con valores séricos en general de alrededor $5,0 \pm 1,0$ mg/l en personas sin comorbilidades, empero este valor aún carece de un estándar internacional (69).

El determinante más importante de los niveles de sTfR parece ser la actividad eritropoyética de la médula, que puede causar variaciones considerables de los valores normales promedio. Las mediciones de sTfR son muy útiles para investigar la fisiopatología de la anemia y para monitorear la respuesta eritropoyética a varias formas de terapia, en particular permitiendo predecir la respuesta temprana cuando los cambios en la hemoglobina aún no son evidentes; Los niveles solubles de TfR

disminuyen en situaciones caracterizadas por una actividad eritropoyética disminuida y aumentan cuando la eritropoyesis es estimulada por hemólisis o eritropoyesis ineficaz (69).

El estado del hierro también influye en los niveles de sTfR, que están considerablemente elevados en la anemia por deficiencia de hierro, pero permanecen normales en la anemia por inflamación, por lo tanto, pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de la anemia microcítica. Esto es particularmente útil para identificar la deficiencia de hierro concomitante en un paciente con inflamación porque los valores de ferritina son generalmente normales (69).

Constantes corpusculares eritrocitarias

Las constantes corpusculares conocidas por su gran utilidad en determinar características propias eritrocitarias que orientan a sospechar sobre la etiología de las anemias, estos parámetros son el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y la Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM) (9).

- El VCM su medición se expresa en fentolitros (fl) con valores referenciales aproximados de 87 ± 7 fl, determinado en el hemograma por la siguiente fórmula (70):

$$\text{MCV (fl)} = \frac{\text{Hematocrito} \times 10}{\text{Recuento de Globulos Rojos en millones/ml}}$$

- La CHCM indica la cantidad de hemoglobina por unidad de volumen; correlaciona el contenido de hemoglobina con el volumen de la célula, se expresa en g/dl de glóbulos rojos o en valor porcentual. Los valores referenciales de MCHC son 34 ± 2 g/dl y se determina en el hemograma mediante la siguiente ecuación (70):

$$\text{CHCM (g/dl)} = \frac{\text{Hemoglobina} \times 100}{\text{Hematocrito}}$$

Interleucina 6

Durante un evento de inflamación aguda o crónica se producen y liberan citocinas mediadoras de la inflamación como mecanismo de respuesta, las mismas que tienen por función desencadenar mecanismos inmunes de protección al organismo (68,71).

Dentro de las citocinas más conocidas vinculadas a procesos inflamatorios, son la IL-1, IL-6 y Factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), de estos se ha reportado que la IL-6 repercute en la producción de Hecpídina, hormona importante en la regulación del hierro, encontrándose en estudios in-vitro que la IL-6 de forma indirecta puede repercutir en un estado de hipoferrremia por mecanismo de la Hecpídina durante un proceso inflamatorio (67,68).

II.2. Definiciones de términos básicos

- Precisión Diagnóstica:

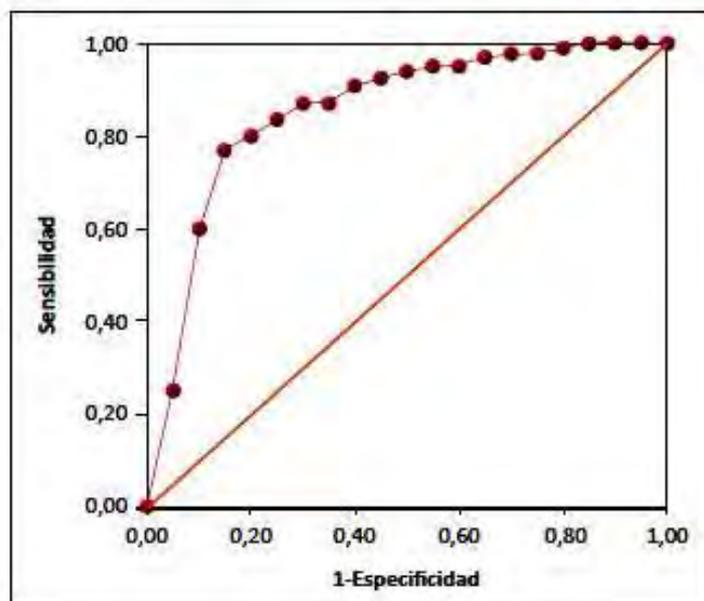
los estudios que evalúan precisión diagnóstica, buscan comparar resultados del estudio con los de la prueba de referencia en los mismos pacientes y se expresa en términos de sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad o valores predictivos; considerando que en estudios que analicen puntos de corte se puede expresar los resultados en curvas ROC (72). Este tipo de estudios pueden comparar dos o más índices o pruebas con el fin de determinar su rendimiento como prueba de diagnóstico (73).

- Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve):

Las curvas ROC constituyen parte de un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de test que utilizan escalas continuas, recurriendo a su uso por tres motivos puntuales: determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos versus enfermos, y comparar la capacidad discriminativa de dos o más test diagnósticos que expresan sus resultados como escalas continuas (74).

Ejemplo:

Tabla 1. Categorías diagnósticas obtenidas a partir de un estudio de exactitud diagnóstica		
	Estándar de oro Positivo	Estándar de oro Negativo
Test positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Test negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)
Sensibilidad = $VP/(VP+FN)$, Especificidad = $VN/(FP+VN)$.		



Fuente: Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. Rev Chil infectología. 2012 Apr;29(2):138–41.

- **Métodos de diagnóstico:** corresponde a las estrategias recomendadas para el diagnóstico de anemia en altura, que principalmente se basa en la corrección de los valores de hemoglobina materna.
- **Biomarcadores:** Son moléculas medibles en suero sanguíneo, que permiten evaluar el estado de hierro, las reservas y biodisponibilidad de este elemento, apoyan en el diagnóstico de ferropenia que es la principal causa descrita de anemia.
- **Anemia Ferropénica en gestantes:** Corresponde al tipo de anemia debido a disminución del hierro, considerada como el tipo más frecuente y prevalente en el mundo, es considerada una prioridad la reducción de este cuadro patológico.

II.3. Formulación de hipótesis

Hipótesis Nula:

Ho: La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), no difiere a la precisión de los métodos de hemoglobina sin corregir o corregidas por Dirren, Dallman y Bartolo en gestantes de Cusco.

La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), no difiere a la precisión de los índices eritrocitarios en gestantes de Cusco.

La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), no difiere a la precisión de los biomarcadores (Ferritina, sTfR y Hepcidina) en gestantes de Cusco.

Hipótesis Alternativa:

Ha: La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), difiere a la precisión de los métodos de hemoglobina sin corregir o corregidas por Dirren, Dallman y Bartolo en gestantes de Cusco.

La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), difiere a la precisión de los índices eritrocitarios en gestantes de Cusco.

La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), difiere a la precisión de los biomarcadores (Ferritina, sTfR y Hepcidina) en gestantes de Cusco.

II.4. Variables

Variables implicadas

- Variable dependiente
 - Anemia según diferentes propuestas de diagnóstico
 - Hematocrito
 - Volumen corpuscular medio eritrocitario
 - Hemoglobina corpuscular media eritrocitario

- Variables Independientes
 - Índice sTfR/log Ferritina
 - Ferritina
 - Receptor soluble de transferrina
 - Hpcidina
 - Interleucina 6
 - Eritropoyetina
 - Edad gestacional

Variables intervinientes

- Edad.

- Numero de gestaciones previas

- Nivel de instrucción.

- Estado civil

II.5. Definiciones operacionales

VARIABLES IMPLICADAS

VARIABLE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDICION	EXPRESION FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
ANEMIA	HEMOGLOBINA SIN CORREGIR	Concentración de hemoglobina obtenida por laboratorio mediante el hemograma automatizado (16).	Cuantitativa continua	De razón	Hemograma automatizado	Se dicotomizó la variable: a) Hb < 11 g/dl anemia b) Hb entre 11 y 14.5 g/dl normal	Valores de hemoglobina menores a 11 g/dl se considerará el diagnóstico de anemia, mediante las diferentes estrategias de corrección de hemoglobina.
	HEMOGLOBINA CORREGIDA SEGÚN OMS	Concentración de hemoglobina obtenida de laboratorio ajustada según la recomendación operacional de la OMS (10)	Cuantitativa continua	De razón	Hemograma automatizado y corrección de valor según la propuesta por la OMS.	Se dicotomizó la variable: a) Hb < 11 g/dl anemia b) Hb entre 11 y 14.5 g/dl normal	
	HEMOGLOBINA CORREGIDA SEGÚN DALLMAN	Concentración de hemoglobina ajustada según propuesta de Dallman et al (22).	Cuantitativa continua	De razón	Hemograma automatizado y corrección de valor según la propuesta por Dallman.	Se dicotomizó la variable: a) Hb < 11 g/dl anemia b) Hb entre 11 y 14.5 g/dl normal	
	HEMOGLOBINA CORREGIDA SEGÚN DIRREN	Concentración de hemoglobina obtenida ajustada según la propuesta de Dirren et al (21).	Cuantitativa continua	De razón	Hemograma automatizado y corrección de valor según la propuesta por Dirren.	Se dicotomizó la variable: a) Hb < 11 g/dl anemia b) Hb entre 11 y 14.5 g/dl normal	
	HEMOGLOBINA CORREGIDA SEGÚN BARTOLO	Concentración de hemoglobina obtenida ajustada según la propuesta de Bartolo et al (23)	Cuantitativa continua	De razón	Hemograma automatizado y corrección de valor según la propuesta por Bartolo.	Se dicotomizó la variable: a) Hb < 11 g/dl anemia b) Hb entre 11 y 14.5 g/dl normal	

INDICE DE STFR-F	Indica el estado de hierro de forma más precisa corrigiendo la influencia de la inflamación (63).	Cuantitativa continua	De Intervalo	fórmula basada en las concentraciones de receptor soluble de transferrina y logaritmo de ferritina	Resultado por ecuación ___ (sTfR/Log Ferritina)	Variable que definirá el estado de hierro en la gestante, y será referencia para el análisis de precisión de las estrategias de diagnóstico
HEMATOCRITO	Porcentaje que representa la masa eritrocitaria en un volumen de sangre (70).	Cuantitativa continua	De razón.	Hemograma automatizado	Resultado de laboratorio: ___ %	Porcentaje que representa las células eritrocitarias en la sangre
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	Volumen promedio que representa los eritrocitos (70).	Cuantitativa continua	De razón.	Hemograma automatizado	Resultado de laboratorio: ___ fL.	Se expresará como: a) Microcitosis < 80 fL, b) Normocitosis 80-97 fL
HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA	Concentración de hemoglobina en los eritrocitos (70).	Cuantitativa continua	De razón.	Hemograma automatizado	Resultado de laboratorio: ___ g/dl	Se expresará como: a) Disminuida: <27 pg b) Normal: 27-34 pg
FERRITINA	Proteína con función de depósito de hierro (48)	Cuantitativa continua	De Intervalo.	Quimioluminiscencia en microplaca (CLIA)	Resultado de laboratorio: ___ ng/ml.	Valor definido por laboratorio: a) Disminuido < 15 ng/ml b) Normal 15-140 ng/ml
ERITROPOYETINA	Hormona estimulante de la hematopoyesis (48)	Cuantitativa continua	De Intervalo.	ELISA	Resultado de laboratorio: ___ mU/mL de sangre	Valor definido por laboratorio.
HEPCIDINA	Principal regulador de la absorción de hierro (28).	Cuantitativa continua	De Intervalo.	ELISA	Resultado de laboratorio: ___ µg/L	Valor definido por laboratorio a) Reducido < 13,4 µg/L, b) Normal >13,4 µg/L.
RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA	Proteína sérica que responde a los niveles de hierro (11).	Cuantitativa continua	De Intervalo.	ELISA	Resultado de laboratorio: ___ mg/Dl	Valor definido por laboratorio (sTfR) >4.4 mg/L sugiere mayor requerimiento de hierro
INTERLEUCINA 6	Citocina de estados inflamatorios que involucran la fisiología del hierro (68)	Cuantitativa continua	De Intervalo.	ELISA	Resultado de laboratorio: ___ pg/mL	Valor definido por laboratorio
EDAD GESTACIONAL	Tiempo de gestación estimada desde la fecundación	Cualitativa	Ordinal	Ficha de recolección de datos.	Se expresará por trimestres gestacionales.	Según ecografía de primer trimestre o Fecha de última menstruación: a) Primer trimestre b) Segundo trimestre c) Tercer trimestre

VARIABLES INTERVINIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDICION	EXPRESION FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
EDAD	Indica el tiempo de longevidad que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta	De Intervalo.	Ficha recolección de datos.	¿cuántos años cumplidos tiene usted? -----	Tiempo de vida de la persona expresada en años cumplidos
NUMERO DE GESTACIONES PREVIAS	Número de embarazos previos del historial obstétrico	Cuantitativa discreta	De razón	Ficha recolección de datos.	¿Cuántos embarazos previos tuvo usted? -----	Se dividirá em dos grupos: a) Primigesta b) multigesta
NIVEL DE INSTRUCCION	Nivel de estudios académicos.	Cualitativa	Ordinal	Ficha recolección de datos	¿Hasta qué grado de instrucción estudio usted?: a) Analfabeto. b) Primaria. c) Secundaria. d) Superior.	Nivel más alto de educación alcanzada por la persona durante su formación académica.
ESTADO CIVIL	Situación personal en que se encuentra o no una persona física en relación a otra.	Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	Su estado civil es: a) Soltero. b) Casada-conviviente. c) Viuda-divorciada.	Estado civil concebido por la paciente.

CAPITULO III. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

III.1. Tipo de investigación:

Análisis de fuente secundaria con base en resultados obtenidos del macroproyecto de investigación: “La hemoglobina y la homeostasis del hierro en Lima (150m) y Cusco (3400m)”.

- **Observacional:** Por ausencia de intervención del investigador en la génesis de las variables, surgen de forma espontánea.
- **Transversal:** Por la evolución del fenómeno de estudio y la recolección de datos en un solo momento con ausencia de seguimiento.
- **Analítico:** Se busca realizar comparativa de las variables intervinientes en términos de precisión diagnóstica.
- **Estudio tipo Precisión diagnóstica:** hace uso de medidas de precisión de diferentes métodos de diagnóstico de anemia ferropénica en población gestante objetivo, para su análisis teniendo como indicador base del estado de hierro al índice de hierro corporal total.

III.2. Diseño de la investigación

El presente estudio es de diseño observacional, de corte transversal. No se realizó intervención alguna por parte de los investigadores en el surgimiento de las variables de interés.

III.3. Población y muestra

Universo

Está constituida por gestantes que aceptaron voluntariamente ser parte del estudio y acudieron a sus controles prenatales en centros de salud durante el primer trimestre del año 2020, en la ciudad de Cusco-Perú, ubicada a una altitud promedio de 3400 metros sobre el nivel del mar.

Población

La población de estudio estuvo conformada por gestantes que concurrieron a sus controles prenatales en centros de salud de primer nivel que pertenecen al ministerio de salud peruano (MINSA): Belén-pampa, Tupac Amaru y San Jerónimo en la ciudad del Cusco, durante el año 2020.

Criterios de inclusión

- Mujeres gestantes con mayoría de edad.
- Edad gestacional mayor a la semana 5 y menor a la semana 42.
- Mujeres con gestación de feto único activo.
- Residencia permanente en el distrito de inscripción.
- Gestante que acepte voluntariamente ser parte del estudio.

Criterios de exclusión

- Gestante que presenta comorbilidad de otras enfermedades agudas o crónicas incluyendo causas infecciosas.
- Malformación congénita diagnosticada del feto.
- Pacientes con complicaciones asociadas a la gestación.
- Gestantes con limitación para brindar su consentimiento.

Muestreo

Muestreo no probabilístico, definido por conveniencia; según la accesibilidad a centros de salud donde se realiza controles prenatales de gestantes en la ciudad de Cusco, Perú; se tuvo como número de participantes necesario de 50 gestantes por trimestre.

III.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se seleccionaron a las mujeres gestantes participantes del estudio según los criterios de inclusión y exclusión, se recolectaron los datos requeridos de las historias clínicas y se aplicó un cuestionario semiestructurado a las pacientes que acudieron a su control prenatal durante el primer trimestre del año 2020 en los Centros de Salud: Belén-Pampa, Tupac Amaru y San Jerónimo en la ciudad del Cusco, la información se sistematizó mediante una ficha de recolección de datos (Anexo 2).

La obtención de muestras de sangre fue realizada durante los días de reclutamiento directamente por un personal previamente capacitado. Para su posterior análisis, las muestras fueron centrifugadas y los sueros obtenidos se sometieron a preservación en cadena de frío a -40°C hasta su análisis correspondiente. Los parámetros de Ferritina, receptor soluble de transferrina (sTfR), IL-6 y Hecpidina se cuantificarán usando kits de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, del inglés enzyme-linked immunosorbent assay), se hizo uso del hemograma automatizado para los índices eritrocitarios.

Estudios previos utilizan la ferritina sérica como indicador de ferropenia en el embarazo; empero, este marcador se ve influenciado por procesos inflamatorios, la infección y la hemodilución fisiológica del embarazo (34,42), siendo necesario corregir la ferritina sérica con marcadores inflamatorios como PCR y Alfa-1-glicoproteína ácida como lo recomendado por la OMS (75). En contraste, el receptor de transferrina soluble en suero (sTfR) no está influenciado por estos cambios relacionados con el embarazo por lo cual puede usarse como marcador de estado de hierro en poblaciones donde es frecuente los procesos inflamatorios como sucede en gestantes de nuestro medio (42,76).

El índice de sTfR-F se considera como un indicador que podría reflejar mejor el estado del hierro en el embarazo (63). Esta fue determinada en base a las concentraciones de receptor soluble de transferrina y el logaritmo de la ferritina sérica, mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Índice sTfR-F} = \frac{sTfR}{\text{Log } 10 (\text{Ferritina})}$$

III.5. Plan de análisis de datos

La información recogida se ingresó y tabuló en una base de datos elaborada con el programa Microsoft Excel 2010, donde se registraron y sistematizaron todos los datos de la ficha de recolección de datos, posteriormente para el análisis de la información se hizo uso del paquete estadístico Stata v15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) y los resultados asociados a las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se obtuvieron mediante el programa R Studio v4.2.1 (R Studio, Boston, MA).

La población general se dividió por trimestres gestacionales, se realizó el análisis descriptivo de las variables categóricas y fueron expresada en frecuencias absolutas y relativas, las variables numéricas fueron analizados y presentados mediante la media y desviación estándar, en el análisis bivariado se hizo uso de la prueba ANOVA (Analysis of variance) para la determinación de diferencias de las variables distribuida por trimestres. Se realizó graficas de distribución de los valores de hemoglobina, además de diagramas de dispersión de marcadores del estado hierro por edad gestacional haciendo uso de la correlación de Spearman.

La precisión de la hemoglobina no ajustada y ajustada según las diferentes propuestas para definir anemia, además de los demás biomarcadores fueron evaluados mediante pruebas de sensibilidad y especificidad contrastadas mediante las curvas ROC, tomando en consideración como estándar de comparación a las variables que indican de mejor forma el estado de hierro: Receptor soluble de transferrina, Hierro corporal total y Ferritina sérica. Para lograr esto, se realizará un modelo lineal con ajuste por edad, trimestre gestacional e inflamación; se tendrá como punto de corte para establecer significancia un valor de $p < 0.05$.

Los puntos de corte considerados fueron: la hemoglobina $< 11 \text{g/dl}$ para definir anemia, de los biomarcadores de comparación a usar para considerar ferropenia fueron: ferritina sérica $< 15 \mu\text{g/L}$, receptor de transferrina soluble en suero (sTfR) $> 4.4 \text{ mg/L}$, VCM $< 80 \text{ fl}$, HbCM $< 27 \text{ pg}$, y Hpcidina $\leq 13.4 \mu\text{g/L}$.

CAPITULO IV. RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIONES

IV.1. Resultados de la investigación

Características generales

Durante el periodo de estudio se recolecto información de 211 mujeres gestantes, con una media de edad de 27,2 años, con una edad gestacional promedio de 21,7 semanas distribuida en tres trimestres gestacionales, con número de participantes similares, siendo el segundo trimestre el más numeroso con 74 participantes (35,1%); en su mayoría con educación secundaria (58,1%) y con estado civil de conviviente (85,2%), el promedio de la variable peso fue de 62,2kg, de la talla 1,52m y con una media del Índice de masa corporal de 26,8 kg/m² (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de las gestantes participantes

Características	(N= 211)	
Edad (años)*	27,2 +/- 6,35	
Edad gestacional (semanas)	21,7 +/- 10,52	
Peso (kg) *	62,2 +/- 10,27	
IMC (Kg/m²) *	26,8 +/- 4,03	
Talla (m)*	1,52 +/- 0.06	
Variables categóricas	(N= 211)	%
Trimestre gestacional		
Primer trimestre	68	32,2%
Segundo trimestre	74	35,1%
Tercer trimestre	69	32,7%
Estado civil **		
Soltera	13	6,4%
Casada	17	8,4%
Conviviente	173	85,2%
Viuda / divorciada	0	0%
Grado de instrucción **		
Primaria	9	4,4%
Secundaria	118	58,1%
Superior	76	37,5%

*Desviación Estándar

**Variables que tuvieron Missing date: 8/211

Características por trimestres gestacionales

La Tabla 2, muestra la distribución de las variables por trimestres gestacionales, donde las participantes tuvieron una edad promedio similar de alrededor 27 años en los tres trimestres gestacionales sin diferencias significativas ($p > 0,05$), la media de edad gestacional fue proporcional a cada trimestre gestacional ($p < 0,01$), hubo diferencias en el peso por trimestres con incremento proporcional a mayor tiempo gestacional siendo de 59,7kg en el primer trimestre y de 67,5kg en el tercer trimestre con diferencias significativas entre el segundo vs tercer trimestre y tercer vs primer trimestre ($p < 0,01$), incremento similar a lo sucedido con el índice de masa corporal total (IMC) con diferencias significativas por trimestres ($p < 0,01$), la variable talla tuvo una distribución de alrededor 1,5 m en los tres trimestres.

Tabla 2. Descripción general de las variables por trimestres gestacionales.

Variables	Trimestres			Valor P
	Primero n=68	Segundo n=74	Tercero n=69	
Edad (años)	27,3 +/- 6,38	27,2 +/- 6,60	27,1 +/- 6,15	0,99
Edad gestacional (semanas)	9,9 +/- 2,63**	21,1 +/- 4,48 &&	34,4 +/- 3,44 ##	<0,01
Peso (kg)	59,7 +/- 8,80	59,9 +/- 10,36 &&	67,5 +/- 9,70 ##	<0,01
IMC (Kg/m ²)	25,3 +/- 1,53*	26,3 +/- 3,85 &&	28,7 +/- 3,77 ##	<0,01
Talla (m)	1,53 +/- 0,05*	1,5 +/- 0,05 &&	1,53 +/- 0,06	<0,01
Hemoglobina	15,2 +/- 0,96**	13,9 +/- 1,22	14,3 +/- 0,94 ##	<0,01
Hematocrito	44,2 +/- 2,62**	41,1 +/- 3,14	42,0 +/- 2,55 ##	<0,01
VCM	90 +/- 11,23	92,2 +/- 11,92	93,9 +/- 4,94	0,07
HBCM	31,3 +/- 2,03	31,7 +/- 2,61	31,9 +/- 2,13	0,36
Eritropoyetina	11,1 +/- 5,77**	16,14 +/- 10,14	13,9 +/- 5,35#	<0,01
Ferritina (ng/ml)	29,5 +/- 14,07**	22,9 +/- 10,11	20,0 +/- 6,22 ##	<0,01
sTfR (ug/ml)	0,86 +/- 0,35	1,02 +/- 0,51	1,14 +/- 0,55 ##	0,01
IL-6 (pg/ml)	17,7 +/- 21,06	16,2 +/- 7,76	23,1 +/- 26,61	0,09
Hepcidina (ng/ml)	10,0 +/- 8,87**	4,8 +/- 5,40	4,04 +/- 4,76 ##	<0,01
Índice sTfR-f	0,61 +/- 0,31*	0,79 +/- 0,42	0,89 +/- 0,45 ##	0,01

Los datos están expresados en términos de media +/- Desviación estándar.

Análisis Bivariado realizado mediante el método ANOVA (Analysis of variance): Primer trimestre vs segundo trimestre: *, segundo trimestre vs tercer trimestre: &, tercer trimestre vs primer trimestre: #. Donde: *, &, # ($p < 0,05$); **, &&, ## ($p < 0,01$).

Respecto a los valores de hemoglobina y hematocrito se observa cifras más bajas en el segundo trimestre ($p < 0,01$) y tercer trimestre ($p < 0,01$) en relación al primer trimestre, en cuanto a las constantes corpusculares VCM y HBCM no hubo diferencias significativas en su distribución por trimestres ($p > 0,05$).

Los índices eritrocitarios VCM y HBCM no presentaron diferencias significativas en sus valores promedio en los tres trimestres gestacionales ($p > 0,05$)

La eritropoyetina presentó un incremento significativo en el segundo trimestre gestacional ($p < 0,01$) y en el tercer trimestre ($p < 0,05$) respecto al primer trimestre, además un leve descenso no significativo entre el tercer trimestre gestacional ($p = 0,26$) respecto al segundo trimestre.

La ferritina sérica presentó un descenso de forma significativa en el segundo trimestre y tercer trimestre ($p < 0,01$) respecto al primer trimestre gestacional. El receptor soluble de transferrina y el índice de receptor soluble de transferrina se incrementaron en su distribución trimestral principalmente en el tercer trimestre respecto al primer trimestre gestacional ($p < 0,01$).

En los marcadores de inflamación, la IL-6 no tuvo variaciones significativas en su distribución por trimestres gestacionales ($p > 0,05$); en cuanto a la hormona Hecidina se observó disminución de sus valores de forma significativa en el segundo y tercer trimestre gestacional respecto al primer trimestre ($p < 0,01$).

Distribución de frecuencias según valores de hemoglobina

En la figura 1 se muestra la frecuencia de participante en el estudio distribuidos respecto a los valores de hemoglobina según diferentes estrategias de corrección, se observa que la hemoglobina sin corregir tiene mayor distribución a valores más altos de hemoglobina con un pico alto en frecuencia entre 14 y 15g/dl de hemoglobina.

La distribución de participantes en relación con la estrategia de corrección propuesta por Dallman fue predominantemente con valores de alrededor 12g/dl de hemoglobina; las estrategias propuestas por la OMS, Dirren y Bartolo tuvieron una distribución similar con mayor frecuencia de participantes en el valor de 11g/dl de Hemoglobina.

Se observa valores de hemoglobina en límite inferior cercanos a 7g/dl y en límite superior cercanos a 17g/dl de Hb, siendo este valor superior determinada con la estrategia sin corregir de hemoglobina.

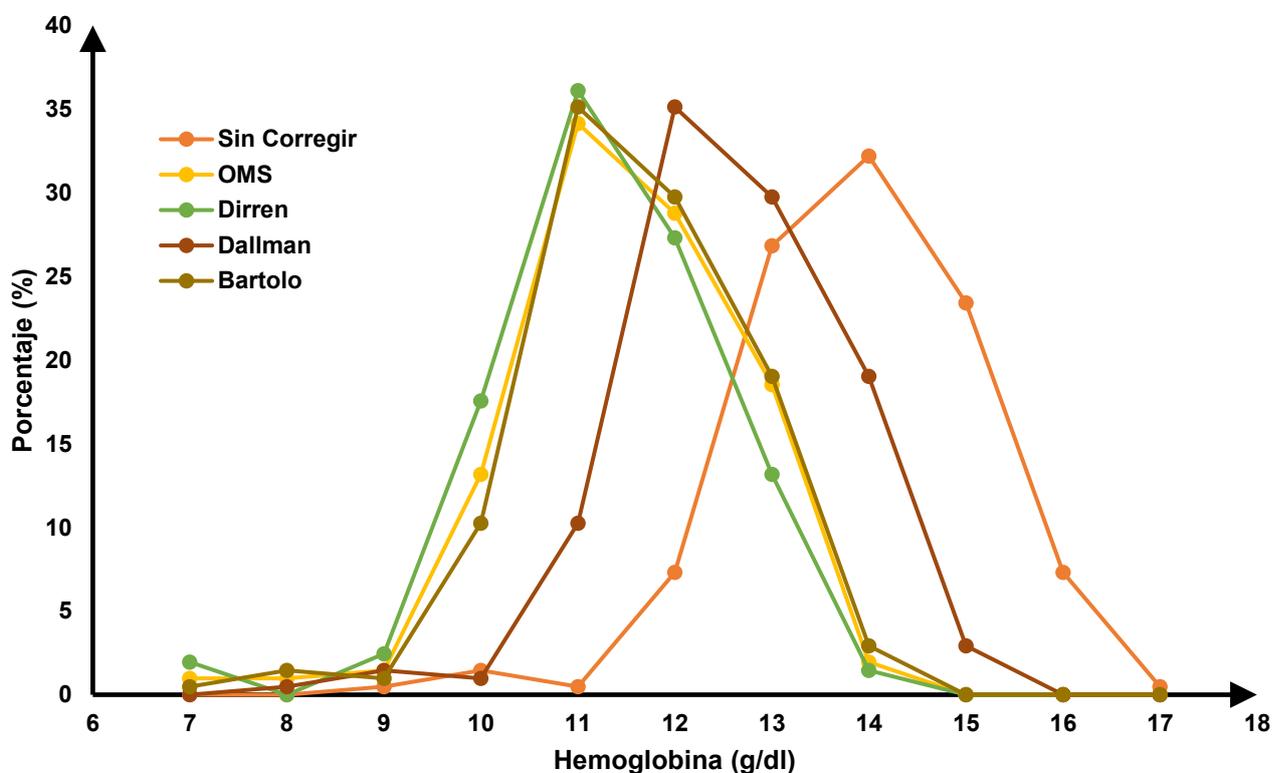


Figura 1. Distribución de los valores de hemoglobina, según cinco estrategias de diagnóstico de anemia en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

Consistencia de las Propuestas de corrección de hemoglobina a 3400 msnm.

Los valores obtenidos de hemoglobina sometidos a las estrategias de corrección mostraron valores más altos en el primer trimestre gestacional y más bajos en el segundo trimestre gestacional, seguido de una leve recuperación para el tercer trimestre. Se encontró que la estrategia propuesta por Dirren tuvo los valores de hemoglobina más bajos, seguidos por las estrategias de la OMS y Bartolo, la estrategia de Dallman presento valores intermedios respecto a la estrategia sin corregir y las otras propuestas de corrección.

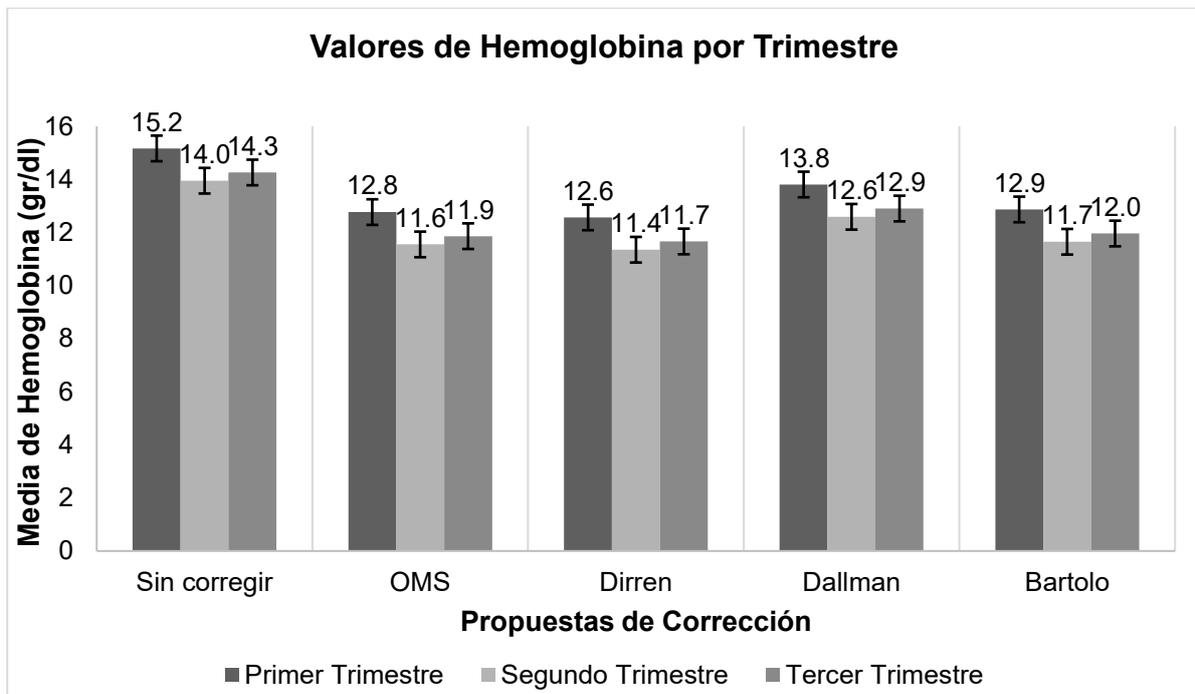


Figura 2. Se presentan los promedios de los valores de hemoglobina y desviación estándar distribuidas por trimestre gestacional según las diferentes propuestas de diagnóstico para anemia en gestantes de Cusco, 2020.

Distribución de los biomarcadores del estado de hierro por edad gestacional

La figura 2 muestra la distribución de los biomarcadores séricos del estado de hierro según su correlación con la edad gestacional, expresadas en diagramas de dispersión.

Se encontró que los valores del índice de sTfR-F tuvo una correlación positiva significativa con la progresión de la edad gestacional (Rho Spearman's=0,33, $p<0,001$).

Similar fue la distribución del sTfR (Rho Spearman's=0,24, $p<0,001$), observándose un incremento lineal proporcional y estadísticamente significativo a mayor edad gestacional.

La ferritina sérica tuvo una distribución y correlación negativa significativa con la edad gestacional (Rho Spearman's= -0,37, $p<0,001$), donde el valor máximo alcanzado es de 73,9ng/dl en el primer trimestre gestacional.

La hormona Hepcidina presentó una correlación negativa significativa respecto a la edad gestacional (Rho Spearman's= -0,42, $p < 0,001$), con valores más bajos conforme progresa la edad gestacional.

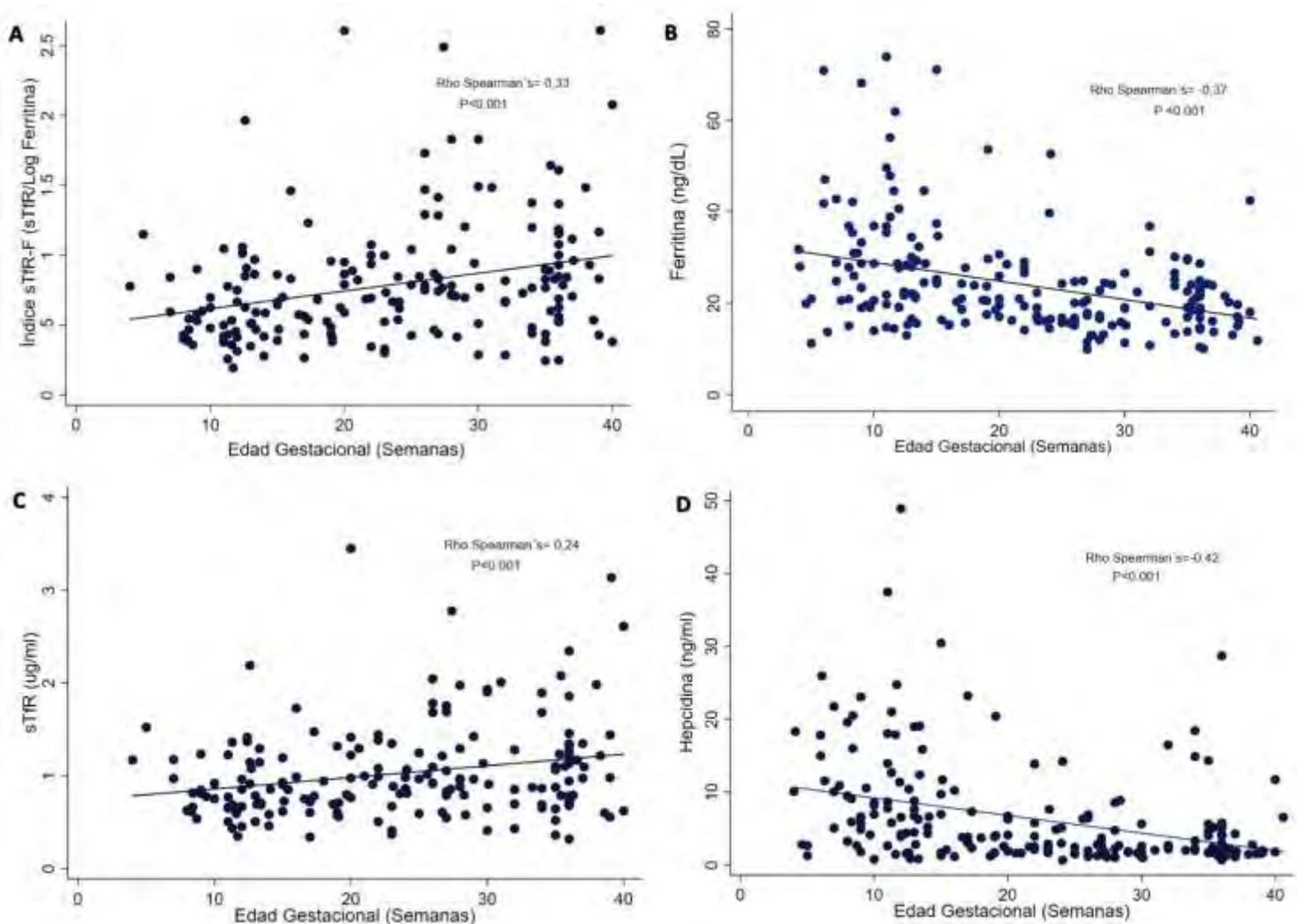


Figura 2. Diagramas de dispersión realizadas con el programa estadístico Stata v.15 mediante el coeficiente de correlación de Spearman de biomarcadores séricos del estado de hierro: A) Índice sTfR-F (sTfR/ log Ferritina), B) Ferritina (ng/dl), C) sTfR ($\mu\text{g/ml}$), y D) Hepcidina (ng/ml); contrastados por edad gestacional en mujeres gestantes de Cusco, 2020.

Prevalencia de gestantes con anemia, sin anemia y eritrocitosis

Se tomo en consideración el punto de corte sugerido por la OMS en población de mujeres gestantes para el diagnóstico de anemia con valores menores a 11 g/dl y

su respectiva clasificación, además de considerar como punto de corte para eritrocitosis a 14,5 g/dl de Hb, para todas las estrategias diagnosticas.

Se encontró que en la estrategia sin corregir tuvo las cifras más bajas de anemia (2%) y más altas de eritrocitosis (49,3%), considerando la corrección de Hb por la propuesta de la OMS se tuvo valores más considerables de anemia (13,2%) y disminución considerable de la eritrocitosis (0,5%), con la estrategia de Dirren las cifras de anemia en la muestra fueron las más altas (17,1%) y de eritrocitosis prácticamente nulas (0,5%), la estrategia de Dallman reportó cifras más bajas de anemia equiparables a la hemoglobina sin corregir (2,9%) y con valores de eritrocitosis considerablemente más bajos respecto a la estrategia sin corregir (8,3%), la estrategia de Bartolo reportó una presentación de anemia en el 11,7% de la muestra y de eritrocitosis en el 1,0%; es de resaltar que la categoría de anemia más frecuente en todas las propuestas de corrección fue la de anemia leve, no habiendo casos de anemia severa mediante ninguna estrategia de corrección.

Tabla 3. Prevalencia de participantes sin anemia, con anemia y eritrocitosis según diferentes propuestas de corrección de hemoglobina para gestantes de Cusco (3400 msnm), 2020.

Categorías OMS* (g/dl)	Propuestas de corrección de HB				
	Sin corregir	OMS	Dirren	Dallman	Bartolo
Sin Anemia (11-14.4)	100 (48,8%)	177 (86,3%)	169 (82,4%)	182 (88,8%)	179 (87,3%)
Anemia (<11)	4 (2,0%)	27 (13,2%)	35 (17,1%)	6 (2,9%)	24 (11,7%)
- Anemia Leve (10-10.9)	3 (1,5%)	21 (10,2%)	27 (13,2%)	2 (1,0%)	19 (9,3%)
- Anemia Moderada (7-9.9)	1 (0,5%)	6 (2,9%)	8 (3,9%)	4 (2,0%)	5 (2,4%)
- Anemia Severa (<7)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Eritrocitosis (≥14.5) **	101 (49,3%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	17 (8,3%)	2 (1,0%)

*Se usaron los puntos de corte sugeridos por la OMS y considerados en la norma técnica de diagnóstico de anemia del Ministerio de Salud (MINSA) peruano.

**Se considero el punto de corte sugerido por estudios previos en población de gestantes (16,18,62).

Determinación de capacidad diagnostica de las diferentes estrategias

- Modelos Crudos

La figura 4 muestra las curvas ROC obtenidas mediante modelos crudos de hemoglobina sin corregir y corregida por las diferentes estrategias propuestas,

usando el índice sTfR-F como marcador del estado de hierro, mientras que en la tabla 4 se resume los valores de AUC, intervalo de confianza al 95% y valor “p”, de las diferentes estrategias diagnosticas consideradas en el presente estudio.

El análisis ROC con anemia definida por hemoglobina corregida por la propuesta de Dallman (AUC: 0,91; IC95%:0,83-1,00), y la estrategia de Hb sin corregir (AUC: 0,87; IC95%:0,75-0,98) tuvieron los mejores valores de Área bajo la Curva (AUC). No hubo diferencias significativas entre ellas ($p > 0,05$), a diferencia de las estrategias de corrección de hemoglobina propuestas por la OMS, Dirren y Bartolo que tuvieron un rendimiento menor determinado por valores de AUC más bajos. Los valores AUC de las estrategias OMS y Dirren tuvieron diferencia significativa respecto a la estrategia de Hb sin Corregir ($p < 0,05$), mientras que la propuesta de Bartolo tuvo un valor límite de diferencia estadística respecto a la hemoglobina sin corregir ($p = 0,059$).

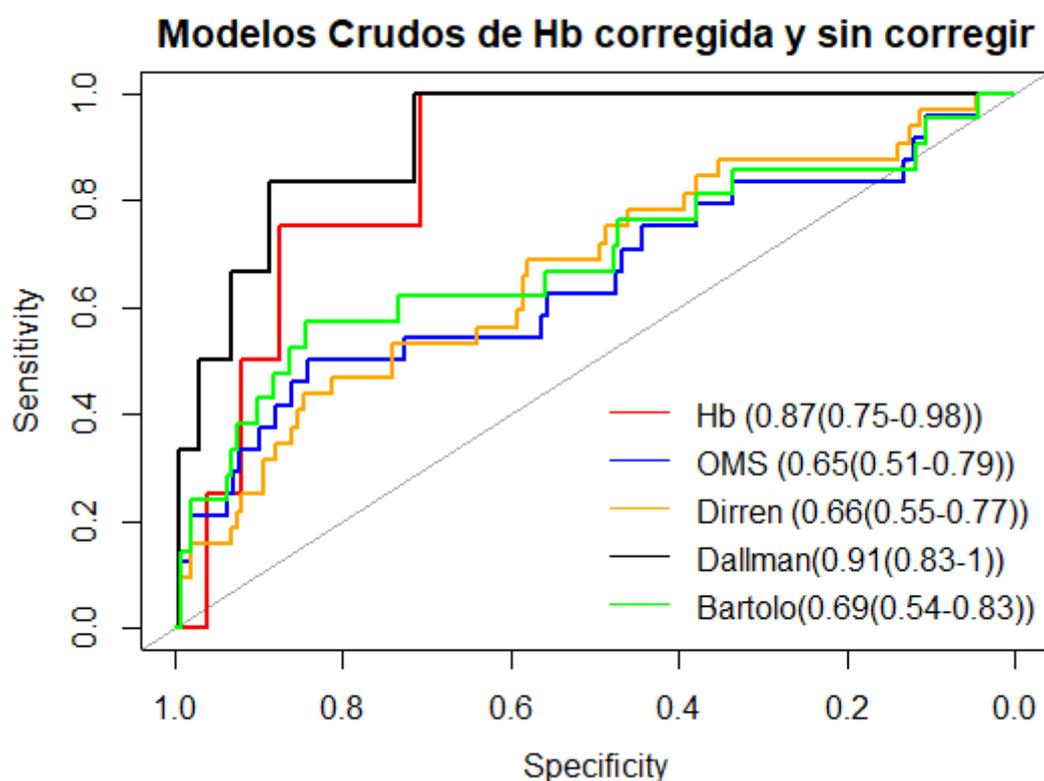


Figura 4. Curva ROC de modelos crudos de hemoglobina corregida y sin corregir contrastado por el Índice sTfR-F (sTfR/ log Ferritina), en gestantes residentes en Cusco a una altitud promedio de 3400 msnm, 2020. Se muestran el área bajo la curva y los intervalos de confianza del 95% para cada estrategia de corrección.

En cuanto a los índices eritrocitarios VCM (AUC: 0,91; IC95%:0,83-1,00) y HBCM (AUC: 0,91; IC95%:0,83-1,00), estos presentaron un buen rendimiento diagnóstico en términos de AUC, equiparables con la estrategia de Hb sin corregir y corregida por Dallman ($p>0,05$).

Los biomarcadores séricos del estado de hierro tuvieron en general un buen rendimiento diagnóstico, se destaca el rendimiento diagnóstico de la Hepcidina con un AUC de 0,74 (IC95%: 0,62-0,86, $p=0,150$), considerando que el comparador fue el Índice sTfR-F que se obtiene de la fracción entre los valores de sTfR y el logaritmo de ferritina es de esperarse un buen rendimiento diagnóstico de estos dos biomarcadores del estado de hierro.

Tabla 4. Evaluación mediante modelos crudos de los métodos diagnósticos de anemia en gestantes de Cusco, 2020.

Método de Diagnostico	Valores de precisión		
	AUC	IC al 95 %	Valor P
Hb sin corregir	0,87	0,75-0,98	Ref.
Hb corregida OMS	0,65	0,51-0,79	0,017
Hb corregida Dirren	0,66	0,55-0,77	0,012
Hb corregida Dallman	0,91	0,83-1,00	0,508
Hb corregida Bartolo	0,69	0,54-0,83	0,059
VCM	0,87	0,80-0,94	0,942
HBCM	0,89	0,82-0,96	0,758
Ferritina (ng/ml)	0,70	0,60-0,79	0,033
sTfR (ug/ml)	0,98	0,97-0,99	0,044
Hepcidina (ng/ml)	0,74	0,62-0,86	0,150

Se muestran valores de Área Bajo la Curva (AUC) e Intervalo de confianza al 95% (IC al 95%) para los diferentes métodos de diagnóstico usando el Índice sTfR-F (sTfR/ log Ferritina); además se muestran resultados del valor “p” obtenidos mediante el test DeLong’s usando como referencia (Ref) a la hemoglobina sin corregir.

- Modelos Ajustados por edad, edad gestacional e inflamación

La figura 5 muestra las curvas ROC obtenidas mediante modelos ajustados por factores relacionados con el comportamiento de la hemoglobina como son la edad, edad gestacional e inflamación, presentando el rendimiento diagnóstico de la hemoglobina sin corregir y corregida por las diferentes estrategias propuestas, usando el índice sTfR-F como marcador del estado de hierro, mientras que en la tabla 5 se resume los valores de AUC, intervalo de confianza

al 95% y valor “p”, de los valores ajustados de las diferentes estrategias diagnosticas consideradas en el presente estudio.

El análisis ROC con anemia definida por hemoglobina corregida por la propuesta de Dallman (AUC: 0,95; IC95%:0,90-1,00), y la estrategia de Hb sin corregir (AUC: 0,90; IC95%:0,81-0,97) tuvieron los mejores valores de Área bajo la Curva (AUC), sin diferencias significativas entre ambas ($p>0,05$). Las estrategias de corrección de hemoglobina propuestas por la OMS, Dirren y Bartolo tuvieron un rendimiento menor determinado por valores de AUC más bajos, donde los valores AUC de las estrategias OMS, Dirren y Bartolo tuvieron diferencia significativa respecto a la estrategia de Hb sin Corregir ($p<0,05$).

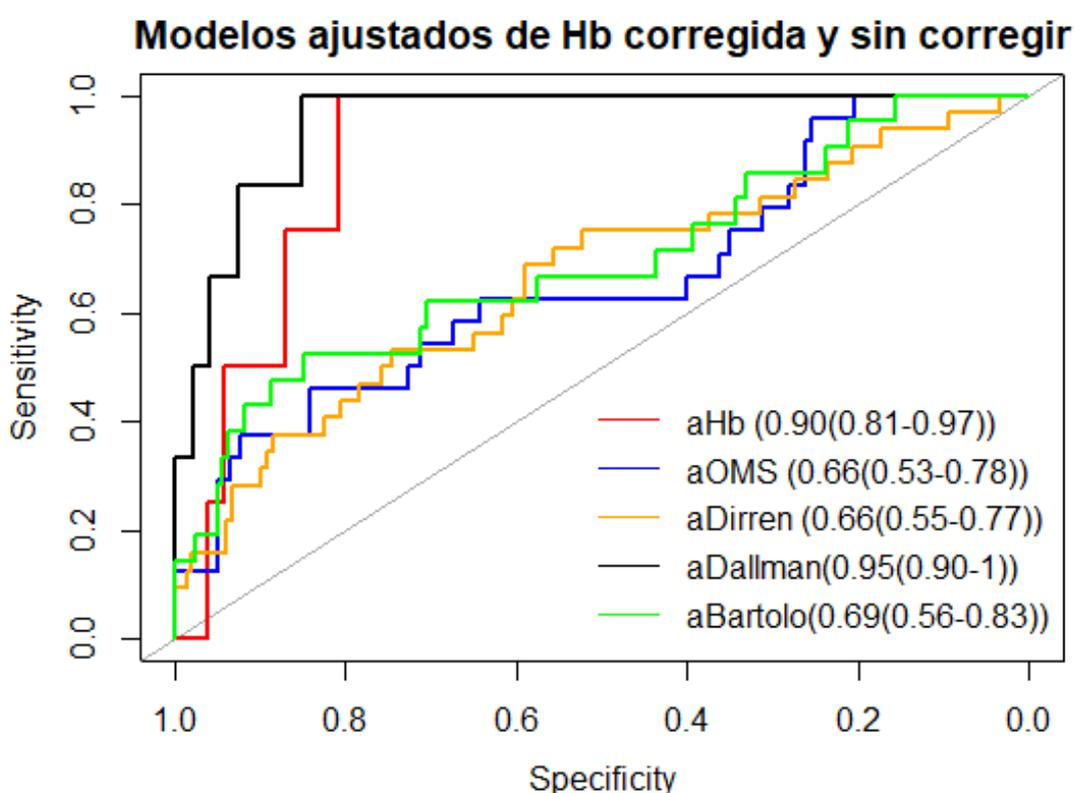


Figura 5. Curva ROC de modelos ajustados por edad materna, edad gestacional e inflamación de los valores de hemoglobina corregida y sin corregir contrastado por el Índice sTfR-F (sTfR/ log Ferritina), en gestantes residentes en Cusco a una altitud promedio de 3400 msnm, 2020. Se muestran el área bajo la curva y los intervalos de confianza del 95% para cada estrategia de corrección.

La evaluación de los índices eritrocitarios VCM (AUC: 0,88; IC95%:0,79-0,97) y HBCM (AUC: 0,90; IC95%:0,82-0,97), estos presentaron un buen rendimiento diagnóstico en términos de AUC, equiparables con la estrategia de Hb sin corregir y corregida por Dallman ($p>0,05$).

Los biomarcadores séricos del estado de hierro tuvieron en general un buen rendimiento diagnóstico, se destaca el rendimiento diagnóstico de la Hepsidina con un AUC de 0,74 (IC95%: 0,62-0,86, p=0,150), considerando que el comparador fue el Índice sTfR-F que se obtiene de la fracción entre los valores de sTfR y el logaritmo de ferritina es de esperarse un buen rendimiento diagnóstico de estos dos biomarcadores del estado de hierro.

Tabla 5. Evaluación mediante modelos ajustados de los métodos diagnósticos de anemia en gestantes de Cusco, 2020.

Método de Diagnostico	Valores de precisión		
	AUC	IC al 95%	Valor P
Hb sin corregir	0,90	0,81-0,97	Ref.
Hb corregida OMS	0,66	0,53-0,78	0,001
Hb corregida Dirren	0,66	0,55-0,77	<0,001
Hb corregida Dallman	0,95	0,90-1,00	0,228
Hb corregida Bartolo	0,69	0,56-0,83	0,011
VCM	0,88	0,79-0,97	0,823
HBCM	0,90	0,82-0,97	0,983
Ferritina (ng/ml)	0,74	0,63-0,85	0,023
sTfR (ug/ml)	0,98	0,97-0,99	0,021
Hepsidina (ng/ml)	0,77	0,64-0,89	0,085

Se muestran valores de Área Bajo la Curva (AUC) e Intervalo de confianza al 95% (IC al 95%) para los diferentes métodos de diagnóstico usando el Índice sTfR-F (sTfR/ log Ferritina) mediante modelos ajustados por edad materna, edad gestacional e inflamación; además se muestran resultados del valor “p” obtenidos mediante el test DeLong’s usando como referencia (Ref.) a la hemoglobina sin corregir.

IV.2. Discusión

Los hallazgos principales encontrados en el presente estudio muestran que la corrección de hemoglobina por el factor de corrección propuesto por la OMS, que resulta ser el método más usado, no es el más preciso para gestantes residentes a una altitud de 3400 msnm que acuden a sus controles prenatales en centros de salud de Cusco.

Las características sociodemográficas fueron similares en las gestantes de los tres trimestres gestacionales, con una media de edad de 27 años, siendo en su mayoría de estado civil conviviente, y de grado de instrucción

secundaria en mayor porcentaje, similar a lo reportado en un estudio previo en gestantes de esta región (25), y con algunas características sociodemográficas distintas a otro estudio realizado en un hospital de la seguridad social en la región Cusco que tuvo mayor cantidad de gestantes con educación superior y una media de edad más alta de 33 años (26).

El número de participantes por trimestres fueron registradas en cantidades similares, siendo el más numeroso el segundo trimestre con 74 participantes, seguido por el tercer trimestre con 69 y el primer trimestre con 68 participantes. Donde los valores de hemoglobina y de hematocrito fueron más elevados en el primer trimestre gestacional, seguida de una reducción de sus valores en el segundo trimestre, y luego una leve recuperación para el tercer trimestre, este comportamiento ha sido descrito como parte de los cambios fisiológicos que suceden durante el embarazo (5), que tiene base en el fenómeno de hemodilución sanguínea por expansión del volumen plasmático que supera en proporción al incremento de la masa eritrocitaria, este evento sucede principalmente en el segundo trimestre y que no significa necesariamente ferropenia (10,59,66), lo cual concuerda con los resultados obtenidos en este estudio.

Los índices eritrocitarios VCM y HbCM tuvieron un comportamiento constante en los tres trimestres gestacionales, sin diferencias significativas, con valores equiparables a los reportados en la literatura, que supone eritropoyesis eficaz (35). Estos parámetros con valores bajos son sugestivos de microcitosis e hipocromía respectivamente, características que son particulares en la anemia ferropénica por reducción en la producción de hemoglobina secundario al déficit de hierro (70).

La hormona eritropoyetina (EPO) presentó un incremento en el segundo y tercer trimestre, con valores más altos en el segundo trimestre, probablemente como un mecanismo de respuesta a la reducción fisiológica de los valores de hemoglobina, debido a que es la hormona responsable de la eritropoyesis y que se produce en células tipo fibroblastos del parénquima renal, con un rol importante en la homeostasis del hierro, permitiendo un

mayor ingreso de hierro biodisponible en la eritropoyesis que se desarrolla en la medula ósea roja (9).

La Hepsidina considerada el regulador más importante del metabolismo del hierro, tuvo tendencia al descenso durante los trimestres gestacionales, fisiológicamente sucede este mecanismo para poder permitir incrementar la absorción del hierro de la ingesta diaria buscando satisfacer los requerimientos de hierro durante la gestación sin que esto implique una necesidad de incrementar la ingesta de hierro (5,28), considerado que en ante el exceso de hierro en el organismo se incrementa en respuesta frenando el ingreso y mediando su eliminación, sin embargo, existe situaciones en las que la Hepsidina entra en un estado disfuncional provocando sobrecarga de hierro y se desencadenan eventos desfavorables de eritrocitosis e inflamación multisistémica (4,54,77). Esta hormona es también un regulador importante durante procesos inflamatorios e infecciosos sistémicos, reduciendo la biodisponibilidad del hierro con el objetivo de limitar la disponibilidad de hierro para la supervivencia de los agentes patógenos (67).

Otro marcador inflamatorio involucrado en el metabolismo del hierro es la IL-6, que tuvo un comportamiento sin diferencias significativas en los trimestres gestacionales. Este biomarcador es descrito como un mediador inicial de procesos inflamatorios y de hipoferremia por condicionar una respuesta aguda de la Hepsidina hepática que finalmente repercute en la absorción de hierro (68), los valores constantes presentados en este estudio pueden deberse a la exclusión de participantes que cursaban con algún cuadro inflamatorio agudo o crónico conocido.

Los biomarcadores del estado de hierro más importantes considerados en el estudio fueron la ferritina, el sTfR y el índice de sTfR-f, marcadores que tuvieron una correlación significativa con la edad gestacional; donde la ferritina tuvo una distribución negativa con valores más bajos en el tercer trimestre, lo cual puede ser explicado por los mecanismos fisiológicos del embarazo, principalmente por la hemodilución que también repercute en

los valores de la ferritina sérica ocasionando que presente una tendencia decreciente sin llegar a rangos de ferropenia (5).

El sTfR y el índice sTfR-f presentaron una distribución directamente proporcional a mayor edad gestacional, lo cual es sugestivo de mayor actividad de eritropoyesis en la médula ósea roja que representa un cambio fisiológico durante la gestación para compensar los requerimientos de hierro durante este periodo fisiológico (5,69); empero, valores muy altos son significativos de ferropenia, principalmente del hierro funcional (69).

La distribución de hemoglobina según las diferentes estrategias de corrección, evidenciaron que la hemoglobina sin corregir agrupa valores en su mayoría próximos a valores de 14,5g/dl, punto de corte considerado por estudios previos como sugestivo de eritrocitosis (16,18,62), los valores más bajos de hemoglobina fueron obtenidos por las estrategias de Dirren, OMS y Bartolo que agrupan valores cercanos a 11g/dl, la estrategia propuesta por Dallman tuvo una distribución intermedia de alrededor 12g/dl.

La prevalencia de anemia en gestantes con los puntos de corte establecidos por la OMS y considerados en la guía de diagnóstico de anemia en Perú, se encontró cifras más altas de anemia con la corrección de Dirren (17,1%), seguido por las estrategias de la OMS (13,2%) y Bartolo (11,7%), en contraste las cifras más bajas fueron encontradas con las estrategias de hemoglobina sin corregir (2%) y la corrección según la propuesta de Dallman (2,9%). Estas cifras de prevalencia son diferentes a los reportados por el MINSA y el Instituto Nacional de Salud (INS) de Perú, que reportan prevalencia de 21,6% para el año 2019 (41) y de 23,6% para el año 2021 (2); probablemente debido a que estos reportes consideran la estrategia de corrección de la OMS únicamente (7), además consideran mayor cantidad de centros de salud del área urbana y rural, y en este estudio se consideró gestantes que acudieron a controles en centros de salud del área urbana de Cusco.

La eritrocitosis si bien no es el objetivo principal de este estudio, se toma en consideración por su considerable frecuencia de presentación que sucede con la estrategia de hemoglobina sin corregir en cifras cercana a la

mitad de la muestra (49,3%), es necesario conocer que este evento puede ser un riesgo potencial para la salud de la unidad materno-fetal (4), debido a que puede generar un incremento en la viscosidad sanguínea que limite la perfusión sanguínea a la placenta, por consiguiente una restricción en los suministros del feto, además de otros efectos desfavorables que ponen en riesgo la gestación (4,5). Este evento posiblemente esté relacionado con los mecanismos de adaptación a la vida en un medio de hipoxia hipobárica como representa la altitud elevada, el cual presenta variabilidad poblacionales que responden de diferentes formas para compensar los requerimientos de oxígeno arterial (78), posiblemente a variaciones adaptativas del genoma humano encontrándose regiones con mayor respuesta de eritropoyesis y Hb altos como sucede en los Andes, a diferencia de otras que mediante respuestas logran valores de Hb más bajas y cercanas a lo reportado a nivel del mar posiblemente por tener mayor tiempo de residencia en altitud por tanto mayor adaptación como en el Tíbet (44).

El considerar la corrección propuesta por la OMS en nuestro medio, que generan discrepancia por su precisión, como criterio único para iniciar suplementación con hierro resulta controvertible en la gestación, debido al metabolismo particular y complejo que presenta el hierro, cuyo exceso se almacena y puede ocasionar citotoxicidad por estrés oxidativo en diferentes órganos nobles (6). Además el incrementar la hemoglobina por exceso de hierro podría ir en contra de reguladores fisiológicos genéticos de adaptación a las grandes altitudes durante el embarazo que mediante selección natural busca mantener concentraciones de hemoglobina relativamente bajas, para lograr mayor éxito reproductivo en el curso del embarazo como lo reportado en un estudio previo en Nepal (58).

En la evaluación de precisión diagnóstica, se observó mejor capacidad diagnóstica para anemia ferropénica en términos de AUC con las estrategias de Hb corregida por la propuesta de Dallman y la estrategia de Hb sin corregir, cuyos valores ajustados por edad, edad gestacional e inflamación fueron mejores que los resultados obtenidos con modelos crudos. Este hallazgo respecto a la estrategia de Hb sin corregir es similar

a lo reportado en dos estudios realizados en población pediátrica de la región Puno en Perú (79,80), donde reportaron un rendimiento diagnóstico más preciso de esta estrategia en la determinación de ferropenia usando como comparador a la Ferritina (80) y el Hierro corporal total (79); por tanto el uso de la estrategia actual de diagnóstico en Perú, basado en la corrección de Hb por el método OMS resulta cuestionable, lo cual se apoya con lo reportado en un estudio realizado en gestantes del Tíbet a 3600 metros de altitud, concluyendo que el método OMS no era el más propicio en gestantes de esa región (35), sin embargo, en nuestro estudio la corrección mediante el método de Dallman resulta tener mayor valor de AUC pero sin diferencia significativa respecto a la estrategia sin corregir.

En cuanto a los índices eritrocitarios también se observó buen rendimiento diagnóstico de VCM y de HbCM, lo cual es importante en la categorización de la anemia en microcítica e hipocrómica (70), características que están presentes en la anemia ferropénica, por lo cual resultan ser pruebas útiles que acompañen a los valores de hemoglobina. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Rabindrakumar et al. (81), que indica que la ferropenia se puede predecir en etapas tempranas utilizando índices eritrocitarios, que por su bajo costo puede ser útil en países con recursos limitados.

Además, la hormona Hecpídina resulta ser un biomarcador importante como mediador principal que regula la absorción del hierro y responde a los requerimientos de hierro (5), pudiendo ser adecuado para el tamizaje de anemia ferropénica por su rendimiento diagnóstico encontrado en el estudio, lo cual confirma lo reportado por Abioye et al. (28), que reconoce un rendimiento diagnóstico apropiado que sería de ayuda a la precisión para identificar ferropenia pero que se ve limitado por su costo elevado.

El rendimiento diagnóstico encontrado en la evaluación de índices eritrocitarios y de la Hecpídina, sugieren que el diagnóstico de anemia ferropénica debería ser considerando estos parámetros asociados a la hemoglobina, con el objetivo de reducir el riesgo de una innecesaria suplementación de hierro en gestantes, que condicione riesgo de eritrocitosis y estados inflamatorios sistémicos (16). A esto sumar los biomarcadores del estado de hierro como recursos valiosos para

determinar la necesidad de suplementación con hierro (5,75), la OMS destaca a la ferritina como marcador de estado nutricional respecto al hierro, sin embargo, este marcador requiere un ajuste por inflamación debido a ser un reactante de fase aguda (75), el sTfR que es recomendado por la OMS como un marcador importante en poblaciones donde la inflamación es frecuente (42), además que recientemente estudios diversos consideran al índice de sTfR-F como el marcador de hierro funcional y de reserva más útil que la ferritina y sTfR solos (5,63), considerándose por tal razón en el presente estudio.

IV.3. Conclusiones

1. La prevalencia de anemia según valores de hemoglobina sin corregir fue 2%, corregida por el método OMS fue 13,2%, corregida por Dirren 17,1%, por Dallman 2,9% y Bartolo 11,7%.
2. Los valores de hemoglobina evidenciado para todas las estrategias de diagnóstico presentaron un descenso más marcado en el segundo trimestre respecto al primero, seguido de una leve recuperación durante el tercer trimestre, compatible con la hemodilución fisiológica del embarazo que no significa necesariamente ferropenia.
3. Existe cifras considerables de eritrocitosis gestacional principalmente con la estrategia de Hb sin corregir con cifras cercanas al 50% de las participantes, lo cual significa un riesgo para la gestación, lo cual desaparece prácticamente con la estrategia de corrección de la OMS.
4. La capacidad diagnóstica de la hemoglobina sin corregir y corregida por Dallman tuvieron mayor rendimiento diagnóstico corroborado con el estado de hierro determinado por el índice de sTfR-F en gestantes residentes en Cusco, 2020.
5. La capacidad diagnóstica de índices eritrocitarios del hemograma asociados a anemia ferropénica (volumen corpuscular medio y concentración corpuscular media de hemoglobina), cotejado con marcadores del estado de hierro tuvieron un buen rendimiento diagnóstico en gestantes de Cusco, 2020.

6. La capacidad diagnóstica de la Hefcidina, comparado con marcadores del estado de hierro tuvo buen rendimiento diagnóstico en gestantes de Cusco, 2020.
7. Los marcadores del estado de hierro son recursos valiosos para determinar la necesidad de suplementación con hierro.

IV.4. Sugerencias

Se sugiere continuar esta línea de investigación de anemia en la altura, por ser una prioridad nacional de investigación, con estudios más complejos de corte longitudinal que permitan realizar seguimientos en los resultados perinatales y abarcando a residentes de áreas rurales.

Resulta necesario considerar el apoyo al diagnóstico en el primer nivel de atención basado en la hemoglobina con los índices eritrocitarios que permiten diferenciar las características microcítica e hipocrómica típicas de la anemia ferropénica, por esto, se sugiere valorar el uso del hemograma automatizado en centros de primer nivel de atención según costo efectividad dirigido por el Ministerio de Salud.

La Hefcidina resulta ser un marcador importante del metabolismo del hierro, podría evaluarse su consideración en las estrategias diagnósticas, empero, su costo elevado podría significar una limitante.

Las políticas nacionales actuales de diagnóstico de anemia ferropénica en mujeres gestantes requieren una actualización y valoración adecuada para los diferentes pisos altitudinales, principalmente los pisos más altos como es la Región Cusco donde se desarrolló el presente estudio.

La suplementación con Hierro como política nacional, debería de individualizarse según requerimientos determinados por marcadores del estado de hierro e índices eritrocitarios, para evitar el riesgo de eritrocitosis e inflamación multisistémica en las gestantes y las complicaciones asociadas en el bienestar materno fetal.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA INVESTIGACION

Presupuesto y financiamiento

El presente estudio tiene como principal fuente de financiamiento a la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco mediante fondos Canon, como parte del Convenio Específico de Cooperación Interinstitucional entre CONCYTEC y la UNSAAC con la participación del FONDECYT; lo que permitirá la adquisición y ejecución de los requerimientos de la investigación, en el marco del desarrollo del macroproyecto de investigación “la hemoglobina y la homeostasis del hierro en Cusco (3400 msnm) y Lima (40 msnm)”.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Prioridades de Investigación en Salud en el Perú 2019-2023 [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2019. p. 1–7. Available from: <https://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/prioridades-de-investigacion#>
2. Instituto Nacional de Salud. Informe Gerencial SIEN HIS: Estado nutricional de niños menores de 5 años y gestantes que acceden a establecimientos de salud [Internet]. Lima, Perú: MINSA; 2021. 39–41 p. Available from: <https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cenan/van/informes/2021/InfGerencialSIEN-HIS2021.pdf>
3. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(7):e16-25.
4. Gonzales GF, Gonzales C. Hierro, anemia y eritrocitosis en gestantes de la altura: riesgo en la madre y el recién nacido. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2013;58(4):329–40.
5. Gonzales GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2019;65(4):489–502.

6. Mancardi D, Mezzanotte M, Arrigo E, Barinotti A, Roetto A. Iron overload, oxidative stress, and ferroptosis in the failing heart and liver. *Antioxidants*. 2021;10(12):1–18.
7. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica-manejo terapéutico y preventivo de la Anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puerperas [Internet]. 1ra ed. Lima: MINSA; 2017. 16–17 p. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4190.pdf>
8. Gonzales Rengifo GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):699–708.
9. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):690–8.
10. Gonzales GF. Uso de hemoglobina (Hb) para definir anemia por deficiencia de hierro. *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2019;7(1):63–94.
11. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1559S-1566S.
12. Kassebaum NJ, Fleming TD, Flaxman A, Phillips DE, Steiner C, Barber RM, et al. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):247–308.
13. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. Geneva Switzerland; 2011. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
14. De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia, 1993-2005. World Health Organization, editor. *WHO Vitam Miner Nutr Inf Syst*. 2009;12(4):444–54.
15. Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):47–68.

16. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, del Rosario Hinojosa M, Yucra S, Zevallos-Concha A, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2018;93(1):E12–6.
17. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(5):1477–85.
18. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. Hemoglobina materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados adversos perinatales. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(3):484–91.
19. World Health Organization. Iron deficiency anemia: a assessment, prevention and control. a Guid Program Manag [Internet]. 2001; Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
20. Sharma AJ, Addo OY, Mei Z, Suchdev PS. Reexamination of hemoglobin adjustments to define anemia: altitude and smoking. *Physiol Behav*. 2019;1450(1):190–203.
21. Dirren H, Logman MHGM, Barclay D V., Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. *Eur J Clin Nutr*. 1994 Sep 1;48(9):625–32.
22. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(1):86–118.
23. Bartolo-Marchena M, Pajuelo-Ramírez J, Obregón-Cahuaya C, Bonilla-Untiveros C, Racacha-Valladares E, Bravo-Rebatta F. Propuesta de factor de corrección a las mediciones de hemoglobina por pisos altitudinales en menores de 6 a 59 meses de edad, en el Perú. *An la Fac Med*. 2017;78(3):281.

24. Aparco Balboa JP, Huamán-Espino L. Recomendaciones para intervenciones con suplementos de hierro: lecciones aprendidas en un ensayo comunitario en cuatro regiones del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):709–15.
25. Figueroa-Mujica R, Ccahuantico LA, Ccorahua-Rios MS, Sanchez-Huaman JJ, Vásquez-Velasquez C, Ponce-Huarancca JM, et al. A critical analysis of the automated hematology assessment in pregnant women at low and at high altitude: association between red blood cells, platelet parameters, and iron status. *Life*. 2022;12(5):727.
26. Villamonte-Calanche W, Lam-Figueroa N, Jerí-Palomino M, De-La-Torre C, Villamonte-Jerí AA. Maternal Altitude-Corrected Hemoglobin and at Term Neonatal Anthropometry at 3400 m of Altitude. *High Alt Med Biol*. 2020;21(3):287–91.
27. Gonzales GF. Diferencias en la detección de anemia en la altura según la Organización Mundial de la salud – Réplica de autores. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(1):158–9.
28. Abioye A, Aboud S, Premji Z, Etheredge A, Gunaratna N, Sudfeld C, et al. Hemoglobin and hepcidin have good validity and utility for diagnosing iron deficiency anemia among pregnant women. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(5):708–19.
29. Bresani Salvi CC, Braga MC, Batista Filho M. Diagnostic accuracy of hemoglobin for iron deficiency in pregnancy: Disclosing results of a cited clinical trial. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2014;36(2):110–6.
30. Bresani Salvi CC, Braga MC, Figueirôa JN, Batista Filho M. Could the erythrocyte indices or serum ferritin predict the therapeutic response to a trial with oral iron during pregnancy? Results from the accuracy study for maternal anaemia diagnosis (AMA). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):1–10.

31. Cohen JH, Haas JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 1999;6(6):392–9.
32. Silubonde TM, Baumgartner J, Ware LJ, Malan L, Smuts CM, Norris S. Adjusting haemoglobin values for altitude maximizes combined sensitivity and specificity to detect iron deficiency among women of reproductive age in Johannesburg, South Africa. *Nutrients.* 2020;12(3):1–13.
33. Umar Z, Rasool M, Asif M, Karim S, Malik A, Mushtaq G, et al. Evaluation of hemoglobin concentration in pregnancy and correlation with different altitude: A study from balochistan plateau of Pakistan. *Open Biochem J.* 2015;9(1):7–14.
34. Næss-Andresen ML, Eggemoen ÅR, Berg JP, Falk RS, Jenum AK. Serum ferritin, soluble transferrin receptor, and total body iron for the detection of iron deficiency in early pregnancy: a multiethnic population-based study with low use of iron supplements. *Am J Clin Nutr.* 2019 Mar 1;109(3):566–75.
35. Xing Y, Yan H, Dang S, Zhuoma B, Zhou X, Wang D. Hemoglobin levels and anemia evaluation during pregnancy in the highlands of Tibet: A hospital-based study. *BMC Public Health.* 2009;9(336):1–7.
36. Ocas-Córdova S, Tapia V, Gonzales GF. Hemoglobin concentration in children at different altitudes in Peru: Proposal for [hb] correction for altitude to diagnose anemia and polycythemia. *High Alt Med Biol.* 2018;19(4):398–403.
37. Ayala Peralta FD, Ayala Moreno D. Clinical implications of anemia during pregnancy. *Rev Peru Ginecol Obs.* 2019;65(4):487–8.
38. Kanu FA, Hamner HC, Scanlon KS, Sharma AJ. Anemia among pregnant women participating in the special supplemental nutrition program for women, infants, and children- United States, 2008-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(25):813–9.

39. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento [Internet]. Sociedad Argentina de Hematología. Argentina; 2019. 1–778 p. Available from: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Guia_2019-completa.pdf
40. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. StatPearls [Internet]. 2022 Jan 9 [cited 2022 Apr 9];222–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
41. Instituto Nacional de Salud. Informe Gerencial SIEN HIS: Estado nutricional de niño y gestantes que acceden a establecimientos de salud [Internet]. Lima, Perú: MINSA; 2019. 52–54 p. Available from: <https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cenan/van/informes/2019/Informe Gerencial SIEN HIS I Semestre 2019-c.pdf>
42. World Health Organization. Nutritional anaemias : Tools for effective prevention and control. World Health Organization. Ginebra, Suiza: WHO; 2017. 1–83 p.
43. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low and middle income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15–31.
44. Richalet JP. Adaptation à l'hypoxie chronique des populations de haute altitude. *Rev Mal Respir.* 2021;38(4):395–403.
45. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. In: *American Journal of Clinical Nutrition.* 2017. p. 1694S-1702S.
46. Gassmann M, Mairböurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, et al. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):204–20.
47. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients.* 2020;12(2):1–16.

48. Guyton AC, Hall J. Eritrocitos, anemia y policitemia. In: Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona, España: El Sevier; 2016. p. 1108–12.
49. Calderón Vélez JC. La suplementación con hierro y el aumento del estrés oxidativo en el embarazo: una paradoja poco discutida. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58(4):304–8.
50. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, et al. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemotherapy.* 2014;41(3):213–21.
51. Le Blanc S, Garrick MD, Arredondo M. Heme carrier protein 1 transports heme and is involved in heme-Fe metabolism. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2012;302(12):1780–5.
52. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(3):115–9.
53. Kikut J, Komorniak N, Ziętek M, Palma J, Szczuko M. Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2020;141(103177):1–9.
54. Carvajal CC. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Med Leg Costa Rica.* 2019;36(1):91–100.
55. Kontoghiorghes G, Kolnagou A, Kontoghiorghe C, Mourouzidis L, Timoshnikov V, Polyakov NE. Trying to solve the puzzle of the interaction of ascorbic acid and iron: Redox, chelation and therapeutic implications. *Medicines.* 2020;7(45):1–28.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Current trends CDC criteria for anemia in children and childbearing-Aged Women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(22):400–4.
57. Pasricha SR, Colman K, Centeno-Tablante E, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP. Revisiting WHO haemoglobin thresholds to define anaemia in clinical

medicine and public health. *Lancet Haematol.* 2018;5(2):e60–2.

58. Cho JI, Basnyat B, Jeong C, Di Rienzo A, Childs G, Craig SR, et al. Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes. *Evol Med Public Heal.* 2017 Jan 1;2017(1):82.
59. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5(1):1–5.
60. Gonzales-Medina C, Arango-Ochante P. Resultados perinatales de la anemia en la gestación. *Rev Peru Ginecol Obs* [Internet]. 2019;65(4):519–26. Available from: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2221>
61. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl):1285–7.
62. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and Perinatal Outcomes in Second Hemoglobin Measurement in Nonanemic Women at First Booking: Effect of Altitude of Residence in Peru. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:1–7.
63. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia: A meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(5):642–9.
64. Bresani CC, Braga MC, Felisberto DF, Tavares-de-Melo CEL, Salvi DB, Batista-Filho M. Accuracy of erythrogram and serum ferritin for the maternal anemia diagnosis (AMA): A phase 3 diagnostic study on prediction of the therapeutic responsiveness to oral iron in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:2–8.
65. Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life.* 2017;69(6):414–22.
66. Sun D, McLeod A, Gandhi S, Malinowski AK, Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(12):730–7.
67. Deschemin JC, Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferrremia during acute inflammation. *PLoS One.* 2013;8(4):1–7.

68. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271.
69. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1–2):9–22.
70. Sarma PR. Red Cell Indices. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW E, editor. *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations* [Internet]. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK260/>
71. Di Bella LM, Alampi R, Biundo F, Toscano G, Felice MR. Copper chelation and interleukin-6 proinflammatory cytokine effects on expression of different proteins involved in iron metabolism in HepG2 cell line. *BMC Biochem*. 2017 Jan 24;18(1):1–11.
72. González Rodríguez M, Velarde Mayol C. Lista de comprobación de estudios sobre precisión de pruebas diagnósticas : declaración STARD. *Evid Pediatr*. 2012;8(43):1–4.
73. Chassé M, Fergusson DA. Diagnostic Accuracy Studies. *Semin Nucl Med*. 2019;49(2):87–93.
74. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil infectología*. 2012 Apr;29(2):138–41.
75. World Health Organization. Concentraciones de ferritina en suero para evaluar el estado de nutrición en hierro en las personas y las poblaciones: informe técnico [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2020. 1–6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337667>
76. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1991;54(6):1077–81. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1077>

77. Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, Jain C, Jurkovic MT, Wu J, et al. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload. *J Clin Invest*. 2019;129(1):336–48.
78. Getu A. Ethiopian native highlander's adaptation to chronic high- altitude hypoxia. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022;2022(1):1–5. Available from: [10.1155/2022/5749382](https://doi.org/10.1155/2022/5749382)
79. Choque-Quispe BM, Alarcón-Yaquette DE, Paredes-Ugarte W, Zaira A, Ochoa A, Gonzales GF. Is the prevalence of anemia in children living at high altitudes real? An observational study in Peru. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1473(1):35–47.
80. Gonzales GF, Begazo J, Alarcon-Yaquette DE. Suitability of haemoglobin adjustment to define anaemia at high altitudes. *Acta Haematol*. 2020;143(5):511–2.
81. Rabindrakumar MSK, Pujitha Wickramasinghe V, Gooneratne L, Arambepola C, Senanayake H, Thoradeniya T. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. *BMC Hematol*. 2018;18(37):1–7.

ANEXOS

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Valoración de diferentes propuestas de diagnóstico de anemia ferropénica en gestantes de Cusco, 2020.					
PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	DISEÑO	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>¿Cuál es la capacidad diagnóstica de diferentes propuestas de diagnóstico para identificar anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco, 2020?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>OG: Evaluar la capacidad diagnóstica de diferentes propuestas de diagnóstico para identificar anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco, 2020.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>OE1: Presentar los valores de Presentar los valores de hemoglobina según las estrategias diagnósticas y valores de los biomarcadores asociados a la identificación de anemia ferropénica en mujeres gestantes de Cusco, 2020.</p> <p>OE2: Determinar la prevalencia de anemia según las diferentes</p>	<p>Hipótesis nula (H0)</p> <p>Ho: La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), no difiere a la precisión de los métodos de hemoglobina sin corregir o corregidas por Dirren, Dallman y Bartolo en</p>	<p>Estudio de base de datos secundaria, del macroproyecto “La hemoglobina y la homeostasis del hierro en Lima (150m) y Cusco (3400m)”</p> <p>Que fue de tipo observacional de corte transversal, prospectivo y analítico tipo precisión diagnóstica.</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mujeres gestantes con mayoría de edad. -Edad gestacional mayor a la semana 5 y menor a la semana 42. 	<p>Variable dependiente</p> <p>Anemia según diferentes propuestas de diagnóstico</p> <p>Hematocrito</p> <p>Volumen Corpuscular medio eritrocitario</p> <p>Concentración corpuscular media de hemoglobina</p> <p>Hepcidina</p> <p>Interleucina 6</p> <p>Variables Independientes</p>	<p>Universo:</p> <p>Estará constituida por gestantes que acepten voluntariamente ser parte del estudio y acudan a sus controles prenatales en centros de salud de la ciudad de Cusco, ubicada a una altitud promedio de 3400 metros sobre el nivel del mar.</p> <p>Población:</p> <p>La población de estudio estará conformada por gestantes que concurren a sus controles prenatales en centros de salud de primer nivel que pertenecen al ministerio de salud peruano: Belén-</p>

	<p>estrategias diagnosticas en gestantes de Cusco, 2020.</p> <p>OE3: Estimar la capacidad diagnostica de la hemoglobina sin corregir y corregida según las diferentes estrategias, cotejado con marcadores del estado de hierro (Índice de sTfR-F y ferritina) en mujeres gestantes de Cusco, 2020.</p> <p>OE4: Evaluar la capacidad diagnostica de índices eritrocitarios del hemograma asociados a anemia ferropénica (Volumen corpuscular medio y Hemoglobina corpuscular media), cotejado con marcadores del estado de hierro (Índice de sTfR-F y ferritina) en mujeres gestantes de Cusco, 2020.</p> <p>OE5: Estimar la capacidad diagnostica del marcador sérico Hcpidina asociado a anemia ferropénica, cotejado con marcadores del estado de hierro (Índice de sTfR-F y ferritina) en mujeres gestantes de Cusco, 2020.</p>	<p>gestantes de Cusco.</p> <p>Hipótesis Alterna:</p> <p>Ha: La precisión diagnóstica del método de corrección recomendado por la OMS para la identificación de anemia ferropénica expresada en términos de Área bajo la Curva (AUC), difiere a la precisión de los métodos de hemoglobina sin corregir o corregidas por Dirren, Dallman y Bartolo en gestantes de Cusco.</p>	<p>-Mujeres con gestación de feto único activo. -Residencia permanente en el distrito de inscripción -Gestante que acepte voluntariamente ser parte del estudio.</p> <p>Criterios de exclusión -Gestante que presenta comorbilidad de otras enfermedades agudas o crónicas incluyendo causas infecciosas. -Malformación congénita diagnosticada del feto. -Pacientes con complicaciones asociadas a la gestación. -Gestantes con limitación para brindar su consentimiento</p>	<p>Índice de sTfR-f Ferritina Receptor soluble de transferrina Edad gestacional</p> <p>Variables no implicadas</p> <p>Edad. Numero de gestaciones previas Nivel de instrucción. Estado civil</p>	<p>pampa, Tupac Amaru y San Jerónimo en la ciudad del Cusco, durante el año 2020.</p> <p>Tipo de muestreo</p> <p>Muestreo por conveniencia, se tendrá como número de participantes necesario de 50 gestantes por trimestre.</p> <p>Plan de análisis de datos:</p> <p>Posterior a la recolección de datos, estos serán procesados utilizando el programa de Microsoft Excel. Las variables serán codificadas en números para facilitar su exportación al programa estadístico Stata v15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) y las curvas ROC se realizará mediante el programa R v3.6.1 (R Studio, Boston, MA).</p>
--	--	---	---	---	--

ANEXO 2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: EVALUACION DE DIFERENTES BIOMARCADORES Y PROPUESTAS DE DIAGNOSTICO DE ANEMIA FERROPENICA EN GESTANTES DE CUSCO, 2020.

Propósito del estudio:

Determinar la utilidad diagnóstica de diferentes biomarcadores y propuestas de diagnóstico de anemia ferropénica basadas en la hemoglobina, que son usados como criterios diagnósticos de anemia en gestantes de nuestro medio, lo cual es una enfermedad muy frecuente que afecta a la salud de la madre y en general del desarrollo del niño, este estudio está siendo desarrollado por investigadores de la UNSAAC, con el propósito de brindar información científica sobre esta línea de investigación, mediante la realización de la tesis de pregrado del Est. MH. Maycol Suker Ccorahua Ríos.

Procedimientos:

Si usted acepta participar en este estudio se realizará lo siguiente:

1. Se le realizará un cuestionario para obtener información de datos sociodemográficos y obstétricos.
2. Se obtendrá una muestra de sangre venosa de 5ml, del antebrazo no dominante, para evaluar los marcadores relacionados a la anemia.
3. Se realizará una evaluación antropométrica y obtención de datos relevantes para el estudio de su historia clínica.

Costos y compensación

No deberá pagar nada por su participación en el estudio. Igualmente, no recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole.

Confidencialidad:

Nosotros guardaremos la información obtenida sin nombre, la información obtenida se procesará manteniendo el anonimato, se hará uso de códigos para lograr este fin.

Derechos del participante:

Si usted decide participar en el estudio, podrá retirarse de éste en cualquier momento. Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

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

Nombre:

DNI:

Huella



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“EVALUACION DE DIFERENTES BIOMARCADORES Y PROPUESTAS DE DIAGNOSTICO DE ANEMIA FERROPENICA EN GESTANTES DE CUSCO, 2020”

Previo un cordial saludo, antes de iniciar lea lo siguiente:

Soy estudiante de Medicina Humana de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco (UNSAAC), y estoy realizando este trabajo sobre evaluación de diferentes biomarcadores y propuestas de diagnostico en mujeres gestantes de la ciudad de Cusco.

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

Estos datos serán tratados de forma codificada para que se mantenga su anonimato durante el desarrollo de la presente investigación.

Los datos obtenidos nos ayudaran a poder realizar la determinación de variables que e relacionen al estudio y poder obtener los resultados buscados que permitan aportar conocimientos a la literatura médica con el fin de aportar en mejorar las políticas de salud del MINSA.

Muy Agradecido por su colaboración

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

ANTROPOMETRÍA

PESO: _____ Kg.

TALLA: _____ m.

IMC: _____ Kg/m².

Fuente: Macroproyecto de Investigación “La hemoglobina y la homeostasis de hierro en Lima (150m) y Cusco (3400 m)”.

Sanchez-Huaman JJ. Marcadores bioquímicos asociados a ferremia gestacional en la ciudad del Cusco, 2019 [Internet]. UNSAAC; 2021. Available from: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/5766>

ANEXO 3. APROBACIÓN DE MACROPROYECTO POR COMITÉ DE ÉTICA



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



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

DRSC.PROV.N° *2036* -2010-HRC.DE

20 SET

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,


Victor A. Rojas Bravo
DIRECTOR EJECUTIVO
CARR. 16784

c.c. Archivo
VBB/dry



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