

ARTÍCULO ESPECIAL

1. Laboratorio de Endocrinología y Reproducción, Laboratorio de Investigación y Desarrollo (LID), Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
2. Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
3. Universidad Tecnológica del Perú, docente de la Carrera de Ingeniería en Seguridad Laboral y Ambiental y la Carrera de Ingeniería Industrial-Sede Lima Centro, Lima, Perú
4. Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria - DIGESA, Ministerio de Salud del Perú
 - a. Doctor en Ciencias y Doctor en Medicina. ORCID 0000-0003-1611-2894
 - b. Magíster en Salud Ambiental. ORCID 0000-0002-3586-2044
 - c. Magíster en Fisiología. ORCID 0000-0002-3326-0437

Financiamiento: Esta investigación ha sido financiada en parte por el Centro Internacional Fogarty, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) y el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Medioambiental (NIEHS) en el marco del programa de Salud Medioambiental y Ocupacional Global N° 5U01TW010107

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 27 septiembre 2023

Aceptado: 10 octubre 2023

Publicación en línea: 6 diciembre 2023

Autor corresponsal:

Gustavo F. Gonzales

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

✉ gustavo.gonzales@upch.pe

Citar como: Gonzales GF, Ordoñez-Aquino C, Vásquez-Velásquez C. Consideraciones sobre la anemia en la gestación y el recién nacido en el Perú: revisión narrativa. *Rev peru ginecol obstet.* 2023;69(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2569>

Consideraciones sobre la anemia en la gestación y el recién nacido en el Perú: revisión narrativa

Considerations on gestational and newborn anemia in Peru: a narrative review

Gustavo F. Gonzales^{1,2,a}, Carol Ordoñez-Aquino^{3,4,b}, Cinthya Vásquez-Velásquez^{1,2,c}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2569>

RESUMEN

La anemia durante la gestación es considerada un problema de salud pública debido a las prevalencias alarmantes que se presentan a nivel mundial. La medida optada por los diversos gobiernos es la administración masiva con suplementos de hierro. Sin embargo, actualmente existe evidencia contradictoria sobre el consumo de hierro, el exceso de su consumo y los potenciales riesgos durante la gestación tanto para la madre como para el producto. Para la gestación se requiere de 1 gramo adicional de hierro para la madre, el feto, la placenta y el parto. Esto genera un aumento de la masa roja del 20%; pero, para evitar la hemoconcentración el volumen plasmático se expande casi el 50%, generando una hemodilución fisiológica. Para la gestante no se ha establecido un criterio que permita diferenciar la anemia por deficiencia de hierro, de la anemia fisiológica debido al proceso normal de hemodilución. En el caso de Perú y de países con población residente de altura, se suma una problemática adicional, el factor de corrección de hemoglobina por residencia en la altura, el cual es un valor determinado de forma matemática y arbitraria. Las evidencias recientes sugieren que este factor debe ser reevaluado, debido a que no considera la etnia y el tiempo generacional de residencia en la altura. La presente revisión muestra una actualización y discusión de los criterios de diagnóstico de anemia, la suplementación con hierro, el factor de corrección de hemoglobina por altura de residencia y el impacto de la contaminación ambiental sobre el proceso de gestación.

Palabras clave: Gestantes, Anemia, Hierro, Hemodilución, Altura

ABSTRACT

Anemia during pregnancy is considered a public health problem, due to the alarming prevalence worldwide. The measure chosen by various governments is massive iron supplements. However, there is currently contradictory evidence on iron intake, excess consumption, and potential risks during pregnancy for both the mother and child. For gestation, an additional 1 gram of iron is required for the mother, fetus, placenta, and delivery. This generates an increase in red mass of 20% but to avoid hemoconcentration the plasma volume expands by almost 50% generating a physiological hemodilution. For pregnant women, no criteria have been established to differentiate iron deficiency anemia and physiological anemia due to the normal process of hemodilution. In the case of Peru and countries with high altitude resident population, there is an additional problem, the hemoglobin correction factor for high altitude residence, which is a mathematically and arbitrarily determined value. Recent evidence suggests that this factor should be reevaluated because it does not consider ethnicity and generational time of residence at high altitude. The present review provides an update and discussion of the diagnostic criteria for anemia, iron supplementation, the hemoglobin correction factor for altitude of residence, and the impact of environmental pollution on the gestation process.

Key words: Pregnant women, Anemia, Iron, Hemodilution, Altitude

INTRODUCCIÓN

La anemia gestacional continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. A pesar de numerosas intervenciones, en todas las poblaciones de la mayoría de los países, la prevalencia de la anemia leve ha cambiado poco, mientras que la anemia moderada y grave disminuyó significativamente^(1,2). Sin embargo, las cifras globales de anemia se han mantenido estancadas en las dos últimas décadas.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que los resultados de la intervención con hierro durante los últimos 20 años han sido insatisfactorios y que las estrategias para reducir estas altas tasas deben ser integrales y no solo enfocadas a suplementar a las poblaciones con hierro⁽³⁾. El diagnóstico de la anemia se basa en la sola medición de la hemoglobina (Hb)⁽⁴⁾, lo cual imposibilita determinar su causa o etiología.

La OMS recomienda desde 2016 que en el segundo trimestre se considere como umbral de Hb para diagnosticar anemia un valor de 10,5 g/dL y para el primer y tercer trimestre un valor de 11 g/dL⁽⁵⁾. Como el embarazo es una condición nueva y donde se desarrolla una nueva vida, se requiere 1,040 mg adicionales de hierro para la eritropoyesis, la placenta, el feto y para el parto⁽⁶⁾. Para ello, desde el segundo trimestre los niveles de la hormona hepcidina bajan y con ello aumenta la absorción del hierro, lo que permite incrementar la producción de glóbulos rojos que aumenta la masa roja en 20%, y para evitar una hemoconcentración el volumen vascular se expande al 50%, proceso que permite generar una hemodilución, por lo que la concentración de hemoglobina y de ferritina se reducen.

La OMS prioriza al diagnóstico de la anemia mediante el uso del hemograma automatizado en sangre venosa, debido a que la medición en sangre capilar es inexacta⁽⁷⁾. Por lo general, la medición de la Hb en los diferentes países se hace usando el hemoglobímetro denominado HemoCue. Un estudio de metaanálisis muestra que las mediciones de Hb con HemoCue® Hb 301 resultan en concentraciones más altas que las mediciones con HemoCue® Hb 201+ en mujeres no embarazadas⁽⁸⁾. Estas diferencias deben ser tomadas en cuenta cuando se requiere comparar prevalencia de anemia entre diferentes regiones o entre diferentes tiempos en una misma región.

En diversos estudios se ha demostrado que la anemia por deficiencia de hierro (ADH) no sería la principal causa de anemia en países de ingresos medios y bajos, y han establecido que donde las infecciones y el parasitismo son endémicos predomina la anemia inflamatoria. Por ello, los programas de control de la anemia deben ser específicos de cada región⁽⁹⁾.

El embarazo se caracteriza por una respuesta inmune reducida, lo que genera una mayor susceptibilidad a las infecciones⁽¹⁰⁾. Otro aspecto para tener en cuenta es que según la etnia hay diferencias en las tasas de anemia y los resultados adversos⁽¹¹⁾.

En gestantes que inician el embarazo con valores normales de Hb y de ferritina sérica (FS) cuando son evaluadas prospectivamente reducen sus concentraciones en el segundo y tercer trimestre y luego se recuperan al término del embarazo, lo que sugiere no requerir de suplemento de hierro (SH)⁽¹²⁾. En la actualidad hay gran preocupación sobre el exceso de hierro en la dieta, debido al riesgo de sobrecarga en los tejidos, ya que en gestantes no anémicas con SH se observan efectos adversos con una dosis de 45 mg/día.

La eritrocitosis o Hb > 13 g/dL durante la gestación causa alta viscosidad sanguínea, lo que resulta en una menor disponibilidad de oxígeno a los tejidos y complicaciones en la salud⁽¹³⁾. La asociación entre los niveles de Hb y los resultados de la gestación tiene forma de U⁽¹⁴⁾. La anemia grave y en algunos casos también la moderada son las únicas asociadas a daño en la salud de la madre y/o del recién nacido^(15,16).

La presente revisión discutirá el rol y resultados asociados a la hemodilución, ADH, y eritrocitosis en la gestación, la corrección de la Hb por la altura y el impacto de la contaminación ambiental del aire sobre la concentración de Hb durante la gestación.

EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS HEMATOLÓGICOS PARA DEFINIR ANEMIA: USO DEL HEMOGRAMA AUTOMATIZADO

En el 2016, la OMS notificó que las gestantes deberían ser evaluadas trimestralmente mediante el uso del hemograma automatizado⁽⁵⁾. La alteración de tres a cuatro de los valores normales para el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM) y el coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW-CV) y una Hb < 11 g/dL son calificadas como ADH, en tanto con Hb < 11 g/dL y los cuatro marcadores normales se califica como anemia por hemodilución⁽¹⁷⁾.



La concentración del receptor soluble de transferrina (sTf) en hemodilución es similar a lo observado en gestantes normales o con eritrocitosis, indicando que no son DH ni requieren una mayor eritropoyesis. A través de la curva ROC se analizaron tres modelos para diagnosticar ADH grave, ADH total y anemia por hemodilución. Los resultados muestran que los criterios empleados permiten diferenciar ADH (total y grave) y anemia por hemodilución (tabla 1). Similares resultados se han observado en otra investigación realizada en 2,100 gestantes⁽¹⁸⁾.

Los valores del hemograma automatizado pueden servir para valorar la DH, inflamación y la anemia macrocítica que puede orientar a la existencia de una deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12. Incluso hay marcadores del hemograma automatizado para diferenciar anemia por talasemia de la ADH. El análisis automatizado es mucho más costo efectivo que solo la medición de hemoglobina^(19,20).

UMBRALES DE LA CONCENTRACIÓN DE LA HEMOGLOBINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIA

Luego de la definición en 1967 del umbral de Hb para el diagnóstico de anemia durante la gestación (Hb: 11 g/dL), en el 2016, la OMS realizó ajustes para gestantes en el segundo trimestre (Hb: 10,5 g/dL)⁽⁵⁾.

El punto de corte de Hb en mujeres en edad reproductiva también ha sido motivo de dis-

crepancia, debido a la baja respuesta de la intervención con hierro. Así, en la India se ha demostrado que el punto de corte de Hb para una mujer no gestante sería 10,8 g/dL y no 12 g/dL como propone OMS y este mayor punto de corte explicaría la persistentemente alta prevalencia de anemia⁽²¹⁾. Si bien la OMS ha definido valores referenciales para los niveles bajos de Hb, no ha hecho lo mismo para los valores altos⁽¹⁴⁾.

CORRECCIÓN DE LA HEMOGLOBINA POR LA ALTURA DE RESIDENCIA

Debido a que la concentración de Hb se incrementa conforme aumenta la altitud de residencia, la OMS propone corregir la Hb a partir de los 1,000 m. Este ajuste es proporcional a la altura, y cuando se corrige la Hb por la altura, las tasas de anemia se incrementan notablemente⁽²²⁾.

Una reciente revisión sugiere que la seguridad diagnóstica de la hemoglobina es mayor cuando no se utiliza corrección por la altura⁽²³⁾. En gestantes peruanas, la corrección de la Hb por la altura aumenta 3,75 veces los casos de anemia en las mujeres en edad reproductiva y en 4,7 veces la prevalencia de anemia en gestantes (Figura 1).

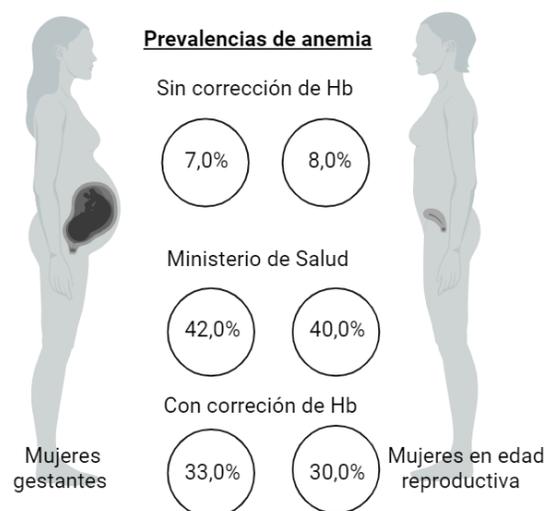
Este criterio de corrección consiste en que en la altura hay una menor saturación arterial de oxígeno, lo que para nivelarlo al valor de nivel del mar debe reducirse de manera proporcional el valor de Hb. Esta suposición, sin embargo, no toma en cuenta que cada grupo hemo de la mo-

TABLA 1. ÁREAS BAJO LA CURVA ROC CON RESPECTO A CADA BIOMARCADOR DEL ESTADO DE HIERRO O INFLAMACIÓN.

	Modelo ajustado		
	ADH grave	ADH total	Hemodilución
EPO (mU/mL)	0,95 (0,90-1,00)	0,79 (0,66-0,92)	0,67 (0,54-0,80)
sTfR (µg/mL)	0,92 (0,78-1,00)	0,87 (0,77-0,97)	0,63 (0,49-0,76)
sTfR/logF	0,94 (0,82-1,00)	0,87 (0,78-0,96)	0,74 (0,63-0,85)
Hep (ng/mL)	0,92 (0,83-1,00)	0,76 (0,64-0,88)	0,78 (0,67-0,89)
Hep/FS*100	0,92 (0,83-1,00)	0,76 (0,78-0,96)	0,55 (0,41-0,69)
Hep/EPO	0,98 (0,95-1,00)	0,77 (0,65-0,90)	0,83 (0,73-0,93)
FS (ng/mL)	0,69 (0,51-0,88)	0,79 (0,68-0,91)	0,75 (0,63-0,87)

EPO: Eritropoyetina; sTfR: Receptor soluble de transferrina; Log F: Logaritmo de ferritina, Hep: Hepcidina, FS: Ferritina sérica. Modelo ajustado: controlado por paridad, edad gestacional e inflamación. Fuente:⁽⁴⁵⁾

FIGURA 1. PREVALENCIA DE ANEMIA CON Y SIN CORRECCIÓN DE LA HEMOGLOBINA POR LA ALTURA EN MUJERES GESTANTES Y MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA.





lécua de Hb tiene un átomo de hierro en su interior y que, por lo tanto, de ser cierta la premisa de menor disponibilidad de oxígeno en la altura, esta no se va a corregir con la administración de más hierro. Por el contrario, al aumentar la ingesta de hierro hay mayor posibilidad de eritrocitosis. Los diferentes estudios demuestran que el CCH en gestantes de altura es similar o más alto que a nivel del mar⁽²⁴⁾.

La eritrocitosis se asocia a mayor viscosidad de la sangre y matemáticamente se puede reducir el valor de Hb por la corrección por la altura, pero ello no va a cambiar el grado de viscosidad, aunque por la corrección de la Hb las gestantes pasen a la categoría de Hb normal.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO, ANEMIA POR HEMODILUCIÓN Y ANEMIA POR OTRAS CAUSAS EN LAS GESTANTES

La anemia tiene un origen multifactorial. Sin embargo, tanto en la práctica clínica como en la salud pública el hierro es la primera y a menudo la única intervención para tratar la anemia⁽³⁾.

De acuerdo con la OMS y durante largo tiempo se estableció que la DH era la causa del 50% de la anemia, en tanto 42% era debido a factores inflamatorios y 8% a otras causas. Esto ha cambiado en la actualidad pues en entornos con alta carga de infección predomina la anemia inflamatoria^(9, 10).

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

Para diagnosticar ADH se utilizan las pruebas de FS, la Hb, el VCM, la HCM, la CHCM y la RDW-CV, los cuales se encuentran reducidos excepto el RDW-CV, que más bien se incrementa⁽²⁵⁾. La ADH particularmente de grado moderado y grave requieren de tratamiento con SH.

La SH debe orientarse al segundo y tercer trimestre, mientras que en gestantes no anémicas no debería administrarse. En el primer trimestre (organogénesis), la absorción intestinal del hierro es bastante baja debido a que el hierro es teratogénico, y por ello no debe suplementarse con hierro.

Conforme avanzan los trimestres, el volumen plasmático incrementa; en el primer trimestre aumenta un 6%, en el segundo entre 18 y 29% y en el tercer trimestre entre 42 y 48%⁽²⁶⁾. Esta expansión vascular es dependiente del eje renina-angiotensina-aldosterona. Un menor incremento del volumen plasmático (hemoconcentración) se relaciona con alteraciones hipertensivas del embarazo.

Se ha sugerido realizar sistemáticamente un hemograma en el primer trimestre del embarazo pues la medición de Hb en ese periodo es el mejor biomarcador predictivo de la anemia en el tercer trimestre, con un valor de corte de 12 g/dL (27). La ADH se diagnostica cuando los niveles de FS están por debajo de lo normal y los valores del RStf se encuentran elevados. También se ha descrito la valoración del contenido corporal de hierro (CCH) que utiliza los valores del logaritmo de la proporción RStf y ferritina [Log. (R/F)]. Se considera ADH cuando los valores de CCH son menores de - 4 mg/kg⁽²⁴⁾.

La OMS da valores referenciales para ferropenia solo en el primer trimestre con valores de FS < 15 ng/mL. Luego indica que este umbral se modifica, aunque no establece cifras, tanto por efecto de un aumento fisiológico de las proteínas de fase aguda secundario al embarazo, aumento del volumen plasmático en el segundo trimestre y cambios en las medidas de inflamación en el tercer trimestre de gestación⁽²⁸⁾. El índice RStf/LogFS según unos autores predice mejor la DH en sujetos que presentan inflamación⁽²⁹⁾.

En Perú, los programas de reducción de anemia mediante SH, han sido ineficaces, particularmente para las poblaciones de gran altitud, donde los niveles séricos de hepcidina son similares o mayores, como se ha demostrado en gestantes de Ayacucho y Cusco⁽³⁰⁾, que en las de nivel del mar. Ello indica que la DH no ocurre poblacionalmente en las zonas a grandes altitudes. Un problema adicional es que la frecuencia de eritrocitosis disminuye. A nivel del mar, la eritrocitosis se asocia con efectos adversos como preeclampsia, diabetes gestacional, pequeño para edad gestacional (PEG) y partos pretérminos (PP). Al corregir la Hb por la altura, la tasa de eritrocitosis disminuye, pero los problemas de salud van a subsistir.



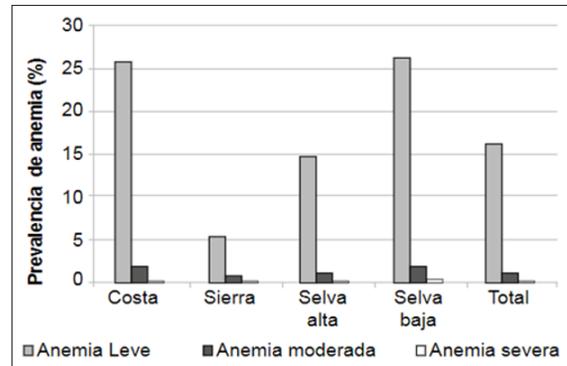
ANEMIA GESTACIONAL POR HEMODILUCIÓN

En las gestantes, la expansión del volumen plasmático puede llegar al 50%, valor superior al 20% en que aumenta la masa roja, por lo que ocurre una hemodilución que determina que la concentración de Hb disminuya a pesar de la mayor eritropoyesis⁽²⁶⁾.

Para diferenciar la ADH de la anemia por hemodilución en 183 gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, se realizó el diagnóstico de ADH grave y total con VCM (<84 fL), CHCM (<30 g/100 mL), HCM (<27 pg), RDW-CV (>15%) y Hb (11g/dL) para el primer y tercer trimestre y 10,5 g/dL para el segundo trimestre. La anemia por hemodilución se diagnostica cuando hay Hb <11 g/dL asociado a los 4 valores corpusculares dentro de la normalidad. Las gestantes con hemodilución representaron el 17,3%, y aquellas con ADH el 13,96%.

En el diagnóstico de ADH grave, ADH total y anemia por hemodilución hay menores valores estadísticamente significativos versus el grupo de Hb normal de los marcadores de FS y hepcidina. El RsTf, Index RsTf/Log ferritina y la eritropoyetina se encuentran en mayor concentración en las gestantes con ADH grave y ADH total que en las gestantes con anemia por hemodilución y que el grupo referencial (tabla 2). El área bajo la curva (ABC) ROC para ADH (total o grave) y para anemia por hemodilución se encuentran en la tabla 1. El modelo de regresión ajustado por diferentes variables muestra una mejor ABC ROC para ADH (total o grave), pero no para anemia por hemodilución. Asimismo,

FIGURA 2. PREVALENCIA DE ANEMIA GESTACIONAL EN DIFERENTES REGIONES DEL PERÚ SEGÚN GRADO DE ANEMIA (LEVE, MODERADA Y GRAVE) Y ANEMIA TOTAL. LA CONCENTRACIÓN DE Hb PARA DEFINIR ANEMIA NO HA SIDO CORREGIDA POR LA ALTURA (ELABORACIÓN PROPIA. PUBLICADO EN LA REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA)⁽⁴⁴⁾.



la relación hepcidina/FS muestra buena ABC ROC para ADH (total o grave) pero no para la anemia por hemodilución. Esta metodología permite diferenciar ADH de anemia por hemodilución.

Diversos estudios muestran que la anemia leve se relaciona con resultados maternos perinatales favorables, lo cual estaría asociado con la hemodilución al tener valores normales del VCM. En China, en 18'948,443 gestantes entre 15 y 49 años la anemia moderada/grave se asoció con resultados adversos, mientras que la leve se asoció con mejor salud materna y fetal⁽³¹⁾. Esto permitiría a nuestro país no considerar la anemia como un problema grave de salud pública, pues entre anemia grave y moderada no superan el 10% (Figura 2). Esto indicaría que no todos los casos de anemia leve van a requerir tratamiento, sobre todo si en estos casos no se diagnostica una deficiencia de hierro.

TABLA 2. BIOMARCADORES SEROLÓGICOS SEGÚN CATEGORÍAS DEFINIDAS POR PARÁMETRO HEMATOLÓGICOS.

Biomarcadores		Categorías basadas en el hemograma			
		ADH grave (N=4)	ADH total (N=25)	Hemodilución (N=31)	Normal (N=123)
Hierro	Ferritina sérica (ng/mL)	10,84±1,59*	11,60±1,57*	10,70±1,23*	20,33±1,66
	Hepcidina (ng/mL)	1,16±0,13*	3,65±0,17#	2,29±0,37*	5,97±0,17
	RsTf (µg/mL)	6,97±1,95*	7,54±1,09*	2,66±0,26#	2,19±0,17
	Índice RsTf/log(ferritina)	6,33±1,35*	6,01±1,51*	2,98±0,43#	1,93±0,19
Eritropoyesis	EPO (mU/mL)	28,98±4,26*	21,33±2,61*	17,10±2,90*,#	10,98±1,3
	Testosterona (ng/mL)	0,43±0,003	0,44±0,009	0,50±0,05	0,59±0,04
	Estradiol (pg/mL)	119,76±1,69	163,50±1,78	146,17±3,93	155,47±8,5
	Índice (T/E)**	0,137±0,001*	0,021±0,001*,#	0,013±0,005#	0,006±0,0005
Inflamación	IL-6 (pg/mL)	24,85±1,84	14,94±2,47	22,75±0,90	22,89±2,14

Los datos son medias ± EE. **Valores reportados por 10. ANOVA *p<0,05 con respecto a las gestantes normales. # p<0,05 con respecto a las gestantes deficiencia de hierro grave. EPO: Eritropoyetina; IL-6: Interleucina 6. Fuente:⁽⁴⁵⁾.



OTRAS CAUSAS DE ANEMIA

Otras causas de anemia incluyen a otras deficiencias nutricionales (vitaminas, proteínas), afecciones infecciosas e inflamatorias, pérdida de sangre y trastornos genéticos de la Hb, que pueden superponerse y variar según la geografía⁽¹⁰⁾.

ERITROCITOSIS EN LA GESTACIÓN

Tanto las concentraciones bajas como altas de Hb materna son fuertes predictores de resultados adversos para la salud materna e infantil⁽¹⁴⁾.

En un reciente estudio, la obesidad se asoció a eritrocitosis⁽³²⁾. Esto se puede deber a la hemoconcentración en la gestante obesa. La eritrocitosis (Hb > 13 g/dL) se asocia a una reducción del peso del recién nacido mayor de 100 g que cuando la Hb materna es de 10 g/dL⁽³³⁾, y también a un mayor riesgo de diabetes gestacional⁽³⁴⁾. Hay varios mecanismos potenciales de cómo se genera la eritrocitosis, entre ellos, una menor expansión del volumen plasmático; un mayor estado de hierro y la vida en las grandes alturas. Estudios nacionales han demostrado que en gestantes de Cusco (3400 m), el CCH fue mayor que en Lima⁽²⁴⁾. Los sherpas tienen un mayor volumen plasmático como resultado de mejor adaptación que los nativos andinos⁽³⁵⁾.

ANEMIA GESTACIONAL Y SU ASOCIACIÓN CON CONTAMINANTES AÉREOS

Los contaminantes del aire causan cambios en la homeostasis del hierro, culminando en inflamación y fibrosis⁽³⁶⁾. El hierro en exceso en los tejidos puede afectar su función e incluso producir ferroptosis, muerte celular programada dependiente de hierro y por lipoperoxidación lipídica.

El hierro puede también ser parte del material particulado (PM_{2,5} y PM₁₀) y así ocasionar un exceso a nivel respiratorio y un ingreso mayor desde la vía olfativa hacia el cerebro. En casos de inflamación puede haber ADH con carga alta de hierro en los tejidos que son secuestrados por el aumento en los niveles de hepcidina generado por la inflamación. Existe evidencia de la asociación entre la exposición a la contaminación atmosférica y los efectos adversos en el embarazo como peso bajo al nacer, pequeño para edad gestacional, parto pretérmino (PP) e incluso

muerte fetal⁽³⁷⁾. El feto es más vulnerable durante la etapa temprana del desarrollo a la muerte asociada con la exposición a PM_{2,5}⁽³⁸⁾.

La exposición prenatal a la contaminación del aire, especialmente en las semanas 21 a 24 del embarazo, se asocia con el riesgo de rotura prematura de membranas (RPM), que está parcialmente mediado por los niveles bajos de Hb materna. La SH en gestantes anémicas puede evitar el riesgo de RPM asociado con la exposición a la contaminación del aire⁽³⁹⁾.

Un estudio entre 2015 y 2021 con 6824 gestantes de tres hospitales de China encontró que por cada 10 µg/m³ en PM_{2,5} y PM₁₀, y por cada 5 µg/m³ en SO₂ y por cada 0,1 mg/m³ en CO de incremento durante el segundo y tercer trimestre se asocian a menores niveles de Hb materna⁽⁴⁰⁾.

Igualmente, por cada incremento del rango Inter cuartil (RIQ) de PM_{2,5}, carbón negro, nitrato (NO₃-) y materia orgánica (MO) hay una disminución de Hb⁽⁴⁰⁾. Y en Etiopía, en 1088 gestantes se demostró que el uso del querosene y carbón vegetal para cocinar se asoció con anemia (OR: 4,6; IC 95%: 1,41 a 18,35); siendo más alto en aquellas que se encontraban en el tercer trimestre (tabla 3), mientras otros estudios encuentran que la exposición a PM_{2,5} se asocia con reducción en el crecimiento fetal debido a eritrocitosis⁽⁴¹⁾.

Estos resultados contradictorios muestran la necesidad de mayor investigación sobre el impacto de los contaminantes del aire en las diferentes fases del embarazo sobre la concentración de Hb, incluyendo el PM y sus constituyentes.

SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO: NORMA TÉCNICA O CRITERIO FISIOLÓGICO

Durante el embarazo, los requerimientos de hierro cambian de 1 mg/día en mujeres no embarazadas a 0,8 mg/día en el primer trimestre y 7 mg/día en el segundo y tercer trimestre. Como la DH se ha relacionado con resultados adversos del embarazo, la SH es una práctica común antes y durante el embarazo, y ello ocurre en Perú por normativa del Ministerio de Salud en 2017, que obliga suplementar con hierro desde la semana 14 de gestación, sea o no anémica la gestante.

Los resultados de nuestras investigaciones en Lima y en Ayacucho han demostrado que cuan-



TABLA 3. REVISIÓN LITERARIA RELACIONADOS A CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y ANEMIA.

Autor	País	Anemia	Criterios de inflamación	Valor de contaminante	Resultado
Andarge y col., 2021 ⁽³⁶⁾	Etiopía	La proporción de anemia en nivel de contaminación bajo, medio y alto por uso de combustible fue 13,6%, 46%, 40,9%, respectivamente	Tipo de combustible para cocinar	Combustibles de alta contaminación (madera, estiércol de animales y residuos de cultivos), combustibles de contaminación media (querosene y carbón) y combustibles de baja contaminación (electricidad, gas licuado de petróleo y gas natural).	Querosene y carbón vegetal para cocinar se asoció con anemia (OR:4,6; IC 95%: 1,41 a 18,35), siendo más alto en aquellas que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo (OR:1,72; IC 95%: 1,12 a 2,64)
Xie y col., 2022 ⁽⁴⁰⁾	China	La prevalencia de anemia fue de 22,2% y de 29,2% para gestantes primíparas y múltiples	PM2,5, BC, NH4+, NO3-, MO, SO42- y polvo	PM2,5, BC, NH4+, NO3-, MO, SO42-, y polvo fueron media (desviación estándar) 69,56 (15,24), 10,02 (2,72), 8,11 (1,77), 14,96 (5,42), 15,36 (4,11), 10,08 (1,20), y 10,98 (1,85) µg/m3, respectivamente	Anemia se asoció con polvo (OR: 0,90, IC 95%: 0,82, 0,99, por aumento del RIQ) en mujeres embarazadas primíparas; en el resto no se obtuvo asociación

RIQ: rango intercuartílico. PM2,5: material particulado <2,5 µg, BC: carbón negro, NH4+: amonio, NO3-: nitrato, SO42-: sulfato; MO: materia orgánica. IC95%: intervalo de confianza al 95%

do una mujer es diagnosticada como anemia por hemodilución, el peso del recién nacido es óptimo. En cambio, en los casos de diagnóstico de ADH leve, moderada o grave, el peso del recién nacido es menor que en el grupo de anemia por hemodilución (datos en vías de publicación).

En mujeres jóvenes se ha demostrado que dosis orales de hierro ≥60 mg en DH y ≥100 mg en ADH aumentan los niveles de hepcidina sérica que persiste 24 h después de la administración de la dosis de hierro, pero disminuye a las 48 h de esta. Para maximizar la absorción de hierro se deben administrar dosis orales ≥ 60 mg en días alternos. El aumento circadiano de los niveles de hepcidina sérica es mayor cuando se administra hierro en la mañana⁽⁴²⁾. En resumen, se sugiere para las mujeres con DH y ADH leve, dosis en las mañanas de 60 a 120 mg de hierro en forma de sal ferrosa administrada juntamente con ácido ascórbico (AA), lejos de comidas o de café, en días alternos.

En un ensayo clínico se ha demostrado que las mujeres con FS < 30 ng/mL al principio del embarazo tienen un riesgo alto de DH/ADH y se les debe recomendar SH. Con el aumento de las reservas de hierro, la necesidad de SH disminuye y las mujeres que tienen FS ≥ 40 ng/mL rara vez desarrollan ADH. Las mujeres con niveles de FS ≥ 50 ng/mL tienen reservas adecuadas de hierro y no necesitan SH⁽⁴³⁾.

CONCLUSIONES

Para su adecuado control, la anemia gestacional debe ser diagnosticada de forma diferencial entre las principales causas que se presentan,

como la anemia por hemodilución, anemia por DH, anemia inflamatoria, entre otras. El hemograma automatizado debe ser utilizado y aplicado como prioridad para la evaluación a nivel nacional, pues apoya al diagnóstico diferencial de la anemia en gestantes. La hemodilución es un proceso natural que ocurre en la gestación y que puede ser identificado mediante la aplicación de cinco parámetros: VCM, HCM, CHCM, RDW-CV y hemoglobina.

La inflamación de grado bajo por la contaminación ambiental puede afectar la disponibilidad de hierro, pudiendo producir anemia con aumento de la reserva de hierro. La obesidad pregestacional puede ocasionar hemoconcentración en la gestación aumentando los niveles de Hb.

La suplementación de hierro es efectiva en casos de ADH y debe ser monitorizada adecuadamente y evitada en casos en que la reserva de hierro es suficiente, como ocurre en las poblaciones residentes en la altura.

Mediante la evidencia científica presentada y que se recopila a nivel mundial se deben de evaluar y rectificar las políticas públicas para el abordaje de la anemia como problema de salud pública. Con ello principalmente hay que considerar que la SH no debe ser la medida principal u obligatoria para el manejo de esta condición.

Las evidencias científicas actuales revelan que tanto la anemia moderada/grave como la eritrocitosis generan problemas en la salud de la gestante y del recién nacido, por lo que se deben establecer los puntos de corte referenciales de Hb para definir anemia y eritrocitosis.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Situación mundial de la anemia en gestantes [Global situation of anemia in pregnant women]. *Nutr Hosp*. 2019 Aug 26;36(4):996-7. doi: 10.20960/nh.02712
2. Stevens GA, Paciorek CJ, Flores-Urrutia MC, Borghi E, Namaste S, Wirth JP, et al. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: a pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2022 May;10(5):e627-e639. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00084-5
3. World Health Organization (WHO). Accelerating anaemia reduction: A comprehensive framework for action. WHO: Geneva. 2023.
4. Rappaport AI, Karakochuk CD, Whitfield KC, Kheang KM, Green TJ. A method comparison study between two hemoglobinometer models (Hemocue Hb 301 and Hb 201+) to measure hemoglobin concentrations and estimate anemia prevalence among women in Preah Vihear, Cambodia. *Int J Lab Hematol*. 2017 Feb;39(1):95-100. doi: 10.1111/ijlh.12583
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Washington. 2016.
6. Wojciechowska M, Wisniewski OW, Kolodziejski P, Krauss H. Role of hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence. *J Physiol Pharmacol*. 2021 Feb;72(1). doi: 10.26402/jpp.2021.1.03
7. Larson LM, Braat S, Hasan MI, Mwangi MN, Estepa F, Hos-sain SJ, Clucas D, Biggs BA, Phiri KS, Hamadani JD, Pasricha SR. Preanalytic and analytic factors affecting the measurement of haemoglobin concentration: impact on global estimates of anaemia prevalence. *BMJ Glob Health*. 2021 Jul;6(7):e005756. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005756. PMID: 34330759; PMCID: PMC8327809
8. Stevens GA, Flores-Urrutia MC, Rogers LM, Paciorek CJ, Rohner F, Namaste S, et al. Associations between type of blood collection, analytical approach, mean haemoglobin and anaemia prevalence in population-based surveys: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022 Nov 23;12:04088. doi: 10.7189/jogh.12.04088
9. Petry N, Wirth JP, Adu-Afarwuah S, Wegmuller R, Woodruff BA, Tanumihardjo SA, et al. Risk factors for anaemia among Ghanaian women and children vary by population group and climate zone. *Matern Child Nutr*. 2021 Apr;17(2):e13076. doi: 10.1111/mcn.13076
10. Patel T, Pajai S, Patel N, Patel P. Leptospirosis Manifesting as HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets) Syndrome: A Rare Case of Leptospirosis During Pregnancy. *Cureus*. 2023 May 16;15(5):e39083. doi: 10.7759/cureus.39083
11. Igbinoza II, Leonard SA, Noelette F, Davies-Balch S, Carmichael SL, Main E, et al. Racial and Ethnic Disparities in Anemia and Severe Maternal Morbidity. *Obstet Gynecol*. 2023 Sep 7. doi: 10.1097/AOG.0000000000005325
12. Calis P, Karcaaltincaba D, Isik G, Buyuktaskin F, Bayram M, Karabacak O. A cross-sectional study in non-anaemic pregnant women in Turkey to assess necessity of iron supplementation. *East Mediterr Health J*. 2020 Oct 13;26(10):1227-32. doi: 10.26719/emhj.20.021
13. Petry CJ. Iron Supplementation in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Nov 12;14(22):4791. doi: 10.3390/nu14224791
14. Ohuma EO, Jabin N, Young MF, Epie T, Martorell R, Peña-Rosas JP, et al. Association between maternal haemoglobin concentrations and maternal and neonatal outcomes: the prospective, observational, multinational, INTERBIO-21st fetal study. *Lancet Haematol*. 2023 Sep;10(9):e756-e766. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00170-9
15. Barut A, Mohamud DO. The association of maternal anaemia with adverse maternal and foetal outcomes in Somali women: a prospective study. *BMC Womens Health*. 2023 Apr 25;23(1):193. doi: 10.1186/s12905-023-02382-4
16. Mehrnoush V, Ranjbar A, Farashah MV, Darsareh F, Shekari M, Jahromi MS. Prediction of postpartum hemorrhage using traditional statistical analysis and a machine learning approach. *AJOG Glob Rep*. 2023 Feb 17;3(2):100185. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100185
17. Gonzales GF, Vásquez-Velásquez C. Anemia y hemodilución en el embarazo. En: *Anemia gestacional, anemia de enfermedades crónicas y sobrecarga de hierro*. Academia Nacional de Medicina: Lima. 2022:197-250.
18. Abioye AI, Aboud S, Premji Z, Etheredge AJ, Gunaratna NS, Sudfeld CR, et al. Hemoglobin and hepcidin have good validity and utility for diagnosing iron deficiency anemia among pregnant women. *Eur J Clin Nutr*. 2020 May;74(5):708-19. doi: 10.1038/s41430-019-0512-z
19. Singh N, Chowdhury N, Bahadur A, Ahuja S, Arathi K, Jeladharan R, et al. Thalassemia and Hemoglobinopathy Screening in Women Attending Antenatal Clinic at a Tertiary Care Center in Uttarakhand, India: A Re-look at the Laboratory Parameters Mandating High-Performance Liquid Chromatography Workup. *Cureus*. 2023 Jun 19;15(6):e40667. doi: 10.7759/cureus.40667
20. Garcia-Casal MN, Dary O, Jefferds ME, Pasricha SR. Diagnosing anemia: Challenges selecting methods, addressing underlying causes, and implementing actions at the public health level. *Ann N Y Acad Sci*. 2023 Apr 15. doi: 10.1111/nyas.14996
21. Ghosh S, Palika R, Dasi T, Varshney RK, Parasannanavar DJ, Sen Gupta S, et al. Haemoglobin diagnostic cut-offs for anaemia in Indian women of reproductive age. *Eur J Clin Nutr*. 2023 Aug 3. doi: 10.1038/s41430-023-01308-5
22. Gonzales GF, Caballero L, Vásquez-Velásquez C. Anemia y estado de hierro en pobladores de la altura. En: *Anemia gestacional, anemia de enfermedades crónicas y sobrecarga de hierro*. Academia Nacional de Medicina: Lima. 2022:19-64.
23. Vásquez-Velásquez C, Fernandez-Guzman D, Quispe-Vicuña C, Caira-Chuquineyra B, Ccami-Bernal F, Castillo-Gutiérrez P, et al. Evaluating the Diagnostic Performance of Hemoglobin in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in High-Altitude Populations: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jun 13;20(12):6117. doi: 10.3390/ijerph20126117



24. Figueroa-Mujica R, Ccahuantico LA, Ccorahua-Rios MS, Sanchez-Huaman JJ, Vásquez-Velasquez C, Ponce-Huaranca 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 (Basel)*. 2022 May 13;12(5):727. doi: 10.3390/life12050727
25. Sezgin G, Monagle P, Loh TP, Ignjatovic V, Hoq M, Pearce C, et al. Clinical thresholds for diagnosing iron deficiency: comparison of functional assessment of serum ferritin to population based centiles. *Sci Rep*. 2020 Oct 26;10(1):18233. doi: 10.1038/s41598-020-75435-5
26. Aguree S, Gernand AD. Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Dec 19;19(1):508. doi: 10.1186/s12884-019-2619-6
27. Resseguier AS, Guiguet-Auclair C, Debost-Légrand A, Serre-Sapin AF, Gerbaud L, Vendittelli F, et al. Prediction of Iron Deficiency Anemia in Third Trimester of Pregnancy Based on Data in the First Trimester: A Prospective Cohort Study in a High-Income Country. *Nutrients*. 2022 Oct 1;14(19):4091. doi: 10.3390/nu14194091
28. Organización Mundial de la Salud (OMS). Concentraciones de ferritina en suero para evaluar el estado de nutrición en hierro en las personas y las poblaciones: informe técnico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
29. Krawiec P, Pac-Kożuchowska E. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2019 Mar;51(3):352-7. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.012
30. Alarcón-Yaquette DE, Figueroa-Mujica R, Valverde-Bruffau V, Vásquez-Velásquez C, Sánchez-Huamán JJ, Jimenez-Troncoso L, et al. Hematological Parameters and Iron Status in Adult Men and Women Using Altitude Adjusted and Unadjusted Hemoglobin Values for Anemia Diagnosis in Cusco, Peru (3400 MASL). *Physiologia*. 2022;2(1):1-19. doi: 10.3390/physiologia2010001
31. Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S, et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2147046. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47046. PMID: 35113162; PMCID: PMC8814908
32. Eltayeb R, Binsaleh NK, Alsaif G, Ali RM, Alyahyawi AR, Adam I. Hemoglobin Levels, Anemia, and Their Associations with Body Mass Index among Pregnant Women in Hail Maternity Hospital, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2023 Aug 9;15(16):3508. doi: 10.3390/nu15163508
33. Liu D, Li S, Zhang B, Kang Y, Cheng Y, Zeng L, et al. Maternal Hemoglobin Concentrations and Birth Weight, Low Birth Weight (LBW), and Small for Gestational Age (SGA): Findings from a Prospective Study in Northwest China. *Nutrients*. 2022 Feb 18;14(4):858. doi: 10.3390/nu14040858
34. Kim HY, Kim J, Noh E, Ahn KH, Cho GJ, Hong SC, et al. Prepregnancy hemoglobin levels and gestational diabetes mellitus in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108608. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108608
35. Stembridge M, Williams AM, Gasho C, Dawkins TG, Drane A, Villafuerte FC, Levine BD, Shave R, Ainslie PN. The overlooked significance of plasma volume for successful adaptation to high altitude in Sherpa and Andean natives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Aug 13;116(33):16177-9. doi: 10.1073/pnas.1909002116. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31358634; PMCID: PMC6697886
36. Andarge SD, Areba AS, Kabthymmer RH, Legesse MT, Kanno GG. Is Indoor Air Pollution From Different Fuel Types Associated With the Anemia Status of Pregnant Women in Ethiopia? *J Prim Care Community Health*. 2021 Jan-Dec;12:21501327211034374. doi: 10.1177/21501327211034374
37. Ordoñez Aquino, C.G. Asociación entre la muerte fetal y la exposición a PM2.5 en gestantes de Lima Metropolitana del 2010 al 2016. Tesis de Maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 2021.
38. Tong M, Lin W, Liu H, Gong J, Zhang JJ, Xue T. Gestational age modifies the association between exposure to fine particles and fetal death: findings from a nationwide epidemiological study in the contiguous United States. *Environ Health*. 2023 Sep 14;22(1):65. doi: 10.1186/s12940-023-01016-4
39. Wu L, Yin WJ, Yu LJ, Wang YH, Jiang XM, Zhang Y, et al. Prenatal Exposure to Air Pollution and Pre-Labor Rupture of Membranes in a Prospective Cohort Study: The Role of Maternal Hemoglobin and Iron Supplementation. *Environ Health Perspect*. 2023 Apr;131(4):47013. doi: 10.1289/EHP11134
40. Xie G, Yue J, Yang W, Yang L, Xu M, Sun L, et al. Effects of PM2.5 and its constituents on hemoglobin during the third trimester in pregnant women. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 May;29(23):35193-203. doi: 10.1007/s11356-022-18693-2
41. Liao J, Li Y, Wang X, Zhang B, Xia W, Peng Y, et al. Prenatal exposure to fine particulate matter, maternal hemoglobin concentration, and fetal growth during early pregnancy: associations and mediation effects analysis. *Environ Res*. 2019 Jun;173:366-72. doi: 10.1016/j.envres.2019.03.056
42. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med*. 2020 Oct;75:100865. doi: 10.1016/j.mam.2020.100865
43. Milman NT. Effects of iron supplementation to iron depleted and iron replete pregnant Danish women: Defining criteria for identification of women who can manage without supplements. A randomized, placebo-controlled study. *J Neonatal Perinatal Med*. 2023 Sep 14. doi: 10.3233/NPM-231210
44. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura [Diagnosis of anemia in populations at high altitudes]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Oct-Dec;34(4):699-708. Spanish. doi: 10.17843/rpme-sp.2017.344.3208.
45. Vásquez Velásquez, CM. Hemograma automatizado para el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica y hemodilución: hemoglobina, estatus de hierro y estatus inflamatorio en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Tesis de Maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 2022.