



# UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

## ESCUELA DE POSGRADO

### MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN



#### TESIS

**“INGESTA, BIODISPONIBILIDAD DE HIERRO Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA Y ESTADO NUTRICIONAL DEL HIERRO EN NIÑOS DE 6 A 59 MESES. PROVINCIAS DE PUNO Y SAN ROMÁN, 2018”**

**PRESENTADA POR:**

**ENRIQUE CABANA COLQUE**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE:**

**MAGISTER SCIENTIAE EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN**

**MENCIÓN EN GERENCIA DE PROGRAMAS Y SEGURIDAD**

**ALIMENTARIA**

**PUNO, PERÚ**

**2020**



## DEDICATORIA

Agradezco en primer lugar a Dios por el privilegio de la vida.

A mis padres Ursula y Eleodoro, por sus gran sacrificio y voluntad de apoyo incondicional en toda mi etapa profesional.

A mis hermanos por sus tolerancias y apoyo incondicional.



## AGRADECIMIENTOS

- A la Universidad Nacional del Altiplano, por darme una oportunidad de convertirme en profesional post graduado en la familiaridad de sus aulas.
- A los integrantes del Jurado calificador, distinguidos profesionales de esta Universidad, por su contribución académica a los profesionales post graduados de la maestría en Ciencias de la Nutrición.
- A mi asesora la Dra. Maritza Benita Choque Quispe, conspicuo una guía en la consecución de este trabajo.
- A los docentes de la maestría en Ciencias de la Nutrición, quienes invirtieron su esfuerzo, experiencia y lo transformaron en calidad profesional, para beneficio de los discentes profesionales de salud.
- Finalmente agradecer a todas las personas: cada uno de mis compañeros, y amigos, a los padres de familia, niños y los profesionales de salud por su colaboración y participación en esta investigación, de forma directa o indirecta, en una u otra actitud motivaron acrecentar mi sabiduría.



## INDICE GENERAL

	<b>Pág.</b>
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
INDICE GENERAL	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN	11

## CAPÍTULO I

### REVISIÓN DE LITERATURA

1.1. Marco teórico	13
1.1.1. Consideraciones generales sobre el hierro	13
1.1.2. Metabolismo del hierro	14
1.1.3. Biodisponibilidad del hierro en el organismo	17
1.1.4. Tipos de hierro en la dieta	19
1.1.5. Recomendaciones de hierro con absorción promedio de un 10%	20
1.1.6. Modelos para el cálculo de la biodisponibilidad del hierro	22
1.1.7. Evaluación de la ingesta de alimentos en el ámbito individual	25
1.1.8. Estado nutricional sobre el hierro: Biomarcadores séricos de hierro	26
1.2. Antecedentes	34



1.2.1.	Antecedentes internacionales	34
1.2.2.	Antecedentes Nacionales	42
1.2.3.	Antecedente Local	43

## **CAPÍTULO II**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

2.1.	Identificación del problema	44
2.2.	Enunciados del problema	45
2.2.1.	Interrogante general	45
2.2.2.	Interrogantes específicos	46
2.3.	Justificación	46
2.4.	Objetivos	47
2.4.1.	Objetivo general	47
2.4.2.	Objetivos específicos	47
2.5.	Hipótesis	48
2.5.1.	Hipótesis general	48
2.5.2.	Hipótesis específicas	48

## **CAPITULO III**

### **MATERIALES Y METODOS**

3.1.	Lugar de estudio	50
3.1.1.	Provincia de Puno	50
3.1.2.	Provincia de San Román	50
3.2.	Población	50
3.3.	Muestra	51



3.4. Método de investigación	52
3.4.1. Tipo de investigación	52
3.4.2. Nivel de investigación	52
3.5. Descripción detallada de métodos por objetivos	52
3.5.1. Descripción detallada de la determinación de la ingesta y biodisponibilidad de hierro	53
3.5.2. Descripción detallada de la determinación de los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro	55
3.5.3. Analisis Estadístico	66

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Primer objetivo específico	67
4.2. Segundo objetivo específico	69
4.3. Tercer objetivo específico	72
4.4. Cuarto objetivo específico	81
4.5. Quinto objetivo específico	83
CONCLUSIONES	86
RECOMENDACIONES	87
BIBLIOGRAFÍA	88
ANEXOS	99

**ÁREA:** Desarrollo Humano en alimentación y nutrición

**TEMA:** Ingesta y biodisponibilidad de hierro, hemoglobina y estado nutricional de hierro

**LÍNEA:** Género, salud y nutrición en el desarrollo humano

**Puno, 23 de diciembre de 2020.**

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
1. Valores de las Ingestas Dietéticas Recomendadas (IDRs.) para el hierro y vitamina C por edades (mg/día)	17
2. Factores para estimar la absorción de hierro dietario a niveles elevados de hierro (indicado por la cantidad de reservas de hierro)	23
3. Estimación del porcentaje de biodisponibilidad de hierro no hemínico, para individuos con reservas deficientes de hierro, pero sin anemia, según diferentes ingestas de carne/pollo/pescado y ácido ascórbico	25
4. Ingesta de Nutrientes Recomendadas (INRs) para el hierro total en diferente biodisponibilidad de hierro dietario (mg/día)	25
5. Ajuste de hemoglobina según altura (msnm)	27
6. Gravedad de la anemia y puntos de corte en niños de 6 meses a 5 años	28
7. Concentración de ferritina y puntos de corte en niños menores de 5 años	29
8. Concentración de receptor soluble de transferrina y puntos de corte en niños menores de 5 años	30
9. Concentración de hepcidina y puntos de corte en niños menores de 5 años	31
10. Concentración de eritropoyetina y puntos de corte en niños menores de 5 años	32
11. Concentración de interleuquina-6 y puntos de corte en niños menores de 5 años	33
12. Concentración de interleuquina-8 y puntos de corte en niños menores de 5 años	33
13. Distribución proporcional del tamaño muestral de los niños/as de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román	52
14. Descripción de métodos por objetivos específicos	53
15. Procedimiento de la prueba	59
16. Adecuación de la ingesta diaria de hierro total y biodisponibilidad de hierro en los	



niños de 6 a 59 meses en las provincias de Puno y San Román, 2018	69
<b>17.</b> Adecuación de la ingesta diaria de vitamina C en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	70
<b>18.</b> Ingesta de Vitamina C y diagnóstico de los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	71
<b>19.</b> Diagnóstico de los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	72
<b>20.</b> Estado nutricional de hierro establecido en cada uno de los marcadores séricos: ferritina, receptor soluble, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina- 6 y interleuquina-8 en los niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	74
<b>21.</b> Estado nutricional de hierro y diagnóstico de los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	79
<b>22.</b> Relación entre la ingesta diaria de hierro total y hierro biodisponible con los niveles de hemoglobina corregido por altura en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	82
<b>23.</b> Relación entre la ingesta diaria (Fe total y hierro biodisponible) y el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	84



## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
1. Ingesta diaria de hierro total y hierro biodisponible en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	68
2. Ingesta diaria de vitamina C en niños de 6 a 59 meses de edad, provincias de Puno y San Román, 2018	70
3. Ingesta de inhibidores del hierro (bebidas: mates, café, y otros) en niños de 6 a 59 meses de edad, provincias de Puno y San Román, 2018	71
4. Niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	73
5. Niveles de ferritina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	75
6. Niveles de receptor soluble de transferrina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	75
7. Niveles de eritropoyetina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	76
8. Niveles de hepcidina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	76
9. Niveles de interleuquina-6 sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	77
10. Niveles de interleuquina-8 sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	77
11. Logaritmo de la ingesta diaria de hierro total y raíz cuadrada de hierro biodisponible en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018	82



## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
1. Operacionalización de variables: variables, dimensión, indicadores y categoría	99
2. Matriz de consistencia: “Ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro en niños de 6 a 59 meses de edad. Provincias de Puno y San Román, 2018	100
3. Formulario de Consentimiento	102
4. Ficha de datos hematológica y bioquímico	104
5. Cuestionario: recordatorio de 24 horas sobre la ingesta diaria del hierro, facilitadores e inhibidores de hierro en niños de 6 a 59 meses de edad.	105
6. Ficha de cálculo algoritmo: biodisponibilidad de hierro en el hierro dietario en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Puno y San Román	106
7. Prueba de normalidad de Anderson Darling	107
8. Prueba T para una muestra	109
9. Prueba de correlaciones bivariados de Pearson	113

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro séricos (ferritina, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román. La metodología fue: de tipo correlacional y explicativa; en un total de 106 niños/as obtenido por muestreo probabilístico aleatorio estratificado; métodos empleados: encuesta, algoritmo, hematología y bioquímica. Resultados de la ingesta de hierro dietario: Fe total ( $\bar{x}$ =7,39mg/día) y deficiente (25,5%); Fe BD ( $\bar{x}$ =1,04mg/día) y baja biodisponibilidad (2,8%); vitamina C ( $\bar{x}$ =40,16mg/día) y deficiente en Vit. C (30,2%); exceso de inhibidores de Fe (1%). Los resultados en el estado de hierro: Hb ( $\bar{x}$ =10,21g/dl) y Hb por debajo de 11g/dl (78%); Fs ( $\bar{x}$ =22,43ng/ml); RsTf ( $\bar{x}$ =0,43ug/ml), EPO ( $\bar{x}$ =19,48mlU/ml), Hp ( $\bar{x}$ =19,51ng/ml), IL-6 ( $\bar{x}$ =44,79pg/ml) e IL-8 ( $\bar{x}$ =0,55pg/ml). Y 23,5% de niños al menos con un marcador sérico del Fe estuvo anormal (Hb, Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 e IL-8). La ingesta del Fe Total y Hierro biodisponible (Fe BD) se correlacionaron (+/-;  $p>0,05$ ) e influencia muy baja en los niveles de Hb, Fs, RsT, EPO, Hp, IL-6 e IL-8 ( $0<r\leq 0,20$ ). **Conclusión:** el 73,6% de niños no presentaron ingesta deficiente de Fe ni se correlacionó significativamente con marcadores séricos del Fe (Hb, Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 e IL-8). **Recomendación:** se requiere más estudios en los indicadores del estado del hierro en niños.

**Palabras clave:** Biodisponibilidad de hierro, estado nutricional de hierro, hemoglobina, ingesta de hierro, marcadores séricos, niños de 6 a 59 meses.

## ABSTRACT

Objective: To determine the intake, bioavailability of iron and its relationship with serum hemoglobin levels and nutritional status of iron (ferritin, soluble transferrin receptor, erythropoietin, hepcidin, interleukin-6 and interleukin-8) in children 6 to 59 months of age. age in the provinces of Puno and San Román. The methodology was: correlational and explanatory; in a total of 106 children obtained by stratified random probability sampling; methods used: survey, algorithm, hematology and biochemistry. Results of dietary iron intake: total ( $\bar{x}$ =7,39mg/day) and deficient (25,5%); Fe BD ( $\square$ =1,04mg/day) and low bioavailability (2.8%); vitamin C ( $\bar{x}$ =40,16mg/day) and deficient in Vit. C (30,2%); excess Fe inhibitors (1%). The results in the iron status: Hb ( $\bar{x}$  =10,21mg/dl) and Hb below 11mg/dl (78%); Fs ( $\bar{x}$ =22,43ng/ml); RsTf ( $\bar{x}$ = 0,43ug/ml), EPO ( $\bar{x}$ =19,48mlU/ml), Hp ( $\bar{x}$ =19,51ng/ml), IL-6 ( $\bar{x}$ =44,79pg/ml) and IL-8 ( $\bar{x}$ =0,55pg/ml). And 23,5% of children with at least one serum marker of Fe were abnormal (Hb, Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 and IL-8). The intake of Total Fe and bioavailable Iron (Fe BD) were correlated (+/-;  $p > 0,05$ ) and very low influence on the levels of Hb, Fs, RsT, EPO, Hp, IL-6 and IL-8 ( $0 < r \leq 0,20$ ). Conclusion: 73,6% of children did not present deficient Fe intake nor did it significantly correlate with serum Fe markers (Hb, Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 and IL-8). Recommendation: more studies are required on indicators of iron status in children.

**Keywords:** Children from 6 to 59 months, hemoglobin, iron intake, iron bioavailability, iron status, serum markers.

## INTRODUCCIÓN

La anemia infantil representa un problema de salud y nutrición pública que llega a afectar a niños tanto a nivel regional, nacional e internacional; en la seguridad alimentaria se encontró un bajo consumo de alimentos con hierro en niños peruanos de 6 a 35 meses; además no se halló muchos estudios sobre la biodisponibilidad de hierro en niños tanto a nivel regional y nacional (1–3).

Para la definición íntegra en el estado nutricional de hierro se hace necesario determinar más de un indicador bioquímico (en la actualidad sólo se utiliza la determinación de hemoglobina), en nuestro estudio se determinaron varios marcadores séricos, como: ferritina (Fs), receptor soluble de transferrina (RsTf), eritropoyetina (EPO), hepcidina (Hp), interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-8 (IL-8), también se ha establecido relación entre los variables (4,5).

La ingesta de hierro se determinó mediante método de la encuesta e incluye la biodisponibilidad de las sustancias que disminuyen o aumentan la absorción del hierro (6,7). Se encuestó a la persona encargada del niño aplicando el método recordatorio por 24 horas, a partir de esta información se determinó la cantidad de alimentos y bebidas que ingirió el día anterior, y, se estimaron mediante uso de medidas caseras, modelos tridimensionales o fotografías.

De la misma manera, en la biodisponibilidad de hierro se determinó mediante el método del algoritmo, es un método abstracto que representan un modelo para la solución de determinados problemas. Se aplicó el modelo del algoritmo de Murphy, este algoritmo fue adaptado por Monsen en 1978, mejorado por Murphy y colaboradores en 1992 hasta a actualidad y fue propuesto por la OMS. Mediante este método se estimó la cantidad de hierro biodisponible por día (8–10).

El nivel de hemoglobina se determinó mediante hematología, es un método de detección de la hemoglobina. Se utilizó el Hemocue Hb 301 que está diseñado para la determinación cuantitativa de hemoglobina en sangre que consta de un analizador y microcubetas. Así mismo, en el estado nutricional del hierro se determinó mediante método bioquímico. Se aplicaron las pruebas bioquímicas (Maglumi Ferritin, Human soluble Transferrin Receptor Elisa, Hepcidin 25 HS Elisa, EPO HS Elisa, IL-6 Elisa e IL-8 Elisa) para las determinaciones cuantitativa de los marcadores séricos (11–16).



El objetivo de esta investigación es determinar la ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y el estado nutricional del hierro establecido mediante determinaciones de los marcadores séricos (Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 e IL-8) en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Puno y San Román. El presente documento consta de cuatro capítulos.

## CAPITULO I

### REVISIÓN DE LITERATURA

#### 1.1. Marco teórico

##### 1.1.1. Consideraciones generales sobre el hierro

El hierro se ha reconocido como nutriente esencial desde hace más de un siglo. No obstante, la anemia por deficiencia de hierro continúa siendo uno de los problemas de la actualidad. A pesar de todo, existen muchos avances sobre el metabolismo y deficiencia de hierro, pero sigue habiendo dudas sobre los mecanismos que regulan su absorción y su equilibrio. (9,17)

El mineral hierro en el ser humano está formando parte de muchas hemoproteínas, como  $\approx 65\%$  de la hemoglobina, 15% enzimas que lo identifican como cofactor o grupo prostético (catalasas, peroxidases, oxigenasas y transportador de los citocromos P450), entre mioglobina y transferrina (0,1 – 0,2%) y el 20% de depósito de hierro están formado como ferritina y homosiderina. (17)

La deficiencia por hierro (DH) genera hipomielinización, así pues, origina neuronas deficientes. Asimismo, se evidenciaron la alteración de varios procesos metabólicos que se trasmite en el funcionamiento cerebral, tanto en el transporte de electrones como síntesis de neurotransmisores. Por otro lado, en numerosos estudios de niños, adolescentes y embarazadas que encontraron un aporte adecuado de micronutrientes, como hierro, ácido fólico y otras que genera un funcionamiento adecuado de las neuronas; lo contrario ocasiona el retardo del aprendizaje de los anémicos, afectaciones en el sistema visual y auditivo. (18–20)

### 1.1.2. Metabolismo del hierro

La regulación del hierro se inicia desde a nivel de la célula del epitelio intestinal, distribuyendo las principales proteínas involucradas (transportadores de entrada y salida de hierro, oxido-reductasas, proteína de almacenamiento) además, para culminar, se realiza el recuento de los principales biomarcadores del metabolismo de hierro una vez que este ha entrado y circula por el organismo. (17,21)

#### 1.1.2.1. Regulación de la absorción y transporte del hierro

##### *a. Absorción de hierro hemínico*

Una vez ingerido los alimentos con hierro hemínico que se inicia proceso de digestión, la hemoglobina y la mioglobina se degradan en el estómago por la acción del ácido clorhídrico y la enzima pepsina, en especial de las enzimas pancreáticas en la luz intestinal, liberando el grupo hemo que se establecen con los productos de la degradación de la globina. Asimismo, otros componentes de la dieta, evita la generación de dímeros y grandes agregados de hemo y garantizando la disponibilidad. Además, el hierro hemo representa del 5% al 10% del hierro en la dieta, pero la absorción puede ser del 25% al 30%. (17)

##### *b. Absorción hierro no hemínico*

En esa misma línea, en proporciones molares con hierro superior a 1:1 ( $\approx 25$  mg) que se consigue duplicar la absorción de hierro no hemínico de la dieta, incluso en presencia de factores dietéticos inhibitorios. Asimismo, la estabilidad de esta vitamina C depende del fenómeno multivariante en el que intervienen una gran cantidad de factores. También, la sensibilidad a tratamientos térmicos, modificación con pH, inestable en neutro; el potencial de oxidación-reducción es un factor muy importante, pérdida máxima en la cocción al 100%. (22)

También, hay otros factores que influyen en la absorción del hierro que están relacionados con el metabolismo como la deficiencia, la anemia hemolítica y la hipoxia, que la aumentan; o procesos infecciosos o inflamatorios, así como la hemocromatosis que la disminuyen. (23)

### *c. Transporte de hierro en la circulación*

La principal proteína de transporte de hierro se conoce como transferrina (Tf), tienen la función de capturar el hierro requerido de la luz intestinal y los sitios de degradación de la hemoglobina (sistema monocito-macrófago), además, la transferrina se puede unir reversiblemente a dos átomos de  $Fe^{+3}$ , y esto se internaliza por las células de los diferentes tejidos por endocitosis mediante el receptor de transferencia (RTf), al mismo tiempo, se produce la unión entre la transferrina y su receptor donde se encuentra en la superficie celular, formando un complejo RTf-Tf-Fe, luego endocitosis. Por un lado, la endosoma que libera  $Fe^{+3}$  debido al pH ácido (pH 5.5); la bomba de protones dependiente de ATP presente en la membrana, bombeando protones desde el citosol hacia la endosoma); asimismo, una vez reducido a  $Fe^{+2}$  sale al citosol a través del transportador DMT1 para formar parte del grupo de hierro lábil. Por otro lado, la transferrina aún unida a su receptor, regresa a la superficie celular y se libera a la circulación para su reutilización. (17)

#### **1.1.2.2. Compartimentos del hierro corporal**

El hierro en el organismo va ligado a proteínas, puesto que en estado libre es tóxico y se distribuye en tres compartimentos (24):

##### **a. Hierro funcional**

Es un grupo cuantitativa de muy importante que contiene alrededor de 2,5 g de hierro (más del 70%). Presentan dos tipos de proteínas, las que tienen el grupo hemo y las proteínas no hemo. La síntesis del hemo tiene lugar en la mitocondria y en el citoplasma. El proceso se inicia y finaliza en la mitocondria, localización exclusiva de uno de sus precursores y lugar de inicio de la síntesis regulada por la concentración de hemo. Las proteínas con grupo hemo contienen un núcleo de protoporfirina con hierro y son responsables del metabolismo oxidativo: hemoglobina, mioglobina y citocromo. (24)

##### **b. Hierro de transporte**

La transferrina es la proteína de transporte del hierro está presente en el plasma y en el líquido extravascular, alcanzando una concentración global de

3-4 mg, lo que supone el 0,1 - 0,2% del hierro corporal total. La apotransferrina es una  $\beta_1$  globulina que puede enlazar hasta 2 átomos de hierro. En suero es posible demostrar la presencia tanto de apotransferrina y transferrina monoférrica, como de transferrina diférrica. Capta hierro desde el intestino, sistema retículo endotelial o compartimento de reserva y lo transporta hasta el compartimento funcional (eritrocitos y el resto de las células) o el de reserva. Se introduce el hierro hacia al interior de la célula se hace a la unión de la transferrina a un receptor específico situado en la superficie de la membrana celular, como se ha indicado anteriormente. (24)

### *c. Hierro de reserva*

Supone aproximadamente un 20-25% del hierro corporal y su magnitud puede variar ampliamente sin daño aparentemente del compartimento funcional, está constituido por la ferritina y hemosiderina, moléculas localizadas principalmente en hígado, sistema retículo-endotelial y médula ósea. El hierro se encuentra en forma de complejos férricos sal-proteína. (24)

### **1.1.2.3. Balance del hierro**

El contenido corporal de hierro tiende a permanecer dentro de límites relativamente fijos mediante un perfecto control de las entradas y salidas. Dado que las pérdidas de hierro son escasas, la verdadera regulación del balance de hierro en el organismo se realiza con la absorción del mismo a nivel intestinal. (24)

#### **a. Excreción**

Las pérdidas de hierro son pequeñas y fijas en condiciones normales. Se pierde hierro por las heces debido a la descamación del epitelio intestinal, por la piel y por la orina. En niños lactantes y menores de 2 años las pérdidas son de 0,04 mg/kg/día, y en niños entre 2 y 8 años se estiman unas pérdidas discretamente más bajas, 0,03 mg/kg/día. (24)

#### **b. Ingesta y requerimientos nutricionales de hierro y vitamina C**

Los requerimientos de hierro son la cantidad para la reposición y soportar las pérdidas y las demandas propias del organismo en crecimiento. La variación

está en función a la edad y el sexo, y, si se consumen una dieta principalmente vegetal, pero, no consumen como la carne, ni aves y menos mariscos que requieren casi el doble de hierro porque el organismo se absorbe mejor el hierro “hemo” de origen animal que el hierro “no hemo” de los vegetales y los alimentos fortificados con hierro. Además, los límites máximos recomendados de hierro en niños, por ejemplo, el hierro de los suplementos dietéticos son 40mg. (25) Por otra parte, la vitamina C está en tejidos vegetales y animales en forma de ácido ascórbico y ácido deshidroascórbico. La Tabla 6 muestra valores de las Ingestas Dietéticas Recomendadas para el hierro y vitamina C por edades (mg/día). (24)

Tabla 1

*Valores de las Ingestas Dietéticas Recomendadas (IDRs.) para el hierro y vitamina C por edades (mg/día).*

<b>Etapas de la vida</b>	<b>Vitamina C (mg/día)</b>	<b>Hierro (mg/día)</b>
Bebes 0 a 6 meses		0,27
Bebes 7 a 12 meses	50	11
Niños de 1 a 3 años de edad	15	7
Niños de 4 a 8 años de edad	25	10

Fuente: National Institutes of Health (NIH); Institute of Medicine (US), 2000, 2001. (26,27)

### **1.1.3. Biodisponibilidad del hierro en el organismo**

Una figura central en la construcción de los valores de referencia dietéticos recomendados y la ingesta es el entendimiento de la biodisponibilidad de los nutrientes de la dieta; es decir, la cantidad disponible para el cuerpo, por sus funciones metabólicas y fisiológicas. (24)

Al respecto con la biodisponibilidad de hierro, según Tostado (17) se define: “*como la eficiencia con la que se utiliza biológicamente el hierro obtenido de la dieta e implica todos los mecanismos promotores o inhibidores de la absorción del mineral, principalmente el tipo de hierro que contienen los alimentos consumidos*”.

En una interpretación amplia, la biodisponibilidad de un nutriente es el proceso de su absorción y utilización. Por lo tanto, incluye no solo la absorción sino también su retención y excreción. Las diferencias en la biodisponibilidad se

evidencian por el hallazgo de las ingestas similares que pueden conducir a diferentes tasas de crecimiento en animales jóvenes, por lo que para la cuantificación se debe medir la efectividad de la absorción, la tasa de crecimiento y los marcadores bioquímicos. Además, el desarrollo cognitivo, función inmune y otros biomarcadores. El estado nutricional en sí mismo influye en la biodisponibilidad de diferentes nutrientes en niños. (24)

Recientemente se ha revelado que en los lactantes la incorporación del isótopo estable  $^{58}\text{Fe}$  es, a diferencia de otras edades, muy inferior al 80%, por lo que la extrapolación de datos de adultos provoca una subestimación de varias veces el porcentaje de retención. En los recién nacidos a término, la incorporación de  $^{58}\text{Fe}$  a los eritrocitos a los 14 días de ingestión es del 5,2% a la edad del 1 - 2 meses y del 12,5% a los 6 - 7 meses, de modo que la retención de isótopos es del 19,8% y 38.3% a 1 - 2 meses y 6 - 7 meses, respectivamente. (24)

Entre el nacimiento y los 6 meses de vida cambian tanto las necesidades como los aportes de hierro. El neonato a término sano nace con unas elevadas reservas que se ven aumentadas por la hemólisis de eritrocitos debido a la poliglobulia, fisiológica hasta el parto y que deja de ser necesaria al respirar el neonato de forma autónoma. En consecuencia, en esta etapa los requerimientos de hierro son escasos, más aún porque la biodisponibilidad del hierro presente en la leche materna es favorable como al 70% de biodisponibilidad de hierro. Sin embargo, el crecimiento es tan rápido que las abundantes reservas de hierro disponibles al nacimiento se agotan habitualmente entre los 4 y los 6 meses de edad. A partir de los 6 meses, es necesaria una fuente suplementaria de hierro para evitar su deficiencia. La concentración de ferritina a partir del 6<sup>o</sup> mes parece estar influenciada por el peso al nacimiento, por la modalidad de alimentación inicial, por el momento y tipo de introducción de la alimentación complementaria y por la tasa de crecimiento en los primeros 6 meses de vida. (24)

La aparición de los suplementos de hierro que altera profundamente el equilibrio de otro oligoelemento, el zinc, que inicialmente está presente en la leche materna en cantidades (2 - 3mg/L) más altas que el hierro (0,5mg/L), y también con una buena biodisponibilidad y relativamente requisitos altos, pero que requieren alimentación complementaria para mantener concentraciones normales. La

contribución suplementaria del hierro parece disminuir la absorción de zinc, mostrando interacciones potenciales entre minerales en una población con requisitos relativamente altos de ambos elementos. Entre 6 y 24 meses, los alimentos recomendados en la dieta complementaria están fortificados con hierro, pero en menor medida con zinc. La concentración de zinc es mayor y su absorción se ve favorecida por las dietas que incluyen carnes. La absorción de sulfato ferroso exógeno depende de la concentración de ferritina, mientras que aparentemente la absorción de hierro presente en la leche materna no lo es. (24)

Desde el comienzo, el hierro ingresa al cuerpo a través del tracto digestivo. La absorción de hierro tiene lugar a nivel del duodeno y el yeyuno, y la cantidad absorbida dependerá del nivel de depósitos de hierro, la actividad eritropoyética, la cantidad y la forma de presentación del hierro en los alimentos, y la interacción de otros componentes de la dieta actúa como facilitador o inhibidor de la absorción. Una dieta mixta europea generalmente proporciona 6 mg de hierro por cada 1,000 calorías. Solo se absorbe una pequeña fracción, 10%. (24)

La presentación del hierro en los alimentos es importante ya que el hierro hemo es más biodisponible, es decir, más fácilmente absorbible que el no hemo inorgánico y no está influenciado por los diferentes componentes de la dieta. Por otro lado, el porcentaje de absorción de hierro no hemo es modificado por los ácidos clorhídrico y ascórbico, azúcares y aminoácidos, como facilitadores de su absorción; mientras que los fosfatos, fítatos, oxalatos y tanatos actúan inhibiéndolo. (24)

#### **1.1.4. Tipos de hierro en la dieta**

El Fe-hemo está regularmente en una dieta estándar entre 10 y 20%, mientras que el no hemo presenta en mayores proporciones (80 a 90%). A pesar de esto, el grupo Fe-Hemo logra más del 50% de absorción, mientras que el Fe-No Hemo solo del 1 al 10%. La biodisponibilidad del Fe-Hemo varía alrededor del 3% en presencia de factores promotores de la dieta cuando hay reservas de hierro adecuadas (500 mg). Además, los principales factores que promueven la absorción son las carnes rojas, pescado, aves y ácido ascórbico, vitamina A y los fructooligosacáridos (FOS); los principales inhibidores son fítatos, taninos, fosfatos, fibra insoluble y minerales como el fósforo, calcio o el zinc, afectan

negativamente a la biodisponibilidad del hierro. El modo de preparación de las técnicas culinarias que pueden aumentar o disminuir la biodisponibilidad del hierro. (6,7)

#### **1.1.5. Recomendaciones de hierro con absorción promedio de un 10%**

El Fe-Hemo de la carne, el pollo y el pescado se absorbe entre el 20 y el 30%, mientras que la absorción del hierro no hemínico contenido en la mayoría de los cereales y las legumbres es inferior al 5%. (6)

El comité de expertos de la FAO/OMS en 1985 sugirió en clasificar las comidas habituales entre categorías según la biodisponibilidad de hierro: baja, intermedia y alta, en la absorción en promedio de la mezcla de Fe-Hemo y Fe-No Hemo es de aproximadamente 5, 10 y 15% respectivamente, en personas sin reservas de hierro adecuadas, pero con una capacidad normal para absorber y transportar el mineral. (6,28)

##### **1.1.5.1. Características de las categorías de la biodisponibilidad de hierro**

###### **a. Dietas con biodisponibilidad baja de hierro (5%)**

La característica es simple y monótona porque se basa en los cereales, raíces y tubérculos, cantidad insignificante de carne, pescado o fuentes de ácido ascórbico. (6,17,28)

###### **b. Dietas con biodisponibilidad intermedia de hierro (10%)**

Se basa principalmente en cereales, raíces y tubérculos, pero también incluye algunos alimentos de origen animal y fuentes de ácido ascórbico. Una dieta de baja biodisponibilidad puede mejorar en una dieta intermedia al aumentar su contenido alimenticio que favorece la absorción de hierro. Lo mismo ocurre con las dietas de alta biodisponibilidad cuando generalmente se consumen junto con inhibidores de la absorción de hierro, como el té y el café. (6,17,28)

###### **c. Dietas con biodisponibilidad alta de hierro (15%)**

Variada, con cantidad abundante y frecuente de carne, pollo o pescado

o alimentos ricos en ácido ascórbico. Se presentan más en los países consumidores de carne y en los grupos socioeconómicos altos de América Latina. (6,17)

#### **1.1.5.2. Compuestos que aumentan la biodisponibilidad del hierro**

##### **a. El ácido ascórbico (AA):**

Hay varios ácidos orgánicos tienen la propiedad de incrementar la biodisponibilidad de Fe y el efecto se atribuye a la capacidad de estos compuestos para reducir Fe-No Hemo y manteniendo la solubilidad a pH alto; por lo tanto, aumentan la cantidad de Fe+2 soluble en la luz duodenal. (17)

##### **b. El factor carne:**

Hay mecanismo por el cual el factor carne aumenta la absorción de Fe-No Hemo que está relacionado con el contenido de aminoácidos ricos en histidinas y enlaces sulfhidrilo de la proteína ingerida; por esta razón, las carnes con un alto contenido de actina y miosina son las que más aumentan la biodisponibilidad; estos enlaces elevan la solubilidad de Fe+2 y también facilitan la reducción de Fe+3. (17)

#### **1.1.5.3. Compuestos que disminuyen la biodisponibilidad del hierro**

##### **a. Los fítatos:**

Aunque el contenido de Fe-No Hemo en las legumbres y los cereales es alto, estos alimentos no están considerado buena fuente del metal, ya que también son ricos en hexafosfato de mioinositol o fítatos llamados ácido fítico (hexafosfato de inositol o IP6), un inhibidor que se conoce en la absorción de hierro no hemo. Este compuesto unirá con eficiencia a varios metales en el duodeno, inhibiendo la absorción. El efecto inhibitorio de los fítatos sobre la absorción de hierro no hemo está relacionado proporcionalmente con la cantidad del compuesto que se encuentra en los alimentos. (17)

##### **b. Los minerales:**

Se estudiaron la relación de minerales como el efecto del calcio (Ca), zinc (Zn), cobre (Cu) y manganeso (Mn) sobre la biodisponibilidad de hierro. El efecto de estos minerales debido a la competencia por los transportadores en la membrana de los enterocitos, modifican el estado de oxidación o interfieren el metabolismo del hierro. La interacción de Ca y Fe es de particular importancia porque, además de afectar la biodisponibilidad de Fe-No Hemo, es el único micronutriente involucrado en la reducción de la biodisponibilidad de Fe-Hemo. (17,29)

#### 1.1.6. Modelos para el cálculo de la biodisponibilidad del hierro

El primer modelo ha sido propuesto por Monsen en 1978 para calcular la biodisponibilidad del hierro, donde el hierro biodisponible se calcula por hora de comida. Después, en 1992, Murphy y sus colaboradores propusieron un nuevo modelo, hicieron una adaptación del modelo Monsen y fue propuesto por la Organización Mundial de la Salud, asimismo, en este modelo sobre la biodisponibilidad del hierro se estima para un día completo, es decir, aplicando las siguientes modelos de algoritmo (8,10,30):

##### 1.1.6.1. Cálculo de la absorción del hierro según Monsen

En esta publicación, considera que el hierro total de carne, pollo, pescado y mariscos, solo el 40% corresponde al Fe-hemo.

La estimación del hierro hemínico se realiza mediante la siguiente ecuación:

##### a. *El hierro hemo absorbido:*

$$\text{Absorción Fe Hem} = \text{Total de Fe Hem} \times \frac{F}{100}$$

##### **Donde:**

**F:** Este Factor considera el estado de las reservas de hierro. Monsen ha considerado que el estado de las reservas de hierro modifica la absorción del Fe-hemo; sin embargo, recomienda utilizar para el cálculo, un estado de los depósitos igual a 500 mg de hierro el cual se considera que no refleja

signo alguno de deficiencia. La Tabla 2 muestra los factores se estima la absorción de hierro dietario hemínico. (6,30)

**b. El hierro no hemo absorbido:**

$$\text{Absorción Fe – No Hemo} = \text{Total de Fe – No Hemo} \times \frac{F}{100}$$

**Dónde:** Es el factor calculado para el Fe-No Hemo según el estado de las reservas de hierro y la cantidad de factores facilitadores. Estos últimos resultan de la sumatoria de la cantidad total de los mismos en la comida, carne en g y ácido ascórbico en mg. El factor F se determina para un estado de los depósitos de hierro de 500 mg, y con la presencia de una cantidad menor a 75 de factores facilitadores con la siguiente fórmula. La Tabla 2 muestra los factores para estimar la absorción de hierro dietario de Fe-no hemo (indicado por la cantidad de reservas de hierro):

De donde F se calcula mediante la fórmula:

$$\Sigma \text{ FF} < 75: \% \text{ Absorción} = 3 + 8.93 \times \log n \times \left[ \frac{(FF+100)}{100} \right]$$

$$\Sigma \text{ FF} > 75: \% \text{ Absorción} = 8\%$$

De donde FF es la suma de factores facilitadores de absorción de hierro: Vitamina C y carne.

Para FF mayores de 75, el nivel de absorción estándar es 8%.

**c. El hierro total hemo absorbido:**

$$\text{Absorción Fe Total} = \text{Fe – Hemo Abs. (mg)} + \text{Fe – No Hemo Abs. (mg)}.$$

Tabla 2

*Factores para estimar la absorción de hierro dietario a niveles elevados de hierro (indicado por la cantidad de reservas de hierro).*

Tipo de Comida	Absorción del hierro presente en la comida	
	Hierro no hemínico %	Hierro hemínico %

	Mujeres			Hombres	Mujeres			Hombres
	0 mg	250 mg	500 mg	1000 mg	0 mg	250 mg	500 mg	1000 mg
<b>Comida de baja biodisponibilidad:</b> <30 g de carne, pollo o pescado <25 mg de ácido ascórbico	5	4	3	2	35	28	23	15
<b>Comida de mediana biodisponibilidad:</b> 30 -90 g de carne pollo o pescado 25 – 75mg de ascórbico	10	7	5	3				
<b>Comida de alta biodisponibilidad:</b> >30 -90 g de carne pollo o pescado >25 – 75mg de ascórbico o 30 -90 g de carne, pollo o pescado + 25 – 75 mg de ácido ascórbico	20	12	8	4				

Fuente: Adaptado de Mosen et al. (1978) y Reddy M, Richard F, Cook J. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. Am J Clin Nutr 2000; 71:937-43 (30,31).

### 1.1.6.2. Cálculo de la absorción del hierro según Murphy y colaboradores

#### a. Cálculo del hierro hemínico

El Fe-hemo calculando con el 40% del contenido de hierro reportado para la carne, el pollo y/o el pescado. De este 40% el cuerpo puede absorber un 25%. (8,10,28)

#### b. Cálculo del hierro no hemínico

El porcentaje de absorción del Fe-No Hemo se calculará mediante la información de la siguiente Tabla 3:

Si el niño tiene anemia, la absorción de hierro se incrementa en un 50%, aumentando los porcentajes a: 7,5 %,15 % y 22,5 % (8).

Finalmente, el algoritmo para estimar el hierro biodisponible dietético es el siguiente (10):

$$\text{Fe disponible} = (\text{Fe} - \text{Hemo mg} \times 0.25) + \left( \text{Fe} - \text{No Hemo} \times \text{factor de disponibilidad} \times \text{factor} \frac{\text{té}}{\text{café}} \right)$$

Donde, el factor de biodisponibilidad se registrará de acuerdo con las condiciones explicadas en las Tablas 3 y 4 y el factor té/café se coloca como: 1 si la persona no toma dichas bebidas y 0,40 si consume al menos 600 ml diarios (8).

Tabla 3

*Estimación del porcentaje de biodisponibilidad de hierro no hemínico, para individuos con reservas deficientes de hierro, pero sin anemia, según diferentes ingestas de carne/pollo/pescado y ácido ascórbico.*

Ácido ascórbico mg/1000 Kcal	Proteína de carne, pescado y pollo* (g)		
	9g	9 a 27 g	27 g
35mg	5%	5%	15%
35 a 105 mg	10%	10%	15%
105 mg	15%	15%	15%

Proteína de carne, pescado y pollo x 5 = peso de carne o pollo. Fuente: Murphy et al, 1992, tomado de Allen y Ahluwali, 1997 (8,10).

Tabla 4

*Ingesta de Nutrientes Recomendadas (INRs) para el hierro total en diferente biodisponibilidad de hierro dietario (mg/día).*

Grupo	Edad (años)	Peso de la media corporal (Kg)	Ingestión de nutrientes recomendada (mg / día) para una biodisponibilidad de hierro en la dieta de:			
			15%	12%	10%	5%
Infantes y niños	0.5 -1	9	6.2 <sup>a</sup>	7.7 <sup>a</sup>	9.3 <sup>a</sup>	18.6 <sup>a</sup>
	1 - 3	13	3.9	4.8	5.8	11.6
	4 - 6	19	4.2	5.3	6.3	12.6

La biodisponibilidad del hierro dietético durante este período varió grandemente<sup>a</sup>. Fuente: adaptado, en parte, de la referencia de los requerimientos vitamínicos y minerales en nutrición humana. WHO/FAO/UNU, 2004, 2002 (32,33).

Realizar los cálculos de la biodisponibilidad del hierro dietético es útil para detectar deficiencias de hierro, y como la herramienta de incrementar la biodisponibilidad, mediante el fortalecimiento de los factores que incrementan la absorción y vigilando aquellos que la interfieren.

### 1.1.7. Evaluación de la ingesta de alimentos en el ámbito individual

Los métodos para recopilar información alimentaria a nivel individual son las llamadas encuestas alimentarias, el hecho de que la unidad de consumo sea el individuo permite establecer asociaciones entre la dieta y variables como la edad, el sexo, los marcadores bioquímicos, el estado de salud o la presencia de enfermedades, lo cual es imposible de hacer cuando la unidad estudiada tiene una base colectiva (país, familia o institución). (9)

Los diferentes métodos para evaluar la ingesta de alimentos a nivel individual se pueden dividir en dos grandes grupos. El primero incluye aquellos métodos que recopilan datos que se refieren a lo que se consumió en el pasado: el recordatorio de 24 horas, el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y el historial

dietético. Dentro del segundo grupo se encuentran aquellos métodos que recopilan información sobre el consumo de alimentos en el momento en que ocurre. Estos son registros dietéticos o diarios. (9)

Se han hecho otras muchas clasificaciones de las encuestas alimentarias atendiendo a diferentes conceptos. Según haga el cálculo de la ingesta de energía y nutrientes, se puede hablar de métodos directos (análisis químicos de los alimentos) o indirectos (cuando se calculan por medio de las Tablas de composición o bases de datos nutricionales). En función del tipo de datos obtenidos, cuantitativos, semicuantitativos y cualitativos. (9)

#### **1.1.7.1. Recordatorio de 24 horas**

Este método de evaluación de la ingesta de energía y nutrientes más utilizada en todo el mundo, mediante la entrevista, se le pide al encuestado que recuerde todos los alimentos y bebidas ingeridos en las 24 horas anteriores, o más comúnmente, durante el día anterior. Las cantidades de alimentos (método cuantitativo) se estiman utilizando mediciones caseras, modelos tridimensionales o fotografías. (9)

Aunque el período de tiempo más utilizado es el de las 24 horas anteriores, lo cierto es que se ha utilizado para recordar períodos que van desde unas pocas horas hasta 7 días. El método tiene como objetivo evaluar la ingesta real del individuo en el período de tiempo estudiado. (9)

#### **1.1.8. Estado nutricional sobre el hierro: Biomarcadores séricos de hierro**

El estado nutricional del hierro corporal está en relación con el consumo de hierro y su utilización de hierro. La condición del hierro corporal que resulta de la ingestión, absorción, utilización de alimentos y factores patológicos específicos.

Los mecanismos que consta en regular la captación, transporte y absorción del metal a nivel celular, principalmente a nivel del enterocito y, una vez que el hierro se inicia en la circulación, nuestro objetivo es conocer los biomarcadores del hierro, como: ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina y las citoquinas; que permiten realizar un seguimiento del estado nutricional del

hierro corporal. (21)

### 1.1.8.1. Hemoglobina (Hb)

La hemoglobina se transporta en la sangre que une oxígeno, proteína que contiene en las células rojas de la sangre (eritrocitos) cuyo volumen representa el 35% del peso. La hemoglobina está formada por cuatro subunidades de proteínas, dos alfas y dos betas, cada una de las cuales contiene un pigmento hemo que se une al hierro. La hemoglobina se combina de forma rápida y reversible con el oxígeno para formar la oxihemoglobina. Cada gramo de hemoglobina tiene capacidad para transportar 1,34 mL de oxígeno, y como la sangre contiene en promedio 15g de hemoglobina por cada 100mL, la sangre completamente oxigenada puede transportar 20,1 mL de oxígeno por cada 100 mL. Para combinarse con el oxígeno, los eritrocitos deben contener hemoglobina suficiente, y esto depende de las concentraciones de hierro del organismo. Los eritrocitos se destruyen en el bazo o en la circulación sanguínea después de una vida media de 120 días; entonces, la hemoglobina se degrada hasta sus constituyentes y el hierro se reintegra a los eritrocitos nuevos que se forman en la médula ósea. (34)

Los niveles de hemoglobina se ajustan cuando el niño reside en localidades ubicadas a altitudes superiores a los 1000 metros sobre el nivel del mar (35,36).

Niveles de Hb corregida = Hb observada – Factor de ajuste por altitudes

Las Tablas 4 y 5, presentan el ajuste de hemoglobina según la altura y la gravedad de la anemia y puntos de corte en niños de 6 meses a 5 años, respectivamente.

Tabla 5

*Ajuste de hemoglobina según altura (msnm), desde 1000 hasta 4951.*

ALTITUD (msnm)			ALTITUD (msnm)			ALTITUD (msnm)		
DESDE	HASTA	Factor de ajuste por altitud	DESDE	HASTA	Factor de Ajuste por altitud	DESDE	HASTA	Factor de Ajuste por altitud
1000	1041	0.1	3082	3153	2.0	4183	4235	3.8
1042	1265	0.2	3154	3224	2.1	4236	4286	3.9
1266	1448	0.3	3225	3292	2.2	4287	4337	4.0
1449	1608	0.4	3293	3360	2.3	4338	4388	4.1
1609	1751	0.5	3361	3425	2.4	4389	4437	4.2
1752	1882	0.6	3426	3490	2.5	4438	4487	4.3
1883	2003	0.7	3491	3553	2.6	4488	4535	4.4
2004	2116	0.8	3554	3615	2.7	4536	4583	4.5
2117	2223	0.9	3616	3676	2.8	4584	4631	4.6
2224	2325	1.0	3677	3736	2.9	4632	4678	4.7
2326	2422	1.1	3737	3795	3.0	4679	4725	4.8
2423	2515	1.2	3796	3853	3.1	4726	4771	4.9
2516	2604	1.3	3854	3910	3.2	4772	4816	5.0
2605	2690	1.4	3911	3966	3.3	4817	4861	5.1
2691	2773	1.5	3967	4021	3.4	4862	4906	5.2
2774	2853	1.6	4022	4076	3.5	4907	4951	5.3

Fuente: MINSA. Norma técnica para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes y mujeres gestantes y puérperas, 2017. (37)

Tabla 6

*Gravedad de la anemia y puntos de corte en niños de 6 meses a 5 años.*

	Concentración de Hb (g/dl)			
	Anemia	Anemia Ligera	Anemia Moderada	Anemia Severa
Niños de 6 meses a 5 años	<11,0	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	<7,0

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011. (38)

### 1.1.8.2. Ferritina sérica (Fs)

En circunstancias normales, la Fs se almacena hierro en exceso en varios tejidos y constituye aproximadamente 1g del contenido total de hierro en el cuerpo. La Fs presenta una masa molecular de aproximadamente 440kDa. Se compone de 24 subunidades, que rodean entre 3000 y 4500 átomos férricos. Las subunidades pueden ser de tipo H (pesado) o L (ligero). La subunidad H se genera una actividad de peroxidasa que se requiere para la carga de ferritina de hierro, y subunidad L, la formación del núcleo. Su

presencia en plasma es una consecuencia de su excreción por las células productoras, sus concentraciones normales son de 15 a 300 ng/mL. La determinación de la ferritina plasmática se considera como una prueba universalmente disponible y bien estandarizada, esta prueba se correlaciona mejor con las concentraciones Fs que está estrechamente asociado con los depósitos de hierro en todo el cuerpo o índice de las reservas de hierro en ausencia de inflamación (1 ng/mL = 8 mg de Fe). Una ferritina sérica <30 ng/mL define el agotamiento con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98%, casi seguro mide la DH, es decir las pérdidas variables (<12 ng/mL o <12 ug/L) son específicas para la deficiencia de hierro. Sin embargo, al ser una proteína de fase aguda, sus niveles aumentaron en inflamación aguda o crónica, neoplasias, enfermedades hepáticas; situaciones que su detección pierde importancia diagnóstica; así como, cuando hay presencia de inflamación, una ferritina sérica de 50-100 ng/mL; también, los niveles aumentan con la edad. (34,39,40) Tabla 7 muestra la concentración de ferritina y puntos de corte en niños menores de 5 años.

Tabla 7

*Concentración de ferritina y puntos de corte en niños menores de 5 años*

	Concentración de Fs en suero (ng/dL)	
	Inferior	Normal
Niños de 6 meses a 5 años	<12,0	>12,0

Fuente: OMS, 2011. (41)

### **1.1.8.3. Receptor soluble de transferrina (RsTf)**

El RsTf en suero es un fragmento derivado de la proteólisis del receptor de transferencia de membrana celular, en circunstancias normales, RsTf1 se expresa altamente en la superficie de las células eritroides, y una cierta proporción se libera en la circulación por división proteolítica, sus valores normales son 0,072 - 1,699ug/dL. En la DH, aumento de la expresión de receptores en la superficie de las células eritroide, hay tantos receptores de transferencia en la superficie eritrocitaria del hierro, que algunos de ellos se descuidan y flotan en el suero, con los aumentos correspondientes en los niveles de RsTf son diagnósticos de DH: mayor sensibilidad 86%,

especificidad 75%, una gran cantidad de RsTf significa mayor déficit de hierro, ya que esta prueba refleja la DH en los tejidos o índice de deficiencia de hierro tisular y, por el contrario, la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, pero también un aumento en la actividad eritropoyética (anemia hemolítica, leucemia linfocítica crónica, tratamiento con AEEs). Los resultados de los parámetros bioquímicos aumentan en la deficiencia de hierro en correlación cuantitativa con la actividad eritropoyética total y en correlación inversa con la disponibilidad tisular de hierro es  $>4,5\text{mg/dL}$  (25,34,39,40). La Tabla 8 muestra la concentración de receptor soluble de transferrina y puntos de corte en niños menores de 5 años.

Tabla 8

*Concentración de receptor soluble de transferrina y puntos de corte en niños menores de 5 años.*

	Concentración de RsTf en suero (ug/dL)		
	Inferior	Normal	Superior
Niños de 6 meses a 5 años	$<0,072$	0,072- 1,699	$>1,699$

Fuente: Adaptado al protocolo de Human Soluble Receptor Elisa (EIA-4256), DGR, 2017. (12)

#### **1.1.8.4. Hpcidina (Hp)**

La Hp es una hormona peptídica que participa en la regulación sistémica de la homeostasis del hierro. Se sintetiza principalmente en los hepatocitos y en menor grado en el tejido adiposo, corazón, placenta y riñones. Su función principal es el control de la llegada del hierro que proviene de los alimentos al plasma mediante los enterocitos; los macrófagos, que contienen el hierro que provienen del reciclaje de los hematíes senescentes; y el pool de hierro son liberados de los depósitos (hígado, bazo). La producción de Hp por los hepatocitos está regulada por los niveles de hierro, por lo tanto, cuando el hierro extracelular o de los depósitos está elevado, los hepatocitos producen más hepcidina, lo que limita la absorción de hierro y la liberación de los depósitos. La Hp, se reduce la expresión del transportador apical DMT1 (probablemente también al transportador HCP1), pero, principalmente, induciendo la internalización y posteriormente la degradación del transportador basolateral ferroportina. Esto da lugar a una disminución de la exportación del hierro desde los enterocitos, macrófagos y hepatocitos hacia

el torrente sanguíneo, lo cual se disminuyen los niveles plasmáticos del metal y aumentando su concentración intracelular en estos tejidos (17). De forma inversa, la expresión de la Hp que disminuye, la absorción intestinal, exportación y concentración sérica de hierro aumenta. Hay varias proteínas que constituyen este complejo; éstas incluyen la proteína HFE, Tfr1, Tfr2 y hemojuvelina (HJV). Se sabe que la inflamación induce la expresión de hepcidina. La concentración de la Hp se expresó en nanomoles por litro (nM/L), donde 1 nM de Hp en suero equivale a 2,79µg/L. Los niveles plasmáticos de Hp son >275ng/mL en promedio, pueden ser útil en el diagnóstico diferencial de las anemias de deficiencia nutricional infantil (31). La Tabla 9 muestra la concentración de Hepcidina y puntos de corte en niños menores de 5 años.

Tabla 9

*Concentración de hepcidina y puntos de corte en niños menores de 5 años.*

	Concentración de Hp en suero (ng/ml)		
	Inferior	Normal	Superior
Niños de 6 meses a 5 años	<0,072	0,25 – 47,66	>1,699

Fuente: Adaptado al protocolo de Hepcidin 25 Elisa (EIA-5782), DGR, 2017. (13)

#### **1.1.8.5. Eritropoyetina (EPO)**

La EPO es una glicoproteína de 166 aminoácidos (masa molecular de aproximadamente 34kDa). Su cantidad en plasma se puede medir mediante radioinmunoensayo. Es el principal regulador de la eritropoyesis en humanos y la formación de energía por aeróbicos. Las primeras etapas en el desarrollo de los eritrocitos involucran factor de células madre, trombopoyetina e interleucina-3. EPO se sintetiza principalmente en los riñones, y se libera en respuesta a la hipoxia en el torrente sanguíneo, en el que viaja a la médula ósea. Allí interactúa con los progenitores de eritrocitos a través de un receptor específico. El receptor es una proteína transmembrana que consta de dos subunidades y varios dominios. La disponibilidad de un ADNc para EPO ha producido cantidades considerables de esta hormona para el análisis y la terapéutica; Anteriormente, el aislamiento de la EPO de la orina humana proporcionaba cantidades muy pequeñas de la proteína. La EPO, entre otros, ayudan desde

el laboratorio al diagnóstico de anemia. En personas sanas, la concentración de eritropoyetina en plasma, en pequeñas cantidades, es necesaria para la producción diaria de glóbulos rojos, que reemplazan fisiológicamente a los que se destruyen constantemente. El rango normal es de 0 a 19 miliunidades por mililitro (mU/mL). En casos de anemia, la secreción de EPO aumenta notablemente porque la hipoxia causada por una reducción del 20% en el hematocrito aumenta la concentración plasmática de EPO en aproximadamente 100 veces (4,34). La Tabla 10 muestra la concentración de eritropoyetina y puntos de corte en niños menores de 5 años.

Tabla 10

*Concentración de eritropoyetina y puntos de corte en niños menores de 5 años.*

	Concentración de EPO en suero (mIU/mL)		
	Inferior	Normal	Superior
Niños de 6 meses a 5 años	<3,22	3,22 – 31,9	>31,9

Fuente: Adaptado al protocolo de EPO 25 Elisa (EIA-3646), DGR, 2017.  
(14)

#### **1.1.8.6. Interleuquina-6 (IL-6)**

La IL-6 es un polipéptido de 184 A.A. con sitios potenciales de O y N-glicosilación, y una homología significativa con G-CSF. Es producido por varias células, incluyendo células T y B, monocitos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células mesangiales, astrocitos, células del estroma de la médula ósea y varias células tumorales. Regula el crecimiento y la diferenciación de diversos tipos de células con actividades importantes en el sistema inmune, la hematopoyesis y la inflamación. La IL-6 en suero ya ha sido descrita en asociación con lesiones de tejido quirúrgico o traumático, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes que incluyen artritis, rechazo de injertos, cirrosis hepática alcohólica, tumores malignos, etc. Se sabe que la inflamación induce la expresión de hepcidina. La IL-6, una citocina inflamatoria, emite señales por medio de la vía JAKSTAT (cinasa Janustransductor de señal y activador de la transcripción) para mediar este efecto. La anemia que se asocia con inflamación crónica (anemia de la inflamación, o AI) probablemente se debe a regulación ascendente de hepcidina mediada por inflamación. La AI se manifiesta como una anemia microcítica, hipocrómica, resistente a los

complementos de hierro. Además de los factores antes mencionados, también se sabe que la hipoxia induce hepcidina, y este efecto está mediado por estabilización de los factores inducibles por hipoxia 1 y 2 (HIF1 y HIF2) (34). La Tabla 11 muestra la interleuquina-6 y puntos de corte en niños menores de 5 años.

Tabla 11

*Concentración de interleuquina-6 y puntos de corte en niños menores de 5 años.*

	Concentraciones de IL-6 en suero (pg/mL)	
	Normal	Superior
Niños de 6 meses a 5 años	0 – 50	>50

Fuente: Adaptado al protocolo de IL-6 Elisa (EIA-4640), DGR, 2017 (15).

#### 1.1.8.7. Interleuquina-8 (IL-8)

Ensayo inmunoenzimático para la medición cuantitativa in vitro de la inIL-8 en plasma. Actividades biológicas: IL-8 (también conocido como NAP-1 para el péptido activador de neutrófilos) es una proteína quimioatrayente para neutrófilos. Esta citoquina pertenece a una nueva familia de péptidos quimiotácticos llamados "quimiocinas". Este mediador proinflamatorio es secretado por diferentes células tales como monocitos, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos después de la activación y por linfocitos T estimulados por mitógenos. La IL-8 es una citocina clave que se ha encontrado en escalas de pacientes con psoriasis, en líquido sinovial de pacientes que sufren artritis reumatoide y gota. También IL-8, atrae linfocitos T, queratinocitos, basófilos, y posee actividad angiogénica(42). La Tabla 12 muestra la interleuquina-8 y puntos de corte en niños menores de 5 años.

Tabla 12

*Concentración de interleuquina-8 y puntos de corte en niños menores de 5 años.*

	Concentraciones de IL-8 en suero (pg/mL)	
	Normal	Superior
Niños de 6 meses a 5 años	0 – 132	>132

Fuente: Adaptado al protocolo de IL-8 Elisa (EIA-4700), DGR, 2017 (16).

#### 1.1.8.8. Estadíos del hierro

**Estadío I.** Hay una disminución en las reservas de hierro sin afectar la

contribución necesaria para la eritropoyesis. Se reconoce por la disminución de la ferritina sérica. Esta situación es de DH y aún no se puede hablar de anemia por deficiencia de hierro. Es específicamente cuando se agotan los depósitos de hierro. (43)

**Estadío II:** Las reservas de hierro no solo se agotan con el desplazamiento hacia abajo de la ferritina, sino que también modifica la síntesis de enzimas ferredendientes como la aconitasa, monoaminooxidasas, catalasas, peroxidasas, citocromos, etc., pero sin disminuir la cantidad de hemoglobina. (43)

**Estadío III:** Disminución de la eritropoyesis caracterizada por una disminución en el suministro de hierro a los precursores eritroides, pero sin producir anemia, es decir, sin una disminución de la hemoglobina sanguínea, aunque los glóbulos rojos circulantes afectan los microcitos e hipocrómicos. Aumenta la expresión de los receptores de transferrina (proteína de transporte de hierro) y su concentración para tratar de capturar más hierro y, si el hierro disponible es insuficiente, la sideremia disminuye y, por lo tanto, la saturación de transferrina. (43)

**Estadío IV:** Esta última etapa se puede caracterizar por un descenso en la concentración de hemoglobina. Es evidente que cuando se detecta analíticamente una anemia por deficiencia de hierro mediante este parámetro, hay una reducción en los depósitos de hierro y se incluyen muchas de las enzimas ferredendientes, incluidas en las rutas metabólicas vitales para el organismo. De ahí la importancia de detectar una deficiencia de hierro, así como la causa subyacente para poder tratar. (43)

## 1.2. Antecedentes

### 1.2.1. Antecedentes internacionales

Büyükkaragöz *et al.* (2017). En su estudio titulado: “Puede usarse el receptor soluble de transferrina para diagnosticar anemia ferropénica y evaluar la respuesta al hierro en lactantes con desnutrición aguda moderada”. Los resultados fueron el valor medio del receptor soluble de transferrina fue similar en ambos grupos de desnutrición aguda y anemia ( $p > 0,05$ ) y significativamente mayor que

en los controles ( $p < 0,001$ ). Una vez recibido el tratamiento con hierro, el receptor soluble de transferrina disminuyó en los grupos desnutrición y anemia ( $p < 0,001$ ) a valores similares a los observados en los controles. El receptor soluble de transferrina se correlacionó negativamente con la hemoglobina durante todo el estudio (grupo DA:  $r = -0,350$ ,  $p < 0,05$ ; grupo A:  $r = -0,683$ ,  $p < 0,01$ ). La conclusión fue los valores de receptor soluble de transferrina en los grupos de desnutrición aguda y anemia que disminuyeron después del tratamiento con hierro, consideramos que este parámetro no estuvo afectado por la desnutrición aguda moderada ni la inflamación y puede usarse, por sí solo, para detectar la anemia ferropénica y supervisar la respuesta al tratamiento en los lactantes con desnutrición aguda moderada. (44)

Bastardo *et al.* (2008). En su artículo titulado: “Consumo de hierro y otros nutrientes en la dieta de preescolares residentes en apartaderos”. Los resultados muestran que el 42.5 % de los preescolares no consumieron otros tipos de alimentos con fuentes de Fe-No-Hemo; mientras tanto en un 57,5 % consumieron las carnes y arepa de maíz fortificada. El consumo de la vitamina C fue debajo de lo normal, a causa de que, el poco consumo de frutas; sin embargo, el café y las gaseosas forman parte de sus hábitos alimentarios. A pesar de la disponibilidad de alimentos en estas comunidades agrícolas existe una deficiencia nutricional de hierro hemínico y vitamina C. (45)

Batrouni *et al.* (2004). En su artículo titulado: “Parámetros bioquímicos y de ingesta de hierro, en niños de 12 a 24 meses de edad de Cordoba, Argentina”. En el resultado se muestra que el 46 % de la prevalencia población total estudiada por depleción de hierro, el 26 % anemia por deficiencia de hierro y 2 % deficiencia de hierro sin anemia. El 76 % de la población consumieron el hierro en cantidades inferiores a lo recomendado, los más afectados fueron de los niveles socioeconómico medio y bajo ( $p < 0,05$ ). El 70 % de los niños tuvieron una ingesta inadecuada de hierro, presentaron deficiencia y anemia. Al analizar los niveles de hemoglobina con las RDA, las diferencias halladas fueron significativas ( $p < 0,05$ ). (46)

Chiao *et al.* (2020). En su artículo titulado: “Estado de hierro de los lactantes en el primer año de vida en el norte de Taiwán”. Los resultados revelaron que el 10%

y 4% lactantes en su primer año de vida tenían la deficiencia de hierro (DH) y anemia por deficiencia de hierro (ADH), respectivamente, según los criterios de la OMS. Con respecto a los biomarcadores del estado del hierro, los niveles de hemoglobina (Hb) plasmática y ferritina fueron significativamente más bajos en los grupos DH y ADH. La prevalencia de DH e ADH fue del 20,4% y el 6,6%, respectivamente, en los lactantes mayores de seis meses. El grupo sano tuvo una mayor ingesta total de hierro que los grupos DH e ADH, principalmente derivados de fórmulas infantiles. La ingesta total de hierro en la dieta se correlacionó positivamente con los niveles de Hb de los lactantes ( $r=0,292$ ,  $p < 0,001$ ). En conclusión, se determinaron que la lactancia materna se asoció con un aumento de la prevalencia de DH y/o ADH, especialmente en lactantes mayores de seis meses. (47)

Cullis *et al.* (2018). En su artículo titulado: “Investigación y manejo de una ferritina sérica elevada”. Si bien los niveles bajos de ferritina sérica indican invariablemente una reducción de las reservas de hierro, los niveles elevados de ferritina sérica pueden deberse a múltiples etiologías diferentes, que incluyen sobrecarga de hierro, inflamación, enfermedad hepática o renal, malignidad y el síndrome metabólico descrito recientemente. (48)

Daru *et al.* (2017). En su artículo titulado: “La ferritina sérica como indicador del estado del hierro: ¿qué necesitamos saber?”. Las concentraciones séricas de ferritina son el indicador más utilizado para determinar la deficiencia de hierro y las concentraciones de ferritina sérica bajas que reflejan un estado de depleción de hierro. Sin embargo, existe una considerable variación en los límites de ferritina sérica recomendados por diferentes grupos de expertos para diagnosticar la deficiencia de hierro. Además, los puntos de corte utilizados en diferentes laboratorios clínicos son heterogéneos. Existieron pocos estudios de exactitud de la prueba diagnóstica para establecer la sensibilidad y especificidad de ferritina sérica en comparación con los estándares. (49)

Echeverría (2015). En su tesis titulado: “Determinación de hierro, ferritina y hemoglobina para el diagnóstico de anemia ferropénica en niños de 0 a 5 años que acuden al Dra. Cecilia Valverde, Machala 2014”. El análisis de ferritina muestra de niños menores de 1 año y aquellos cuyas edades estaban entre 1 y 5 años tenían

los valores por debajo de referencia, que representan el 14,27%. Con respecto a la hemoglobina, el rango de edad entre los 12 meses a 5 años que encontraron en la mayoría de niños con hemoglobina por debajo al valor de referencia, confirmando en 26.35% presentaron la prevalencia de anemia ferropénica. Con todos los parámetros bioquímicos concluyeron que el 81,82% de niños tenían anemia ferropénica. (50)

El Kishawi *et al.* (2015). En su tesis titulado: “Anemia en niños de 2 a 5 años en la Franja de Gaza-Palestina: un estudio transversal”. Resultados: La prevalencia general de anemia fue del 59,7% entre los niños en edad preescolar en la Franja de Gaza, 46,5% y 13,5% de los cuales son leves y moderados, respectivamente. El nivel medio de hemoglobina fue de  $10,83 \pm 0,86$ g/dl. Los niños que viven en el campo de refugiados tienen un alto riesgo de anemia [ajustado  $b = -0,55$ ; Intervalo de confianza del 95% (IC;  $-0,72$ ;  $-0,39$ );  $p < 0,001$ ]. Los niños eran más susceptibles a esta deficiencia que las niñas [ajustado  $b = 0,17$ ; IC 95% (0,01; 0,33);  $p = 0,031$ ]. El nivel de hemoglobina aumentó con la edad [ajustado  $b = 0,02$ ; IC 95% (0,01; 0,03);  $p < 0,001$ ]. El nivel de hemoglobina disminuyó en los niños que viven en hogares pobres [ajustado  $b = -0,24$ ; IC 95% ( $-0,41$ ;  $-0,06$ );  $p = 0,006$ ]. Los niños con bajo peso fueron más susceptibles a la anemia que los niños con peso normal [ajustado  $b = -0,22$ ; IC 95% ( $-0,41$ ;  $-0,03$ );  $p = 0,025$ ]. Conclusiones: La prevalencia de anemia entre los niños en edad preescolar en la Franja de Gaza fue mayor que la reportada en estudios locales previos, lo que indica que la anemia es un problema importante de salud pública. (51)

Esquivia *et al.* (2012). En su estudio titulado: “Hepcidina: su interacción con la hemojuvelina y su aporte en el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro”. La asociación entre la hemojuvelina con la expresión de la hepcidina y la relación de esta última con procesos inflamatorios y regulación del metabolismo del hierro, se propusieron algunas técnicas para la determinación de ambas proteínas como Elisa, Dotblot, inmunoensayos y SELDI-TOF MS. (52)

Goyal *et al.* (2018). En su estudio titulado: “Hepcidina y marcadores proinflamatorios en niños con enfermedad renal crónica: un estudio de casos y controles”. Resultados: los niveles séricos de hepcidina se correlacionaron positivamente con IL-6 ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,001$ ), y ferritina ( $r = 0,07$ ,  $p = 0,001$ ), mientras se correlaciona inversamente con hemoglobina ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,001$ ).

Los niveles séricos de hepcidina fueron más altos en aquellos con alteración del tráfico de hierro, seguidos por aquellos sin deficiencia de hierro, seguidos por aquellos con deficiencia de hierro absoluta (55,16 vs. 49 vs. 11,8,  $p = 0,005$ ). Entre aquellos sin deficiencia de hierro, la hepcidina se correlacionó negativamente con la hemoglobina ( $r = -0,752$ , valor de  $p = 0,007$ ). Conclusión: Los niveles medios de hepcidina fueron más altos en personas con tráfico alterado de hierro, seguidos por aquellos sin deficiencia de hierro, seguidos por aquellos con deficiencia absoluta de hierro, lo que sugiere en un estado repleto de hierro, los niveles altos de hepcidina inhiben la absorción de hierro del intestino y la liberación de hierro almacenando células, restringiendo así la eritropoyesis que conduce a la anemia. (53)

Gonzales *et al.* (2018). En su estudio titulado: “La corrección del punto de corte de la hemoglobina a gran altitud favorece la clasificación errónea de anemia, eritrocitosis y eritrocitosis excesiva”. En conclusión, la nueva comprensión de la regulación del hierro revela que la concentración de hemoglobina sola puede ser muy engañosa en poblaciones de gran altura. Por lo tanto, las recomendaciones de la OMS para corregir la altura de la hemoglobina conducen a una sobrecorrección en el Perú. En la población andina, la corrección de la hemoglobina por altitud favorece la clasificación errónea de anemia, eritrocitosis y eritrocitosis excesiva. (54)

Khalil *et al.* (2018). En su estudio titulado: “La modulación de hierro de la eritropoyesis se asocia con el control mediado por Scribble del receptor de eritropoyetina”. En sus resultados revelaron que los límites de restricción del hierro la visualización de la superficie del receptor EPO en progenitores primarios y que los ratones con retención forzada de superficie del receptor no desarrollan anemia con privación de hierro. Se identifica un mecanismo de vía en la restricción en qué hierro eritroide regula negativamente un elemento de control del receptor, Scribble, a través de la mediación del receptor de transferrina 2 sensible al hierro, Scribble, deficiencia reduce la expresión superficial del receptor EPO, pero retenidos selectivamente la señalización de supervivencia a través de vía AKT. Este mecanismo integra la detección de nutrientes con la función del receptor para permitir la modulación de la expansión del progenitor sin comprometer la supervivencia. (55)

Klimunda (2008). En su estudio titulado: “Ferritina, una potencial tercera vía absorción de hierro: estudios celulares y de biodisponibilidad en humanos”. Los resultados de los estudios de absorción de hierro en humanos sugieren que el Fe-ferritina se absorbe por la vía de absorción del Fe no hemínico. Sin embargo, existen ciertos eventos que deben ser considerados. El hecho que la absorción del Fe-ferritina sea influenciado de manera similar tanto por el Fe no-hem ( $\text{FeSO}_4$ ) y por el Fe-hem (hemoglobina), y que el Fe-ferritina haya sido influenciado por la presencia de ácido ascórbico a nivel duodenal y no gástrico nos insinúa que hay una proporción del Fe-ferritina que es liberado por el mecanismo digestivo y compite por la vía de absorción de Fe no-hem y que hay otra parte que no es modificado y que puede estar absorbido intacto como lo demuestran los estudio celulares. (56)

Mahajan *et al.* (2017). En su estudio titulado: “Hepcidina y parámetros de hierro en niños con anemia por enfermedad crónica y anemia por deficiencia de hierro”. Los resultados muestran que la concentración sérica media de hepcidina aumentó significativamente en pacientes sin anemia ( $143,85 \pm 42,76$  ng/mL) en comparación con los pacientes con anemia por deficiencia de hierro ( $6,01 \pm 2,83$  ng/mL,  $P < 0,001$ ) y controles ( $24,96 \pm 9,09$  ng/mL,  $P < 0,001$ ). Además, comparando a los pacientes con anemia por enfermedad crónica pura [niveles de receptor soluble de transferrina normales ( $< 3 \mu\text{g/mL}$ )], la concentración sérica de hepcidina se redujo significativamente en pacientes con anemia por enfermedad crónica y anemia por deficiencia de hierro [niveles de receptor soluble de transferrina altos ( $\geq 3 \mu\text{g/mL}$ )] con una media de  $10,0 \pm 2,97$  ng/mL. Conclusión: la hepcidina medición puede proporcionar una herramienta útil para diferenciar entre la anemia de enfermedad crónica y anemia por deficiencia de hierro, y también puede ayudar a identificar una deficiencia de hierro en pacientes de anemia por enfermedad crónica. Esto puede ayudar en la selección apropiada de la terapia para estos pacientes. (57)

Martinelli *et al.* (2016). En su estudio titulado: “Absorción de hierro y hepcidina sérica en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica Massimo”. Resultados: la hepcidina en suero fue significativamente más alta en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa. Los pacientes con malabsorción de hierro mostraron valores más altos de hepcidina [ $p = 0,06$ ]. Ocho de 12 [66,7%] niños con mala

absorción de hierro mostraron una activa enfermedad en comparación con 6/31 [19,3%] niños con prueba carga de hierro normal [ $p = 0,01$ ]. Niveles de hepcidina correlacionados negativamente con prueba carga de hierro [ $r = -0,451$ ;  $p = 0,002$ ], y positivamente con ferritina [ $r = 0,243$ ;  $p = 0,009$ ]. Conclusiones: nuestro estudio demuestra que la hepcidina sérica está aumentada en niños con enfermedad inflamatoria intestinal activa y es responsable de la mala absorción de hierro. (58)

McCarthy *et al.* (2017). En su estudio titulado: “Ingesta de hierro y estado de los niños de 2 años en el estudio de cohorte de nacimiento de Cork BASELINE”. La ingesta media (DE) de hierro fue de 6,8 (2,6) mg/día y el 30% tuvo ingestas < requerimiento promedio estimado del Reino Unido (5,3 mg/día). Utilizando las definiciones de la OMS, se observó deficiencia de hierro en el 4,6% ( $n = 31$ ) y anemia por deficiencia de hierro en cinco niños (1,0%). Después de una serie de análisis de hierro, a cinco niños más se les diagnosticó anemia por deficiencia de hierro. El 21% tenía concentraciones de ferritina  $< 15 \mu\text{g/L}$ . La ingesta inadecuada de hierro (OR [IC del 95%]: 1,94 [1,09; 3,48]) y la ingesta de leche de vaca sin modificar  $\geq 400$  mL/día (1,95 [1,07; 3,56]) aumentaron el riesgo de niveles bajos de hierro. El consumo de fórmulas fortificadas con hierro se asoció con una disminución del riesgo (0,21 [0,11; 0,41]  $P < 0,05$ ). En este estudio más grande en niños pequeños en Europa, se observó una menor prevalencia de niveles bajos de hierro que en informes anteriores. El cumplimiento de las recomendaciones dietéticas para limitar la ingesta de leche de vaca en niños pequeños y el consumo de productos fortificados con hierro parece haber contribuido a mejorar el estado del hierro a los dos años. (59)

Nemeth (2004). En su estudio titulado: “La IL-6 media la hipoferremia de la inflamación al inducir la síntesis de hepcidina de la hormona reguladora del hierro”. La hipoferremia es una respuesta común a infecciones sistémicas o trastornos inflamatorios generalizados. En modelos de ratones, el desarrollo de hipoferremia durante la inflamación requiere hepcidina, una hormona peptídica reguladora del hierro producida en el hígado, pero las señales inflamatorias que regulan la hepcidina son en gran parte desconocidas. En sus estudios en cultivos de células hepáticas humanas, ratones y voluntarios humanos indican que IL-6 es la citocina necesaria y suficiente para la inducción de hepcidina durante la

inflamación y que el eje de IL-6-hepcidina es responsable de la hipoferremia de la inflamación. (60)

Pacheco *et al.* (2017). En su estudio titulado: “Estado nutricional, nivel de hemoglobina y calidad de la dieta en niños menores de 5 años de zonas rurales de Ejutla de Crespo y Coatecas Altas, Oaxaca”. El 19,7% de niños que presentaron con grado de anemia. Conclusiones: Una dieta de mala calidad es evidente en relación con la ingesta diaria recomendada de los micronutrientes. (61)

Petry *et al.* (2017). En su estudio titulado: “El efecto del hierro de baja dosis y el consumo de zinc en el estado y desarrollo sobre los micronutrientes infantiles durante los primeros 1000 días de vida: una revisión sistemática y metaanálisis”. El suministro de hasta 15 mg de hierro/día durante la infancia aumentó la hemoglobina media en 4 mg/dL ( $p < 0,001$ ) y la concentración sérica de ferritina en 17,6 $\mu$ g/L ( $p < 0,001$ ) y redujo el riesgo de anemia en un 41% ( $p < 0,001$ ), la deficiencia de hierro en un 78% ( $p < 0,001$ ) y la anemia por deficiencia de hierro en un 80% ( $p < 0,001$ ). No encontraron estudios que se cubren todo los 1000 días y los efectos del hierro que son administrados en la lactancia en los resultados infantiles son ambiguos, pero el uso diario de hierro a dosis bajas durante 6-23 meses tiene un efecto positivo en el hierro infantil. (62)

Rojas *et al.* (2015). En su tesis titulado: “Anemia ferropénica y su correlación con la alimentación en niños de 6 a 24 meses de edad del hospital Yerovi Mackuart de Salcedo entre abril - junio del 2014”. Los resultados mostraron que un 70,3% se tenían un parámetro bajo de hematocrito y hemoglobina. Conclusión, la pobreza, desorganización familiar, lo cual se plantea una propuesta de capacitación a las madres de los infantes, sobre nutrición adecuada para mejorar el desarrollo y crecimiento normal de los niños/niñas. (63)

Velásquez *et al.* (2008). En su estudio titulado: “Respuesta inflamatoria en niños con desnutrición aguda grave y anemia”. Resultados: las concentraciones de las citocinas pro-inflamatorias fueron más altas en niños con kwashiorkor seguidos de eutróficos con anemia, marasmáticos y eutróficos sin anemia. Hemoglobina se correlacionó negativamente con los niveles de IL-8 ( $r = -0,409$ ;  $p = 0,009$ ) y la IL-6 ( $r = -0,442$ ;  $p = 0,004$ ). Conclusión: los niños desnutridos podrían desarrollar una condición inflamatoria presentaban altos niveles de marcadores inflamatorios

como la proteína C-reactiva y citoquinas proinflamatorias. (64)

Worthen *et al.* (2014). En su estudio titulado: “El papel del receptor de transferrina hepático 2 en la regulación de la homeostasis del hierro en el cuerpo”. Se requiere un ajuste fino del hierro corporal para prevenir enfermedades como la sobrecarga de hierro y la anemia. El supuesto sensor de hierro, el receptor de transferrina 2, se expresa en el hígado y las mutaciones en esta proteína dan como resultado la hemocromatosis hereditaria tipo III de la enfermedad de sobrecarga de hierro. Con la pérdida de funcional receptor de transferrina 2, el hígado produce 2 veces menos aproximadamente de la hormona peptídica hepcidina, que es responsable de regular negativamente la absorción de hierro de la dieta. El receptor de transferrina 2 puede unirse a transferrina cargada de hierro en el torrente sanguíneo, y los hepatocitos tratados con transferrina cargada de hierro responden con un aumento de 2 veces en la expresión de hepcidina a través de la estimulación de la vía de señalización de la proteína morfogenética ósea. La pérdida de receptor de transferrina 2 funcional o su compañero de unión, la proteína hemocromatosis hereditaria original, da como resultado una pérdida de esta sensibilidad a la transferrina. Si bien se sabe mucho sobre el tráfico y la regulación de receptor de transferrina 2, el mecanismo de su sensibilidad a la transferrina a través de la vía de señalización de proteína morfogenética ósea aún no se conoce. (65)

### 1.2.2. Antecedentes Nacionales

Fernández *et al.* (2007). En su tesis titulado: “Estado de nutrición en hierro en una población de 4 a 14 años, urbano marginal, de Lima”. Principales medidas de resultados: Estado de nutrición en hierro. Resultados: el 31,2% presentaron alteración en el estado de nutrición en hierro. El 68,8% de niños en el estadio I de depleción latente (ferritina <20ng/mL), 22,9% de niños en el estadio II de ferropenia (hierro sérico <60ug/dL y capacidad total de fijación del hierro >400 ug/dL), y 8,3% de niños en el estadio III de anemia ferropénica (hemoglobina <11,5 mg/dL para menores de 11 años, hematocrito <34 para menores de 11 años. Se concluyeron que el alto porcentaje de niños con alteración en el estado de nutrición en hierro, estadio I, identifica a una población en riesgo de anemia. (66)

Quispe (2010). En su tesis titulado: “Prevalencia de desnutrición crónica y anemia

en niños de 6 a 36 meses en el distrito de Sarhua – Ayacucho”. Resultados: la evaluación dietética de 24 horas se observó la deficiencia marcada en hierro en 51.3% en niños de 6 a 12 meses y 75,6% en niños de 9-11 meses, también encontraron la media de los niveles de hemoglobina en niños fueron 11,41mg/dL siendo la prevalencia de anemia fue 34,87%, siendo con mayor incidencia en niños de 6 a 12 meses de edad. (67)

Rafael (2017). En su tesis titulado: “Relación entre patrón alimentario, hemoglobina y características maternas en niños de 6 a 36 meses de edad beneficiarios de un programa de suplementación con multimicronutrientes”. En 37% de niños que presentaron con grado de anemia. En conclusión, se encontró una relación entre la duración de la lactancia materna exclusiva y hemoglobina de los niños. (68)

### **1.2.3. Antecedente Local**

Ilasaca (2012). En su tesis titulado: “Relación de consumo de hierro dietario y nivel de hemoglobina de los niños de 6 a 24 meses de edad del hospital Manuel Nuñez Butron Puno, noviembre - diciembre”. Los resultados: el 81,1% de niños tienen una ingesta de hierro inferior a la recomendación, el 83,3% de niños consumen dietas con baja biodisponibilidad, 55,6% tienen anemia moderada y 26,7% anemia leve. Hubo una correlación positiva no significativa entre el consumo de Fe total y biodisponibilidad de Fe de la dieta con el nivel de Hemoglobina ( $r = 0,151$ ;  $p = 0,157$ ;  $r = 0,197$ ;  $p = 0,063$ , respectivamente). Sin embargo, el análisis excluyendo al grupo de niños de 6 meses, muestra una mayor correlación positiva significativa solo entre biodisponibilidad de Fe con el nivel de Hemoglobina ( $r = 0,352$ ;  $p = 0,003$ ). Esto podría decir que los niños de 6 meses tienen niveles óptimos de hemoglobina, incluso sin alimentación complementaria, el aporte de hierro probablemente obtenido de la leche materna y las reservas. Por consiguiente, existe una correlación positiva pequeña en ambos casos, significativa solo entre biodisponibilidad y nivel de Hemoglobina, que quizá esté siendo infraestimada debido a la intervención de otros factores no detectados. (69)

## CAPITULO II

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 2.1. Identificación del problema

La anemia representa el problema de salud y nutrición pública más extendido en el mundo. Según OMS (2), expertos estimaron la prevalencia de anemia en 273,2 millones de niños/as de 6 a 59 meses en el año 2011 y cerca de la mitad de ellos con depleción en hierro. En el Perú, según INEI (1), en el primer semestre del presente año el 42,2% niños de 6 a 35 meses con prevalencia de anemia, mientras en la región Puno la prevalencia de anemia fue 67,7%.

Por otro lado, en el Perú se encontraron un bajo contenido de hierro en el consumo de alimentos en niños de 6 a 35 meses (3,70), no se han aplicado la biodisponibilidad del hierro en la población infantil. También, se demostraron que los predictores más importantes de anemia entre los niños menores de cinco años son las prácticas subóptimas de alimentación infantil, la inseguridad alimentaria de los hogares, la mala alimentación y los factores dietéticos (es decir, bajo o no consumo de alimentos ricos en hierro como carne, verduras y frutas) (71,72).

En la actualidad, se han producido importantes conocimientos sobre el metabolismo del hierro que han permitido descubrir otras proteínas que intervienen en el transporte, absorción, reciclaje y balance del hierro plasmático. Se puede decir, es una necesidad de medir más de un marcador del “estado de hierro” para establecer el diagnóstico de una deficiencia o de un exceso de hierro (4,5). En varios países logran avanzar en el estudio de la anemia infantil, al medir la anemia conjuntamente con parámetros bioquímicos del hierro (hierro sérico, receptor soluble de transferrina, ferritina, hepcidina, eritropoyetina y citocinas pro inflamatorio), para relacionar la

anemia con deficiencia de hierro o sin deficiencia de hierro. En el Perú todavía no se han realizado estos estudios a nivel poblacional infantil (73).

El receptor soluble de transferrina junto con ferritina sérica, permite distinguir mejor la deficiencia de hierro de la anemia inflamatoria, los niveles bajos de ferritina sérica indican una reducción de las reservas de hierro y los niveles elevados pueden deberse a múltiples etiologías diferentes (48,74). El receptor de transferrina-2, participa en la detección del estado sistémico del hierro. La resistencia de eritropoyetina causada por la restricción de hierro perjudica selectivamente la proliferación y diferenciación a la vez que preserva la viabilidad y mediado por el receptor soluble de transferrina-2 (55). El regulador central de la homeostasis sistémica del hierro es la hepcidina, los hepatocitos producen hepcidina en respuesta al exceso de hierro y los estímulos inflamatorios como la interleuquina-6, y la actividad eritropoyética, en la patogenia inmunológica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico está implicada con el Proteinase-Activated Receptor-2 en las células epiteliales induce la secreción interleuquina-8 e inicia la inflamación de la mucosa (75–77).

Un diagnóstico de la anemia requeriría un examen clínico y pruebas de laboratorio como hemoglobina o hematocrito, aunque estas no suministran datos sobre el estado inicial de deficiencia de hierro en el individuo, para un mejor diagnóstico se debe establecer más de un indicador. La OMS, de forma general, acepta que existe anemia en valores inferiores a 11g/dL de hemoglobina en niños (38,43), no es buen indicador para los residentes de la zona alta. Para un diagnóstico más confiable se debe de considerar indicadores bioquímicos del estado del hierro: ferritina, eritropoyetina, receptor soluble de transferrina, la hepcidina y los citosinas pro inflamatorias. Por lo tanto, se plantea las siguientes interrogantes:

## **2.2. Enunciados del problema**

### **2.2.1. Interrogante general**

¿En qué medida la ingesta y biodisponibilidad de hierro está relacionado con los niveles de hemoglobina y estado nutricional de hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018?

### 2.2.2. Interrogantes específicos

- ¿Cuál es la ingesta diaria y biodisponibilidad de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad?
- ¿Cuál es la ingesta diaria de facilitadores e inhibidores del hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad?
- ¿Cuáles son los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante determinaciones de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, IL-6 e IL-8 en niños de 6 a 59 meses de edad?
- ¿Qué relación se establece entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad?
- ¿Qué relación se establece entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, interleuquina-6 y interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad?

### 2.3. Justificación

En el estado de la seguridad alimentaria y la nutrición de hierro en el Perú, encontramos un bajo contenido de hierro en la alimentación de los niños menores de 5 años fundamentalmente por la falta de consumo de alimentos ricos en hierro, también se incluye la falta de conocimiento sobre el contenido de hierro y/o biodisponibilidad de hierro en los alimentos y los compuestos que aumentan o disminuyen la biodisponibilidad de hierro (71,72). Estos problemas traen como factor relevante la aparición de la anemia infantil por deficiencia del hierro que afecta a niños menores de 5 años en nuestro país; el problema está vigente en la Región Puno, de cada 10 niños 7 son anémicos (1). En la actualidad los estudios realizados a nivel nacional referentes a los biomarcadores del metabolismo y nutrición del hierro, se han realizado considerando uno o dos indicadores bioquímicos siendo el más común la determinación de la hemoglobina y ferritina; sin embargo, se ha demostrado que para definir el estado nutricional del hierro se hace necesario determinar más de un indicador bioquímico; además, aún existen muchas brechas del

conocimiento que no permiten tener una idea clara de los determinantes de anemia infantil en el Perú, así como factores de corrección de hemoglobina en la altura, siendo necesario la aplicación de indicadores bioquímicos para encontrar algún indicio en el estudio. En la presente investigación se determinó la ingesta y biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante la determinaciones de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8; que permitió establecer un diagnóstico completo del hierro en la depleción, absorción, transporte y balance del hierro plasmático; si la ingesta y biodisponibilidad de hierro tienen una correlación positiva o negativa estadísticamente significativa y su relación en qué medida está influyendo en la deficiencia o exceso de hierro en niños de 6 a 59 meses; estos resultados permitirán un mejor diagnóstico en la determinación de la anemia para que las instancias correspondientes (gobiernos local, regional y nacional) aborden el problema de la anemia en la Región. A nivel nacional no se han realizado estudios en la población infantil, ante ello consideramos el presente trabajo es relevante e importante.

## **2.4. Objetivos**

### **2.4.1. Objetivo general:**

Determinar la ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante determinación de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8 en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.

### **2.4.2. Objetivos específicos:**

- 1.- Determinar la ingesta diaria y biodisponibilidad de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad
- 2.- Determinar la ingesta diaria de facilitadores e inhibidores de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad
- 3.- Determinar los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante la determinación de los marcadores séricos de ferritina,

receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, interleuquina-6 e interleuquina-8 en niños de 6 a 59 meses de edad.

4.- Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad.

5.- Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad.

## **2.5. Hipótesis**

### **2.5.1. Hipótesis general**

La inadecuada ingesta y baja biodisponibilidad de hierro influye en los bajos niveles de hemoglobina e inadecuados valores en el estado nutricional de hierro establecido mediante determinación de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina, interleuquina-6 e interleuquina-8 en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.

### **2.5.2. Hipótesis específicas**

- Los niños de 6 a 59 meses de edad presentan una ingesta diaria deficiente y baja biodisponibilidad de hierro de la dieta.
- Los niños de 6 a 59 meses de edad presentan una ingesta diaria deficiente de los facilitadores y exceso en la ingesta de los inhibidores del hierro de la dieta.
- Los niños de 6 a 59 meses de edad presentan bajos niveles de hemoglobina e inadecuados valores en el estado nutricional del hierro establecido para cada uno de los marcadores séricos: ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8.
- La ingesta y biodisponibilidad de hierro tienen correlación positiva estadísticamente significativa y su relación influye en los niveles de hemoglobina en los niños de 6 a 59 meses de edad.



- La ingesta y biodisponibilidad de hierro tienen correlación positiva o negativa estadísticamente significativa y su relación influye en el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 y interleuquina-8) en los niños de 6 a 59 meses de edad.

## CAPITULO III

### MATERIALES Y METODOS

#### 3.1. Lugar de estudio

##### 3.1.1. Provincia de Puno

La provincia de Puno es una de las trece provincias que conforman el departamento de Puno, también llamado Región Puno. Su capital es la ciudad de San Carlos de Puno a orillas del Lago Titicaca y con una altitud de 3827 msnm. Los distritos de la provincia de Puno son: Acora, Amantani, Atuncolla, Capachica, Chucuito, Coata, Huata, Mañazo, Paucarcolla, Pichacani, Plateria, Puno, Tiquillaca y Vilque.

##### 3.1.2. Provincia de San Román

También la provincia de San Román conforma el departamento de Puno. Su capital es la ciudad de Juliaca, la altitud promedio es de 3824 msnm. Los distritos de la provincia de San Román son: Cabana, Cabanillas, Caracoto y Juliaca.

#### 3.2. Población

La población en la provincia de Puno estuvo constituida de un total de 5,994 niños/as de 6 a 59 meses de edad. Y la población de la provincia de San Román está constituida de un total de 4,380 niños/as de 6 a 59 meses de edad (Tabla 13). **a) Criterios de inclusión:** niños que residan en el lugar, niños de 6 a 59 meses de edad, y niños cuyos padres deseen participar en la investigación. **b) Criterios de exclusión:** niños vacunados en el día, niños con enfermedades agudas (con o sin medicación), y niños con enfermedades crónicas.

### 3.3. Muestra

El método muestral para el análisis cuantitativo que se ha empleado fue el muestreo probabilístico; se calcula a través del uso del Programa Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT), versión 4,2; seleccionando las opciones de los iconos: el cálculo el tamaño de la muestra, el intervalo de confianza, proporción y la selección de muestras por muestreo aleatorio estratificado. El tamaño de la muestra que estará representado por 106 niños/as de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román; asumiendo una prevalencia estimada de anemia del 76%, considerando para la obtención de la muestra con una precisión absoluta de  $\pm 6,8\%$ , se trabajó con ese valor debido a que esta investigación es invasiva y los padres de familia no siempre aceptan y también por el alto costo que presentan los reactivos que se requiere para la realización de la presente investigación, resultando de 106 niños (Tabla 13).

Donde:

N = Tamaño de la población (10, 374)

P = Proporción esperada (76%)

Q = 1 - P

Z = Valor correspondiente a la distribución de Gauss 1,645 para  $\alpha = 0,10$

$\beta$  = Nivel de confianza o seguridad (90%)

$\alpha = 1 - \beta$

$\varepsilon$  = Precisión absoluta (6,8%)

p = Tamaño de muestra (106)

Tabla 13

*Distribución proporcional del tamaño muestral de los niños/as de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román.*

<b>Estrato</b>	<b>Tamaño del estrato</b>	<b>Tamaño de la muestra</b>
<b>1. Provincia de Puno</b>	<b>5,994</b>	<b>60</b>
1.1. Distrito de Puno	1,613	17
1.2. Distrito de Ácora	836	9
1.3. Distrito de Atuncolla	317	3
1.4. Distrito de Capachica	384	4
1.5. Distrito de Coata	437	4
1.6. Distrito de Chucuito	297	3
1.7. Distrito de Huata	229	2
1.8. Distrito e Mañazo	323	3
1.9. Distrito de Paucarcolla	227	2
1.10. Distrito de Pichacani	322	3
1.11. Distrito de Tiquillaca	130	1
1.12. Distrito de Vilque	228	2
1.13. Distrito de Platería	311	3
1.14. Distrito de Amantaní	243	4
<b>2. Provincia de San Román</b>	<b>4,380</b>	<b>46</b>
2.1. Distrito de Juliaca	3,220	29
2.2. Distrito de Cabana	291	3
2.3. Distrito de Cabanillas	312	6
2.4. Distrito de Caracoto	452	8
<b>Total</b>	<b>10,734</b>	<b>106</b>

Fuente: RENEIC, al 31 de marzo del 2017.

### 3.4. Método de investigación

#### 3.4.1. Tipo de investigación

Explicativa y correlacional, por la naturaleza de datos fue cuantitativa, por los medios para obtención de datos fueron de campo y de laboratorio, por la mayor o menor manipulación de variables fue cuasi - experimental, según el tipo de inferencia fue específico, según periodo temporal fue transversal, según el tiempo que se efectúan fue sincrónica.

#### 3.4.2. Nivel de investigación

- Correlacional y explicativo

### 3.5. Descripción detallada de métodos por objetivos específico

La Tabla 14 muestra la descripción de métodos por objetivos específicos.

Tabla 14

*Descripción de métodos por objetivos específicos*

<b>Para objetivos Específicos</b>	<b>VARIABLES a ser analizadas</b>	<b>Uso de materiales, equipos e insumos</b>	<b>Aplicación de Prueba Estadística Inferencial</b>
1. Determinar la ingesta diaria y biodisponibilidad de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad.	1. La ingesta diaria de hierro 2. La biodisponibilidad de hierro.	Se utilizarán útiles de escritorio, laminario de medidas caseras, computadora, impresora, fichas de recolección de datos.	La prueba estadística inferencial fue la prueba T para una muestra y prueba de normalidad de datos.
2. Determinar la ingesta diaria de facilitadores e inhibidores de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad.	1. La biodisponibilidad de hierro	Se utilizarán útiles de escritorio, laminario de medidas caseras, computadora, impresora, fichas de recolección de datos	La prueba estadística inferencial fue La prueba estadística inferencial fue la prueba T para una muestra y prueba de normalidad de datos.
3. Determinar los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante las determinaciones de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8 en niños de 6 a 59 meses de edad.	1. Hemoglobina 2. Estado nutricional del hierro	Se utilizarán útiles de escritorio, computadora, impresora, fichas de recolección de datos, materiales de laboratorio, portátil hemocue, equipo de centrifugador, MAGLUMI Ferritin – CLIA, Human soluble Transferrin Receptor ELISA, Hepcidin 25 (bioactive) HS ELISA, EPO (Erythropoietin) ELISA, IL-6 ELISA y IL-8 ELISA.	La prueba estadística inferencial La prueba estadística inferencial fue la prueba T para una muestra, prueba T relacionadas y prueba normalidad de datos.
4. Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad.	1. Ingesta y biodisponibilidad de hierro 2. Niveles de hemoglobina	Se utilizarán útiles de escritorio, computadora, impresora, fichas de recolección de datos	La prueba estadística inferencial fueron las pruebas de <b>Correlación bivariado de Pearson y regresión lineal.</b>
5. Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad.	1. Ingesta y biodisponibilidad de hierro 2. Estado nutricional del hierro	Se utilizarán útiles de escritorio, computadora, impresora, fichas de recolección de datos.	Las pruebas estadísticas inferencial fueron las pruebas de <b>Correlación bivariado de Pearson y regresión lineal.</b>

**3.5.1. Descripción detallada de la determinación de la ingesta y biodisponibilidad de hierro**

### 3.5.1.1. Para determinar la ingesta de hierro

- Para determinar la ingesta de hierro; como método fue la encuesta; las técnicas fueron: encuestar la ingesta de hierro; y en el instrumento se utilizó los cuestionarios de consumo de los alimentos por recordatorio de 24 horas (Anexo 5).

#### **Procedimiento:**

1.- Se realizó la coordinación con el Director de la DIRESA – Puno, explicamos los objetivos y la aplicación del proyecto; obteniéndose su aceptación. Se realizó la coordinación con los Directores de los diferentes Centros de Salud para la ejecución del Proyecto.

2.- Se elaboró un cuestionario cumpliendo con la secuencia para su construcción, como: consumo de los alimentos por recordatorio de 24 horas.

3.- Se elaboró un laminario de alimentos con medidas caseras y la cantidad expresados en gramos.

4.- Se realizó la encuesta piloto a las madres de los niños/as con características similares de la muestra objeto del estudio y luego se validó los instrumentos y consentimiento informado (Anexo 2).

5.- Se determinó la cantidad de hierro y de elementos facilitadores e inhibidores del hierro como: uso de Tablas auxiliares para formulación y evaluación de regímenes alimentarios y laminario de medidas caseras de los alimentos, mediante el uso del software Excel 2018 adaptado a las Tablas peruanas de composición de alimentos – MINSa 2018.

6.- Se realizó la adecuación de la ingesta diaria del hierro total según requerimiento establecido (26,27,32,33), para ello se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Adecuación Fe Total} = \frac{\text{Hierro total dieta}}{\text{recomendación de hierro total (IDRs, INRs)}} \times 100\%$$

7.- Parámetros para adecuación:

- Exceso > 110%

- Normal  $\geq 90\%$  - 110%

- Deficiente  $< 90\%$

### 3.5.1.2. Para determinar la biodisponibilidad de hierro

- Para determinar la biodisponibilidad de hierro; como método fue la encuesta; las técnicas fueron: cálculo de la biodisponibilidad de hierro; y en el instrumento se utilizaron los algoritmos de biodisponibilidad (Monsen et al, 1974, Murphy et al, 1992, tomado de Allen y Ahluwali, 1997). Anexo 6

#### Procedimiento:

- A partir de los resultados sobre el consumo de hierro dietario (Fe) y de facilitadores e inhibidores del hierro, se aplicó el algoritmo para estimar el hierro biodisponible, se utilizó la siguiente formula: (10)

Hierro disponible = (Hierro hemínico mg \* 0,25) + (hierro no hemínico \* factor de disponibilidad \* factor: té, café, mates)

Se ha calculado el porcentaje de absorción del Fe dietética biodisponible según la ingesta dietética del hierro total, para ello se utilizaron las siguientes formulas:

$$\% \text{ absorción del Fe dietética biodisponible} = \frac{\text{Fe dietética biodisponible}}{\text{Ingesta dietética del Fe total}} * 100\%$$

- Parámetros de la biodisponibilidad del hierro:

- Alta [15% a mas
- Media ]5 – 15[
- Baja [0 - 5%]

### 3.5.2. Descripción detallada de la determinación de los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro:

#### 3.5.2.1. Para determinar los niveles de hemoglobina

Para determinar los niveles de hemoglobina; como método y técnica fueron: hematología y prueba hematológico respectivamente (HEMOCUE 301 Hb); y en el instrumento se utilizó una ficha de datos hematológico y bioquímico (Anexo 4).

### **Procedimiento:**

- Se identificó y registró al niño/a, en seguida se realizó la determinación de hemoglobina.
- Se explicó el procedimiento a la madre del niño/a si ya entendió. Se solicitó a la persona para firmar un consentimiento informado.
- Se colocó la cubierta destinada para el área de trabajo, sobre una mesa o superficie.
- Se colocó una bolsa de bioseguridad su eliminación de residuos sólidos biocontaminados y/o un recipiente rígido de plástico o polipropileno muy cerca al área de trabajo.
- Se lavó las manos con agua y jabón.
- Se colocó los guantes en ambas manos durante todo el procedimiento.
- Se dispone sobre la superficie de trabajo el hemoglobinómetro; la lanceta retráctil; torundas de algodón secas y limpias; la microcubeta; la torunda de algodón humedecida en alcohol y la pieza de papel absorbente.

#### **3.5.2.2. Para determinar el estado nutricional del hierro**

Para determinar estado nutricional del hierro; como método y la técnica fueron en respectivamente: bioquímica y pruebas bioquímicas (MAGLUMI Ferritin – CLIA, Human soluble Transferrin Receptor ELISA, Hpcidin 25 (bioactive) HS ELISA, EPO (Erythropoietin) ELISA, IL-6 ELISA y IL-8 ELISA); y en el instrumento se utilizó una ficha de datos bioquímico de los marcadores séricos (anexo 4).

### **Procedimiento:**

#### **1. Toma de muestra de sangre por punción venosa**

Se procedió a la toma de muestras con previa aceptación del consentimiento informado (anexo 3).

- Se lavó, secó las manos y colocó los guantes.

- Se identificó el tubo de acuerdo a la solicitud.
- Se explicó a la madre del niño(a) sobre el procedimiento que se utilizó.
- Se sentó cómodamente a la madre junto a su niño/a para la extracción con suficiente iluminación.
- Se seleccionó la vena apropiada para la punción para la obtención.
- Se realizó con asepsia con torunda de algodón humedecida con alcohol etílico al 70% de adentro hacia fuera.
- Se colocó el torniquete firmemente alrededor del brazo, y pidiendo a la madre o padre que su niño/a que abra y cierre la mano varias veces para favorecer la dilatación de las venas.
- Se procedió a puncionar la vena seleccionada.
- Se colocó la aguja con el bisel hacia arriba sobre la vena a puncionar.
- Se introdujo la aguja en el centro de la vena y penetró a lo largo de la vena de 1 cm aproximadamente.
- Se tiró hacia atrás el émbolo de la jeringa muy lentamente para que penetre la sangre en la jeringa hasta llenar con la cantidad de sangre necesaria.
- Se retiró torniquete tirando del extremo doblado y se colocó una torunda de algodón sobre la piel donde se encontró oculta la punta de la aguja.
- Se extrajo la aguja con un movimiento rápido por debajo de la pieza de algodón, pidió a la madre de familia del niño que presione firmemente la torunda durante 3 minutos con el brazo extendido.
- Se separó la aguja de la jeringa o del holder cuidadosamente, se llenó los tubos deslizando la sangre por las paredes del mismo.
- Se esperó hasta que la muestra se coagule a temperatura ambiente.
- Se centrifugó la muestra a 2500 rpm por 10 minutos.
- Se separó el suero del paquete globular.

- Se verificó nuevamente la identificación del niño(a).
- Se almacenó las muestras donde se tapó, almacenó y congeló a  $-20^{\circ}\text{C}$  antes del ensayo. Las muestras descongeladas se invirtieron varias veces antes del ensayo.
- Se diluyó la muestra con diluyente de la muestra y se ensayó como se describe en los procedimientos de ensayo para cada uno de los marcadores séricos de hierro: ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8.

#### **a. Para determinar los niveles de ferritina sérica (Fs)**

La ferritina sérica se determinó mediante del uso de método inmunoensayo quimioluminiscencia, con el equipo comercial de SNIBE, CHINA. Se utilizó el analizador MAGLUMI Fully-auto chemiluminescence immunoassay (CLIA). Según la prueba, la deficiencia de hierro cuando los niveles séricos de ferritina serán inferiores o igual a  $12\text{ng/mL}$  en menores de 5 años. (11)

#### **Procedimiento:**

**1. Toma de muestra sangre por punción venosa** (Según el procedimiento descrito en la página 46).

#### **2. Prueba de MAGLUMI Ferritin**

Para garantizar un rendimiento de prueba adecuado, se siguió estrictamente las instrucciones de funcionamiento de un analizador de inmunoensayo quimioluminiscencia totalmente automático (CLIA) MAGLUMI. Cada parámetro de prueba se identificó mediante una etiqueta RFID en el reactivo integral. Para obtener más información, consulte el analizador de inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático de las instrucciones de operación (CLIA) MAGLUMI. (11)

Tabla 15

*Procedimiento de la prueba*

UNIDADES DE MEDICIÓN	DESCRIPCIÓN
40µl	Muestra, calibrador
+100µl	Etiqueta FITC
20µl	Microperlas nano magnéticas
10 minutos	Incubación
400µl	Ciclo de lavado
+200µl	Etiqueta ABEI
3 minutos	Incubación
400µl	Ciclo de lavado
3s	Medición

***b. Para determinar los niveles de receptor soluble de transferrina***

Los niveles de receptor soluble de transferrina se determinaron mediante el uso de método inmunoensayo enzimático con un equipo comercial de DRG International, Inc, USA (kit EIA- 4256). Se utilizó un analizador Human soluble Transferrin Receptor ELISA. Según la prueba, los valores esperados se encuentran en un rango entre 0.0720-1.699ug/mL. Se considera la deficiencia de hierro cuando los receptores de transferrina mayores o iguales a 2.3 ug/mL en menores de 5 años. (12)

**Procedimiento:**

**1. Toma muestra de sangre por punción venosa** (Según el procedimiento descrito en la página 46).

**2. Ensayo de Human soluble Transferrin Receptor ELISA**

1.- Se Pipeteó 100 µL dilución estándar, control de calidad, tampón de dilución (= blanco) y muestras, preferentemente por duplicado, en los pocillos apropiados.

2.- Se incubó la placa a 30°C (± 5°C) durante 1 hora agitando a ca. 300 rpm en un orbital agitador de microplaca. ¡Se realizó la incubación a una temperatura de 25-35°C es crucial para obtener resultados valiosos!

3.- Se lavó los pocillos 3 veces con solución de lavado (0,35ml por pocillo). Luego se lavó, invertido y tocó la placa firmemente en contra de una toalla de papel.

4.- Se agregó 100µL de solución de conjugado en cada uno de los pocillos.

5.- Se incubó la placa a 30°C ( $\pm 5$  °C) durante 1 hora agitando en ca. 300 rpm en un orbital agitador de microplaca. ¡Se realizó la incubación a una temperatura de 25-35°C es crucial para obtener resultados valiosos!

6.- Se lavó los pocillos 3 veces con solución de lavado (0,35 ml por pocillo). Finalmente se lavó, invertido y tocó la placa firmemente en contra de una toalla de papel.

7.- Se agregó 100µL de solución de sustrato cada uno de los pocillos. Se evitó exponer la misma microplaca a la luz directa del sol. Se cubrió la placa con, p. Se recomienda papel de aluminio.

8.- Se incubó la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente (20-30°C). El tiempo de incubación puede extenderse [hasta 20 minutos] si la temperatura de reacción es inferior a 20°C. No agite la placa durante la incubación.

9.- Se detuvo el desarrollo de color agregando 100 µl de solución de parada.

10.- Se determinó la absorbancia de cada uno de los pocillos usando un lector de microplacas ajustado a 450 nm, preferiblemente con la longitud de onda de referencia ajustada a 630 nm (rango aceptable: 550 - 650 nm). Se restó las lecturas a 630 nm (550 – 650 nm) a partir de las lecturas a 450nm. Las absorbancias se leyeron cada 5 minutos siguientes paso 9.

### ***c. Para determinar los niveles de hepcidina***

Los niveles de hepcidina en suero se determinó mediante del uso de método inmunoensayo enzimático (ELISA), utilizando un equipo comercial de DRG International Inc., USA (kit EIA-5782). Se utilizó la absorbancia obtenida medido en un analizador Hepcidin 25 (bioactive) HS ELISA. Según el equipo, los valores esperados en el niño aparentemente sanos se encuentran en un rango entre 0.25-47.66 ng/mL (percentil 2,5- percentil 97,5) con una mediana de 13.47ng/mL y valor de media es de 16,45 ng/mL. Los niveles plasmáticos de Hepcidina es >275 ng/ml en promedio, pueden ser útil en el diagnóstico diferencial de las anemias de deficiencia nutricional infantil. (13)

### **Procedimiento:**

**1. Toma de muestra sangre por punción venosa** (Según el procedimiento descrito en la página 46).

**2. Ensayo de Hepcidin 25 (bioactive) HS ELISA**

a. **Consideraciones generales.** – Todos los reactivos y muestras han de estar a temperatura ambiente antes de su uso. Todos los reactivos deben mezclarse sin formar espuma.

– Una vez se ha comenzado el ensayo se completó todos los pasos sin interrupción.

– Se utilizó puntas de pipeta de plástico nuevas para cada estándar, control o muestra para evitar combinaciones cruzadas.

– La absorbancia es función del tiempo de incubación y la temperatura. Antes de comenzar el ensayo, se recomienda que todos los reactivos estén preparados, tapas removidas, todos los pocillos que se necesiten asegurados en recipiente, etc. Se aseguró un tiempo similar para cada paso de pipeteo sin que haya interrupciones.

– Como regla general, la reacción enzimática fue linealmente proporcional al tiempo y a la temperatura.

**b. Procedimiento de ensayo cada uno debe incluir una curva de estándares.**

1. Se aseguró el número deseado de pocillos en el recipiente.

2. Se dispensó 20  $\mu\text{L}$  de cada estándar, control y muestras con puntas nuevas desechables en los pocillos adecuados.

3. Se dispensó 50  $\mu\text{L}$  conjugado enzimático en cada uno de los pocillos. Mezclar durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.

4. Se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

5. Se sacudió enérgicamente el contenido de los pocillos. Se lavó los pocillos 4 veces con 400  $\mu\text{L}$  de solución de lavado diluido por pocillo (si se utiliza una arandela de placa) - o – Se lavó los pocillos 4 veces con 300  $\mu\text{L}$  de solución de lavado diluido por cada pocillo para el lavado manual.

Se realizó un golpe seco de los pocillos contra el papel absorbente para eliminar las gotas residuales. Nota importante: La sensibilidad y la precisión de este ensayo se ve marcadamente influenciada por la realización correcta del proceso de lavado.

6. Se vertió 100  $\mu$ L de complejos enzimáticos en los pocillos correspondientes. Se mezcló totalmente durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.

7. Se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

#### ***d. Para determinar los niveles de eritropoyetina***

Los niveles de eritropoyetina en suero se determinaron mediante el uso de método inmunoensayo enzimático (ELISA), utilizando un equipo comercial de DRG International Inc., USA (kit EIA-3646). Se utilizó la absorbancia obtenida se midió en un analizador Hepcidin 25 (bioactive) HS ELISA. Según el equipo, los valores esperados en el niño aparentemente sanos se encuentran en un rango entre 3,22 – 31,9 mIU/mL (2,5 - percentil 97,5). En casos de anemia, la secreción de EPO aumenta marcadamente pues la hipoxia producida por una reducción del hematocrito al 20% incrementa la concentración plasmática de EPO en 100 veces, aproximadamente. (14)

#### **Procedimiento:**

**1. Toma de muestra de sangre por punción venosa** (Según el procedimiento descrito en la página 46).

#### **2. Ensayo de EPO (Erythropoietin) ELISA**

1. Se colocó suficientes tiras recubiertas con estreptavidina en un soporte para ejecutar los seis (6) calibradores, A - F -F de los calibradores de EPO [La concentración exacta se indica en la etiqueta del vial], los controles y las muestras del niño/a.

2. Se pipeteó 200 $\mu$ L de calibradores, controles y muestras en el pocillo designado o asignado. Se congeló (-15 °C) los calibradores y controles restantes tan pronto como sea posible después del uso.

3. Se dispensó 25  $\mu$ L de reactivo 1 (anticuerpo biotinilado) en cada uno

de los pocillos que ya contengan los calibradores, controles y muestras.

4. Se dispensó 25  $\mu$ L de reactivo 2 (anticuerpo etiquetado con enzima) en cada uno de los mismos pocillos. Toque la microplaca firmemente contra un objeto rígido, como un bolígrafo, para lograr una mezcla completa de la muestra con los reactivos. Para garantizar completamente la mezcla, repita el golpeteo por un mínimo de 5 veces para cada uno de los tres lados los restantes tres de los cuatro lados de la placa. Tenga cuidado para evitar derrames. Cubra la (s) microplaca (s) con papel de aluminio o una bandeja para evitar la exposición a la luz, y colóquela en un agitador orbital o rotador a  $170 \pm 10$  rpm durante 2 horas  $\pm$  15 minutos a temperatura ambiente ( $22^{\circ}\text{C} - 28^{\circ}\text{C}$ ).

5. Primero se aspiró el líquido por completo y luego se lavó / aspiró cada pocillo cinco (5) veces con la Solución de lavado de trabajo (preparada a partir del Reactivo A), se utilizó una lavadora automática de microplacas. El volumen de la solución de lavado se ajustó para dispensar 0,35 ml en cada pocillo.

6. Se dispensó 150  $\mu$ L del Reactivo ELISA B (sustrato TMB) en cada uno de los pocillos. Toque la microplaca como se describe en el Paso 4.

7. Se cubrió adecuadamente para evitar la exposición a la luz, coloque la (s) microplaca (s) en un agitador orbital o conjunto de rotadores a  $170 \pm 10$  rpm durante  $30 \pm 5$  minutos a temperatura ambiente ( $22^{\circ}\text{C} - 28^{\circ}\text{C}$ ).

8. Se dispensó 100  $\mu$ L de la solución de parada en cada uno de los pocillos. Toque la microplaca como se describe en el Paso 4. Tenga cuidado para evitar derrames.

9. Se leyó la absorbancia de la solución en los pocillos en 10 minutos, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450 nm frente a 250  $\mu$ L de agua destilada o desionizada. Lea la placa nuevamente con el lector ajustado a 405 nm frente a agua destilada o desionizada.

10. Al usar los valores de absorbancia final obtenidos en el paso anterior, se construyó dos curvas de calibración usando lectura de 405 nm y lectura de 450 nm mediante spline cúbico, 4 parámetros logística

o interpolación punto a punto se cuantificó la concentración de EPO.

***e. Para determinar los niveles de interleuquina-6***

Los niveles de interleuquina-6 en suero se determinó mediante del uso de método inmunoenzimático (ELISA), utilizando un equipo comercial de DRG International Inc., USA (kit EIA-4640). Se utilizará un analizador IL-6 ELISA. Según el equipo, los valores esperados en el niño aparentemente sanos se encuentran en un rango entre 0-50 pg/mL. (15)

**Procedimiento:**

**1. Toma de muestra sangre por punción venosa** (Según el procedimiento descrito en la página 46)

**2. Prueba de IL-6 ELISA**

1. Se seleccionó el número requerido de tiras para la ejecución. Las tiras no utilizadas se volvieron a sellarse en la bolsa con un desecante y almacenarse a 2-8 °C.

2. Se aseguró las tiras en el marco de sujeción.

3. Se pipeteó 50 µL de tampón de incubación en todos los pocillos

4. Se pipeteó 100 µL de cada calibrador, control y muestra en los pocillos apropiados.

5. Se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador horizontal ajustado a 700 rpm  $\pm$  100 rpm.

6. Se aspiró el líquido de cada pozo.

7. Se lavó la placa 3 veces de la siguiente manera: se dispensó 0.4ml de solución de lavado en cada pocillo Aspirando el contenido de cada pocillo

8. Si pipeteó 100 µL de conjugado anti-IL-6-HRP y 50µl de diluyente de muestra en todos los pocillos.

9. Se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador horizontal ajustado a 700 rpm  $\pm$ 100 rpm.

10. Se aspiró el líquido de cada pozo.

***f. Para determinar los niveles de interleuquina-8***

Los niveles de interleuquina-8 en suero se determinó mediante el uso de método inmunoensayo enzimático (ELISA), utilizando un equipo comercial de DRG International Inc., USA (kit EIA-4700). Se utilizó un analizador IL-8 ELISA. Según el equipo, los valores esperados en el niño aparentemente sanos se encuentran en un rango entre 0-132 pg/mL. (16)

### **Procedimiento:**

**1. Toma de muestra sangre por punción venosa** (Según el procedimiento descrito en la página 46).

### **2. Prueba de de IL-8 ELISA**

1. Se seleccionó el número requerido de tiras para la ejecución. Las tiras no utilizadas se volvieron a sellarse en la bolsa con un desecante y almacenarse a 2-8 ° C.

2. Se aseguró las tiras en el marco de sujeción.

3. Se pipeteó 100 µL de tampón de incubación en todos los pocillos

4. Se pipeteó 100 µL de cada estándar, control y muestra en los pocillos apropiados.

5. Se pipeteó 50 µL de conjugado anti-IL-8-HRP en todos los pocillos.

6. Se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador horizontal a 700 rpm  $\pm$ 100 rpm.

7. Se aspiró el líquido de cada pozo.

8. Se lavó la placa 3 veces de la siguiente manera: Se dispensó 0.4ml de solución de lavado en cada pocillo Aspirando el contenido de cada pocillo

9. Se pipeteó 200 µL de la solución de revelación recién preparada en cada pocillo dentro de los 15 minutos siguientes al paso de lavado.

10. Se incubó la placa de microtitulación durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador horizontal a 700 rpm  $\pm$ 100 rpm, evite la luz solar directa.

11. Se pipeteó 50 µL de solución de parada en cada pocillo.

12. Se leyó las absorbancias a 450 nm y 490 nm (filtro de referencia 630

nm o 650 nm) en 3 horas y calcule los resultados como se describe en la sección XI.

### 3.5.3. Análisis Estadístico

Los datos obtenidos fueron debidamente codificados, transferidos y almacenados provisionalmente a una matriz de datos, sistematizados y sometidos a tratamientos estadísticos que generaron el análisis respectivo a través de:

#### - **Tablas de frecuencias o de distribución de frecuencias**

Se emplearon para el ordenamiento respectivo de los datos obtenidos.

#### - **Figuras**

Para presentar los resultados de la investigación, se utilizó la representación gráfica de las distribuciones de frecuencias que nos permitió estimar valores mediante histogramas de barras o gráficos que nos dan los datos en un diagrama de dos dimensiones, donde se muestra en el eje horizontal los valores de las variables de estudio y sobre el eje vertical se señala las frecuencias mostradas en el eje horizontal.

#### - **Pearson en SPSS**

El coeficiente de correlación Pearson en el paquete estadístico SPSS se encuentra en el menú Analizar/Correlaciones/Bivariadas.

#### - **Prueba estadística**

Coeficiente de correlación de Pearson

#### - **Regla de decisión**

Si  $p \leq 0.05$  se rechaza  $H_0$ .

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. Primer objetivo específico

- Determinar la ingesta diaria y biodisponibilidad de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad.

Los resultados de la ingesta y biodisponibilidad de hierro en niños de 6 a 59 meses que se observan en la Tabla 16, muestran una ingesta media de hierro total de  $7,39 \pm 1,76$  mg/día, además, según las IDRs el 54,7% de niños tienen una ingesta deficiente de hierro total cuya media fue  $5,22 \pm 1,57$  mg/día. Asimismo, la biodisponibilidad de hierro aplicando el algoritmo del modelo de Murphy determinó el hierro biodisponible cuya media fue  $1,04 \pm 0,34$  mg/día. Sin embargo, la adecuación de hierro total según INRs se redujo de 54,7% (ingesta de hierro total deficiente) a 26,4% de niños que tenían una ingesta diaria deficiente de hierro total cuya media fue  $4,16 \pm 1,10$  mg/día.

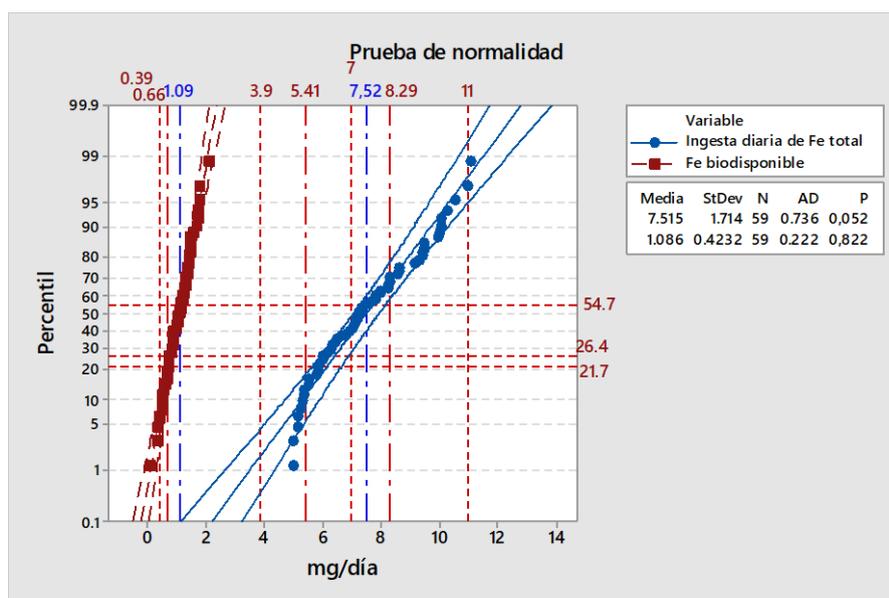
En la figura 1, en la distribución normal, la prueba T para una muestra de ingesta de hierro total la media fue 7,52 mg/día siendo inferior a la media del requerimiento de hierro total (8,29mg/día). Asimismo, se obtuvo el hierro biodisponible cuya media fue 1,09mg/día siendo superior a la media de los requerimientos de hierro biodisponible (0,66mg/día); tanto el hierro total como hierro biodisponible presentó diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).

Definido la biodisponibilidad de hierro: *“Como la eficiencia con la que se utiliza biológicamente el hierro obtenido de la dieta e implica todos los mecanismos promotores o inhibidores de la absorción del mineral, principalmente el tipo de hierro que contienen los alimentos consumidos”* (17), es por ello la

recomendación antes de realizar la adecuación de la ingesta de hierro total, lo primero es estimar el hierro biodisponible, por lo tanto, se afirma si el hierro biodisponible es alta, entonces será menor la Ingestas Dietéticas Recomendadas (IDRs) para el hierro total expresada en mg/día.

Según Pacheco-Cruz et al (61), la ingesta media de hierro total fue de 8,6mg/día. En nuestro resultado la media fue  $7,39 \pm 2,09$  DE mg/día de hierro total estuvo inferior a la media encontrada. Sin embargo, comparando con el estudio de McCarthy (59), la ingesta media de hierro total fue inferior a nuestro estudio ( $6,8 \pm 2,6$  DE mg/día) y el 30% tuvo ingesta menor al requerimiento promedio estimado para el Reino Unido (5,3 mg/día).

Bastardo et al (45), encontró 42,5% de niños con una ingesta deficiente de hierro hemínico. Nuestros resultados muestran 26,4 % de niños con deficiencia de hierro total y solo el 5% de baja biodisponibilidad de hierro.



*Figura 1.* Ingesta diaria de hierro total y hierro biodisponible en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de ingesta de hierro total: p-valor = 0,001, media de los requerimientos de la ingesta de hierro total = 8,29mg/día, prueba T para una muestra de hierro biodisponible: p-valor = 0,000, media de los requerimientos de hierro biodisponible de tipo media = 0,66mg/día, media de los requerimientos de hierro biodisponible de tipo alta = 0,63mg/día.

Fuente: elaboración propia del autor en el software Minitab v17.

Tabla 16

*Adecuación de la ingesta diaria de hierro total y biodisponibilidad de hierro en los niños de 6 a 59 meses en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

<b>I. Ingesta de hierro total en mg/día según IDRs para el hierro total</b>				
<b>Adecuación</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>P-valor</b>
Deficiente	58	54,7	5,22 ±1,57*	0,203 <sup>a</sup>
Adecuado	14	13,2	7,62 ±1,90*	0,067 <sup>a</sup>
Exceso	34	32,1	11,01 ±2,03*	0,252 <sup>a</sup>
Total	106	100,0	7,39 ±1,76*	-
<b>II. Biodisponibilidad de hierro</b>				
<b>Fe biodisponible (Fe BD)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>P-valor</b>
Baja	3	2,8	0,14 ±0,05*	0,134 <sup>a</sup>
Media	53	50,0	0,76 ±0,17*	0,085 <sup>a</sup>
Alta	50	47,2	1,39 ±0,54*	0,133 <sup>a</sup>
Total	106	100,0	1,04±0,34*	-
<b>III. Ingesta de hierro total en mg/día según las IRNs para el hierro total para diferente biodisponibilidad del hierro dietario:</b>				
<b>Adecuación</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>P-valor</b>
Deficiente	28	26,4	4,16 ±1,10*	0,090 <sup>a</sup>
Adecuado	10	9,4	5,16±0,89*	0,339 <sup>a</sup>
Exceso	68	64,2	9,02±2,68*	0,064 <sup>a</sup>
Total	106	100,0	7,37 ±2,09*	-

\*. La prueba es significativa en el nivel 0,05 <sup>a</sup>. Prueba de normalidad de la muestra es de p-valor>0,05, Desviación estándar (DE), Hierro (Fe), Promedio de las Ingestas Dietéticas, Recomendadas (IDRs) para el hierro total en mg/día (26): Niños ≤12 meses = 11, niños de 13 a 47 meses = 7, niños de 48 a 59 meses = 10, Promedio de las Ingestas de Nutrientes Recomendadas (INRs) para el hierro total en mg/día para diferente biodisponibilidad de hierro dietario (32)(33): Niños ≤12 meses (15% = 6,2; 12% = 7,7; 10% = 9,3; 5% = 18,6), niños de 13 a 47meses (15% = 3,9; 12% = 4,8; 10% = 5,8; 5% = 11,6), niños de 48 a 59 meses (15% = 4,2; 12% = 5,3; 10% = 6,3; 5% = 12,6), adecuación: deficiente (X < a 90%), adecuado (90-110%), exceso (X >110 %), biodisponibilidad de hierro: baja ([0 -5%]), media ([5 - 15%]), alta ([15% a más]). Fuente: Elaboración propia del autor en el software SPSS v25.

#### 4.2. Segundo objetivo específico

Determinar la ingesta diaria de facilitadores e inhibidores de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad.

En la Tabla 17, se muestra la ingesta de vitamina C cuya media fue 40,16±18,33 mg/día y en el 30,2% de niños con una ingesta deficiente cuya media fue 13,38±4,05 mg/día.

Tabla 17

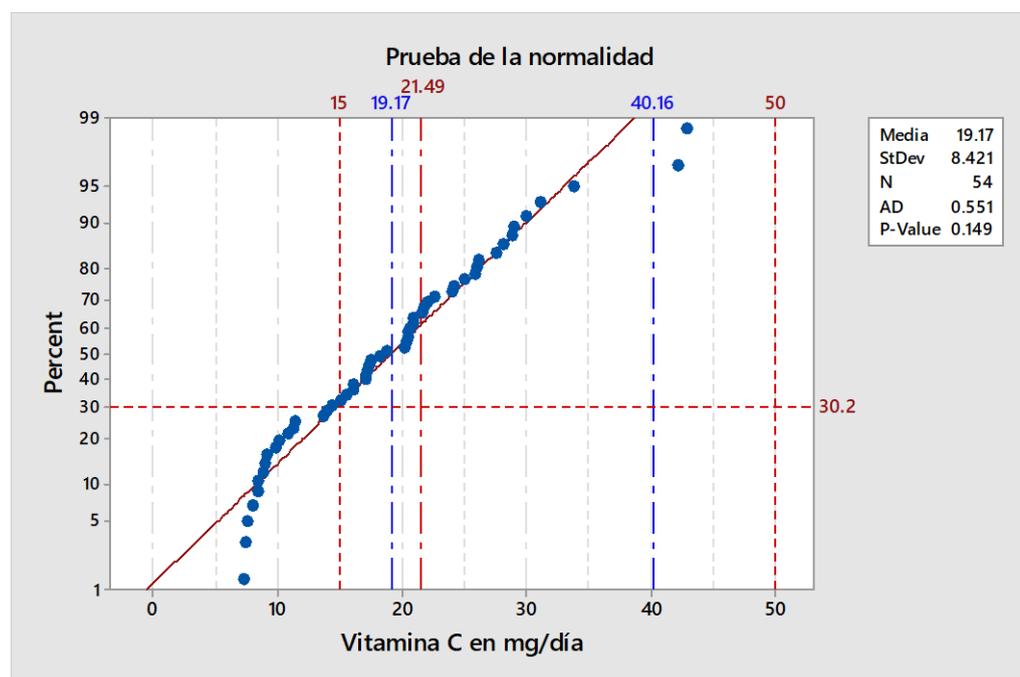
*Adecuación de la ingesta diaria de vitamina C en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

Ingesta diaria de vitamina C				
Adecuación	N	%	Media ± DE	P-valor
Deficiente	32	30,2	13,38±4,05*	0,080 <sup>a</sup>
Adecuado	10	9,4	17,33 ±6,12*	0,074 <sup>a</sup>
Exceso	64	60,4	57,11±27,38*	0,060 <sup>a</sup>
Total	106	100,0	40,16±18,33	-

\*. La prueba es significativa en el nivel 0,05 <sup>a</sup>. Prueba de normalidad de la muestra es de p-valor >0,05, Desviación estándar (DE), Promedio de Consumo Dietético de Referencia (CDR) para la vitamina C en mg/día (27): Niños ≤12 meses = 50, niños de 13 a 47 meses = 15, niños de 48 a 59 meses = 25, Adecuación: deficiente ( $X < a 90\%$ ), adecuado (90-110%), exceso ( $X > 110\%$ ).

Fuente: Elaboración propia del autor

En la figura 2, se muestran los datos de la ingesta de vitamina C, en la distribución normal la prueba T muestra una media de 19,17±8,42 mg/día, con una diferencia significativa a la media de los requerimientos de vitamina C ( $p < 0,05$ ).



*Figura 2. Ingesta diaria de vitamina C en niños de 6 a 59 meses de edad, provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de la ingesta de vitamina C: p-valor = 0,048. Media de los requerimientos de la ingesta de la vitamina C = 21,49 mg/día.*

Fuente: elaboración propia del autor en el software Minitab v17.

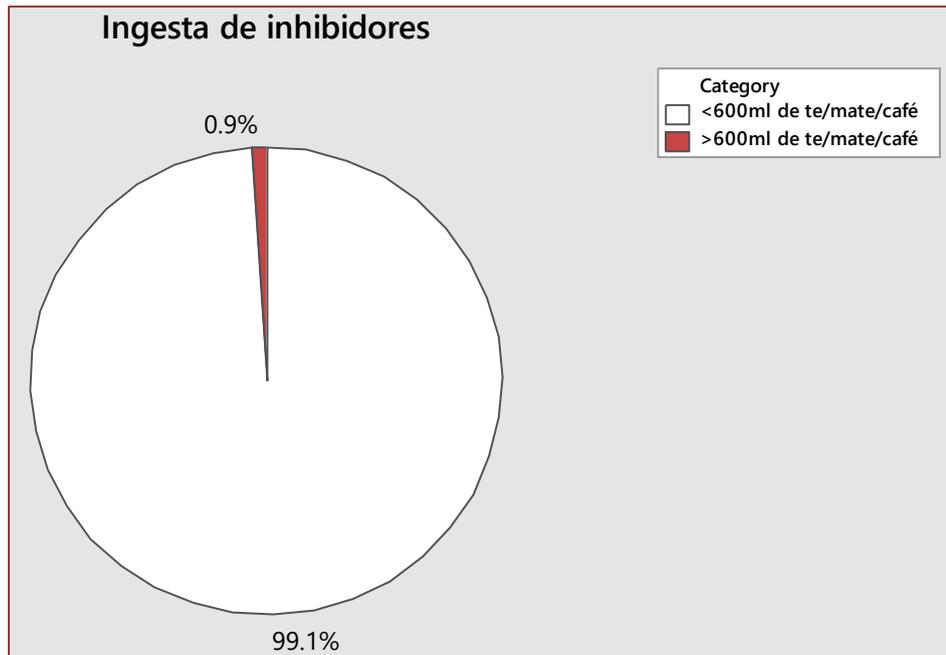


Figura 3. Ingesta de inhibidores del hierro (bebidas: mates, café, y otros) en niños de 6 a 59 meses de edad, provincias de Puno y San Román, 2018.

Fuente: Elaboración propia en el software Minitab v17.

En 99,1% de niños que ingieren los inhibidores del hierro como: bebidas mates, café, y otros, estuvo por debajo de los 600 ml (Figura 3).

Tabla 18

*Ingesta de Vitamina C y diagnóstico de los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

		Diagnóstico de hemoglobina								Total	
		Anemia severa		Anemia moderada		Anemia leve		Normal			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Adecuación de la vitamina C	Deficiente	1	0,9	16	15,1	8	7,5	7	6,6	32	30,2
	Adecuado	0	0,0	5	4,7	4	3,8	1	0,9	10	9,4
	Exceso	2	1,9	16	15,1	31	29,2	15	14,2	64	60,3
Total		3	2,8	37	34,9	43	40,6	23	21,7	106	100,0

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 18, el 23,5% de niños tenían una ingesta deficiente de vitamina C, además, presentaban depleción de hierro o algún tipo de anemia con niveles de hemoglobina por debajo de 11mg/dL.

Según Tostado et al (17), quien afirma que: “los factores que regulan su absorción y que aumentan o reducen su biodisponibilidad; *se evalúa el contenido y*

porcentaje de biodisponibilidad del hierro de diferentes alimentos y productos”; sin embargo, en nuestro estudio el 30,2% de niños tenían una ingesta deficiente de vitamina C, además, la mayoría no han ingerido los inhibidores por encima de 600ml. Por otro lado, en el estudio de Bastardo et al. (45), se reportaron en niños anémicos que la ingesta de vitamina C fue baja, se debió al poco consumo de frutas, sin embargo hubo el consumo de café y gaseosas en sus hábitos alimentarios. En nuestro estudio se mostró que en alguno de los datos que sí concuerda, porque en 23,5% de niños tenían una ingesta deficiente de vitamina C, además presentaron los niveles inferiores de hemoglobina por debajo 11 g/dL.

### 4.3. Tercer objetivo específico

- Determinar los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante las determinaciones de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8 en niños de 6 a 59 meses de edad.

Tabla 19

*Diagnóstico de los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

Diagnóstico	Niveles de hemoglobina			
	N	%	Media $\pm$ DE <sup>a</sup>	P- valor
1. Anemia severa	3	2,8	6,67 $\pm$ 0,32*	0,200 <sup>a</sup>
2. Anemia moderada	37	34,9	9,38 $\pm$ 0,38*	0,074 <sup>a</sup>
3. Anemia leve	43	40,6	10,51 $\pm$ 0,28*	0,127 <sup>a</sup>
4. Normal	23	21,7	11,48 $\pm$ 0,37*	0,183 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	10,21 $\pm$ 0,33*	-

\*. La prueba es significativa en el nivel 0,05; <sup>a</sup>. Prueba de normalidad de la muestra es de p-valor >0,05. Abreviaturas: Desviación estándar (DE), Hemoglobina (Hb), Estado de hemoglobina (38): Anemia severa (< 7.0 g/dL), anemia moderada (7,0 – 9,9 g/dL), anemia leve (10 - 10,9 g/dL), normal (Hb  $\geq$  11-14g/dL).

Fuente: Elaboración propia del autor en el software SPSS v25.

Tabla 19, muestran los niveles de hemoglobina con el factor corregido por altura cuya media es de 10,21 $\pm$ 0,33g/dL, además, el 78,3% de niños tenían algún tipo de anemia, es decir, en 40,6%, 34,9% y el 2,8% de los niños presentan anemia leve, anemia moderada y anemia severa, respectivamente.

En la figura 4, se muestran los niveles de hemoglobina, los datos están en una distribución normal, cuya media fue de 10,21 $\pm$ 1,04g/dL siendo inferior en una

diferencia estadísticamente significativa a la media de valores normales de hemoglobina (12,5g/dL).

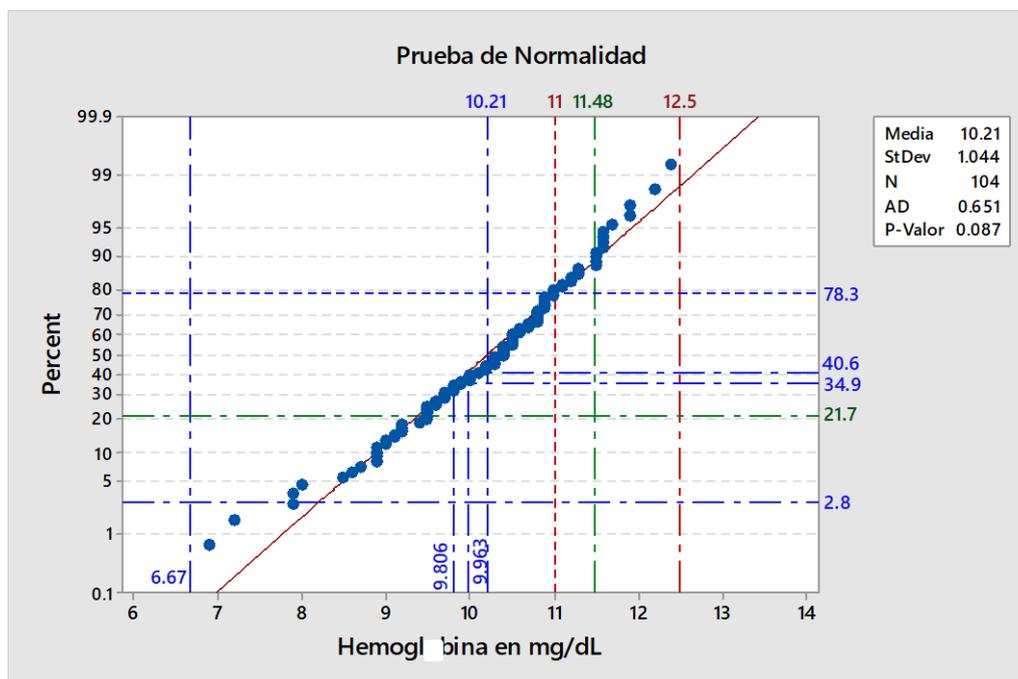


Figura 4. Niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de los niveles de hemoglobina: p-valor = 0,000. Media estándar de los valores normales de Hb = 12,5g/dL.

Fuente: Elaboración propia en el software Minitab v17.

En la Figura 5, muestran los niveles séricos de ferritina, los datos están en una distribución normal, cuya media fue de  $22,21 \pm 12,41$  ng/mL siendo inferior a la media estándar de los valores normales de ferritina de acuerdo al protocolo (122ug/mL).

En la Tabla 21, se muestra el estado nutricional del hierro donde se determinaron los biomarcadores séricos del hierro cuyas medias fueron: Fs ( $22,43 \pm 7,47^*$ ), RsTf ( $0,43 \pm 0,22^*$ ), EPO ( $19,48 \pm 4,77^*$ ), Hp ( $19,51 \pm 9,55^*$ ), IL-6 ( $844,79 \pm 9,58^*$ ), e IL-8 ( $50,55 \pm 18,45$ ); el 18,9% de niños presentaron un valor de Fs inferior al establecido como normal, asimismo, el 7,5%, 4,7%, 4,7% y 40,7% de niños que presentaban valores superiores de lo normal de RsTf, EPO, Hp, e IL-6, respectivamente, entonces indican de una posible deficiencia de hierro o al menos están relacionados.

Tabla 20

*Estado nutricional de hierro establecido en cada uno de los marcadores séricos: ferritina, receptor soluble, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina- 6 y interleuquina-8 en los niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

Estado Nutricional de Hierro				
<b>I. Ferritina sérica (Fs) en ng/mL</b>				
Diagnóstico	N	%	Media ± DE	P-valor
1. Inferior	20	18,9	5,47±4.17	0,084 <sup>a</sup>
2. Normal	86	81.1	26,37±8,24	0,052 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	22,43 ±7,47*	-
<b>II. Receptor soluble de transferrina sérica (RsTf) en ug/mL</b>				
1. Inferior	1	0,9	0,01 ±0,00*	-
2. Normal	97	91,5	0,27 ±0,05*	0,118 <sup>a</sup>
3. Superior	8	7,5	2,35±0,53*	0,494 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	0,43 ±0,22*	-
<b>III. Eritropoyetina sérica (EPO) en mIU/mL</b>				
1. Normal	101	95,3	18,13 ±4,28*	0,060 <sup>a</sup>
2. Superior	5	4,7	46,80 ±14,62*	0,277 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	19.48 ±4.77*	-
<b>IV. Hpcidina sérica (Hp) en ng/ml</b>				
1. Inferior	1	0,9	0,163 ±0,00*	-
2. Normal	100	94,3	17,31 ±9,42*	0,091 <sup>a</sup>
3. Superior	5	4,7	67,39 ±14,12*	0,241 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	19,51±9,55*	0,000 <sup>a</sup>
<b>V. Interleuquina-6 sérica (IL-6) en pg/mL</b>				
1. Normal	63	59,4	33,16 ±10,74*	0,074 <sup>a</sup>
2. Superior	43	40,6	61,83 ±7,87*	0,058 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	44,79 ±9,58*	-
<b>VI. Interleuquina-8 sérica (IL-8) en pg/mL</b>				
1. Normal	100	94,3	40,65 ±14,37*	0,0059 <sup>a</sup>
2. Superior	6	5,7	215,6 ±86,62*	0,062 <sup>a</sup>
<b>Total</b>	106	100,0	50,55 ±18.45	-

\*. La prueba es significativa en el nivel 0,05 <sup>a</sup>. Prueba de normalidad de la muestra es de p-valor>0,05. Desviación estándar (DE). Valores normales de los marcadores séricos: Fs (12ng/mL a más), RsTf (0.072-1.699ug/mL), EPO (3,22-31,9mIU/mL), Hp (0,25-47,66ng/mL), IL-6 (0-50pg/mL) e IL-8 (0-132pg/mL).

Fuente: Elaboración propia en el software SPSS v25 y Minitab v17.

En la Figura 6, se muestran los niveles séricos de receptor soluble cuya media fue 0,59±0,61 ug/mL siendo inferior a la media estándar de los valores normales de receptor soluble de transferrina (0,89 ug/mL).

En la figura 7, se muestran los niveles séricos de eritropoyetina, los datos están en una distribución normal, cuya media fue de 18,01mIU/mL siendo superior

(diferencia estadísticamente no significativa) a la media estándar de los valores normales de eritropoyetina (17,56mIU/mL).

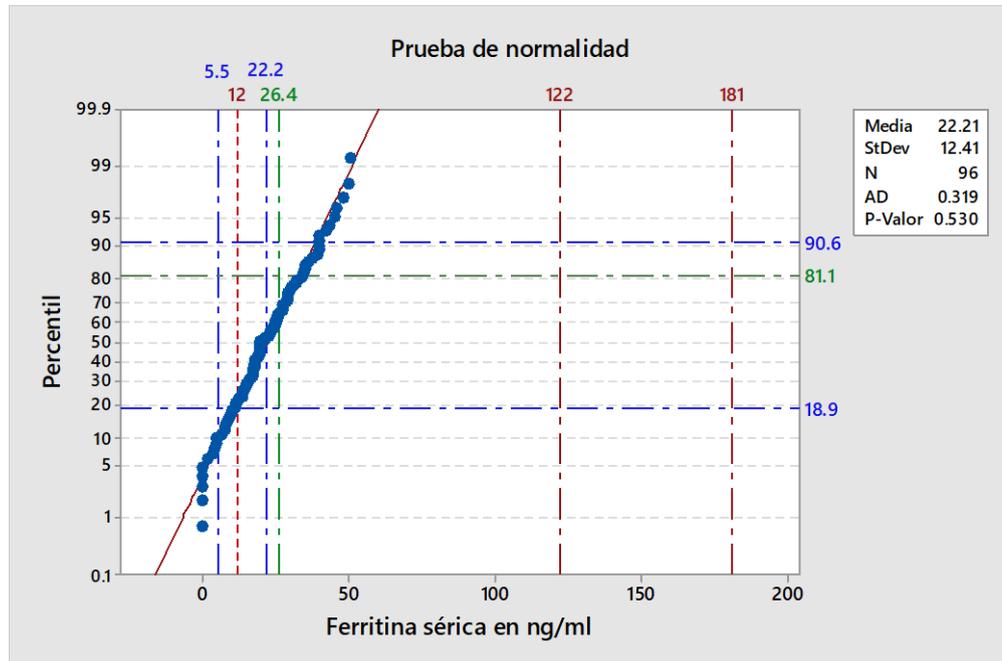


Figura 5. Niveles de ferritina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra en los niveles séricos de ferritina: p-valor= 0,000. Media estándar de los valores normales de Fs = 122,0 ng/mL.

Fuente: Elaboración propia en el software Minitab v17.

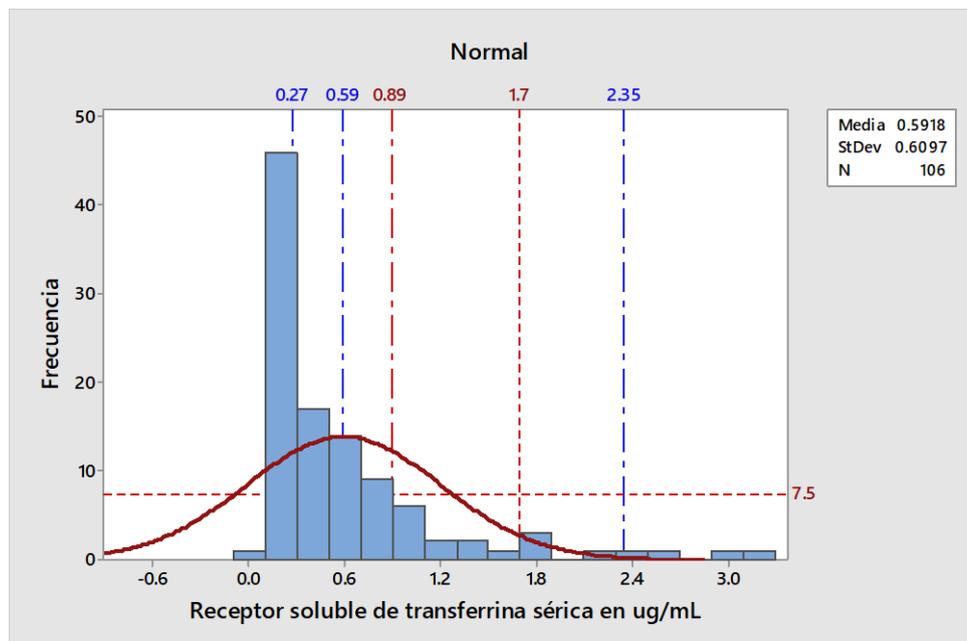


Figura 6. Niveles de receptor soluble de transferrina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de los niveles séricos de receptor soluble de transferrina: p-valor= 0,000. Media estándar de los valores normales de RsTf = 0,89ug/mL.

Fuente: Elaboración propia del autor en el software Minitab v17.

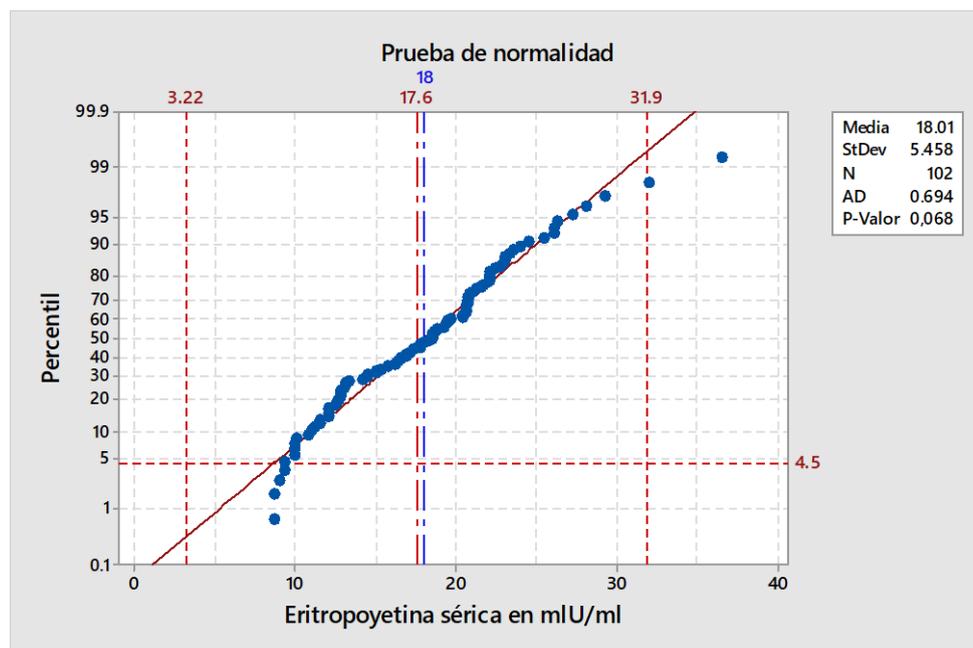


Figura 7. Niveles de eritropoyetina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de los niveles séricos de eritropoyetina: p-valor= 0,970. Media estándar de los valores normales de EPO = 17,56ug/mL.

Fuente: Elaboración propia del autor en el software Minitab v17.

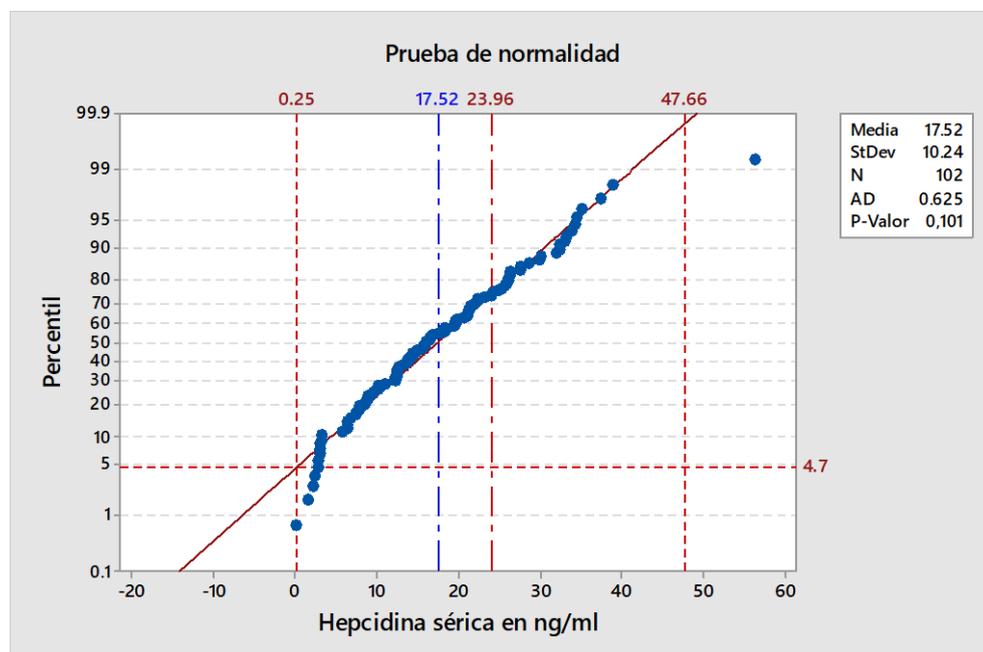


Figura 8. Niveles de hepcidina sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de los niveles séricos de hepcidina: p-valor= 0,000. Media estándar de los valores normales de Hp = 23,96mIU/ml.

Fuente: Elaboración propia en el software Minitab v17.

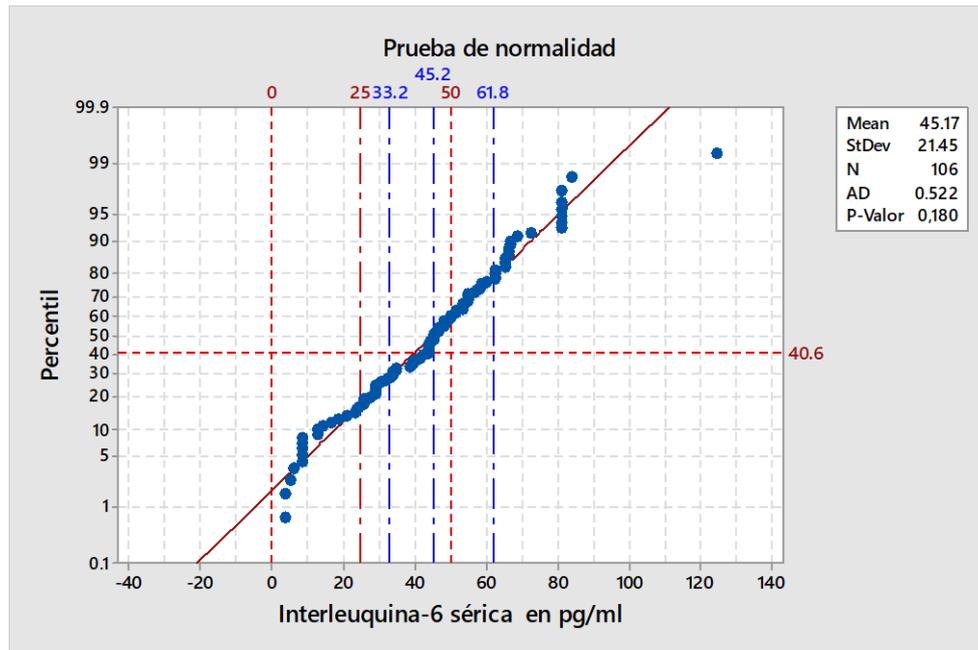


Figura 9. Niveles de interleuquina-6 sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de los niveles séricos de interleuquina-6: p-valor= 0,000. Media estándar de los valores normales de IL-6 = 25 pg/mL.

Fuente: Elaboración propia del autor en el software Minitab v17.

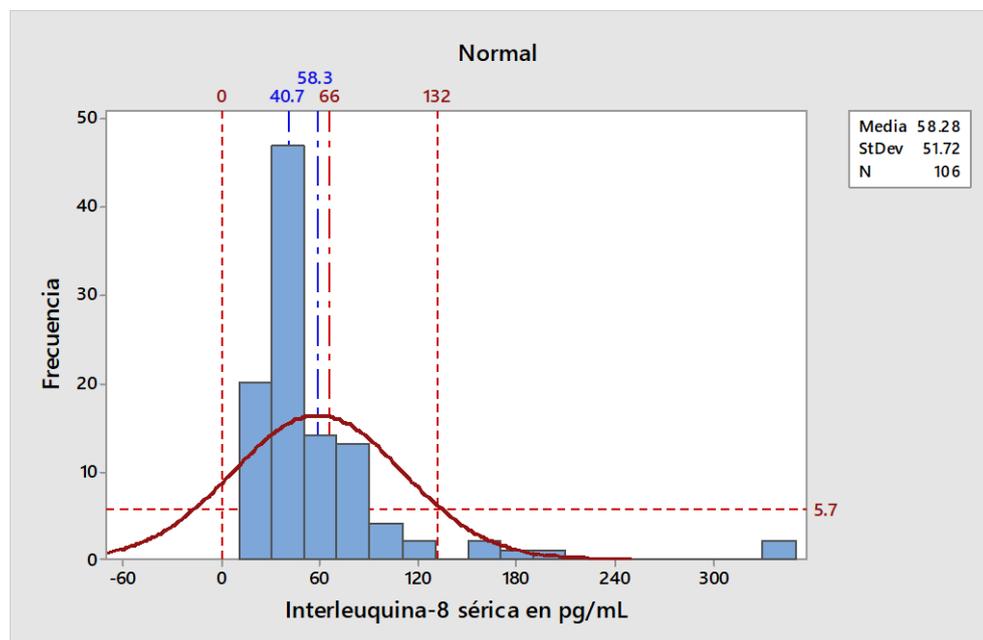


Figura 10. Niveles de interleuquina-8 sérica en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018. Prueba T para una muestra de los niveles séricos de interleuquina-8: p-valor= 0,000. Media estándar de los valores normales de IL-6 = 66 pg/mL.

Fuente: Elaboración propia en el software Minitab v17.

En la Figura 8, se muestran los niveles séricos de hepcidina, los datos están en una distribución normal, cuya media fue  $22,21 \pm 12,41$  ng/mL siendo inferior a la media estándar de los valores normales de hepcidina (23,96pg/mL).

En la Figura 9, se muestran los niveles séricos de interleuquina-6, los datos están en una distribución normal, cuya media fue  $45,17 \pm 21,45$  ng/mL siendo superior (diferencia estadísticamente significativa) a la media estándar de los valores normales de interleuquina-6 (25pg/mL).

En la Figura 10, se muestran los niveles séricos de interleuquina-8 cuya media fue  $40,65 \pm 14,37$  ng/mL siendo inferior a la media estándar de los valores normales de interleuquina-8 (66pg/mL).

En la Tabla 21, se muestran los niveles de hemoglobina, y de biomarcadores séricos del hierro: Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 e IL-8. El 78,3% de niños presentaron niveles de hemoglobina por debajo de 11g/dL, presentando algún tipo de anemia; así como, la intersección entre los niveles inferiores de hemoglobina y los valores de biomarcadores séricos del hierro se resalta de colores: el color verde lima indica que todos los marcadores séricos del hierro estuvo normal (32,9%), el color lila señala al menos un marcador sérico de la inflamación estuvo anormal (21,5%), el color rojo expresa al menos un marcador sérico del hierro estuvo anormal significa que hubo una depleción del hierro o algún tipo de anemia (9,3%), y el color púrpura indica que, dos marcadores séricos del hierro estuvieron anormales tanto por deficiencia de hierro como por inflamación (13,9%). En resumen, el 23,2% de niños presentaron niveles inferiores de hemoglobina y al menos uno de los marcadores séricos del hierro estuvo anormal, entonces en este grupo de niños se confirma que tuvieron depleción del hierro o algún tipo de anemia; puesto que, no se llega a concordar con todos los datos, por lo cual, se requiere realizar más estudios relacionados con la anemia en la población infantil que residen en la zona alto andina, siendo necesario considerar más de un indicador bioquímico para un buen diagnóstico y así evitar el riesgo de exceder en la suplementación del hierro; la hemoglobina por sí sola no es buen marcador es necesario más de uno para la determinación de incidencia y prevalencia de anemia.

Tabla 21

*Estado nutricional de hierro y diagnóstico de los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

		Diagnóstico de los niveles hemoglobina con corrección por altura									
		Anemia severa		Anemia moderada		Anemia leve		Normal		Total	
Diagnóstico del estado nutricional de hierro establecido por los marcadores séricos	Marcadores séricos	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6, IL-8 normales	1	0,9	14	13,2	18	17,0	12	11,3	45	42,5
	Fs inferior, normales (RsTf, EPO, Hp, IL-6, IL-8)	0	0,0	3	2,8	2	1,9	1	0,9	6	6,6
	Fs inferior, IL-6 superior, normales (RsTf, EPO, Hp, IL-8)	0	0,0	6	5,7	3	2,8	2	1,9	11	10,4
	Fs inferior, IL-8 superior, normales (RsTf, EPO, Hp, IL-6)	0	0,0	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,9
	Fs inferior, EPO superior, normales (RsTf, Hp, IL-6, IL-8)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,9	1	0,9
	Fs inferior, superiores (IL-6, IL-8), normales (RsTf, EPO, Hp)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,9	1	0,9
	Fs inferior, superiores (RsTf, IL-6), normales (EPO, Hp, IL-8)	0	0,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,9
	RsTf superior, normales (Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6, IL-8)	0	0,0	1	0,9	2	1,9	1	0,9	4	3,8
	Superiores (RsTf, IL-6), normales (Fs, EPO, Hp, IL-8)	0	0,0	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,9
	Superiores (RsTf, Hp, IL-6), normales (Fs, EPO, IL-8)	0	0,0	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,9
	Superiores (RsTf, EPO), normales (Fs, Hp, IL-6, IL-8)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,9	1	0,9
	Superior (EPO, IL-6), Normal (Fs, RsTf, Hp, IL-8)	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,9	2	1,9
	EPO superior, normales (Fs, RsTf, Hp, IL-6, IL-8)	0	0,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,9
	Superiores (Hp, IL-6), normales (Fs, RsTf, EPO, IL-8)	0	0,0	1	0,9	1	0,9	2	1,9	4	3,8
	Hp inferior, normales (Fs, RsTf, EPO, IL-6, IL-8)	0	0,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,9
	IL-6 superior, normales (Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-8)	1	0,9	6	5,6	12	11,3	1	0,9	20	18,9
	IL-8 superior, normales (Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6)	1	0,9	1	0,9	0	0,0	0	0,0	2	1,9
	RsTf inferior, normales (Fs, EPO, Hp, IL-6, IL-8)	0	0,0	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,9
	Superior (IL-6, IL-8), normales (Fs, RsTf, EPO, Hp)	0	0,0	0	0,0	2	1,9	0	0,0	2	0,9
<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>2,7</b>	<b>37</b>	<b>34,5</b>	<b>43</b>	<b>40,4</b>	<b>23</b>	<b>21,7</b>	<b>106</b>	<b>100,0</b>

Biomarcadores séricos del hierro: ferritina (Fs), receptor soluble de transferrina (RsTf), eritropoyetina (EPO), Hecpidina (Hp), interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-8 y Hemoglobina (Hb).

Fuente: Elaboración propia en el software Excel y SPSS 25

Según El Kishaw (51), el nivel medio de hemoglobina fue de  $10,83 \pm 0,86$ g/dL. De forma semejante encontramos en nuestro estudio, donde el valor medio de hemoglobina fue  $10,21 \pm 0,33$ g/dL.

Asimismo, varios estudios (50,61,67,68), señalaron que la prevalencia de anemia estuvo en 23,6% (19.7-37.0%) de niños con niveles inferiores de hemoglobina. Pero, en nuestro resultado no llegamos a concordar, porque la prevalencia de anemia llega a 78% de niños que presentaron los niveles de hemoglobina por debajo de 11g/dL, pero sí se llega a concordar cuando se incluye más indicadores para el diagnóstico del hierro, ya que fue 23,2% de niños que tuvieron anemia por deficiencia y/u otros estuvieron con anemia inflamatoria. También, es importante destacar lo mencionado por Gonzales et al (54), la población andina, la corrección de la hemoglobina por altitud favorece una clasificación errónea de anemia, eritrocitosis y eritrocitosis excesiva, por lo tanto se requiere mayor regulación en la Norma del manejo de la anemia en la población infantil que residen en la zona alto andina.

Según Sermini et al. (21), quien afirma: “lo primero se regula la entrada de hierro a nivel de la célula del epitelio intestinal, mostrando las principales proteínas involucradas (transportadores de entrada y salida de hierro, oxido-reductasas, proteína de almacenamiento) y, para finalizar, hacemos un recuento de los principales biomarcadores del metabolismo de hierro una vez que este ha entrado y circula por el organismo”. En nuestro estudio logramos utilizar más indicadores del hierro, identificamos el mecanismo del metabolismo de los biomarcadores séricos del hierro, así como: Hb, Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 e IL-8; fue necesario para mayor comprensión sobre el estado nutricional del hierro.

Echeverría (50), en su análisis de ferritina encontró que en el rango de edad entre 1 y 5 años tenían valores por debajo de los de la referencia (14,27 %); y en otro estudio, en 21% tenía concentraciones de ferritina  $<15\mu\text{g/L}$  (59). Si comparamos con nuestro estudio fue similar, encontramos que el 20,8% de niños tenían ferritina sérica inferior a la referencia ( $<12\text{ng/mL}$ ), por lo tanto, diversos autores han destacado como Cullis et al, Daru et al, Thuret, y Fernández (48,49,74,78), los niveles bajos de ferritina, indica invariablemente una reducción de las reservas de hierro o índice de deficiencia de las reservas de hierro.

En seguida, en otro indicador encontramos 7,5% de niños con un valor superior de receptor soluble de transferrina a la referencia ( $>1.699\mu\text{g/mL}$ ), entonces, otros autores (40,44,65), han llegado a afirmar cuando se presenta un nivel elevado de receptor soluble de transferrina indica una deficiencia de hierro o índice de deficiencia de hierro tisular.

A continuación, se encontró 4,5% de niños con nivel superior de eritropoyetina sérica a la referencia de  $>31,9\text{mIU/mL}$ , esto indica una restricción de hierro, al menos existió hipoxia, así lo indica Khalil (55), en un nivel elevado de eritropoyetina sérica se liberan más eritropoyetina cuando el nivel de oxígeno de la sangre está bajo, la restricción de hierro está asociado en la adquisición de resistencia de médula a la citocina hematopoyética eritropoyetina.

Seguidamente, entre los niveles de Hp y IL-6 se correlacionó positivamente. También se encontraron en 4,7% y 40,7% de niños con niveles séricos superiores tanto la Hp como IL-6 respectivamente, entonces, el eje entre Hp e IL-6 significa presencia de anemia inflamatoria, este argumento son respaldados por diversos autores (52,53,57,58,60).

Autores como Velásquez y Winkelsett et al. (64,77), indican que “los niveles elevados de interleuquina-8 son el resultado de la respuesta del organismo frente a un patógeno; la activación de PAR2 en las células epiteliales induce la secreción epitelial de interleuquina-8 e inicia inflamación de la mucosa”. En nuestro estudio encontramos 5,7% de niños con nivel superior de interleuquina-8 según la referencia, existió una respuesta inflamatoria.

#### **4.4. Cuarto objetivo específico**

- Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad.

La ingesta diaria de hierro total y hierro biodisponible se correlacionó positivamente (estadísticamente no significativa,  $r = 0,175$ ;  $P = 0,073$ ;  $r = 0,165$ ;  $P = 0,091$ , respectivamente). Según la correlación de Pearson, en todas las pruebas se obtuvo un valor de significancia ( $p > 0,05$ ), entonces existió una correlación no significativa entre dos variables de prueba, se rechaza la hipótesis alterna, descritos en la Tabla 22 y prueba de normalidad en la Figura 11.

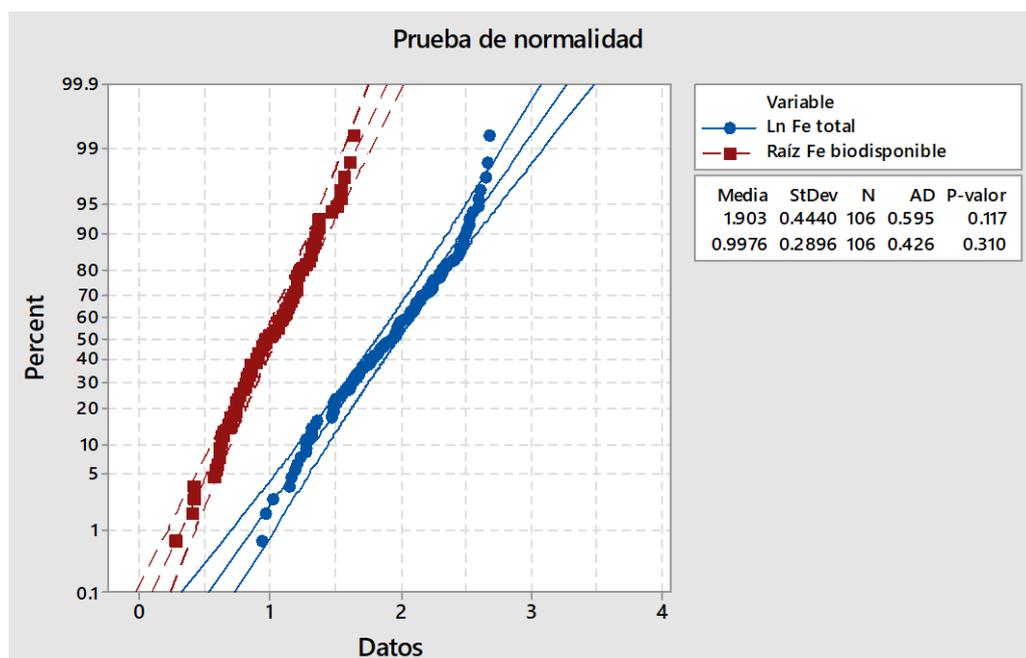
Tabla 22

*Relación entre la ingesta diaria de hierro total y hierro biodisponible con los niveles de hemoglobina corregido por altura en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

Indicadores	Test estadístico significación	Hb corregido por altura		
		Fe total	Fe biodisponible	
Fe total	CCP	1	0,840**	0,175
	Sig. bilateral		0,000	0,073
Fe biodisponible	CCP	0,840**	1	0,165
	Sig. bilateral	0,000		0,091
Hb corregido por altura	CCP	0,175	0,165	1
	Sig. bilateral	0,073	0,091	
Total	N	106	106	106

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). CCP: Coeficiente de Correlación de Pearson. Hb = Hemoglobina

Fuente: Elaboración propia en el software SPSS v25



*Figura 11. Logaritmo de la ingesta diaria de hierro total y raíz cuadrada de hierro biodisponible en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

En nuestro estudio se correlacionó positivamente (estadísticamente no significativa) entre la ingesta dietética del hierro total, y hierro biodisponible y, que influyó en los niveles de hemoglobina (>0,05). Resultado similar por Ilasaca (69), quien indicó la existencia de una correlación positiva no significativa entre la ingesta del hierro total y biodisponibilidad de hierro con los niveles de

hemoglobina, utilizó el algoritmo de Monsen de 1978. Sin embargo, excluyendo al grupo de niños de 6 meses que tenían una mayor correlación positiva significativa solo entre biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina.

De acuerdo con Chiao-Ming (47), la ingesta de hierro total en la dieta se correlacionó positivamente con los niveles de Hb en los lactantes, estadísticamente fue significativo. En circunstancias similares nuestro resultado se correlacionó positivamente entre la ingesta de hierro total y niveles de Hb de niños, pero estadísticamente no fue significativo.

Como señala Rojas-Taípe (63), la valoración hematométrica muestran que el 70,3 % se encuentran en parámetro bajo de hematocrito y hemoglobina, es decir tienen deficiencia de hierro debido a la disminución de ingesta de hierro o una alteración en su absorción. Sin embargo, en nuestro estudio la metodología utilizada fue diferente, así como los objetivos, ya que no se llega a comparar con el dicho estudio.

#### **4.5. Quinto objetivo específico**

- Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad.

En la Tabla 23, se muestran la ingesta dietética del hierro total y el hierro biodisponible se correlacionó positivamente y/o negativamente, y de influencia muy baja en el estado nutricional de hierro. Se encontró: una correlación positiva entre la ingesta del Fe total y Fe BD con los niveles de Fs ( $r=0.157$ ,  $P=0.109$ ;  $r=0.198$ ,  $P=0.042$ , respectivamente), una correlación negativa entre la ingesta del Fe total y Fe BD con los niveles de RsTf ( $r=-0.032$ ,  $P=0,746$ ;  $r=-0.062$ ,  $P=0,525$ , respectivamente), una correlación negativa entre la ingesta del Fe total y Fe BD con los niveles de EPO ( $r=-0.147$ ,  $P=0,133$ ;  $r=-0.093$ ,  $P=0,341$ , respectivamente), una correlación negativa entre la ingesta del Fe total y Fe BD con los niveles de Hp ( $r=-0.041$ ,  $P=0,678$ ;  $r=-0.015$ ,  $P=0,881$ , respectivamente), una correlación negativa entre la ingesta del Fe total y Fe BD con los niveles de IL-6 ( $r=-0.020$ ,  $P=0,838$ ;  $r=-0.161$ ,  $P=0,099$ ,

respectivamente), y por último una correlación negativa entre la ingesta del Fe total y Fe BD con los niveles de IL-8 ( $r = -0.073$ ,  $P = 0,455$ ;  $r = -0.015$ ,  $P = 0.879$ , respectivamente); según significación bilateral todas las relaciones fueron estadísticamente no significativas ( $>0,05$ ), con excepción de Fe BD y los niveles de Fs.

Tabla 23

*Relación entre la ingesta diaria (Fe total y hierro biodisponible) y el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad en las provincias de Puno y San Román, 2018.*

Indicadores	Test estadístico significación								
		Fe total	Fe BD	Fs	RsTf	EPO	Hp	IL-6	IL-8
Fe total	CCP	1	0,861**	0,157	-0,032	-0,147	-0,041	-0,020	-0,073
	Sig. bilateral		0,000	0,109	0,746	0,133	0,678	0,838	0,455
Fe BD	CCP	0,861**	1	0,198*	-0,062	-0,093	-0,015	-0,161	-0,015
	Sig. bilateral	0,000		0,042	0,525	0,341	0,881	0,099	0,879
Fs	CCP	0,157	0,198*	1	0,000	0,040	0,111	-0,057	-0,070
	Sig. bilateral	0,109	0,042		0,998	0,686	0,256	0,560	0,479
RsTf	CCP	-0,032	-0,062	0,000	1	0,079	0,175	0,075	-0,159
	Sig. bilateral	0,746	0,525	0,998		0,424	0,072	0,443	0,103
EPO	CCP	-0,147	-0,093	0,040	0,079	1	0,168	0,045	-0,031
	Sig. bilateral	0,133	0,341	0,686	0,424		0,086	0,649	0,756
Hp	CCP	-0,041	-0,015	0,111	0,175	0,168	1	0,380**	-0,038
	Sig. bilateral	0,678	0,881	0,256	0,072	0,086		0,000	0,698
IL-6	CCP	-0,020	-0,161	-0,057	0,075	0,045	0,380**	1	-0,074
	Sig. bilateral	0,838	0,099	0,560	0,443	0,649	0,000		0,451
IL-8	CCP	-0,073	-0,015	-0,070	-0,159	-0,031	-0,038	-0,074	1
	Sig. bilateral	0,455	0,879	0,479	0,103	0,756	0,698	0,451	
Total	N	106	106	106	106	106	106	106	106

\*\*-. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral); \*la correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); CCP: Coeficiente de Correlación de Pearson; Fe total = hierro total; Fe BD = hierro biodisponible; Fs = Ferritina sérica; RsTf = Receptor soluble de transferrina; EPO = Eritropoyetina; Hp = Hpcidina; IL-6 = Interleuquina-6; e IL-8 = Interleuquina-8.

Fuente: Elaboración propia en el software SPSS v25

En nuestro estudio se evidenció una correlación tanto positiva como negativa siendo estadísticamente no significativa entre la ingesta de hierro total y hierro biodisponible con influencia muy baja en el estado nutricional de hierro (ferritina,

receptor soluble de transferrina, eritropoyetina, hepcidina y interleuquina-6), con excepción del hierro biodisponible que se correlacionó positivamente con la ferritina con un valor de  $p$  significativo. No hay muchas investigaciones para realizar comparaciones y mayores análisis.

Como dice Velásquez et al. (64), se correlacionó negativamente entre los niveles de hemoglobina con los niveles de IL-6 e IL-8. Resultado similar con nuestro estudio porque encontramos una correlación lineal negativa (-).

Según Martinelli et al. (58), quienes reportaron que los valores de hepcidina se correlacionaron positivamente con los valores de ferritina. Esta correlación fue similar con nuestro resultado porque encontramos una correlación positiva (+); pero, estadísticamente no significativa.

En nuestro estudio se evidenció una correlación positiva siendo con un valor de  $p$  altamente significativo y una correlación positiva entre hepcidina e IL-6. Sin embargo, entre hepcidina y hemoglobina el valor de  $p$  fue no significativo. Resultados similares encontrados por Goyal (53), correlacionó positivamente la relación entre hepcidina e IL-6, pero, defieren entre la hepcidina que correlacionó negativamente con la hemoglobina.

Büyükkaragöz et al. (44), encontró que el receptor soluble de transferrina se correlacionó negativamente con la hemoglobina. Nuestro resultado fue similar con el estudio, porque encontramos una correlación negativa (-).

Según las definiciones de los autores Nemeth y Esquivia et al. (52,60), que la hepcidina se produce en el hígado y se considera un regulador del metabolismo del hierro. Esta regulación está ligada en la absorción intestinal del hierro y a la función de la ferroportina dentro de la célula, a fin de mantener un balance entre el consumo y las reservas de hierro. Asimismo, IL-6 es la citocina necesaria y suficiente para la inducción de hepcidina durante la inflamación y que el eje de IL-6-hepcidina es responsable de la hipoferremia de la inflamación. En nuestro estudio se acepta estas definiciones planteadas, además se encontró una correlación positiva altamente significativa entre la hepcidina y la interleuquina-6.

## CONCLUSIONES

1. El 73,6% de los niños no presentaron una ingesta deficiente de hierro dietario ni baja biodisponibilidad.
2. El 69,8% de los niños no presentaron ingesta deficiente de facilitadores del hierro (vitamina C), no presentaron exceso en el consumo de inhibidores.
3. Un 78,3% de los niños presentaron bajos niveles de Hb ( $x=10,21\pm 0,33$ DEmg/dl); sin embargo, el 76,8% no presentaron valores inadecuados de marcadores séricos del hierro (Fs, RsTf, Hp, EPO, IL-6 e IL-8).
4. La ingesta de hierro dietario: hierro total y hierro biodisponible no se correlacionó significativamente con los niveles de hemoglobina.
5. El hierro total y hierro biodisponible no se correlacionó significativamente con los marcadores séricos del hierro (Fs, RsTf, EPO, Hp, IL-6 e IL-8), con excepción de hierro biodisponible y ferritina que fue estadísticamente significativo.



## RECOMENDACIONES

- Para una buena adecuación de la ingesta dietética de hierro total, los nuevos investigadores deben considerar el hierro dietético biodisponible.
- Las instituciones públicas o privadas relacionadas al área de la salud consideren implementar en sus políticas, una revisión de los criterios actuales para diagnosticar anemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. INEI. Perú: Indicadores de resultados de los programas presupuestales, primer semestre 2019 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Lima; 2019. Recuperado de:  
[https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/ppr/Indicadores\\_de\\_Resultados\\_de\\_los\\_Programas\\_Presupuestales\\_ENDES\\_Primer\\_Semestre\\_2019.pdf](https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/ppr/Indicadores_de_Resultados_de_los_Programas_Presupuestales_ENDES_Primer_Semestre_2019.pdf)
2. WHO. Global estimates of the prevalence of anaemia in infants and children aged 6 – 59 months , 2011 [Internet]. SCALING UP NUTRITION. Ginebra; 2015. Recovered from:  
[http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global\\_prevalence\\_anaemia\\_2011\\_maps.pdf?ua=1](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011_maps.pdf?ua=1)
3. Tarqui Mamani CB, Rosales Pimentel S, Miranda Cuadros M, Gomez Guzado G, Rojas Macedo J, Rosales Pimentel S, et al. Informe Técnico: Consumo de alimentos en niños peruanos de 6 a 35 meses; 2012-2013 [Internet]. Lima, Perú; 2015. Recuperado de:  
<http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/5/jer/estudiosconsumo/VIN20122013.pdf>
4. Cailliat MC, Fink NE. Algoritmos de laboratorio para el estudio del estado del hierro. Acta Bioquímica Clin Latinoam [Internet]. 2013;47(3):507–22. Recuperado de:  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572013000300005](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000300005)
5. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2017;34(4):680–8. Recovered from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36353911017>
6. Olivares S, Andrade M, Zacarias I. Necesidades nutricionales y calidad de la dieta: Manual de Autoinstrucción [Internet]. 1 ra Edici. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, editor. Santiago, Chile: Print; 1994. 117 p. Recuperado de: [https://docgo.net/view-doc.html?utm\\_source=necesidades-nutricionales-y-calidad-de-la-dieta-manual-de-autoinstruccion-pdf](https://docgo.net/view-doc.html?utm_source=necesidades-nutricionales-y-calidad-de-la-dieta-manual-de-autoinstruccion-pdf)
7. Otegui U, Sanz Jm M, P G-M. Intervención dietético- nutricional en la prevención



- de la deficiencia de hierro. 2010;30(3):27–41. Recuperados de:  
<https://dadun.unav.edu/handle/10171/37078>
8. Allen LH, Ahluwalia N. Improving iron status through diet . The application of knowledge concerning dietary iron bioavailability in human populations. PLOPINE [Internet]. 1997;(136112):278396. Recovered from:  
[https://pdfs.semanticscholar.org/9ffe/c6ea9fcd29219446ef7d3f46d84410573b2a.pdf?\\_ga=2.56958051.817304997.1594306612-968804981.1594306612](https://pdfs.semanticscholar.org/9ffe/c6ea9fcd29219446ef7d3f46d84410573b2a.pdf?_ga=2.56958051.817304997.1594306612-968804981.1594306612)
  9. Gil Á. Tratado de Nutrición - Tomo II. Composición y Calidad nutrición de los Alimentos [Internet]. Segunda di. Medica Panamericana, editor. Madrid, España: Biblioteca Nacional; 2010. 1200 p. Recuperado de:  
[https://www.academia.edu/17113946/Tratado\\_de\\_Nutricion\\_Tomo2](https://www.academia.edu/17113946/Tratado_de_Nutricion_Tomo2)
  10. Murphy P, Beaton H. Estimated mineral intakes of toddlers : predicted prevalence of inadequacy in village populations in Egypt, Kenya, and Mexico. Am J Clin Nutr [Internet]. 1992;56:565–72. Recovered from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1503070/ga=2.56958051.817304997.1594306612-968804981.1594306612>
  11. Snibe. MAGLUMI Ferritin (CLIA) [Internet]. Londres: Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd; 2016. p. 4. Recovered from: <http://padinata.com/pdf/Reagent Kits Inserts/028 Ferritin-V2.3-EN-20130729.pdf>
  12. DRG®. Human Soluble Transferrin Receptor ELISA ( EIA-4256 ) [Internet]. Wiener Neudorf, Austria: clinical chemistry; 2017. p. 22. Recovered from:  
[https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG\\_EIA4256\\_p.pdf](https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG_EIA4256_p.pdf)
  13. DRG®. Hcpidin 25 ( bioactive ) HS ELISA EIA-5782 [Internet]. Vol. 96. Springfield: DRG International, Inc USA; 2017. p. 43. Recovered from:  
[http://www.drg-diagnostics.de/files/eia-5782\\_ifu--hepcidin-25-bioactive\\_hs\\_2017-07-05\\_endeitesfr.pdf](http://www.drg-diagnostics.de/files/eia-5782_ifu--hepcidin-25-bioactive_hs_2017-07-05_endeitesfr.pdf)
  14. DRG®. EPO (Erythropoietin) ELISA (EIA-3646) [Internet]. Wiener Neudorf, Austria: DRG; 2017. p. 1–13. Recovered from:  
[https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG\\_EIA3646\\_p.pdf%0A](https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG_EIA3646_p.pdf%0A)
  15. DRG®. IL-6 ELISA (EIA- 4640) [Internet]. Wiener Neudorf, Austria: DRG

- International, Inc USA; 2017. p. 1–6. Recovered from:  
[https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG\\_EIA4640\\_p.pdf](https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG_EIA4640_p.pdf)
16. DRG®. IL-8 ELISA (EIA-4700) [Internet]. Vol. Version 3. Wiener Neudorf, Austria: DRG International, Inc USA; 2011. p. 1–6. Recovered from:  
[https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG\\_EIA4700\\_p.pdf](https://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG_EIA4700_p.pdf)
17. Tostado-Madrid T, Benítez-Ruiz I, Pinzón-Navarro A, Bautista-Silva M, Ramírez-Mayans JA. Actualidades de las características del hierro y su uso en pediatría. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2015;36(3):189-200 Tostado-Madrid, T., Benítez-Ruiz, I., Pinzón. Recuperado de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84930811717&partnerID=tZOtx3y1>
18. Zavaleta N, Astete L. Efecto de la anemia en el desarrollo infantil: consecuencias a largo plazo. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017;34(4):716–22. Recuperado de:  
<http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3346/2902>
19. Yenela L, Hernández G, Hernández RG, Maritza L, Pérez G. Desarrollo neural y deficiencia de hierro. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2005;36:1–4.
20. González HF, Visentin S. Micronutrientes y neurodesarrollo: Actualización. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2016;114(6):570–5. Recuperado de:  
<https://digital.cic.gba.gob.ar/handle/11746/10152>
21. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017;34(4):690–8. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v34n4/a17v34n4.pdf>
22. Badui Dergal S, Valdés Martínez SE, Gálvez Mariscal A, Flores Argüello I, González Saravia AF, Quirasco Baruch M, et al. *Química de los alimentos*. Cuarta edi. Quintanar Duarte E, Gutierrez Hernández MB, editors. Mexico, D.F.: PEARSON EDUCACIÓN; 2006. 738 p.
23. Forrellat-Barrios M, Défaix-Gómez HG Du, Fernández-Delgado N. Metabolismo del hierro. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* [Internet]. 2000;16(3):149–60. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v16n3/hih01300.pdf>

24. Gil-Hernández A. Tratado de Nutrición: Tomo I. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición [Internet]. 2da edició. Medica Panamericana, editor. Madrid, España: Biblioteca Nacional; 2010. 1266 p. Recuperado de: <https://www.academia.edu/27789584/Tratado.de.Nutricion.Tomol>
25. Mahan LK, Escott Stump S, Raymond JL. Krause. Dietoterapia [Internet]. 13.<sup>a</sup> edici. GEA CONSULTORIA EDITORIAL S.L., editor. EL SELVIER. Madrid (España): [www.medilibros.com](http://www.medilibros.com); 2013. 1263 p. Recuperado de: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9781437722338?role=student>
26. Institute of Medicine (US). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc [Internet]. Washington, D. C: The National Academies Press; 2001. 800 p. Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057538/>
27. Institute of Medicine (US). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 2000. 528 p. Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077263/>
28. Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: An algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000;71(5):1147–60. Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799377/>
29. Herrera M J, Parra S BE, Corrales A V, Olivares G M, Pizarro A F, Gaitán Ch D. El calcio como nutriente implicado en la síntesis y localización de proteínas que participan en la captación y eflujo del hierro en los enterocitos. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2015;42(4):392–8. Recuperado de: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/131372>
30. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted M, Cook JD, Mertz W, et al. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1978;31:134–41. Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/619599/>
31. Reddy MB, Hurrell RF, Cook JD. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am Soc Clin Nutr* [Internet]. 2000;71:937–43. Recovered from:

- <https://academic.oup.com/ajcn/article/71/4/937/4729144>
32. FAO/WHO. Human vitamin and mineral requirements [Internet]. Food and Nutrition Division. Roma; 2002. Recovered from: <http://www.fao.org/3/a-y2809e.pdf>
  33. WHO/FAO/UNU. Vitamin and mineral requirements in human nutrition [Internet]. Second. Roma, Italia: Nutrition; 2004. Recovered from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf?ua=1>
  34. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil P Anthony. Harper. Bioquímica Ilustrada [Internet]. 29 a. Edic. Hill Mc Graw INTERAMERICANA EDITORES S.A. de C.V., editor. MÉXICO: Bookmedicos; 2013. 712 p. Recuperado de: <http://booksmedicos.org/harper-bioquimica-ilustrada-29a-edicion/>
  35. Bartolo-marchena M, Pajuelo-ramírez J, Obregón-cahuaya C, Bonilla- C. 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 Fac med [Internet]. 2015;78(3):281–6.  
Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v78n3/a05v78n3.pdf>
  36. Bartolo M. Una propuesta de ajuste de la hemoglobina por altitud en niños. In: MINSAs, INS, editors. XIII Congreso Peruano de Nutrición [Internet]. Lima; 2017. p. 19. Recuperado de: [http://www.sopenut.org.pe/pdf/min/congreso\\_sopenut\\_2017/AjusteHemoglobina.pdf](http://www.sopenut.org.pe/pdf/min/congreso_sopenut_2017/AjusteHemoglobina.pdf)
  37. MINSAs. NormaTécnica: Manejo terapéutico y preventivo de la anemia [Internet]. Lima, Perú; 2017. Report No.: 958-2012/MINSAs. Recuperado de: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSAs/4190.pdf>
  38. OMS. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. WHO/NHM/NHD/MNM/11.1. Ginebra, Suiza; 2011. Recuperado de: [https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf?ua=1)
  39. Díez M, Muñoz M. Parámetros hematimétricos y bioquímicos para valorar el status

- férrico. In: Deficiet de hierro.com [Internet]. 2013. p. 1–15. Recuperado de: <http://www.deficitdehierro.com/%5Cnhttp://www.deficitdehierro.com/img/recursos/Interpretacion-Parametros-hematimetricos-bioquimicos.pdf>
40. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2005;18(2 SPEC. ISS.):319–32. Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15737893/>
41. OMS. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones [Internet]. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra, Suiza; 2011. Recuperado de: [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf)
42. Navarrete Prida O. Las quimocinas. *Rev Hosp Gral* [Internet]. 2000;3(1):30–2. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2000/gg001g.pdf>
43. Mataix Verdú J. Tratado de Nutrición y Alimentación. In: OCEANO/Ergon. Nueva Edic. Barcelona (España): Oceano/ ergon; 2010. p. 1981.
44. Büyükkaragöz B, Akgun NA, Bulus AD, Durmus Aydogdu S, Bal C. ¿Puede usarse el receptor soluble de transferrina para diagnosticar anemia ferropénica y evaluar la respuesta al hierro en lactantes con desnutrición aguda moderada ? *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2017;115(2):125–32. Recovered from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v115n2/v115n2a05.pdf>
45. Bastardo G, Angarita C, Quintero Y, Rojas L, Rodríguez LC, Leonardo JL. Consumo de hierro y otros nutrientes en la dieta de preescolares residentes en apartaderos , Escagüey y pueblo llano ( Merida , Venezuela ). *MedULA* [Internet]. 2008;17(1). Recuperado de: <https://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA197723306&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=07983166&p=IFME&sw=w>
46. Batrouni L, Piran MF, Eandi M, Dasbul G, Toledo S. Parámetros bioquímicos y de ingesta de hierro, en niños de 12 a 24 meses de edad de Cordoba, Argentina. *Rev chil nutr* [Internet]. 2004;31(3):330–5. Recuperado de: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182004000300008](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182004000300008)

47. Chiao-Ming Ch, Shu-Ci M, Chun-Kuang S, Yi-Ling C, Li-Yi T, Yung-Ting K, et al. Iron status of infants in the first year of life in northern Taiwan. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(1):1–12.  
Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31947816/>
48. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* [Internet]. 2018;181(3):331–40. Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29672840>
49. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017;106(Suppl 6):1634S-1639S. Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29070560>
50. Echeverría-Córdova IE. Determinación de hierro, ferritina y hemoglobina para el diagnóstico de anemia ferropénica en niños de 0 a 5 años que acuden al “Dra. Cecilia Valverde”, Machala 2014” [Internet]. Universidad de Guayaquil; 2015. Recuperado de: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/11488/1/BCIEQ-MBC-091 Echeverría Córdova Ingrid Elizabeth.pdf>
51. El Kishawi RR, Soo KL, Abed YA, Wan Muda WAM. Anemia among children aged 2-5 years in the Gaza Strip- Palestinian: A cross sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2015;15(1):1–8. Recovered from: <https://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-015-1652-2>
52. Esquivia M, Maria Claudia, Acevedo T PA. Hepcidina: su interacción con la hemojuvelina y su aporte en el diagnóstico de la enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro. *Univ Medica* [Internet]. 2012;53(4):382–94. Recuperado de: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16163/12927>
53. Goyal KK, Saha A, Sahi PK, Kaur M, Dubey NK, Goyal P, et al. Hepcidin and proinflammatory markers in children with chronic kidney disease : A case-control study. *Clin Nephrol* [Internet]. 2018;89(5):363–70. Recovered from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29451472>
54. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Hinojosa M del R, Begazo J, Yucra S, Zevallos A, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol* [Internet]. 2018;93(1):1–8. Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955722/pdf/nihms956616.pdf>
  55. Khalil S, Delehanty L, Grado S, Holy M, White Z, Freeman K, et al. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *JEM* [Internet]. 2018;215(2):661–79. Recovered from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282252>
  56. Klimunda TW. Ferritina, una potencial tercera via absorción de hierro: estudios celulares y de biodisponibilidad en humanos. *Repos Conicyt* [Internet]. 2008;19. Recuperado de: <http://repositorio.conicyt.cl/handle/10533/181207>
  57. Mahajan G, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Hepcidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood Res* [Internet]. 2017;52(3):212–7. Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043237>
  58. Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A, Rossi F, Auricchio R, Campostrini N, et al. Serum Hepcidin and Iron Absorption in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis Advance Access* [Internet]. 2016;1–9. Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733407>
  59. McCarthy EK, ní Chaoimh C, Hourihane JOB, Kenny LC, Irvine AD, Murray DM, et al. Iron intakes and status of 2-year-old children in the Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Matern Child Nutr* [Internet]. 2017;13(3):1–13. Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6865992/>
  60. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* [Internet]. 2004;113(9):1271–6. Recovered from: <https://www.jci.org/articles/view/20945/pdf>
  61. Pacheco-Cruz R, Mota-Magaña L, Luna-Silva NC. Estado nutricional, nivel de

- hemoglobina y calidad de la dieta en niños menores de 5 años de zonas rurales de Ejutla de Crespo y Coatecas Altas , Oaxaca. *Salud y Adm* [Internet]. 2017;4(12):3–14. Recuperado de:  
[http://www.unsis.edu.mx/revista/doc/vol4num12/1\\_Estado\\_Nutricio.pdf](http://www.unsis.edu.mx/revista/doc/vol4num12/1_Estado_Nutricio.pdf)
62. Petry N, Olofin I, Boy E, Angel MD, Rohner F. The effect of low dose Iron and zinc intake on child micronutrient status and development during the first 1000 days of life: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [Internet]. 2016;8(12):1–22.  
Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916873>
63. Rojas-Taípe MV. Anemia ferropénica y su correlación con la alimentación en niños de 6 a 24 meses de edad del hospital Yerovi Mackuart de Salcedo entre abril - junio del 2014 [Internet]. Universidad Espíritu Santo; 2015. Recuperado de:  
[http://repositorio.uees.edu.ec/bitstream/123456789/2372/1/Martha Rojas tesis.pdf](http://repositorio.uees.edu.ec/bitstream/123456789/2372/1/Martha%20Rojas%20tesis.pdf)
64. Velásquez Rodríguez CM, Navarro B C, Gonzáles M Á. Respuesta inflamatoria en niños con desnutrición aguda grave y anemia. *Perspect en Nutr Humana* [Internet]. 2008;10(2):131–42. Recuperado de:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-41082008000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-41082008000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
65. Worthen CA, Enns CA. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2014;1–8. Recovered from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944196/pdf/fphar-05-00034.pdf>
66. Fernández A, Troncoso L, Nolberto V. Estado de nutrición en hierro en una población de 4 a 14 años, urbano marginal, de Lima. *An Fac Med Lima* [Internet]. 2007;68(2):136–42.  
Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n2/a05v68n2.pdf>
67. Quispe K. Prevalencia de desnutrición crónica y anemia en niños de 6 a 36 meses en el distrito de Sarhua – Ayacucho [Internet]. Universidad Nacional Agraria la Molina; 2010.

Recuperado de: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/UNALM/1715>

68. Rafael Peláez JA. Relación entre patrón alimentario, hemoglobina y características maternas en niños de 6 a 36 meses de edad beneficiarios de un programa de suplementación con multimicronutrientes [Internet]. Cybertesis UNMSM. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017. Recuperado de: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/cybertesis/6106/Rafael\\_pj.pdf?sequence=1](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/cybertesis/6106/Rafael_pj.pdf?sequence=1)
69. Ilasaca M. Relación de consumo de hierro dietario y nivel de hemoglobina de los niños de 6 a 24 meses de edad del Hospital Manuel Nuñez Butron Puno, Noviembre - Diciembre. Universidad Nacional del Altiplano de Puno; 2012.
70. Tarqui C, Alvarez D, Rosales S, Espinoza P. Ingesta de nutrientes y estado nutricional de niños peruanos entre 6 a 35 meses. Nutr clín diet hosp [Internet]. 2017;37(1):156–64.  
Recuperado de: <https://revista.nutricion.org/PDF/tarquimamani.pdf>
71. Malako BG, Teshome MS, Belachew T. Anemia and associated factors among children aged 6–23 months in Damot Sore District, Wolaita Zone, South Ethiopia. BMC Hematol [Internet]. 2018;18(1):14. Recovered from: <https://bmchematol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12878-018-0108-1>
72. Kejo D, Petrucka P, Martin H, Kimanya M, Mosha T. Prevalence and predictors of anemia among children under 5 years of age in Arusha District, Tanzania. Pediatr Heal Med Ther [Internet]. 2018;Volume 9:9–15. Recovered from: <https://www.dovepress.com/prevalence-and-predictors-of-anemia-among-children-under-5-years-of-age-peer-reviewed-article-PHMT>
73. Román-Morillo Y, Rodríguez-Tanta Y, Gutierrez-Ingunza E, Aparco JP, Sánchez-Gómez I, Fiestas F. Anemia en la población infantil del Perú: Aspectos clave para su afronte [Internet]. INS-UNAGESP. Lima; 2015. Recuperado de: [http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/ANEMIA\\_FINAL\\_v.03mayo2015.pdf](http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/ANEMIA_FINAL_v.03mayo2015.pdf)
74. Thuret I. Diagnóstico biológico de la deficiencia de hierro en niños. Arch Pédiatrie [Internet]. 2017;24(5):5S6–13.



Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X17240032>

75. Kawabata H. Progress in iron metabolism research. *Us Natl Libr Med Natl Intstitute Heal* [Internet]. 2017;58(10):1864–71. Recovered from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978826>
76. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(2):285–96.  
Recovered from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.005>
77. Winkelsett L, Malfertheiner P, Wex T, Kandulski, A1 2. Mucosal Two-Step Pathogenesis in Gastroesophageal Reflux Disease: Repeated Weakly Acidic Stimulation and Activation of Protease-Activated Receptor-2 on Mucosal Interleukin-8 Secretion. *Us Natl Libr Med Natl Intstitute Heal* [Internet]. 2018;98(1):19–25.  
Recovered from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29672302>
78. Fernández AJ. Relación entre la biodisponibilidad de hierro de la dieta y la eosinofilia, con el el estado nutricional en hierro, en niños de 4 a 14 años, del Centro de Salud San Genaro, Chorrillos, setiembre 2001 - agosto 2002. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2004.

## ANEXOS

### Anexo 1. Operacionalización de variables: variables, dimensión, indicadores y categoría

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	CATEGORIA/PUNTOS DE CORTE		
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE 1: Ingesta de hierro</b>	Recordatorio por 24 horas	Ingesta diaria de hierro	Adecuación	*IDR X = 1g/d de Fe y Vit. C - X es >110 % Exceso - 90% - 110 % Adecuado - X es < a 90 % Deficiente	
		Ingesta diaria de vitamina C			
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE 2: Biodisponibilidad de hierro</b>	Calculo algoritmo de la biodisponibilidad del hierro	- Biodisponibilidad del hierro en la dieta	Fe disponible (6)(8)	- Alta [15% a mas - Media ]5 - 15[ - Baja [0 -5%]	
<b>VARIABLE DEPENDIENTE 1: Niveles de Hemoglobina</b>	Análisis hematológico	Hemoglobina (Hb)	Normal	Hb >= 11 -14g/dL	
			Anemia (38)	Leve	10-10.9 g/dL
				Moderada	7.0 - 9.9 g/dL
				Severa	< 7.0 g/dL
<b>VARIABLE DEPENDIENTE 2: Estado nutricional del hierro</b>	Análisis bioquímico de marcadores séricos	Ferritina (Fr)	Normal (11)	Mujeres Fs = 13-32ng/mL Varones Fs = 25-350ng/mL	
		Receptor soluble de transferrina (RsTf)	Normal (12)	RsTf = 0.072 - 1.699ug/mL	
		Hepcidina (Hp)	Norma (13)	Hp = 0.25-47.66 ng/mL	
		Eritropoyetina (EPO)	Normal (14)	EPO = 3.22 - 31.9 mIU / mL	
		Interleuquina-6 (IL-6)	Normal (15)	IL-6 = 0 - 50 pg/mL	
		Interleuquina-8 (IL-8)	Norma (16)	IL-8 = 0 - 132pg/mL	

**Anexo 2.** Matriz de consistencia: “Ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro en niños de 6 a 59 meses de edad. Provincias de Puno y San Román, 2018.

Interrogantes Específicas	Hipótesis Específicas	Objetivos Específicos	Variables	Indicadores	Métodos	Prueba Estadística Inferencial
a) ¿Cuál es la ingesta diaria y biodisponibilidad de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad?	- Los niños de 6 a 59 meses de edad presentan una deficiente ingesta diaria y baja biodisponibilidad de hierro en la dieta.	1. Determinar la ingesta diaria y biodisponibilidad de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad.	Variable Independiente 1 - La ingesta diaria de hierro Variable Independiente 2 - La biodisponibilidad de hierro	<b>Adecuación</b> - la ingesta diaria de hierro - Hierro biodisponible	- Encuesta - Algoritmo	Hipótesis alterna
b) ¿Cuál es la ingesta diaria de facilitadores e inhibidores del hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad?	- Los niños de 6 a 59 meses de edad presentan una ingesta diaria de los facilitadores es deficiente y en exceso de los inhibidores del hierro en la dieta.	2. Determinar la ingesta diaria de facilitadores e inhibidores de hierro de la dieta en niños de 6 a 59 meses de edad.	Variable Independiente 2 - La biodisponibilidad de hierro	Facilitadores e inhibidores del hierro	Encuesta	Hipótesis alterna
c) ¿Cuáles son los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante determinaciones de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, IL-6 e IL-8 en niños de 6 a 59 meses de edad?	Los niños de 6 a 59 meses de edad presentan bajos niveles de hemoglobina con un diagnóstico de anemia leve y de niveles inadecuados en el estado nutricional del hierro establecido mediante determinaciones de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, IL-6 e IL-8 en niños de 6 a 59 meses de edad.	3. Determinar los niveles de hemoglobina y estado nutricional del hierro establecido mediante las determinaciones de los marcadores séricos de ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8 en niños de 6 a 59 meses de edad.	Variable Dependiente 3 - Hemoglobina Variable Dependiente 4 - Estado nutricional del hierro	- Niveles de Hemoglobina (Hb) - Ferritina (Fs) - Recepto (RsTf) - Hpcidina (Hp) - Eritropoyetina (EPO) - Interleuquina-6 (IL-6) - Interleuquina-8 (IL-8)	Hematología y bioquímica	- Hipótesis alterna

d) ¿Qué relación se establece entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad?	- La ingesta y biodisponibilidad de hierro tiene correlación positiva con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad.	4. Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con los niveles de hemoglobina en niños de 6 a 59 meses de edad	Relación de variables: - Ingesta de hierro. - Biodisponibilidad de hierro - Niveles de hemoglobina	Como los valores de Pearson van de -1 a 1, siendo el 0 el indicador de que no existe correlación.	Prueba de hipótesis  - Prueba de Pearson	- Hipótesis alterna
e) ¿Qué relación se establece entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 y interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad?	- La ingesta y biodisponibilidad de hierro tiene correlación positiva con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 y interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad.	5. Establecer la relación entre la ingesta y biodisponibilidad de hierro con el estado nutricional del hierro (ferritina, receptor soluble de transferrina, hepcidina, eritropoyetina, interleuquina-6 e interleuquina-8) en niños de 6 a 59 meses de edad	Relación de variables: - Ingesta de hierro. - Biodisponibilidad de hierro - Estado nutricional del hierro.	Como los valores de Pearson van de -1 a 1, siendo el 0 el indicador de que no existe correlación.	Prueba de hipótesis  - Prueba de Pearson	- Hipótesis alterna

### **Anexo 3.** Formulario de Consentimiento

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este formulario de consentimiento está dirigido a padres (padre y madre de familia) de niños de 6 a 59 meses de edad, que acuden a los establecimientos del Ministerio de Salud a quienes a participar en la investigación “Ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional de hierro en niños de 6 a 59 meses. Provincias de Puno y San Román, 2018”

Mi nombre es ENRIQUE CABANA COLQUE soy egresado posgrado de la Universidad Nacional del Altiplano Puno y estoy investigando sobre la situación de la anemia en la Región Puno, esta enfermedad afecta a muchos niños en nuestra región. A través de este documento le voy a dar información e invitar en esta investigación. Antes de decidirse puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación; puede que haya algunas palabras que no entiende. Por favor, si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí o a los miembros del equipo.

Necesitamos una muestra de sangre para conocer el nivel de hemoglobina, ferritina, y otros componentes de la sangre de su niño(a) la muestra la tomará un personal de salud capacitado y autorizado para tal fin. La muestra de sangre colectada en un frasco pequeño y las determinaciones se harán en el Laboratorio Bioquímica de la UNA – Puno. Al cabo de los análisis la muestra será eliminada se le hará entrega de resultados de su niño y se hará las recomendaciones necesarias si lo necesitara.

Al participar en esta investigación es posible que su niño (a) tenga algunas molestias debido al pinchazo al momento de sacar la muestra de sangre, las molestias pasaran pronto.

Es posible que otros miembros de su comunidad que saben que usted participa en la investigación y pueda que le hagan preguntas. Nosotros no divulgaremos la identidad ni los resultados. La información que recojamos en esta investigación se mantendrá confidencialidad y no será entregada a nadie.

El conocimiento que tengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. Después de estos datos que se publicaran los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

## CONSENTIMIENTO

He sido invitado a participar con mi menor hijo (a) en la investigación sobre “Ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional de hierro en niños de 6 a 59 meses. Provincias de Puno y San Román, 2018”. Entiendo que mi hijo(a) recibirá un pinchazo para la extracción de sangre. He sido informado de que los riesgos son mínimos, sé que no tendré mayor beneficio para mí, para mi hijo o para la familia, se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que le realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante entiendo que tengo el derecho a retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi atención de salud o de mi familia.,

Nombre de la madre o padre del participante: .....

Firma de la madre o padre del participante:

Huella digital

Fecha: .....

(día/mes/año)

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador: .....

Firma del investigador: .....

Fecha: .....

(día/mes/año)

**Anexo 4.** Ficha de datos hematológica y bioquímico

**PROYECTO:** Ingesta, biodisponibilidad de hierro y su relación con los niveles de hemoglobina y estado nutricional de hierro en niños de 6 a 59 meses. Provincias de Puno y San Román, 2018.

Provincia: ..... Distrito: .....

Comunidad/Barrio: ..... Urbano: ..... Rural:

.....

Urbano marginal: .....

Nombre del Encuestador: ..... Fecha:

...../...../.....

Hora de inicio: ..... Hora de finalización: .....

**I. ASPECTOS GENERALES**

**1. DATOS DEL NIÑO (A) DE 6 A 59 MESES DE EDAD**

N <sup>a</sup>	Apellidos	Nombres	Sexo	Fecha de nacimiento	Edad

**2.- DATOS DEL PADRES (PADRE O MADRE), APODERADO O CUIDADOR DEL NIÑO(A) DE 6 A 59 MESES DE EDAD**

N <sup>a</sup>	Apellidos	Nombres	Sexo	Edad	Grado de instrucción	Ocupación

**3. DATOS HEMATOLÓGICO Y BIOQUÍMICOS DEL NIÑO (A) DE 6 A 59 MESES DE EDAD**

Medida	Valor	Diagnóstico	Medida	Valor	Diagnóstico
Hemoglobina			Eritropoyetina		
Transferrina soluble			Hepcidina		
Ferritina			Interleuquina-6		
Interleuquina-8					

**Anexo 5.** Cuestionario: recordatorio de 24 horas sobre la ingesta diaria del hierro, facilitadores e inhibidores de hierro en niños de 6 a 59 meses de edad.

	Preparación	Alimentos	Cantidad (medida casera)	gr./ml.	Observaciones
DESAYUNO					
MEDIA MAÑANA					
ALMUERZO					
MEDIA TARDE					
CENA					

**Anexo 6.** Ficha de cálculo algoritmo: biodisponibilidad de hierro en el hierro dietario en niños de 6 a 59 meses en las provincias de Puno y San Román

Tipo de Comida:		Absorción del hierro presente en la comida			
Carne y/o pescado (g)	Vitamina C (mg)	Hierro no hemínico (mg)	Hierro hemínico (mg)	Té/café (ml)	Hierro biodisponible (mg)
Disponibilidad baja:					
<30	<25				
Disponibilidad media:					
30-90	25 – 75				
Disponibilidad alta:					
>90	>75				

**Fe TOTAL:** \_\_\_\_\_ **Tipo biodisponibilidad de hierro:** \_\_\_\_\_

**Fe Absorbible:** \_\_\_\_\_

**Fuente:** Elaboración propia en base a las estimaciones de la absorción del hierro, Adaptado y modificado en base a los modelos de Monsen, 1974. Murphy et al, 1992, tomado de Allen y Ahluwali, 1997. Macarulla, 2016. pp: 39 Navas y Macarulla, 2011. pp: 269.

## Anexo 7. Prueba de normalidad de Anderson Darling

**Descripción:** La prueba de Anderson-Darling (Stephens, 1974) se utiliza para probar si una muestra de datos proviene de una población con una distribución específica. Es una modificación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S) y da más peso a las colas que la prueba de K-S. La prueba de K-S es distribución libremente en el sentido que los valores críticos no dependen de la distribución específica que es probada. La prueba de Anderson-Darling hace uso la distribución específica en calcular valores críticos. Esto tiene la ventaja de permitir una prueba más sensible y la desventaja que los valores críticos se deban calcular para cada distribución. Actualmente, las Tablas de valores críticos están disponibles para las distribuciones: normal, lognormal, exponencial y Weibull. Las Tablas de valores críticos en este manual se pueden ver en Stephens (1974, 1976, 1977, y 1979), puesto que esta prueba se aplica generalmente con un programa estadístico del software que imprima los valores críticos relevantes.

### Hipótesis:

Ho: El conjunto de datos posee una distribución normal.

Ha: El conjunto de datos no posee una distribución normal.

**Estadístico Experimental:** El valor experimental de la prueba Anderson-Darling es AD que se estima de la siguiente manera:

$$AD = \sum_{i=1}^n \frac{1-2i}{n} \{\ln(F[Z_i]) + \ln(1 - F[Z_{n+1-i}])\} - n \text{ (Minitab v17)}$$

Además:

F: Es la distribución acumulada de los valores estandarizados normalmente.

$Z_i$  : Es el valor estandarizado normalmente del resultado Xi.

$n$  : Es el total de observaciones del conjunto de datos.

**Estadístico Tabular:** El valor teórico de la prueba Anderson-Darling al 95% de confianza es:

$$AD_{Tabla} = \frac{0,752}{1 + \frac{0,75}{n} + \frac{2,25}{n^2}}$$

Donde: n: Es el total de observaciones del conjunto de datos.

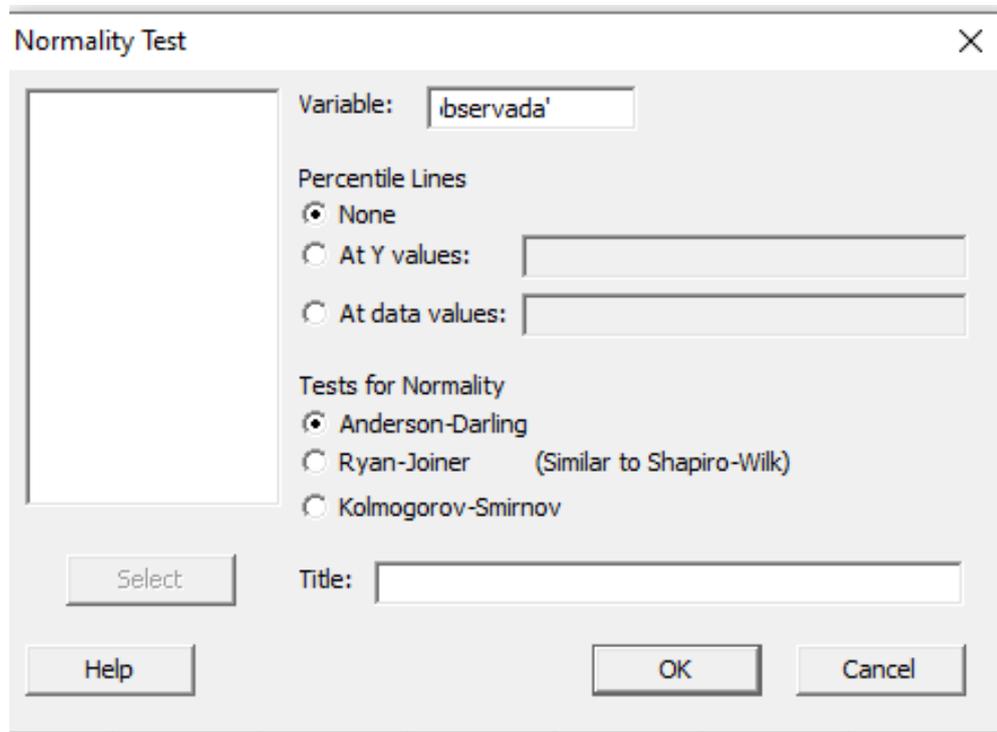
**Decisión:** La Hipótesis nula (Ho) sería rechazada si  $AD > AD_{Tabla}$ . Caso contrario el conjunto de datos se distribuye normalmente “1- $\alpha$ ” % de confianza.

- Si la probabilidad obtenida **P-valor** >  **$\alpha = 0,05$**  rechace la Hipótesis alterna (se acepta Hipótesis nula).

## Procedimiento de prueba de la normalidad

Programa Minitab v17: Stat , Basic Statistics , Normality Test... 

Apareciendo el cuadro de diálogo:



Pulsar el botón **OK**:

## Anexo 8. Prueba T para una muestra

### Descripción:

Esta prueba nos permite evaluar si existe diferencia significativa entre la media muestral  $\bar{x}$  de una población y una media poblacional asumida  $\mu_0$ .

Para realizar esta prueba es necesario que los datos se ajusten a una distribución normal, además de conocerse el valor real de la desviación estándar  $\sigma$  se sugiere realizar una prueba Z.

### Hipótesis:

H<sub>0</sub>: La media poblacional es igual a  $\mu_0$

H<sub>a</sub>: La media poblacional es diferente a  $\mu_0$

### Estadístico Experimental:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{S}{\sqrt{n}}}$$

### Estadístico Tabular:

$$T_{tabla} = t_{\left(\frac{\alpha}{2}, n-1\right)}$$

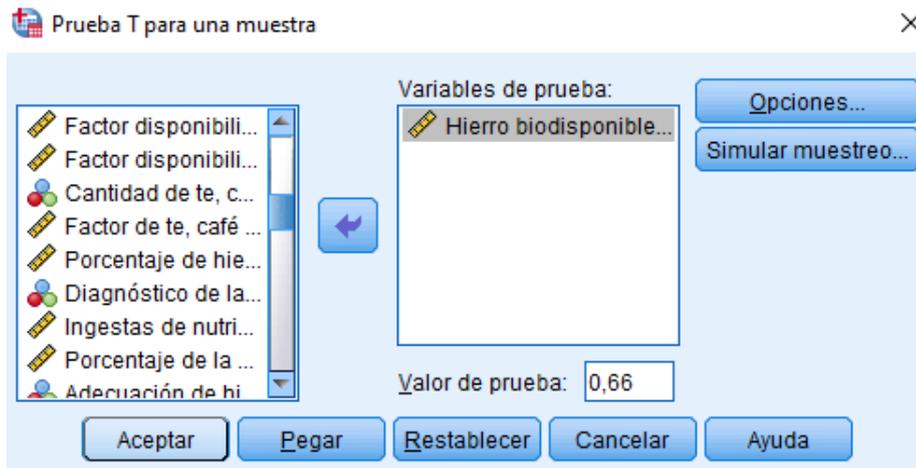
Donde: n: Cantidad total de datos de la muestra.

### Decisión:

- Si la probabilidad obtenida **P-valor**  $\leq \alpha = 0,05$  rechace la Hipótesis alterna (se acepta Hipótesis nula).
- Si la probabilidad obtenida **P-valor**  $> \alpha = 0,05$  rechace la Hipótesis nula (se acepta Hipótesis alterna).

**Programa SPSS v25:** Analizar  , Comparar medias  , Prueba T para una muestra... 

Apareciendo el cuadro de diálogo:



Pulsar el botón **Aceptar**:

**Resultados de las pruebas en estadística completa:**

**Estadísticas para una muestra**

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Ingesta diaria de hierro total (mg/día)	59	7,5147	1,71403	0,22315

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 8.29					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Ingesta diaria de Fe total (mg/día)	-3,474	58	0,001	-0,77525	-1,2219	-0,3286

**Estadísticas para una muestra**

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Hierro biodisponible según Murphy (mg/día)	59	1,0859	0,42319	0,05510

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 0.66					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Hierro biodisponible según Murphy (mg/día)	7,731	58	0,000	0,42593	0,3156	0,5362

**Estadísticas para una muestra**

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Ingesta diaria de hierro total (mg/día)	59	7,5147	1,71403	0,22315

### Prueba para una muestra

	Valor de prueba = 5.41					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Ingesta diaria de hierro total (mg/día)	9,432	58	0,000	2,10475	1,6581	2,5514

### Estadística para una muestra

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Vitamina C de la dieta	54	19,1681	8,42067	1,14591

### Prueba para una muestra

	Valor de prueba = 21.4920					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Ingesta diaria de Vitamina C	-2,028	53	0,048	-2,32385	-4,6223	-,0255

### Estadísticas para una muestra

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Hemoglobina corregida por altura (g/dl)	104	10,2115	1,04438	0,10241

### Prueba para una muestra

	Valor de prueba = 12.5					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Hemoglobina corregida por altura (g/dl)	-22,346	103	,000	-2,28846	-2,4916	-2,0854

### Estadísticas para una muestra

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Ferritina sérica (ng/mL)	96	22,2053	12,40716	1,26630

### Estadísticas para una muestra

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Receptor soluble de transferrina sérica (ug/mL)	106	0,59178	0,609685	0,059218

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 0.886					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Receptor soluble de transferrina (ug/mL)	-4,968	105	0,000	-0,294215	-0,41163	-0,17680

**Estadísticas para una muestra**

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Eritropoyetina sérica (mIU/mL)	102	18,01150	5,458014	0,540424

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 17.56					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Eritropoyetina sérica (mIU/mL)	0,835	101	0,405	,451502	-0,62055	1,52356

**Estadísticas para una muestra**

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Interleuquina-6 sérica (pg/mL)	106	45,16591	21,451196	2,083524

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 25					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Interleuquina-6 sérica (pg/mL)	9,679	105	0,000	20,165906	16,03466	24,29715

**Estadísticas para una muestra**

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Interleuquina-8 sérica (pg/mL)	82	40,64732	14,365217	1,586373

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 66					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Interleuquina-8 sérica (pg/mL)	-15,982	81	0,000	-25,352683	-28,50907	-22,19630

## Anexo 9. Prueba de correlaciones bivariados de Pearson

### Descripción:

Para variables cuantitativas, es decir, aquellas que se miden en una escala de intervalo o de razón, las medidas de asociación más utilizadas son la covarianza y el coeficiente de correlación de Pearson. Ambas medidas hacen referencia a un tipo particular de asociación: la asociación lineal. Una relación lineal positiva entre dos variables X e Y significa que los valores de las dos variables varían de forma parecida: los sujetos que puntúan alto en X tienden a puntuar alto en Y y los que puntúan bajo en X tienden a puntuar bajo en Y. Una relación lineal negativa significa que los valores de ambas variables varían justamente el revés. La forma más directa de formarse una primera idea sobre el tipo de relación existente entre dos variables cuantitativas es a través de un Diagrama de dispersión. Este tipo de diagramas puede obtenerse mediante: Gráficos, en las diferentes opciones que tiene: Generador de Gráficos, Cuadros de diálogo antiguos o en Gráficos interactivos.

La prueba de significación del coeficiente de correlación de Pearson puede plantearse:

- *Bilateral* (a doble cola) si se contrasta la hipótesis nula de ausencia de asociación lineal sin especificar de antemano en la hipótesis alternativa la dirección o sentido de la asociación, en caso de que ésta exista.
- *Unilateral* (a una sola cola) si se contrasta la hipótesis nula especificando de antemano en la hipótesis alternativa la dirección de la asociación. Si se desea un contraste unilateral es necesario activar la opción correspondiente.

### Hipótesis:

Si queremos ver si realmente existe una medida de relación lineal entre dos variables X e Y en una población que tiene una distribución bivariada normal, la hipótesis será:

- **H<sub>a</sub>**: Entre las observaciones de ambas variables existe correlación significativa.  $\rho \neq 0$ .
- **H<sub>0</sub>**: Entre las observaciones de ambas variables no existe correlación significativa.  $\rho = 0$ .

### Estadística experimental:

Para las variables  $x$  e  $y$ :

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(n - 1)(s_x s_y)}$$

Notación:

Término	Descripción
$\bar{x}$	: media de la muestra para la primera variable.
$s_x$	: desviación estándar para la primera variable.
$\bar{y}$	: media de la muestra para la segunda variable.
$s_y$	: desviación estándar para la segunda variable.
n	: longitud de la columna.

El coeficiente de correlación lineal de Pearson se define matemáticamente con la ecuación siguiente:

$$r = \frac{N \sum XY - \sum X \sum Y}{\sqrt{[N \sum X^2 - (\sum X)^2][N \sum Y^2 - (\sum Y)^2]}}$$

Donde:

r = coeficiente correlación de Pearson.

S<sub>xy</sub> = sumatoria de los productos de ambas variables.

S<sub>x</sub> = sumatoria de los valores de la variable independiente.

S<sub>y</sub> = sumatoria de los valores de la variable dependiente.

S<sub>x</sub><sup>2</sup> = sumatoria de los valores al cuadrado de la variable independiente.

S<sub>y</sub><sup>2</sup> = sumatoria de los valores al cuadrado de la variable dependiente.

N = tamaño de la muestra en función de parejas.

#### D) Reglas de decisiones:

Un valor p pequeño es una indicación de que la hipótesis nula es falsa.

**El nivel de significación:** indica si existe o no relación entre dos variables. Cuando la significación es menor de 0,05 sí existe correlación significativa.

#### El coeficiente de correlación (r).

El coeficiente de correlación es una medida de asociación entre dos variables y se simboliza con la literal r:

- **Si r > 0, la correlación lineal es positiva**, el valor de una variable sube al de la otra. La correlación es tanto más fuerte cuanto más se aproxime a 1.
- **Si r < 0, la correlación lineal es negativa**, si sube el valor de una variable disminuye el de la otra. La correlación negativa es más fuerte cuanto más se aproxime a -1.

- Si  $r=0$ , no existe correlación lineal entre las variables, puede existir correlación que no sea lineal: parabólica, exponencial, etc...

La interpretación general del coeficiente de correlación de Pearson; se maneja de manera genérica de acuerdo con los siguientes criterios:

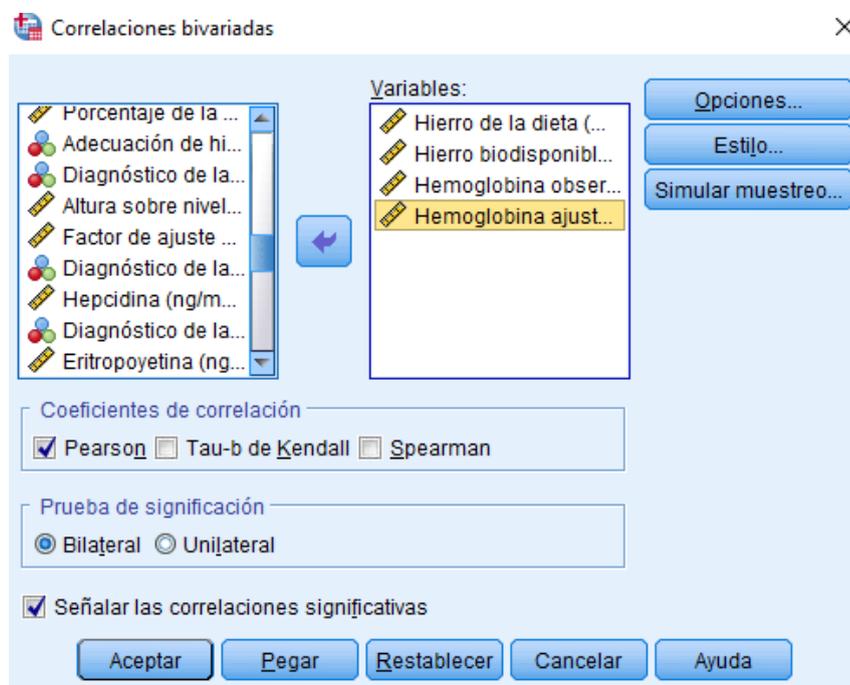
Coefficiente	Interpretación
$r = 1$	Correlación perfecta
$0,80 < r < 1$	Muy alta
$0,60 < r < 0,80$	Alta
$0,40 < r < 0,60$	Moderada
$0,20 < r < 0,40$	Baja
$0 < r < 0,20$	Muy baja
$r = 0$	Nula

**Marcar las correlaciones significativas.** Esta opción, que se encuentra activa por defecto, Marca con un asterisco los coeficientes de correlación significativos al nivel 0,05 y, con dos asteriscos, los significativos al nivel 0,01.

**Procedimiento de la prueba de normalidad en SPSS** (Según el procedimiento descrito en la página 103)

**Procedimiento de correlaciones bivariadas de Pearson en SPSS**

Programa SPSS v25: Analizar , Correlacionar , bivariadas...



Pulsar el botón **Aceptar**: