



SIMPOSIO: ANEMIA SYMPOSIUM: ANEMIA

HIERRO, ANEMIA Y ERITROCITOSIS EN GESTANTES DE LA ALTURA: RIESGO EN LA MADRE Y EL RECIÉN NACIDO.

Resumen

El hierro es un micronutriente necesario para la salud, pero su exceso es dañino. El organismo tiene una alta capacidad de almacenar y reutilizar el hierro corporal, de tal manera que su requerimiento es mínimo (1 a 2 mg absorbido/día). La hepcidina, una hormona producida en el hígado, cumple un rol importante en la homeostasis del hierro inhibiendo a la proteína transportadora de hierro y disminuyendo la absorción de hierro. La anemia materna por deficiencia de hierro se constituye en un problema de salud pública cuando es de magnitud moderada (7 a <9 g/dL) y severa (Hb <7 g/dL), incrementando el riesgo de morbi-mortalidad materna y del neonato. Igualmente, se ha demostrado que niveles altos de hemoglobina en la gestante afecta a la madre y al neonato. En el Perú existe el Programa Nacional de Suplemento con hierro a todas las gestantes, sean o no anémicas. Las evidencias científicas muestran que valores de hemoglobina entre 9 y 10,5 g/dL son óptimas para el mejor crecimiento del feto y que el tratamiento con suplemento de hierro de gestantes no anémicas aumenta los niveles de hemoglobina, el estrés oxidativo y tiene efectos adversos en el recién nacido. Dado que en muchas poblaciones en la altura aumentan los niveles de hemoglobina, se ha sugerido corregir el punto de corte de la Hb para definir anemia. Diversos estudios han mostrado que no sería necesario corregir el punto de corte usado a nivel del mar. En conclusión, los resultados de los estudios no apoyan la necesidad de un suplemento de hierro de forma generalizada a toda gestante. La suplementación con hierro a las gestantes en la altura debería ser evitada si es que la anemia no está claramente demostrada. Se recomienda en cada población de altitud establecer el nivel de anemia y el estatus del hierro corporal, antes de decidir dar un tratamiento con suplemento de hierro.

Palabras clave: Anemia materna, eritrocitosis materna, hepcidina, altura, hierro.

GUSTAVO F. GONZALES ¹, CARLA GONZALES ¹

¹ Instituto de Investigaciones de la Altura y Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Correspondencia:

Gustavo F. Gonzales

Universidad Peruana Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado 430. Lima 31, Perú
Teléfono: 3190000 anexo 2535

Correos electrónicos:

gustavo.gonzales@upch.pe

Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 329-340

Iron, anemia and erythrocytosis in pregnant women at highlands: risks in mothers and newborns

ABSTRACT

Iron is essential for health but in excess may be harmful. The living organism has ability to store and re-use the iron body and as such its requirement is small (1-2 mg absorbed/day). Hpcidina, a hormone produced in the liver, has an important role in iron homeostasis by blocking the iron transport protein and inhibiting iron absorption. Maternal anemia due to iron deficiency is a public health problem when it is moderate (7- <9 g/dL) and severe (Hb<7 g/dL) since it increases the risk of maternal and neonatal morbi-mortality. Similarly, high levels of hemoglobin during pregnancy affect the mother and newborn. In Peru, there is a National Program to supplement with

iron to all pregnant women anemic or not. Scientific evidence shows that hemoglobin values between 9-10.5 g/dL are optimal for best fetal growth and that treatment with iron supplementation to non anemic women increases levels of hemoglobin, oxidative stress, and has adverse effects on the newborn. Since many populations at highlands have increased hemoglobin levels, it has been suggested to correct hemoglobin cut-off to define anemia. Several studies have demonstrated that it would not be necessary to change this cut-off as defined for population at sea level. In conclusion, studies results do not support the need for generalized iron supplementation to all pregnant women. Iron supplementation to pregnant women at high altitude should be avoided if diagnosis of anemia is



not clearly demonstrated. It is recommended for each altitudinal population determining the level of anemia and body iron status before deciding to treat with iron supplements.

Key words: Maternal anemia, maternal erythrocytosis, hepceidin, altitude, iron.

INTRODUCCIÓN

La anemia materna sigue constituyéndose en un importante problema de salud pública, donde las tasas más altas se encuentran en los países más pobres, particularmente en el África, donde en la región occidental y central tienen una tasa de 40 y 50% para mujeres no embarazadas y embarazadas, respectivamente⁽¹⁾. Se asume que la deficiencia de hierro es la principal causa de esta alta tasa de anemia. En el África, por ejemplo, se asocia fuertemente la deficiencia de hierro con los niveles socioeconómicos más bajos⁽²⁾. La deficiencia de hierro es un estímulo para la apoptosis de los eritrocitos (eritropoyesis)⁽³⁾, probablemente con la finalidad de incrementar la disponibilidad de hierro circulante; si no ocurre una eritropoyesis compensatoria, se desarrolla la anemia.

La anemia materna se clasifica en grados de acuerdo al nivel de hemoglobina. Así tenemos la anemia leve (Hb <11-9 g/dL), moderada (<9-7 g/dL) y severa (<7 g/dL)⁽⁴⁾. En el Perú, la tasa de anemia materna en 379 816 gestantes atendidas en hospitales públicos fue 18,1%. Según severidad de la anemia, se observa 16,6% de casos de anemia leve, 1,4% de anemia moderada y 0,1% de anemia severa⁽⁵⁾.

La anemia materna puede conducir a morbimortalidad materna y perinatal. La mortalidad materna atribuida a todas las causas de anemia fue 6,37, 7,26 y 3% para África, Asia y América Latina, respectivamente. El riesgo relativo de mortalidad asociado con Hb <7 g/dL fue 1,35 y para Hb <5 g/dL fue 3,5⁽⁶⁾.

La anemia por deficiencia de hierro en el embarazo contribuye a la morbilidad materna y fetal, particularmente cuando es severa^(5,6). La anemia severa incrementa el riesgo de parto prematuro, pequeño para edad gestacional (PEG) y muerte fetal tardía⁽⁷⁾. Además, la anemia severa se asocia a hemorragia posparto⁽⁸⁾, causa importante de mortalidad materna. Por ello, no cabe duda que con su tratamiento se evitaría los efectos adversos maternos y fetales⁽⁶⁾. Más aún, en los niños, la anemia por deficiencia de hierro retarda el crecimiento, altera el desempeño cognitivo, y reduce la actividad física⁽⁹⁾.

Otra es la situación para los casos de anemia leve. Aún no es claro si las gestantes que tienen este grado de anemia deben ser tratadas y, si este tratamiento produce más beneficio que daño⁽¹⁰⁾.

Fisiológicamente, durante el embarazo hay una disminución de los niveles de hemoglobina como resultado de una expansión vascular⁽¹¹⁾. Se presume que la deficiencia en la reserva de hierro en el organismo conduce a una deficiente eritropoyesis y a un balance negativo de hierro justamente cuando el suministro de hierro en la dieta es insuficiente para mantener la concentración normal de hemoglobina (Hb)⁽¹²⁾. Sin embargo, la concentración de hemoglobina se mantiene normal con ingestas de hierro del 80% de la dosis recomendada en el primera mitad de la gestación y de 41% en la segunda mitad⁽¹³⁾. Por otro lado, esta presunción de la necesidad de aumentar los niveles de hemoglobina en la gestante, que ha determinado se sugiera tratar con suplemento de hierro aún a las gestantes no anémicas⁽¹³⁻¹⁵⁾, está siendo contrastada con la falta de evidencias científicas de la eficacia de la suplementación con hierro sobre los resultados clínicos del embarazo en gestantes con anemia, particularmente leve⁽¹⁶⁾. Las evidencias demuestran que la disminución de la hemoglobina con el embarazo no necesariamente significa una deficiencia de hierro en la dieta, sino que ocurre como fenómeno universal de un proceso de hemodilución sanguínea por expansión vascular⁽¹⁷⁾, que favorece el flujo arterial útero-placentario y con ello el adecuado crecimiento del feto. Si bien el uso de suplemento de hierro en los casos de anemia materna severa está claramente establecido, no ocurre lo mismo para los casos de anemia moderada y leve⁽¹⁰⁾.

Si bien se presume la necesidad de aumentar la ingesta de hierro en la gestación debido a las necesidades del feto (300 mg durante el embarazo) y de aumentar la hemoglobina (500 mg durante el embarazo)⁽¹⁴⁾, debemos tener en cuenta que la disminución de la hemoglobina en la gestación es un proceso fisiológico. Entonces, no sería necesario suplir con hierro para incrementar los niveles de hemoglobina; con relación a esto, algunas instituciones europeas ya no usan el criterio de la disminución fisiológica de la hemoglobina durante la gestación para el suplemento con hierro^(18,19).

El hierro es un micronutriente considerado como esencial y se le requiere para una eritropoyesis adecuada, al ser parte constitutiva de la hemoglobina; también, actúa en el metabolismo oxidativo y en las respuestas celulares inmunes.



Sin embargo, cuando el hierro excede los valores normales resulta en toxicidad^(20,21). Por ello es importante abordar su estudio en diferentes condiciones.

Una de estas condiciones es la vida en las alturas. La mayoría de poblaciones que viven en la altura presentan niveles más altos de Hb que las poblaciones a nivel del mar, como mecanismo compensatorio a la menor presión parcial de oxígeno en el ambiente y a la hipoxemia en el organismo⁽²²⁾. Sin embargo, existen poblaciones adaptadas a la altura, como los tibetanos en los Himalayas, donde los niveles de hemoglobina son menores y cercanos a los valores de nivel del mar⁽²³⁾. Con estos criterios, ¿una mayor hemoglobina en la altura, determina la necesidad de modificar los rangos de normalidad observados a nivel del mar? ¿Cuál sería la situación en poblaciones adaptadas a la altura cuyos niveles de hemoglobina son normalmente más bajos? ¿Implica la vida en la altura una mayor necesidad de hierro?

En los individuos a nivel del mar, el 65% del hierro corporal se encuentra en la hemoglobina dentro de los eritrocitos⁽²⁴⁾. ¿Que significado tienen los mayores niveles de hemoglobina en la altura sobre el estatus de hierro corporal? ¿Este aumento de hemoglobina en la altura debe modificar el punto de corte para definir anemia? ¿Qué marcadores clínicos nos indican cuál valor de hemoglobina se asocia a resultados adversos del embarazo en la madre y en el recién nacido?

La presente revisión trata de dar respuesta a estas interrogantes, particularmente lo que ocurre en las gestantes a altitudes por encima de 2 500 m y además determinar si es necesario un programa de suplemento de hierro a todas las gestantes, sean anémicas o no, particularmente en las poblaciones en la altura, teniendo en cuenta que en Perú existe la normativa del Ministerio de Salud de suplementar con hierro a todas las gestantes⁽²⁵⁾.

EL HIERRO: ¿BUENO O MALO PARA LA SALUD?

El hierro es un micronutriente esencial para la vida, pero en exceso puede dañar tejidos y órganos⁽²⁶⁾. La sobrecarga de hierro se ha convertido en una causa mayor de morbilidad y mortalidad prematura⁽²⁷⁾. El exceso de hierro en el organismo contribuye a la formación de especies reactivas de oxígeno, tales como los radicales hidroxilos, vía la reacción de Fenton⁽²⁸⁾. Por ello, la necesidad de mantener los niveles intracelulares de hierro bajo un estricto control y en un rango

estrecho⁽²⁹⁾. Así, no es extraño observar que los niveles de hierro plasmático normalmente permanecen en el rango de 10 a 30 uM, a pesar que pueda variar la ingesta de hierro en la dieta o pueden haber cambios en la actividad eritropoyética debido a pérdidas sanguíneas ocasionales o periódicas⁽³⁰⁾.

En la naturaleza existe una gran cantidad de hierro. Sin embargo, su disponibilidad tiende a disminuir debido a su gran capacidad de oxidarse, convirtiéndose en compuestos insolubles; probablemente por ello los organismos vivos están diseñados bajo un sistema de mantener el hierro corporal favoreciendo su reciclamiento, y evitando su excreción, de tal manera que las necesidades de ingesta sean mínimas (1 a 2 mg absorbidas/día).

En un varón adulto hay en el organismo 4 gramos de hierro, de los cuales 2,5 gramos se encuentran en la hemoglobina, 1 gramo es almacenado en hepatocitos y en los macrófagos esplénicos y hepáticos, y el resto en la mioglobina, citocromos y ferroproteínas⁽³⁰⁾; 1 a 2 mg de hierro o <0,05% es perdido del organismo por día debido a descamación de células y pérdidas sanguíneas menores⁽³⁰⁾. Por ello, se requiere tan solo 1 a 2 mg/día de hierro absorbido para reponer estas pérdidas⁽²⁹⁾.

Según la capacidad de absorción de hierro en los alimentos por los enterocitos, se calcula el requerimiento de hierro en la dieta y se encuentra que, a pesar del requerimiento de 1 a 2 mg diarios de hierro absorbido en los diferentes estadios de la vida, algunos autores refieren que la mayoría de las dietas siguen siendo insuficientes en el contenido de hierro⁽¹⁴⁾. Sin embargo, cabe precisar que en todos estos estudios se obvia la participación de los mecanismos de regulación de la absorción de hierro por los enterocitos, donde el principal regulador es inhibitorio y cuya función le corresponde a la hepcidina⁽³¹⁾. Independiente de la cantidad de hierro consumida o de la capacidad de absorción del hierro en los alimentos, este proceso se va a modificar más bien por los niveles de hepcidina en suero. Si hay incremento de la hepcidina, disminuye la absorción intestinal de hierro y si, por el contrario la concentración de hepcidina está disminuida, hay un aumento en la absorción intestinal de hierro⁽³²⁾.

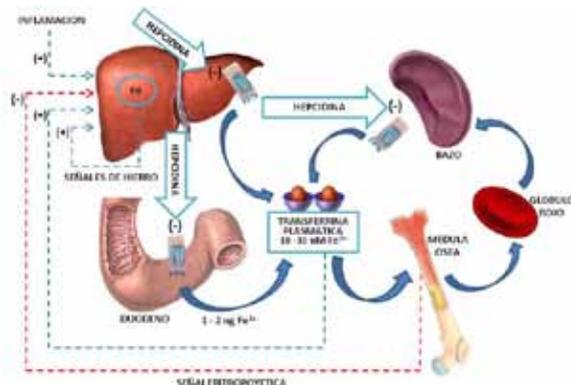
En la gestante, dada su mayor necesidad de hierro debido a la presencia del feto, se sugiere un requerimiento de 2 a 4,8 mg de hierro absorbido por día⁽¹⁵⁾. A raíz de esto, se asume



que una mujer debería consumir entre 20 y 48 mg de hierro en la dieta para absorber esta cantidad diaria, sobre la hipótesis de que del consumo de alimentos solo el 10% del hierro contenido se absorbe en los enterocitos⁽¹⁵⁾. Se ha sugerido, en base a un análisis de requerimiento por el feto y por la disminución de la hemoglobina en el embarazo que para prevenir la deficiencia de hierro se debe consumir 27 mg hierro/día durante el embarazo, indicando por ello la necesidad de suplemento con hierro⁽¹¹⁾. La mayoría de trabajos de este tipo obvian el rol de la hepcidina y particularmente de que la reducción de esta hormona puede aumentar la absorción de hierro en el intestino hasta en 20 veces cuando la circunstancia lo amerita, reduciendo por tanto los requerimientos absolutos de hierro en la dieta⁽³⁰⁾.

La hepcidina actualmente se le reconoce como el principal regulador de la absorción de hierro y su distribución a los tejidos. La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos producida en el hígado⁽³³⁾, cuya función es inhibir la absorción de hierro en los enterocitos, de evitar liberarlos de los macrófagos y de los hepatocitos. Esta acción lo ejecuta a través de la degradación de su receptor ferroportina⁽³²⁾ (figura 1). Esto indica que el organismo genera como principal función el limitar el contenido de hierro corporal. El hierro se distribuye mayormente en la hemoglobina (65%), 10% en las fibras musculares y otros tejidos, actuando como coenzima, y en los citocromos; el resto es almacenado en hígado (5,7%), macrófagos del sistema retículo endotelial (14%) y en la médula ósea (4,3%)⁽²⁴⁾.

Figura 1. Rol de la hepcidina inhibiendo a la ferroportina (FPN) y con ello disminuye la absorción de hierro en el duodeno, disminuye la salida de hierro de los macrófagos del sistema retículo endotelial (bazo, médula ósea) y del hígado. La inflamación y el aumento del hierro plasmático incrementan la salida de hepcidina. Una señal eritropoyética inhibe la salida de hepcidina.



En base a las publicaciones recientes sobre hepcidina se está logrando entender mejor la homeostasis del hierro. Así por ejemplo, durante el embarazo hay un uso preferencial por el feto del hierro ingerido por la madre de una dieta heme basada en carne, comparado a la ingesta de sulfato ferroso; igualmente, la hepcidina materna tiene un rol en regular la captación de hierro por la placenta que procede del hierro heme o no heme de la dieta materna⁽³⁴⁾. En el embarazo, se conoce desde antes que hay un incremento en la absorción intestinal de hierro, de dos a tres veces a lo que se observa en la etapa pre-gestacional, que permitiría mantener los mayores requerimientos de hierro en el organismo⁽¹¹⁾. Ahora se sabe que esta mayor absorción de hierro es debida a la disminución de la hepcidina que ocurre con la gestación⁽³⁵⁾.

Recientemente, se ha demostrado que la suplementación con hierro a niños de peso bajo al nacer, de seis semanas hasta los seis meses de edad, y comparado con placebo, los niveles de hepcidina en suero aumentaron en el grupo tratado con hierro⁽³⁶⁾. Este aumento de hepcidina debería disminuir la absorción de hierro, lo que nos sugiere la pregunta de cuán necesario es el suplemento de hierro o si la dosis fue mayor a la necesaria. Los niveles de hepcidina en suero aumentan en respuesta a la suficiencia de hierro en el organismo, disminuyendo con ello la absorción intestinal de hierro e inhibiendo la liberación de hierro de los sitios de almacenaje y de los macrófagos. La deficiencia de hierro por su parte disminuye los niveles de hepcidina, favoreciendo la absorción de hierro en el enterocito y movilizándolo de los sitios de almacenaje (macrófagos y hepatocitos). La hepcidina se incrementa también por la inflamación, y tiene un rol importante en la anemia por enfermedad crónica donde la hepcidina se encuentra incrementada; al bloquear la disponibilidad del organismo al hierro, contribuye con ello a la anemia⁽³⁷⁾, dado que entre otros regula de manera inhibitoria el transporte de hierro a través del intestino (duodeno), degradando el receptor ferroportina que a su vez es el transportador de hierro⁽³⁸⁾.

Igualmente, se conoce que la exposición a la altura puede afectar la disponibilidad de hepcidina⁽³⁹⁾. La exposición a la hipoxia o a la altura resulta en una disminución de la hepcidina^(40,41), con lo cual favorecería la absorción de hierro por los enterocitos y una mayor disponibilidad para la eritropoyesis. La supresión de hepcidina por la hipoxia de la altura no es motivada por una reducción en las reservas de hierro⁽⁴⁰⁾.



Nuestra hipótesis es que esta supresión se deba al incremento en los niveles de testosterona durante la exposición aguda y en el nativo de altura⁽⁴²⁾. La testosterona es un potente supresor de los niveles séricos de hepcidina⁽⁴³⁾ (tabla 1). Esto implicaría que en la altura, la absorción de hierro también se incrementaría a nivel de los enterocitos. No se conoce en cuánto se reducen los requerimientos de hierro, en situaciones de mayores tasas de absorción de hierro que se observa en el embarazo o en la vida en las alturas. Por ello, es de importancia conocer cuánto se modifica esta proteína a través del embarazo, para entender los mecanismos de regulación del contenido de hierro tanto a nivel del mar como en la altura.

Tabla 1. Factores que modifican la disponibilidad de hepcidina en suero

Factores que disminuyen la hepcidina	Factores que aumentan la hepcidina
Hipoxia	Inflamación
Altura	Exceso de hierro
Gestación	
Deficiencia de hierro	
Testosterona	
Fumadoras	

Si hay exceso de hierro, se reduce su utilización y ello conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno a nivel intracelular, que a su vez produce daño celular. Por ello, es importante mantener un balance adecuado de hierro en el organismo. La suplementación innecesaria con hierro también acelera la producción de hepcidina, y a través de su efecto sobre la ferroportina 1 (FP-1) (transportador de hierro) evita que el hierro intracelular sea transportado fuera, aún si la reserva de hierro sea el adecuado; también disminuye la absorción intestinal de hierro. Por ello es importante administrar hierro solo cuando es requerido⁽⁴⁴⁾.

Estos nuevos conceptos y herramientas con que cuenta la ciencia nos permite un mejor entendimiento de la homeostasis del hierro en gestantes a nivel del mar y en la altura.

MARCADOR DEL NIVEL DE HIERRO

La relativa simplicidad y costo bajo de medir la concentración de hemoglobina, más que el usar los indicadores directos del contenido de hierro en el organismo, es usada de manera común para estimar la prevalencia de deficiencia

de hierro⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, la concentración de hemoglobina puede ser afectada por factores adicionales al estatus de hierro, tales como la malaria, parasitosis (de alta prevalencia en zonas selváticas), infecciones sistémicas, hemoglobinopatías, otras deficiencias nutricionales, menometrorragias, insuficiencia renal crónica y como hemos mencionado la hipoxia de altura, o la hipoxemia producida por fumar o por cocinar con combustibles de biomasa^(44,46-48) (tabla 2).

Tabla 2. Factores que modifican los niveles de hemoglobina en la gestante.

Factores que disminuyen la hemoglobina	Factores que aumentan la hemoglobina
Malaria	Hipoxia
Parasitosis	Altura
Infecciones sistémicas	Fumadoras
Hemoglobinopatías	Cocinar con leña
Otras deficiencias nutricionales	Aumento de testosterona
Menometrorragia	
Insuficiencia renal crónica	

Se ha definido diferentes marcadores para evaluar el contenido de hierro, como los niveles de ferritina sérica (FS), la concentración del receptor de transferrina soluble (sTfR) y el índice del receptor de transferrina (sTfR/log FS)⁽⁴⁹⁾.

El mejor marcador del contenido de hierro es la razón entre receptor de transferrina sérico y ferritina (sTfR/log ferritina), diseñado para evaluar cambios en el hierro funcional y de reserva, resultando ser más útil que medir solo sTfR o ferritina sérica⁽⁵⁰⁾. Con el descubrimiento de la hepcidina se plantea ahora el uso de la medición de esta hormona en suero como un excelente marcador de la homeostasis de hierro⁽⁵¹⁾.

HEMOGLOBINA EN LA ALTURA Y PUNTOS DE CORTE DE LA HEMOGLOBINA PARA DEFINIR ANEMIA

A nivel de ovarios se evalúa volumen, número. Se estima que en el mundo, alrededor de 140 millones de habitantes residen permanentemente en alturas por encima de los 2 000 m. Estas poblaciones están localizadas en Norte, Centro y Sud América, África oriental y Asia⁽⁵¹⁾. El Perú se caracteriza porque un gran segmento de su población vive por encima de los 2 000 m, lo que representa el 30 % de la población total o algo más de 9 millones de personas⁽⁵⁾.

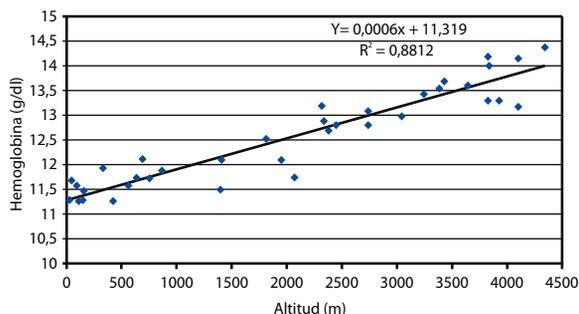


En muchas poblaciones de la altura se observa que hay un mayor nivel de hemoglobina que a nivel del mar (figura 2), como un mecanismo de compensación por la baja presión parcial de oxígeno del medio ambiente altitudinal y la concomitante hipoxemia en el ser vivo⁽²²⁾. Sin embargo, estudios en poblaciones con diferentes tiempos de adaptación a la altura muestran que aquellas poblaciones con mayor antigüedad multigeneracional en la altura -como por ejemplo los tibetanos en los Himalayas- tienen menor hemoglobina y cercano a valores de nivel del mar que los menos adaptados a la altura, como la etnia Han residente en el mismo lugar pero por no más de 60 años⁽²³⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), al establecer como una generalidad que la hemoglobina aumenta con la altitud, propuso que los valores de hemoglobina deberían ser ajustados por la altitud de residencia para definir los puntos de corte para anemia⁽⁴⁾. Usando este ajuste, el punto de corte de la hemoglobina para definir anemia se incrementa cuando la altitud incrementa⁽⁵²⁾. Se han generado diferentes modelos para corregir la hemoglobina en la altura. Estas correcciones se hacen utilizando ecuaciones de análisis de regresión obtenidas al comparar el valor de hemoglobina por el nivel de altitud⁽⁵³⁻⁶⁰⁾. Por ejemplo, Dirren y col.⁽⁵⁷⁾ realizan el ajuste utilizando mujeres de nivel del mar. Dallman y col.⁽⁵⁸⁾ por su parte aplican un 4% de aumento en la concentración de hemoglobina por cada 1 000 m de aumento en la altitud de residencia. Cohen y Haas⁽⁶⁰⁾, usando otro factor de corrección para Hb, han estimado la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en mujeres gestantes en las alturas de Bolivia. El estimado de prevalencia de anemia en gestantes es mayor⁽⁶⁰⁾ que los estimados en dos estudios previos^(57,58).

De lo anterior se desprende que todos estos estudios basan la normalidad de la hemoglobina

Figura 2. Niveles de hemoglobina en gestantes en relación con la altitud de residencia en el Perú.



con criterios matemáticos. No hay criterios clínicos en estas definiciones que permita concluir que cada nivel de Hb que define anemia en la altura se asocie a un problema clínico de la madre y/o del producto de la gestación. Más bien, hay varias evidencias que apoyan la hipótesis de no corregir los puntos de corte de la Hb para definir anemia en la altura⁽⁶¹⁻⁶⁸⁾.

En efecto, en otro estudio se ha comparado la anemia definida por Hb corregida por altitud con la anemia definida por deficiencia de hierro, midiendo el contenido de hierro corporal. Después de corregir la Hb por el efecto de la altura, se encuentra una prevalencia de anemia de 26,6%, mientras que si se define por deficiencia de hierro, solo el 5,7% de la misma población tuvo anemia⁽⁶¹⁾. Por lo tanto, no existe concordancia en la prevalencia de anemia en la altura cuando ellos se basan en la medida de Hb corregida por altitud o por el contenido de hierro corporal. Esto implicaría que utilizando correcciones de Hb para determinar el punto de corte para definir anemia en la altura se estaría sobrevalorando la real prevalencia de anemia por deficiencia de hierro. Más aún, en gestantes de Lima (150 m), La Oroya (3 800 m) y Puno (3 800 m) no se observa diferencias en los niveles de hierro sérico⁽⁶²⁾.

El uso de estas correcciones ha motivado que las tasas de anemia se eleven de manera impresionante en la altura, particularmente en las poblaciones más adaptadas a la altura. Por ejemplo, en los tibetanos que residen por casi 25 000 años en la altura, la prevalencia de anemia en la gestante puede elevarse a casi 70%⁽²³⁾. En el Perú, hay poblaciones como la de Cerro de Pasco ubicado a 4 340 m de altura. De acuerdo al criterio de corrección por altitud, el punto de corte para definir anemia sería 14,5 g/dL⁽⁵²⁾ y según la clasificación a nivel del mar con ese nivel se tendría eritrocitosis materna⁽⁶⁹⁾.

HEMOGLOBINA ALTA: ¿BUENA O MALA PARA LA SALUD?

Durante mucho tiempo se ha tenido la concepción que mientras mayor hemoglobina tenga una persona mejor será su estado de salud. Las evidencias científicas sin embargo muestran lo contrario.

Valores altos de hemoglobina se han asociado con resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.



La hemoglobina actúa como buffer del óxido nítrico, que reacciona con la Hb para formar derivados S-nitroso. Esto conduce a que niveles elevados de Hb se asocien con menor flujo sanguíneo mediado por dilatación⁽⁷³⁾. Esto es de importancia en el caso de las mujeres gestantes, pues el adecuado flujo arterial útero-placentario es necesario para el crecimiento fetal⁽⁷⁴⁾.

El aumento de hemoglobina limitaría la disponibilidad de óxido nítrico, un importante vasodilatador⁽⁷⁵⁾. Estudios en pacientes con enfermedad renal crónica sugieren que los niveles adecuados de hemoglobina para mantener una buena calidad de vida deben oscilar entre 9 y 12 g/dL⁽⁷⁶⁾. Estos valores están en el rango de definición de la anemia leve. Niveles elevados de hemoglobina también se observa en pacientes con flujo coronario disminuido, un efecto asociado al nivel de hemoglobina y no a un aumento de la viscosidad⁽⁷⁷⁾.

La elevación de óxido nítrico es característica de las poblaciones adaptadas a la altura, como el caso de los tibetanos en los Himalayas⁽⁷⁸⁾. Estudios en la altura muestran también que los mayores valores de hemoglobina se asocian a hipertensión diastólica⁽⁷⁹⁾ y a alteraciones en el perfil lipídico⁽⁸⁰⁾.

En resumen, los niveles elevados de hemoglobina no son adecuados para la salud.

HEMOGLOBINA MATERNA Y RESULTADO ADVERSO MATERNO Y PERINATAL DEL EMBARAZO

Durante el embarazo existe una expansión del lecho vascular y con ello se produce hemodilución y disminución en los niveles de hemoglobina, particularmente en el segundo e inicios del tercer trimestre. Al final del embarazo se restituye el valor pre-gestacional y la hemoglobina se normaliza. Esta disminución de la hemoglobina genera una menor viscosidad sanguínea por un lado y, por otro, una mayor disponibilidad de óxido nítrico, lo que favorece el flujo útero-placentario.

Una disminución en el flujo útero-placentario como se observa en nativos de altura no adaptados se asocia con mayores niveles de hemoglobina y un menor peso al nacer que en gestantes más adaptadas a la altura⁽⁷⁴⁾.

En poblaciones a nivel del mar, la ausencia de esta disminución en la concentración de la hemoglobina en el embarazo temprano se asocia con resultados adversos del embarazo, con un aumento

en la incidencia de preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino, partos pretérminos y muerte fetal tardía⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Igualmente, se ha encontrado riesgo alto de mortalidad perinatal^(7,84) en mujeres con valores altos de Hb comparadas con gestantes con niveles normales de Hb.

Por otro lado, valores superiores a 13,4 g/dL de Hb no corregida, en la altura, se asocian con un riesgo alto para tener un niño pequeño para edad gestacional (PEG), de igual forma como sucede a baja altitud. Este dato explicaría por qué las poblaciones que nacen en la altura se caracterizan por peso bajo al nacer comparado a lo observado a nivel del mar (figura 3).

El suplemento de hierro es el tratamiento de preferencia para mujeres con niveles bajos de Hb (10). Sin embargo, el 11% de mujeres con niveles normales de Hb (no anémicas) que fueron suplementadas diariamente con hierro aumentaron sus niveles de Hb por encima de 14,5 g/dL; y estos valores de Hb se asociaron con mayor riesgo de un niño pequeño para edad gestacional^(67,68) y parto pretérmino⁽⁶⁷⁾.

Un estudio en diferentes poblaciones muestra que las mayores frecuencias de eritrocitosis gestacional (Hb >14,5 g/dL) se observa por encima de los 3 000 m de altura⁽⁵⁾ (figura 4).

Figura 3. Promedio del peso del recién nacido en cada ciudad localizada a diferente nivel de altitud en Perú. Fuente: Datos propios.

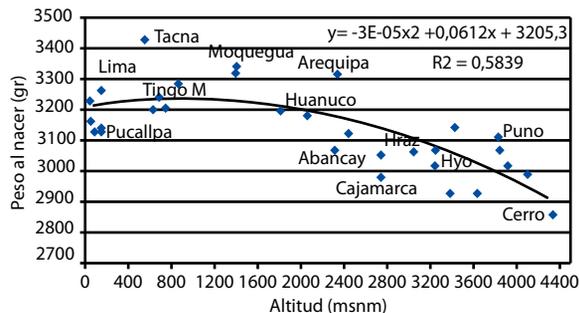
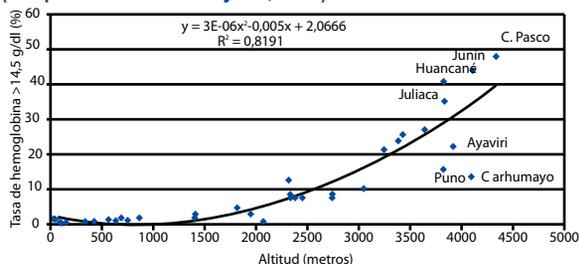


Figura 4. Tasa de gestantes con hemoglobina >14,5 g/dL (eritrocitosis) y su relación con la altitud de residencia en Perú (Adaptado de Gonzales y col, 2011).





En poblaciones a altitud moderada (2 000 a <3 000 m)⁽⁸⁵⁾ y en aquellas a gran altitud (>3 000 m)⁽⁸⁶⁾, se ha observado que las gestantes con niveles de Hb >14,5 g/dL estuvieron asociadas con mayores riesgos de muerte fetal tardía, partos pretérmino y pequeños para edad gestacional. El riesgo para preeclampsia y para mortalidad materna también aumenta cuando la Hb materna está por encima de 14,5 g/dL en poblaciones de nivel del mar y de la altura⁽⁸⁾.

Niveles altos de Hb a nivel del mar (>12,5 g/dL) en el primer trimestre se encuentran asociados con preeclampsia y diabetes mellitus gestacional⁽⁸⁷⁾. En los casos de preeclampsia se observa igual una reducción en el flujo sanguíneo periférico⁽⁸⁸⁾. Si se asocia eritrocitosis con menor flujo útero placentario⁽⁷⁴⁾, se explicaría la restricción en el crecimiento que ocurre en la preeclampsia.

En el caso de la anemia, existe mucha discusión sobre si todos los casos de anemia materna -según la clasificación vigente (leve, moderada y severa)- tienen un impacto negativo en la madre o en el recién nacido y si todos deben ser tratados. Estudios llevados a cabo en Inglaterra han demostrado que la incidencia mínima de peso bajo al nacer (<2,5 kg) y de parto pretérmino (<37 semanas completas) ocurre en asociación con una concentración de hemoglobina de 9,5 a 10,5 g/dL⁽⁸⁹⁾. Estos valores están en la categoría de anemia leve, por lo que pone en duda la necesidad de dar tratamiento con suplemento de hierro a las gestantes dentro de esta categoría de anemia.

Los estudios a diferentes altitudes del Perú han mostrado igualmente que la prevalencia de anemia aumenta conforme el embarazo progresa, y que un valor normal en la primera visita -sobretodo si es en el primer trimestre- no debe ser considerado como suficiente y que se debería tomar más de una muestra durante la gestación⁽⁹⁰⁾. Un valor bajo en el índice de masa corporal pregestacional es un riesgo significativo para observar anemia en una segunda medición de hemoglobina⁽⁹⁰⁾, por lo que deben ser monitorizadas las gestantes que a la primera visita prenatal presentan IMC bajo. Sin embargo, las tasas de anemia materna no son tan altas y están en el orden de 18,1%⁽⁵⁾ (figura 5), de los cuales 1,5% son casos moderados/severos (figura 6). Estos datos no han sido corregidos por altitud, por lo que los valores de normalidad para definir anemia materna son los mismos de nivel del mar⁽⁵²⁾.

Figura 5. Tasas de anemia en gestantes de diferentes regiones geográficas del Perú.

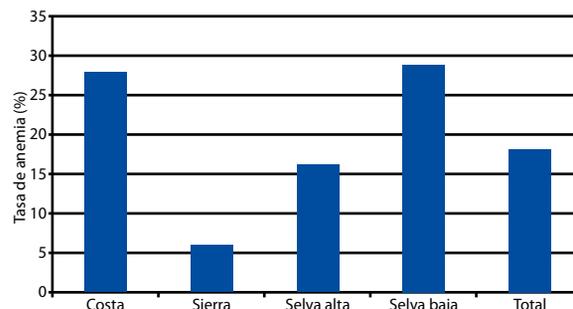
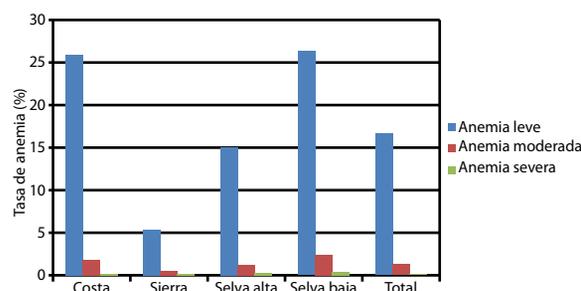


Figura 6. Tasa de anemia materna según grado en las distintas regiones geográficas del Perú



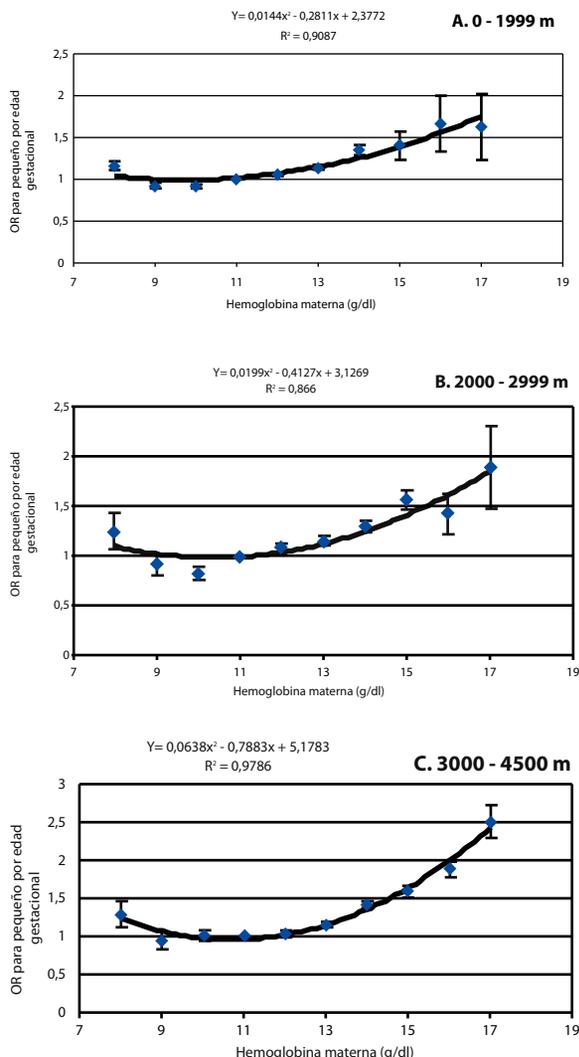
Un análisis sistemático de 12 estudios que evalúan la asociación entre anemia materna y riesgo de pequeño para edad gestacional muestra que la anemia materna moderada y la severa, pero no la leve, se asocian con aumento en el riesgo de nacer pequeño para edad gestacional⁽⁹¹⁾.

Con la finalidad de determinar en nuestro país la asociación de la anemia materna con resultados adversos del embarazo, se ha analizado una base de datos del Sistema Informático Perinatal que incluye 379 816 madres y sus niños colectados de 43 instituciones de salud pertenecientes al Ministerio de Salud, en 37 provincias ubicadas de 0 a 4 340 m de altitud. Los resultados muestran que la anemia leve no estuvo asociada con efectos adversos del recién nacido ni de la madre^(9,85,86,90). En tanto que la anemia moderada y severa fueron factor de riesgo para morbilidad y mortalidad materna y neonatal^(9,85,86,90). Los riesgos de recién nacidos pequeños para edad gestacional se encontraron en los niveles más bajos con valores de hemoglobina materna de 9 a 10 g/dL (figura 7a,b,c), tanto a baja altitud como a moderada y gran altitud.

El reciente hallazgo que el estrés oxidativo aumenta significativamente por la administración diaria con hierro (60 a 120 mg) y produce un aumento excesivo de la hemoglobina en gestantes no anémicas⁽⁹²⁾, pone en tela de juicio



Figura 7. Riesgo de nacer pequeño por edad gestacional en relación con la hemoglobina materna (g/dL). A. Gestantes residentes entre 0-1 999 m; B. Gestantes residentes entre 2 000-2 999 m; C. Gestantes residentes entre 3 000-4 500 m.



la universalización del suplemento de hierro a toda gestante. El mismo estudio muestra que la administración de hierro (120 mg) una vez por semana resulta más seguro⁽⁹²⁾.

Teniendo en cuenta los riesgos de elevar la hemoglobina en gestantes no anémicas y que los valores óptimos para la menor tasa de restricción del crecimiento intrauterino ocurre en el rango de anemia leve, vale la pena preguntarse si amerita el tratamiento del 100% de gestantes, como lo recomienda el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), cuando en los hospitales públicos solo 1,5% de gestantes con anemia moderada/severa lo ameritan. Se requiere de estudios prospectivos para responder esta interrogante.

En conclusión, los resultados a la fecha no apoyan la necesidad de un suplemento de hierro de forma generalizada a toda gestante. Los resultados igualmente demuestran que la suplementación con hierro a las gestantes en la altura debería ser evitada si es que la anemia no está claramente demostrada, tal como ha sido recomendada por otros autores para otras poblaciones a nivel del mar con $Hb \geq 13,2$ g/dL⁽⁹³⁾.

Se recomienda en cada población de altitud establecer el nivel de anemia y el estatus del hierro corporal antes de decidir dar un tratamiento con suplemento de hierro. Es importante el estudio de la hepcidina para valorar los requerimientos de hierro en la dieta y cómo se modifica la absorción intestinal en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayoya MA, Bendech MA, Zagré NM, Tchibindat F. Maternal anaemia in West and Central Africa: time for urgent action. *Public Health Nutr.* 2012;15:916-27.
2. Ugwuja EI, Akubugwo EI, Ibiam UA, Obidoa O. Maternal sociodemographic parameters: impact on trace element status and pregnancy outcomes in Nigerian women. *J Health Popul Nutr.* 2011;29:156-62.
3. Lang E, Qadri SM, Lang F. Killing me softly - Suicidal erythrocyte death. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012 Apr 27. [Epub ahead of print]
4. World Health Organization. 11 Prevalence of anaemia in women. En: *Reproductive Health Indicators. Guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring.* WHO: France. 2006:41-3.
5. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE. Hemoglobina materna en el Perú: Diferencias Regionales y Efectos perinatales. *Rev Per Med Exp Salud Publica* 2011;28:484-91.
6. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):604S-14S; discussion 614S-5S.
7. Mamun AA, Padmadas SS, Khatun M. Maternal health during pregnancy and perinatal mortality in Bangladesh: evidence from a large-scale community-based clinical trial. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:482-90.
8. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE, Fort A. Association of hemoglobin values at first booking with adverse maternal outcomes, in populations living at



- different altitudes (0-4500 m). *Int J Obstet Gynecol.* 2012;117:134-9.
9. Huma N, Salim UR, Anjum FM, Murtaza MA, Sheik MA. Food fortification strategy-preventing iron deficiency anemia: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007;47:259-65.
 10. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD003094.
 11. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J Nutr.* 2003;133:1997S-2002S.
 12. Chelchowska M, Laskowska-Klita T, Leibschang J. Concentration of ferritin, transferrin and iron as a markers of iron deficiency in healthy women in reproductive age. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;22:25-7.
 13. Kubik P, Leibschang J, Kowalska B, Laskowska-Klita T, Stanisławska A, Chelchowska M, Maciejewski T. [Evaluation of iron balance in healthy pregnant women and their newborns]. [Article in Polish] *Ginekol Pol.* 2010;81:358-63.
 14. Gautam CS, Saha L, Sekhri K, Saha PK. Iron deficiency in pregnancy and the rationality of iron supplements prescribed during pregnancy. *Medscape J Med.* 2008;10:283.
 15. Mukherji J. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Rational Drug Bull.* 2002;12:2-5.
 16. Wiegerinck MM, Mol BW. [Insufficient evidence supporting iron supplementation in anaemia during pregnancy] [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A4293.
 17. Gernand AD, Christian P, Schulze KJ, Shaikh S, Labrique AB, Shamim AA, West KP Jr. Maternal nutritional status in early pregnancy is associated with body water and plasma volume changes in a pregnancy cohort in rural Bangladesh. *J Nutr.* 2012;142:1109-15.
 18. Beentjes M, Jans S. [Revised practice guideline 'Anaemia in midwifery practice']. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A3711.
 19. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156:588-600.
 20. Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sanchez-Muñiz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y Sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2010;25:350-65.
 21. Zaccone V, Gasbarrini G. [From iron accumulation to organ damage.] [Article in Italian]. *Minerva Med.* 2012;103:123-40.
 22. Reeves JT, Leon-Velarde F. Chronic mountain sickness: recent studies of the relationship between hemoglobin concentration and oxygen transport. *High Alt Med Biol.* 2004;5:147-55.
 23. Xing Y, Yan H, Dang S, Zhuoma B, Zhou X, Wang D. Hemoglobin levels and anemia evaluation during pregnancy in the highlands of Tibet: a hospital-based study. *BMC Public Health.* 2009;9:336.
 24. Muñoz M, Villar I, García-erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4617-26.
 25. Salinas W, Valenzuela R, Valdivia SS, Blitchtein D, Flores ME, Lino J, Cuevas C, Munayco C, Sachún M, Campos J. Lineamientos de gestión de la estrategia sanitaria de alimentación y nutrición saludable. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. 2011:54 p.
 26. Anderson GJ, Wang F. Essential but toxic: Controlling the flux of iron in the body. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05661.x. [Epub ahead of print]
 27. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a011668.
 28. Chifman J, Kniss A, Neupane P, Williams I, Leung B, Deng Z, Mendes P, Hower V, Torti FM, Akman SA, Torti SV, Laubenbacher R. The core control system of intracellular iron homeostasis: a mathematical model. *J Theor Biol.* 2012;300:91-9.
 29. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *New Eng J Med.* 2012;366:348-59.
 30. Ganz T, Nemeth E. Interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a011668
 31. Pasricha SR. Is it time for hepcidin to join the diagnostic toolkit for iron deficiency? *Expert Rev Hematol.* 2012;5:153-5.
 32. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochem Biophys Acta.* 2012a [Epub ahead of print]
 33. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122:78-86.



34. Young MF, Griffin I, Pressman E, McIntyre AW, Cooper E, McNanley T, Harris ZL, Westerman M, O'Brien KO. Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *J Nutr.* 2012;142:33-9.
35. Rehu M, Punnonen K, Ostland V, Heinonen S, Westerman M, Pulkki K, Sankilampi U. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol.* 2010;85:345-52.
36. Berglund S, Lönnerdal B, Westrup B, Domellöf M. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1553-61.
37. Coyne DW. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int.* 2011;80:240-4.
38. Zhang DL, Senecal T, Ghosh MC, Ollivierre-Wilson H, Tu T, Rouault TA. Hepcidin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. *Blood.* 2011;118:2868-77.
39. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, Pelucchi S, Ravasi G, Lombardi C, Bilo G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Mainini V, Westerman M, Ganz T, Valsecchi MG, Mancina G, Parati G; HIGHCARE investigators Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood.* 2011;117:2953-9.
40. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Velarde F, Dorrington KL, Mole DR, Robbins PA. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood.* 2012;119:857-60.
41. Hintze KJ, McClung JP. Hepcidin: a critical regulator of iron metabolism during hypoxia. *Adv Hematol.* 2011;2011:510304.
42. Gonzales GF. [Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28:92-100.
43. Bachman E, Feng R, Travison T, Li M, Olbina G, Ostland V, Ulloor J, Zhang A, Basaria S, Ganz T, Westerman M, Bhasin S. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4743-7.
44. Yamamoto H, Tsubakihara Y. Limiting iron supplementation for anemia in dialysis patients-the basis for Japan's conservative guidelines. *Semin Dial.* 2011;24:269-71.
45. de Pee S, Spiegel P, Kraemer K, Wilkinson C, Bilukha O, Seal A, Macias K, Oman A, Fall AB, Yip R, West K, Zlotkin S, Bloem MW. Assessing the impact of micronutrient intervention programs implemented under special circumstances-meeting report. *Food Nutr Bull.* 2011;32:256-63.
46. Palacios S. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27 Suppl 1:1126-30.
47. Senga EL, Harper G, Koshy G, Kazembe PN, Brabin BJ. Reduced risk for placental malaria in iron deficient women. *Malar J.* 2011;10:47.
48. Chelchowska M, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J, Swiatek E, Gajewska J, Oltarzewski M, Laskowska-Klita T. [The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs]. [Article in Polish]. *Przegl Lek.* 2008;65:474-8.
49. Walsh T, O'Broin SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF, McMahan C, Geary M. Laboratory assessment of iron status in pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1225-30.
50. Yang Z, Dewey KG, Lönnerdal B, Hernell O, Chaparro C, Adu-Afarwuah S, McLean ED, Cohen RJ, Domellöf M, Allen LH, Brown KH. Comparison of plasma ferritin concentration with the ratio of plasma transferrin receptor to ferritin in estimating body iron stores: results of 4 intervention trials. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1892-8.
51. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001;2:257-9.
52. WHO/NHD. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. 2001:99.
53. Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. *Arch Int Med.* 1945;75:284-323.
54. Yopez R, Estevez E, Galan P, Chauliac M, Davila M, Calle A, Estrella R, Masse-Raimbault AM, Hercberg S. [High altitude anemia: validity of definition criteria] *Sante.* 1994;4:9-13. [Article in French]
55. Berger J, Aguayo VM, San Miguel JL, Lujan C, Tellez W, Traissac P. Definition and prevalence of anemia in Bolivian women of childbearing age living at high altitudes: the effect of iron-folate supplementation. *Nutr Rev.* 1997;55:247-56.
56. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR.* 1998;47(RR-3):1-36.
57. Dirren H, Logman MHGM, Barclay DV, Freire WB.



- Altitude correction for hemoglobin. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:625-32.
58. Dallman PR, Siimes MA, Steckel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:86-118.
59. CDC: Altitude hemoglobin curve and CDC anemia criteria which uses the altitude adjustment. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1995.
60. Cohen JH, Haas JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Rev Panam Salud Pública.* 1999;6:392-9.
61. Cook JD, Boy E, Flowers C, Droca M del C. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood.* 2005;106:1441-6.
62. Reynafarje Hurtado C. Iron metabolism during pregnancy at high altitudes. *Arch Biol Med Exp.* 1987;20:31-7.
63. Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol.* 2006;7:193-208.
64. Wu T, Wang X, Wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, Dong G, Zhao H, Young P, Li G, Wang Z. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs Han. *J Appl Physiol.* 2005;98:598-604.
65. Kolsteren P, van der Stuyft P. Diagnosis of anemia at high altitude: problems encountered in Tibet. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1994;74:317-22.
66. Dang SN, Yan H, Wang XL. Study on the hemoglobin levels of children under the age of three years and the prevalence of anemia at high altitude. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2003;24:1108-11.
67. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loría A, Schnaas L, Valdés-Ramos R. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for non-anemic pregnant women. *Arch Med Res.* 2006;37:674-82.
68. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol.* 2000;96:741-8.
69. Gonzales GF. Diferencias en la detección de anemia en la altura según la Organización Mundial de la Salud. *Rev Per Med Exp Salud Publica.* 2012b;29:158 (Carta al Editor).
70. Facchini FS, Carantoni M, Jeppesen J, Reaven GM. Hematocrit and hemoglobin are independently related to insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia in healthy, non-obese men and women. *Metabolism.* 1998;47:831-5.
71. Barbieri M, Ragno E, Benvenuti E, Zito GA, Corssi A, Ferrucci L, Paolisso G. New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters. *Diabetologia.* 2001;44:1232-37.
72. Choi KM, Lee J, Kim YH, Kim KB, Kim DL, Kim SG, Shin DH, Kim NH, Park IB, Choi DS, Baik SH. Koreans-Southwest Seoul (SWS) Study. Relation between insulin resistance and hematological parameters in elderly. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:205-12.
73. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Gulec M, Kilic S, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Zoccali C. Hemoglobin is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75:1316-21.
74. Julian CG, Wilson MJ, Lopez M, Yamashiro H, Tellez W, Rodriguez A, Bigham AW, Shriver MD, Rodriguez C, Vargas E, Moore LG. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R1564-75.
75. Meyer C, Heiss C, Drexhage C, Kehmeier ES, Balzer J, Mühlfeld A, Merx MW, Lauer T, Kühl H, Floege J, Kelm M, Rassaf T. Hemodialysis-induced release of hemoglobin limits nitric oxide bioavailability and impairs vascular function. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:454-9
76. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169:1104-12.
77. Bilgi M, Güllü H, Kozanoğlu I, Ozdoğu H, Sezgin N, Sezgin AT, Altay H, Erol T, Müderrisoğlu H. Evaluation of blood rheology in patients with coronary slow flow or non-obstructive coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012 Apr 13. [Epub ahead of print]
78. Beall CM, Laskowski D, Erzurum SC. Nitric oxide in adaptation to altitude. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:1123-34.
79. Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, Ishine M, Kosaka Y, Wada T, Wada C, Nakatsuka M, Ishimoto Y, Hirotsuki M, Kasahara Y, Konno A, Chen W, Fujisawa M, Otsuka K, Nakashima M, Wang H, Dai Q, Yang A, Qiao H, Gao J, Li Z, Zhang Y, Ge RL, Matsubayashi K. Comprehensive geriatric assessment of elderly highlanders in Qinghai, China II: the association of polycythemia with lifestyle-related diseases among the three ethnicities. *Geriatr Gerontol Int.* 2009;9:342-51.



80. Gonzales GF, Tapia V. Asociación de los diferentes niveles de hipoxemia en la altura con el perfil lipídico y la glicemia en varones y mujeres a 4,100 m en los Andes centrales del Perú. *Endocrinología & Nutrición*. 2012.
81. Huisman A, Aarnoudse JG. Increased 2nd trimester hemoglobin concentration in pregnancies later complicated by hypertension and growth retardation. Early evidence of a reduced plasma volume. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:605-8.
82. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet*. 1986;i:992-5
83. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA*. 2000;284:2611-7.
84. Tomashek KM, Ananth CV, Cogswell ME. Risk of stillbirth in relation to maternal hemoglobin concentration during pregnancy. *Matern Child Nutr*. 2006;2:19-28.
85. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE. Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neon Med*. 2012b;
86. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(5):R1477-85
87. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Impact of high maternal hemoglobin at first antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study. *J Perinat Med*. 2008;36:115-9.
88. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Johnson MR, Gamble J, Sterr PJ. Resting peripheral blood flow in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99:505-10.
89. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5Suppl):1285S-7S.
90. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in second hemoglobin measurement in nonanemic women at first booking: Effect of altitude of residence in Peru. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012d;2012:368571.
91. Kozuki N, Lee AC, Katz J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012;142:358-62.
92. Viteri FE, Casanueva E, Tolentino MC, Díaz-Francés J, Erazo AB. Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic women. *Reprod Toxicol*. 2012;34:125-32.
93. Ziaei S, Norrozi M, Faghizadeh S, Jafarbegloo E. A randomized placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin \geq 13.2 g/dl. *BJOG*. 2007;114:684-8

