



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**INTERACCIÓN ENTRE OBESIDAD Y
HOMEOSTASIS DE HIERRO EN EL EMBARAZO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
MARÍA EUGENIA FLORES QUIJANO

TUTOR PRINCIPAL
DRA. MARDIA LÓPEZ ALARCÓN, IMSS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA, IMSS
DR. SALVADOR VILLALPANDO HERNÁNDEZ, INSP

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
<i>Homeostasis de hierro</i>	2
<i>Estado de nutrición en hierro, reflejo de la homeostasis de hierro</i>	4
<i>Homeostasis de hierro en el embarazo</i>	7
<i>Estado de nutrición en hierro en el embarazo</i>	10
<i>Homeostasis y estado de nutrición en hierro en presencia de obesidad</i>	11
Un insuficiente aporte de hierro en la dieta	11
Mayor requerimiento de hierro	13
Estado de inflamación crónica debido al exceso de grasa corporal de la obesidad	13
<i>Embarazo, obesidad y homeostasis de hierro</i>	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	22
HIPÓTESIS	22
<i>Hipótesis específicas</i>	22
OBJETIVO	22
<i>Objetivos específicos</i>	23
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	23
METODOLOGÍA	24
UNIVERSO	24
UNIDADES DE OBSERVACIÓN	24
TAMAÑO DE LA MUESTRA	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN	25
<i>INCLUSIÓN</i>	25
<i>NO INCLUSIÓN</i>	25
RECOLECCIÓN DE DATOS	26
<i>Toma, manejo y almacenamiento de la muestra de sangre</i>	28
VARIABLES DE ESTUDIO	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
ASPECTOS ÉTICOS	40
FINANCIAMIENTO	41
CONFLICTO DE INTERÉS	41

RESULTADOS	42
<i>Población que participó en el estudio</i>	42
<i>Descripción de la población al inicio del estudio</i>	42
<i>Características de la dieta, suplementación con hierro, patrón de ganancia de peso, y presencia de infección a lo largo del embarazo</i>	46
<i>Homeostasis de hierro en mujeres que iniciaron el embarazo con obesidad o peso adecuado</i>	48
Hepcidina	48
Hierro en suero	49
Receptor de transferrina en suero (rTfs)	49
Eritropoyetina	50
Ferritina.....	51
Hemoglobina.....	51
<i>Indicadores de inflamación durante el embarazo</i>	53
<i>Desenlaces del embarazo y estado de nutrición en hierro e inflamación</i>	54
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	55
<i>La hipoferremia de la obesidad en el embarazo: hierro en suero y rTfs</i>	55
<i>La eritropoyetina</i>	57
<i>La reserva de hierro: Ferritina</i>	58
<i>El hierro funcional: Hemoglobina</i>	60
<i>La regulación sistémica del hierro: el papel de la hepcidina y la influencia del proceso inflamatorio</i>	60
FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	63
<i>Características de la población y generalización de los resultados</i>	63
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAFÍA	66
ANEXOS	72

Índice de Tablas

Tabla 1. Puntos de corte para los indicadores del estado de nutrición en hierro en mujeres	7
Tabla 2. Requerimiento de hierro de la mujer, RNP e IDR (5).	8
Tabla 3. Obesidad, estado de inflamación, concentración de hepcidina y el estado de nutrición en hierro. Estudios publicados	18
Tabla 4. Variables del estudio	29
Tabla 5. Indicadores de inflamación y de hierro al inicio del estudio.....	44
Tabla 6. Características de la dieta.....	46
Tabla 7. Suplementación con hierro, ganancia de peso y presencia de infección.....	48
Tabla 8. Comparación de las medias estimadas por el MLG de los indicadores de hierro entre los grupos de estudio, considerando las covariables.	50
Tabla 9. Complicaciones y desenlaces del embarazo.....	54

Índice de imágenes.

Imagen 1. Suplemento Nutrivida	27
--------------------------------------	----

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de participación en el estudio.	43
Figura 2. Asociación entre el IMG pre-gestacional, el consumo de hierro y los indicadores de inflamación en hierro al inicio del estudio.	45
Figura 3. Indicadores del hierro a lo largo del embarazo.....	52
Figura 4. Indicadores de inflamación en el embarazo	53

Índice de anexos.

Anexo 1. Hoja de invitación.....	73
Anexo 2. Hoja de llegada.....	75
Anexo 3. Carta de consentimiento informado.....	76
Anexo 4. Cuestionario de la AMAI Nivel Socioeconómico 10X6	80
Anexo 5. Cuestionario primera visita. TA.....	81
Anexo 6. Cuestionario para visitas de seguimiento. TB, TC y TD	84
Anexo 7. Hoja de registro de consumo de suplemento y la presencia de efectos secundarios	87
Anexo 8. Modelo Lineal General. Parámetros predictores de los indicadores de inflamación y hierro	88

INTRODUCCIÓN

El hierro es un elemento indispensable que por su capacidad de donar y recibir electrones, constituye el componente funcional de muchas proteínas involucradas en diversos procesos metabólicos, como son el transporte y almacenamiento de oxígeno, la producción de energía y la síntesis de hormonas y neurotransmisores entre otros (1). Se trata de un metal abundante en la naturaleza. Sin embargo, las formas más comunes están oxidadas (estado férrico), lo que le hace ser poco soluble y poco biodisponible para los organismos vivos.

Por la dificultad de conseguir este metal biodisponible, su homeostasis se caracteriza por mecanismos que se encargan de reciclar y de conservar el hierro en el cuerpo, así como de reponer el poco que se pierde (1). Además, en condiciones normales, estos mecanismos facilitan su disponibilidad para la eritropoyesis, o bien, la limitan en situaciones en las que de estar accesible se induciría un daño en el organismo como es el caso de la infección (la restricción de hierro a los microorganismos, limita su patogenicidad) o la presencia de un proceso crónico de inflamación (la restricción de hierro reduce la producción de especies reactivas de oxígeno). A nivel sistémico, esta regulación del hierro disponible se logra a través de un sistema endócrino orquestado por la hepcidina, un péptido de 25 aminoácidos que se produce principalmente en el hígado y tiene la capacidad de inhibir la entrada de hierro a la circulación al unirse y degradar a la ferroportina, el único exportador de hierro conocido. (2)

El enfoque de este trabajo es describir la homeostasis de hierro cuando se presentan dos estados que aparentemente tienen un efecto opuesto sobre la regulación del hierro: por un lado el embarazo, que requiere mayor cantidad de hierro disponible, y por el otro la obesidad, que al ser un estado de inflamación crónica leve limita el hierro disponible.

ANTECEDENTES

Homeostasis de hierro

Una persona adulta sana contiene en su organismo entre 2 a 4 g de hierro. La mayor parte (alrededor de 1500 a 2500mg) se encuentra en la hemoglobina (Hb), una metaloproteína presente en los eritrocitos (en una concentración de 1mg/mL), que son las células que transportan oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos y permiten la respiración aeróbica y la generación de energía para el metabolismo. Otra cantidad importante de este mineral (entre 200 y 1200mg), forma parte de la ferritina que es la proteína citoplásmica que almacena hierro principalmente en los hepatocitos y los macrófagos. Una menor parte (alrededor de 200mg) se encuentra en la mioglobina, que es la proteína que almacena oxígeno en el tejido muscular; o bien, en otras proteínas importantes para el metabolismo. Además, en el plasma, unido a la transferrina (Tf), proteína con la capacidad de transportar una o dos moléculas de hierro en la sangre, se encuentran en un momento dado, entre 2 y 4 mg de hierro. El hierro que porta la transferrina proviene de eritrocitos “viejos” o senescentes que son fagocitados por los macrófagos en el bazo y otros órganos, y se recambian constantemente ya que están en tránsito, dirigidas principalmente hacia la médula ósea para la síntesis de Hb o eritropoyesis o bien se utiliza para la síntesis de otras proteínas o es almacenado en la ferritina (1,2). Debido a que la vida media de un eritrocito es de ≈ 120 días, diariamente se reincorpora a la circulación alrededor de ≈ 20 mg de hierro.

La pérdida diaria de hierro es pequeña (mediana 0.89 mg/día) y ocurre principalmente a través de las heces por el desprendimiento de las células del epitelio intestinal (0.6 mg/día), la descamación de las células de la piel y el sudor (0.2-0.3 mg/día), a través de la orina (<1 mg/día) y en el caso de las mujeres en edad reproductiva, también a través del sangrado menstrual (0.51 mg/día o más)(3). Es importante mencionar que no hay un mecanismo que regule la salida del hierro del organismo, esto quiere decir que fisiológicamente no hay manera de

incrementar la cantidad de hierro que se pierde, aun cuando el consumo y las reservas sean excesivas (4).

En condiciones normales las pérdidas de hierro, son equilibradas por la absorción de hierro de los alimentos a través de los enterocitos en el duodeno (2,4). En promedio una mujer en edad reproductiva necesita absorber aproximadamente 1.5 mg al día (o tan alto como 3.5 mg/día, cuando el sangrado menstrual es abundante) para reponer el hierro que ha salido del organismo (5). La cantidad de hierro que se absorbe de los alimentos en la dieta depende de dos factores en general: del estado de nutrición de la persona, que determina la cantidad de hierro que necesita, así como de la biodisponibilidad del hierro en la dieta que consume el individuo, lo cual está influenciado por el tipo de hierro (si es de origen vegetal o animal) así como de otros componentes de la dieta que facilitan o limitan su absorción. Se ha descrito que la disponibilidad es de entre 5 y 12% en dietas en donde predominan los alimentos de origen vegetal, como es el caso de la alimentación de las clases socioeconómicamente más pobres de todo el mundo (6); o de entre 14 y 18% cuando la alimentación es más variada (7). Lo anterior se traduce en que la mujer en edad reproductiva, tiene un requerimiento nutrimental promedio (RNP) de 8 mg/día y una ingestión diaria recomendada (IDR) de 18 mg/día (5).

La hepcidina es la hormona que orquesta la entrada de hierro al organismo, la movilización de las reservas y la transferencia entre los diferentes tejidos. Lo anterior para mantener, a pesar de una cantidad fluctuante de hierro en la dieta, una concentración constante en el plasma de hemoglobina y otras proteínas mediadoras del metabolismo así como de reservas en los hepatocitos y los macrófagos (1). La producción de esta hormona se rige por un mecanismo de regulación negativa, que responde a la intensidad y a la interacción de diferentes señales (8): disminuye en respuesta a hipoxia y deficiencia de hierro, para incrementar la disponibilidad para eritropoyesis; y aumenta cuando existe exceso de hierro o algún proceso de inflamación. Su papel es degradar a la ferroportina,

que es el exportador de hierro desde los enterocitos, los macrófagos y los hepatocitos hacia la circulación; por lo tanto su concentración determina la cantidad de hierro disponible en el plasma (9).

Estado de nutrición en hierro, reflejo de la homeostasis de hierro

Como reflejo de la cantidad de hierro en la alimentación y de la regulación del hierro entre los diferentes compartimientos, resulta el estado de nutrición en hierro de un individuo en un momento dado. Para poder hacer un diagnóstico adecuado, es importante utilizar diferentes indicadores que permitan observar al estado de nutrición en hierro como un continuo que abarca desde la deficiencia de hierro con anemia, deficiencia de hierro en ausencia de anemia (hipoferremia), un adecuado estado de nutrición con variable magnitud de reserva, así como un estado de exceso de hierro (10). Asimismo, es importante que los indicadores puedan diferenciar cuando la deficiencia o estado de anemia se debe a la falta de hierro, o bien a la presencia de una infección o estado de inflamación (3,10). Además es importante considerar las características o circunstancias de la persona o población que influyen sobre la concentración de los diferentes indicadores para poder definir los valores de referencia apropiados y hacer la interpretación correcta. Entre los factores más importantes están la edad, el sexo, la raza, y la altitud del lugar en donde vive; en particular el embarazo es un factor que modifica la concentración de algunos indicadores debido a los cambios hemodinámicos de esta etapa y al aumento en la actividad hematopoyética; y por otro lado la obesidad por ser un estado inflamatorio (3).

A continuación se hace una descripción de los indicadores de la homeostasis de hierro/estado de nutrición en hierro que se observaron en el presente trabajo, así como de la hepcidina y la eritropoyetina que son dos hormonas clave para la homeostasis de este mineral. En la tabla 1, se presentan los valores de referencia para la mujer adulta y la mujer adulta embarazada.

- a) La **hepcidina** es un péptido que se produce principalmente en el hígado y que actúa como regulador de la homeostasis de hierro al moderar la absorción del hierro de la dieta y la liberación del hierro de reserva. La concentración de este péptido disminuye para permitir mayor disponibilidad de hierro en condiciones de mayor demanda de este mineral como es la deficiencia, hipoxia, anemia y aumento de eritropoyesis; su concentración aumenta para disminuir la disponibilidad de condiciones de inflamación y de infección (2,4). Por lo tanto, tiene un papel mediador que influye sobre la concentración de hierro disponible en la circulación (hierro en suero y rTfs), el hierro de reserva (ferritina) y el hierro funcional (Hb).
- b) El **hierro en suero** así como la capacidad de fijación de hierro (CTFH) y la saturación de transferrina, son indicadores que aportan información sobre la cantidad de hierro disponible en el suero en un momento dado (3).
- c) El **receptor de transferrina en suero** (rTfs), es un indicador sensible de la necesidad que tienen los tejidos de recibir hierro. Cuando requieren más hierro ya sea por deficiencia o por una mayor demanda para cumplir con una mayor eritropoyesis, aumenta la expresión de los receptores de transferrina (rTf) en la superficie de las células para “competir” de una manera más eficiente por el limitado hierro disponible. Una porción de estos receptores se desprenden de los eritroblastos en desarrollo y circulan en el suero (rTfs), y son los que se pueden medir, su concentración es proporcional a la cantidad de rTf total en el organismo (3). En ausencia de desórdenes que afecten la eritropoyesis, su concentración identifica insuficiencia leve de hierro con una alta sensibilidad y en contraste con la ferritina sérica (FrS) tiene una menor variabilidad interpersonal y la concentración no se ve afectada por la presencia de infección o inflamación en fase aguda (3,11). Es importante mencionar que la concentración de rTfs se modifica por el efecto de cualquier factor que cambie la velocidad de eritropoyesis y no solo por la deficiencia de hierro, por lo cual no puede ser utilizado como único indicador de esta. Se ha propuesto utilizar

el índice rTfs/FrS, para mejorar la sensibilidad y especificidad para detectar la deficiencia de hierro (11).

- d) La **eritropoyetina** es una hormona que regula la eritropoyesis la cual se produce en respuesta a la deficiencia de hierro e hipoxia. Se sabe que algunas citocinas pro-inflamatorias, entre ellas la IL-6, TNF- α , IL-1 β inducen su expresión (12).

- e) La **ferritina sérica** (FrS), es un indicador de la magnitud de la reserva de hierro. En personas adultas sanas, su concentración es un reflejo de la cantidad de este mineral en el hígado y las células reticuloendoteliales (cada μ g de FrS en la circulación representa 10 mg de hierro de reserva). (13) Esta proteína no se altera por la altitud o por el tabaquismo (14), sin embargo, debido a que se trata de una proteína de fase aguda, la presencia de infecciones crónicas o de inflamación, resulta en una mayor síntesis de ferritina en el sistema retículo endotelial. Por otro lado, en condiciones de mayor eritropoyesis, como es el caso del embarazo, la ferritina disminuye (3,14).

- f) La **hemoglobina** (Hb) es una metaloproteína que transporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, y el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan. Para su síntesis se requiere hierro, por lo que su concentración en la sangre refleja la capacidad del organismo para formar eritrocitos. Una concentración baja indica que la reserva de hierro ha sido movilizada, agotada y que se ha comprometido el suministro de hierro para la producción de eritrocitos, esto representa una deficiencia severa (15).

Tabla 1. Puntos de corte para los indicadores del estado de nutrición en hierro en mujeres

Indicador unidad	No embarazo			Embarazo		
	Normal	Deficiencia de hierro	Anemia	Normal	Deficiencia de hierro	Anemia
Hepcidina (ng/mL)	9.7 (5.24-16.92)	-----	-----	-----	-----	-----
Hierro en suero (µg/dL)	41-141	-----	-----	1 ^{er} trim 72-143 2 ^o trim 44-178 3 ^{er} trim 30-193	-----	-----
rTfs (nmol/L)	18.4 (8.7-28.1)*	<28.1	-----	-----	-----	-----
Eritropoyetina (mU/mL)	10-30 mU/mL	-----	-----	-----	-----	-----
Ferritina en suero (µg/L)	>30 reserva adecuada 15.0-30 reserva baja	<15	-----	>30 reserva adecuada 12.0-30 reserva baja	<12 -15	-----
Hemoglobina (g/dL)	≥12.8	-----	<12.8	≥11.8	-----	<11.8

----- : no disponible

Hepcidina: no embarazo no obesas, valor ajustado por raza (16)

Hierro en suero: (17)

rTfs: cada kit comercial establece sus valores de referencia (11) estos son para: kit R&D ELISA *pp 2.5 a 97.5. Multiplicar por 0.075 para convertir de nmol/L a mg/L (28.1 nmol/L = 2.10 mg/L)

Eritropoyetina: (12)

Ferritina: no embarazo(14), embarazo (14,15)

Hemoglobina: altitud media de la CDMX 2240 msnm; embarazo: primer y tercer trimestres, segundo trimestre -0.5g/dL (18)

Homeostasis de hierro en el embarazo

Durante el primer trimestre del embarazo, el requerimiento de hierro absorbido (o disponible) no cambia o incluso disminuye con respecto al no embarazo debido a: i) la suspensión de la menstruación, ii) a que la demanda del feto y la placenta es muy pequeña y, iii) el cambio en la masa de glóbulos rojos también es pequeño o incluso negativo (19). A partir del segundo trimestre, este requerimiento aumenta de manera significativa, principalmente para cubrir la demanda que impone el incremento en la eritropoyesis; la cual cuál genera un aumento de alrededor del 35% el volumen de eritrocitos de la mujer (20), lo cual equivale a ≈ 450-500 mg de hierro (2.8 a 4.7 mg/día) (21,22). Además, al tiempo que avanza el embarazo, se requiere hierro para la placenta en formación y para el feto de manera proporcional a su ganancia de peso. De hecho, el volumen de producción de glóbulos rojos del feto in útero, es el más alto en comparación con cualquier otra

etapa de la vida, debido a la gran cantidad de oxígeno que requiere para crecer y desarrollarse en un ambiente relativamente hipóxico y para depositar una reserva adecuada de este nutrimento (23). Un neonato sano a término nace con ~75-90 mg/kg (si nace de 3 kg, se traduce en que deposita en promedio 1.2 a 1.5 mg día) de peso de hierro total en comparación con un adulto que tiene ~55 mg/kg; de los cuales alrededor del 70% constituye hemoglobina (170 g/L) y 25% reserva en forma de ferritina (20).

Si traducimos el requerimiento del hierro durante el embarazo al incremento en las necesidades diarias de este nutrimento, observamos que la distribución no es la misma a lo largo del tiempo. En el primer trimestre disminuye o se queda igual con respecto a la mujer no embarazada (1.4-1.5 mg/día) y aumenta a alrededor de 4 y 6 mg/día en el segundo y tercer trimestre, e incluso puede alcanzar hasta 10 mg/día en las últimas 6 a 8 semanas de la gestación (19).

Tabla 2. Requerimiento de hierro de la mujer, RNP e IDR (5).

	Pérdidas basales mg/día (mg/trim)	↑ Masa eritrocitos, mg/día (mg/trim)	Depósito en feto y placenta, mg/día (mg/trim)	Requerimiento de Fe absorbido mg/día (mg/trim)	Absorción (%)	Requerimiento de hierro mg/día (mg/trim)	RNP	IDR
No embarazo								
	0.896*+0.51**	-----	-----	1.41	18	8.06	8.1	18
Embarazo								
1er trim	0.896 (83)	0.05 (5)	0.27 (25)	1.2 (113)	18	6.4 (600)	22	27
2do trim	0.896 (83)	2.7 (250)	1.1 (100)	4.7 (433)	25	18.8 (1732)	22	27
3er trim	0.896 (83)	2.7 (250)	2.1 (190)	5.6 (523)	25	22.4 (2092)	22	27

* Pérdidas basales: heces, orina, sudor, y descamación de la piel

** Pérdida de hierro en la menstruación

Para conseguir esta alta necesidad de hierro disponible y además transferirlo al feto, se modifican el tipo e intensidad de las señales que regulan a la hepcidina y la homeostasis de hierro. En primer lugar, se ha observado que la concentración de esta hormona en la circulación materna disminuye al tiempo que progresa el

embarazo, alcanzando la concentración más baja en el tercer trimestre, (24–29) lo cual coincide con el período de crecimiento acelerado del feto. Esta disminución en la concentración de hepcidina, permite una mayor disponibilidad por dos vías: una vía es el aumento en la proporción de hierro que se absorbe de la alimentación y la otra es la movilización de las reservas.

Con respecto a la cantidad de hierro que se absorbe durante el embarazo, diversos estudios han documentado diferentes porcentajes dependiendo de la composición de la dieta, del origen y de la dosis de hierro; así como del estado de nutrición de los sujetos de estudio. Sin embargo, una observación consistente, es el patrón que tiene el cambio en el tiempo. Durante el primer trimestre, la absorción disminuye o permanece igual que en condiciones de no embarazo, y aumenta a lo largo del segundo y tercer trimestres (19). El Instituto de Medicina de los E.U.A. (IOM) con base en un estudio llevado a cabo por Barrett y colaboradores y publicado en 1994 (30), sugiere una biodisponibilidad de 18% para las mujeres no embarazadas y aquellas cursando el primer trimestre de embarazo, lo cual aumenta a 25% para los dos últimos trimestres. Cabe mencionar que son las cifras que utiliza el Instituto Nacional de Medicina para dar recomendaciones sobre el requerimiento diario de hierro (Tabla 2) (22). Por lo tanto, en el primer, segundo y tercer trimestre el requerimiento es de 6.4, 18.8 y 22.4 mg/día respectivamente. Lo cual se traduce a un RNP de 22 mg/día y a una IDR de 27 mg/día (5,22) (Tabla 2).

La otra vía para cubrir el requerimiento de hierro durante el embarazo, es la movilización de las reservas maternas. De hecho, debido a la alta demanda y a la limitada absorción de hierro, una reserva de hierro adecuada (300 mg, equivalente a ≈ 30 μg de ferritina) (13) al inicio del embarazo es crucial para mantener un equilibrio y cubrir el requerimiento de hierro (19). Cuando se inicia el embarazo con una reserva inadecuada, existe una alta posibilidad de que se desarrolle algún grado de deficiencia. Para ilustrar lo anterior: se requieren entre 800 y 1000 mg de hierro dependiendo del peso de la mujer (45-55 kg) durante todo el embarazo.

Considerando que a partir de una dieta mixta con hierro altamente biodisponible se absorben 0.4, 1.9 y 5.0 mg de hierro al día en cada trimestre, se consiguen a partir de la alimentación 600 mg de hierro durante todo el embarazo, lo cual se traduce en que los 200 a 400 mg que hacen falta se consiguen a partir de la movilización de reservas. (19)

Por lo anterior, y con base en una revisión sistemática Cochrane (31) que concluyó que la suplementación reduce el riesgo de deficiencia de hierro y de anemia, la OMS emitió la siguiente recomendación: “Suplementación diaria con hierro y ácido fólico con 30 a 60 mg de hierro elemental (el equivalente a 60 mg de hierro elemental es 300 mg de sulfato ferroso heptahidratado, 180 mg de fumarato ferroso, o 500 mg de gluconato ferroso) y 400 µg de ácido fólico es recomendado para las mujeres embarazadas para prevenir anemia, sepsis puerperal, bajo peso al nacimiento y prematuridad” (32).

La transferencia del hierro al feto se lleva a cabo mediante los receptores de transferrina que se encuentran en el epitelio del sincitiotrofoblasto, que es la cubierta epitelial de las vellosidades placentarias que interactúa con la sangre materna y participa en el intercambio de nutrientes. El mecanismo es el mismo que se lleva a cabo para importar y exportar hierro, regulado por la presencia de hepcidina y su efecto sobre la ferroportina (33).

Estado de nutrición en hierro en el embarazo

Los cambios fisiológicos del embarazo y en la homeostasis de hierro, se reflejan en los indicadores del estado de nutrición de la mujer embarazada. El aumento desproporcionado del volumen plasmático (aproximadamente el 50%) con relación a los eritrocitos (aproximadamente 25%) resulta en hemodilución fisiológica de la hemoglobina, la cual es más evidente hacia el final del segundo trimestre y disminuye gradualmente durante el tercero (3,15). En cuanto a la ferritina sérica,

además de la hemodilución del embarazo, existen otros factores que afectan su concentración y limitan su confiabilidad como indicador de la magnitud de la reserva de hierro, unos importantes por mencionar son: la gran variabilidad intra-sujeto que la hace poco sensible para detectar la severidad de la deficiencia (34); así como la presencia de infección o estado de inflamación que provocan la elevación de la FrS al tratarse de una proteína de fase aguda, lo cual potencialmente también enmascara la deficiencia (3,15). En este sentido, se ha descrito que el embarazo temprano y el período alrededor del parto son estados pro-inflamatorios que potencialmente mantienen elevada esta proteína, por lo que se sugiere medir junto con la FrS la concentración de otra proteína de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o la α -1-ácido-glicoproteína para observar o controlar el efecto del estado de inflamación (15). Durante el embarazo la concentración del rTfs es estable durante el primer trimestre y aumenta progresivamente, lo cual se puede atribuir tanto a un aumento en la eritropoyesis así como a la ocurrencia de deficiencia de hierro por el agotamiento de las reservas (35).

Homeostasis y estado de nutrición en hierro en presencia de obesidad

Diversos estudios, han documentado de manera consistente una asociación entre obesidad y una concentración baja de hierro en plasma (36–38). Se han propuesto diferentes explicaciones para esta asociación:

Un insuficiente aporte de hierro en la dieta

El consumo de una dieta inadecuada, particularmente alta energía, grasa e hidratos de carbono y un deficiente aporte de algunos nutrimentos esenciales como el hierro ha sido propuesta como la razón de esta deficiencia en personas con obesidad. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los estudios que han evaluado y comparado el consumo de hierro entre personas con un peso adecuado y obesidad son contradictorios. En algunos parecería que el consumo

de hierro de las personas con obesidad es igual o incluso mayor y más biodisponible que entre las personas sin obesidad, lo cual no sostiene la premisa de que el aporte insuficiente de hierro (y otros micronutrientes) podría ser la razón de la menor concentración de hierro en plasma que tienen estos sujetos.

Un estudio que se llevó a cabo en Francia por Fricker y cols. (39) comparó el aporte de hierro de la dieta de 20 mujeres obesas (Índice de Masa Corporal (IMC) promedio \pm SD; 31.9 ± 4.0) y no obesas (20.7 ± 1.4). Documentó una diferencia significativa en el consumo de hierro: 15.9 ± 2.9 mg/día en las obesas y 14.1 ± 2.9 mg/día en el otro grupo. No se encontró diferencia entre los grupos en cuanto al consumo de ácido ascórbico o en la densidad de hierro (mg/1000 kcal), pero el consumo diario de calorías tuvo una diferencia casi significativa ($p=0.07$). Los autores sugieren que el mayor consumo de hierro no es resultado de una mayor calidad de los alimentos (densidad de hierro), sino al aumento en la cantidad de estos.

Por otro lado, un estudio llevado a cabo en 384 adultos norteamericanos, documentó con base en un registro de alimentación de 7 días y un cuestionario de historia de dieta, que no hubo diferencia en la cantidad de hierro total obtenido a través de la dieta, (aunque la proporción de hierro heme por el consumo de mayor cantidad de alimentos de origen animal era mayor en los obesos) o el consumo de suplementos entre los sujetos obesos y no obesos (18.2 ± 14.4 vs. 16.9 ± 12.8 mg/día $p=0.10$). Sin embargo, si se encontró que tenían un consumo menor de vitamina C y de calcio (40). Otro estudio en mujeres adolescentes, (41) en el cual se obtuvo información sobre el consumo de hierro y vitamina C a través de un recordatorio de 24 horas, no encontró diferencia en el aporte de hierro (mediana 13.4, intervalo intercuartilar (9.52-17.46) vs. 12.10 (9.36-15.48 mg/día)) entre las que presentaban obesidad y las que no. Sin embargo, las obesas tenían un mayor consumo de vitamina C.

Mayor requerimiento de hierro

Una persona obesa, tiene un mayor requerimiento de hierro debido a la expansión de su volumen sanguíneo, que es proporcional a su masa corporal. (42) La superficie corporal es una variable que explica de forma importante la magnitud de las pérdidas obligatorias (heces, orina, sudor, y descamación de la piel) de hierro de una persona; y se toma en cuenta en la fórmula para calcular la pérdida de hierro y en consecuencia la cantidad de este mineral que se necesita “reponer”. (22)

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, si bien las personas que padecen obesidad no disminuyen su consumo de alimentos con hierro (39–41,43) tampoco lo incrementan, lo cual los pone en riesgo de balance negativo de este nutrimento. Además, se ha propuesto (como se discutirá a continuación) que el estado de inflamación que induce la obesidad, disminuye la absorción de hierro, lo cual aumenta el riesgo de que no se cubra el requerimiento.

Estado de inflamación crónica debido al exceso de grasa corporal de la obesidad

La obesidad se define como una acumulación excesiva de tejido adiposo, usualmente debido a un desequilibrio entre el consumo y el gasto de energía (44,45). En una primera fase, el excedente energético se acumula por hiperplasia (proliferación y diferenciación de los pre-adipocitos) del tejido adiposo subcutáneo. Sin embargo, cuando el tejido subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía, o se ha rebasado el umbral de almacenamiento, aumentan los adipocitos de grasa visceral los cuales tienen menos capacidad de aumentar en número y crecen en tamaño (hipertrofia) (44).

Este crecimiento del tejido adiposo induce diferentes mecanismos que remodelan el tejido tanto a nivel estructural como funcional, y una respuesta inflamatoria que

no se resuelve. Por lo tanto se considera una inflamación estéril y crónica que se caracteriza por un incremento “modesto” de factores proinflamatorios en la circulación y la ausencia de síntomas clínicos (44,45).

Uno de los primeros mecanismos que se presentan en la obesidad es la hipoxia en ciertas zonas del tejido adiposo ectópico la cual, a su vez produce la muerte celular de algunos adipocitos poco oxigenados. Al mismo tiempo ocurre la infiltración de algunas células del sistema inmune en el tejido adiposo, particularmente de macrófagos en los cuales predomina una población M1 (los cuales generan una respuesta pro-inflamatoria) (45).

Este proceso inflamatorio que se presenta cuando hay obesidad se asocia con cambios en la homeostasis y estado de nutrición en hierro. Se han descrito tres mecanismos que producen estos cambios (43):

- Desregulación de la homeostasis de hierro:

Se presenta un aumento en la concentración de hepcidina, como respuesta al estado de inflamación. Como se mencionó anteriormente, esto disminuye la liberación de hierro de los macrófagos que reciclan el hierro de los eritrocitos senescentes, de los hepatocitos que almacenan hierro y también, interrumpe su absorción a través de los enterocitos, por lo cual se acumula en el citoplasma de estas células. Además, como el hierro extracelular unido a la transferrina en plasma tiene una velocidad de recambio de 4 horas, cuando la tasa de liberación de hierro disminuye, también disminuye la concentración de hierro en plasma. Al no haber disponibilidad para la eritropoyesis, se presenta un cuadro de deficiencia de hierro y eventualmente podría presentarse anemia (46). Es importante mencionar, que se ha propuesto que este mecanismo es protector, ya que al “secuestrar” el hierro en condiciones de inflamación evita la sobre producción de radicales libres particularmente hidroxilo, el cual se sabe es un factor etiológico en diferentes desórdenes degenerativos, de tipo cardiovascular, metabólico y neurológico (47).

Por otro lado, se ha descrito que las citocinas proinflamatorias en particular la IL-6, estimulan la producción de hepcidina principalmente en los hepatocitos a través de la activación de la vía JAK (Janus Kinasa)-STAT3 (por sus siglas en inglés: *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) y se induce la transcripción del gen de la hepcidina. (48,49) Así mismo, un estudio hecho con células HuH7 de hepatoma humano documentó que la leptina también favorece la producción de hepcidina a través de la misma vía que la IL-6 (50).

Es importante mencionar que el proceso inflamatorio de la obesidad no es de igual magnitud que el que se puede llegar a presentar durante una enfermedad infecciosa aguda o crónica, infestación parasitaria o una enfermedad neoplásica. Los valores de hepcidina que se han observado en personas con obesidad, no se elevan tanto como sucede en las enfermedades mencionadas anteriormente, incluso pueden estar entro de niveles normales, lo cual se traduce en que el perfil de los valores de los indicadores de estado de nutrición en hierro demuestran deficiencia de hierro no-anémica o hipoferrremia, que se manifiesta por un aumento en los receptores de transferrina, disminución en la concentración de hierro en suero, mientras que la hemoglobina se mantiene dentro de lo considerado adecuado y la ferritina se eleva o se mantiene (36,51,52). Esta concentración elevada de ferritina, puede ser reflejo de la propia inflamación, al tratarse de una proteína de fase aguda y al mismo tiempo un aumento en la reserva por la inhibición de la movilización de las reservas.

- Discapacidad de proliferación de las células progenitoras de los eritroides

Otro mecanismo que propicia un estado de nutrición en hierro deficiente en los pacientes con enfermedades inflamatorias, es la discapacidad de los precursores de los eritrocitos de proliferar y diferenciarse (43) debido al efecto inhibitorio del TNF- α , la IL-1 así como del interferón- α , - β y - γ sobre estas células (53), posiblemente a través de la inducción de apoptosis (54). También se ha propuesto

un efecto tóxico de las citosinas interferón-gamma y TNF- α sobre los eritrocitos, al inducir la producción de radicales libres como el óxido nítrico en los macrófagos cercanos (55).

- Una inadecuada respuesta de la eritropoyetina

Por último, se puede presentar una inadecuada respuesta a la eritropoyetina, la cual es una hormona que regula la proliferación de las células eritroides y su expresión es inversamente proporcional a los niveles de hemoglobina y de oxigenación (43). Sin embargo, en algunos casos de anemia de las enfermedades crónicas, sobre todo dependiendo de la severidad de la patología, su producción podría estar disminuida, o bien las células progenitoras podrían ser resistentes o insensibles a su presencia.

Con respecto a los sujetos (niños, adolescentes y adultos) con obesidad, se ha descrito que presentan un aumento en la concentración de la hepcidina y una desregulación sistémica de la homeostasis de hierro (56–58). Sin embargo, no ha quedado claro si en ellos se presenta la discapacidad de proliferación de las células progenitoras de los eritrocitos o la respuesta inadecuada de la eritropoyetina. Es algo que merece ser explorado.

Embarazo, obesidad y homeostasis de hierro

Los primeros trabajos que documentaron una interrelación entre obesidad y homeostasis de hierro durante el embarazo, observaron un mayor riesgo de presentar anemia en el postparto en mujeres que habían iniciado el embarazo con obesidad. Los autores de estos trabajos, propusieron que podía deberse a una mayor pérdida de sangre como resultado de complicaciones en el momento del parto, sin embargo no exploraron la asociación de la obesidad misma sobre este desenlace (59,60). Recientemente se han publicado algunas investigaciones que exploran los ajustes que tiene la homeostasis de hierro cuando una mujer se embaraza con obesidad.

Se han encontrado 4 trabajos (Tabla 3) que exploran el efecto de la obesidad materna sobre el estado de nutrición en hierro en el embarazo y el posible efecto del proceso inflamatorio crónico que acompaña al exceso de tejido adiposo sobre la hepcidina (61–64). Sin embargo, los estudios han sido heterogéneos en el tamaño de muestra, el período del embarazo en los que se llevaron a cabo las observaciones, los indicadores de inflamación y del estado de nutrición en hierro que se midieron, así como el tipo de variables confusoras que fueron consideradas en el diseño del trabajo, como por ejemplo: edad de las mujeres, estado de nutrición en hierro al inicio del estudio, uso de suplementos y cantidad de hierro que aporta la dieta. Por lo tanto, mientras que en los cuatro trabajos se midió la concentración de PCR y se encontró diferencia entre los grupos, la concentración de IL-6 y leptina no se midió en todos y los resultados no son concluyentes. Dos de los estudios informaron sobre la asociación entre los indicadores de inflamación y la hepcidina y en el único momento en que documentaron una asociación significativa fue alrededor del parto (62,63). En cuanto al efecto de la obesidad sobre el estado de nutrición en hierro materno, un estudio no encontró diferencias entre los grupos mientras que otros si lo documentaron.

Tabla 3. Obesidad, estado de inflamación, concentración de hepcidina y el estado de nutrición en hierro. Estudios publicados

<p>Dao MC y cols. (2012)(61)</p> <p>Objetivo: Determinar el efecto de la inflamación relacionada con la obesidad en el estado del hierro materno y fetal.</p> <p>Lugar: Massachusetts, EUA</p>	<p>Diseño del estudio: Casos y controles</p> <p>Muestra de sangre: Entre sg 24 y 28</p> <p>Exclusión: diabetes (no se excluyó diabetes gestacional), preeclampsia, enfermedad autoinmune, proceso infeccioso, ruptura prematura e membrana, corioamnionitis</p>	<p>Características de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño Obesidad; n = 15 Peso adecuado; n = 15 • Edad: mujeres adultas • ENFe al inicio: No se menciona • Consumo de hierro: Alimentación: no dan información Suplementación: Todas tomaban suplemento estándar con hierro • Ganancia de peso: no se consideró 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores de inflamación y hepcidina: PCR se encontró más elevada en mujeres Ob que en las PA (14.3 RIC 11.5) vs. 5.4 RIC 4.4 mg/mL (p<0.01)). Sin embargo, no hubo diferencia en la concentración de IL-6. La hepcidina también estuvo más elevada en las Ob (13.5 ± 9.0 ng/mL vs 5.1 ± 2.7 ng/mL, p<0.01) En el trabajo no se informa sobre la asociación entre los indicadores de inflamación y la hepcidina. • Indicadores del estado de nutrición en hierro: No se encontró diferencia entre los grupos en ninguno de los indicadores del estado de nutrición en hierro que se midieron en el estudio (Hierro en suero, saturación de transferrina y hematocrito). (t-Student, sin corregir por ninguna variable confusora)
<p>García-Valdés L y cols (2015)(63)</p> <p>Objetivo: Estudiar el efecto de la obesidad durante el embarazo sobre el ENFe materno y neonatal e investigar si la placenta puede compensar la disminución en las reservas de hierro materno al aumentar la expresión del rTfS en la placenta.</p> <p>Lugar: Granada, España</p>	<p>Diseño del estudio: Longitudinal, prospectivo</p> <p>Muestra de sangre: Semana 24, 34 y 40 (al dar a luz)</p> <p>Exclusión: DMG</p>	<p>Características de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño Obesidad; n = 43 Sobrepeso; n = 47 Peso normal; n = 126 • Edad: adultas • Consumo de hierro: Alimentación: no dan información Suplementación: no dice cómo la midieron • Ganancia de peso: se calculó a partir del peso que se midió en cada consulta 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores de inflamación y hepcidina: La hepcidina se encontró más alta en las mujeres Ob que en las PA (p <0.018) Se observó una correlación entre la PCR y la hepcidina en la muestra de sangre que se obtuvo alrededor del parto. (r=0.511, p=0.015). En los otros momentos no hubo asociación. • Indicadores del estado de nutrición en hierro: La concentración de rTfs estuvo más elevada en las mujeres con Ob que en las PA a lo largo del embarazo (p = 0.02). Las mujeres SP no fueron diferentes a ningún grupo. La ferritina se encontró igual entre las mujeres Ob y PA al inicio del estudio. En ambos grupos disminuyó a lo largo del embarazo. Sin embargo, en las Ob se mantuvo abajo mientras que en el PA se recuperó. Se observó una asociación negativa entre rTfs y ferritina en todos los tiempos del estudio. (Sem 24 r = -0.3; Sem 34 r = -0.5; Sem 40 r = -0.05; p<0.001) <p>La ganancia de peso no tuvo asociación con los indicadores del ENFe, la Hp y PCR</p>

<p>Cao y cols. (2016)(62)</p> <p>Objetivo: Evaluar el efecto de la obesidad materna y de la excesiva ganancia de peso sobre el ENFe materno y neonatal y explorar el posible efecto mediador de la inflamación sobre la hepcidina.</p> <p>Lugar: Rochester, NY, EUA</p>	<p>Diseño del estudio: Longitudinal prospectivo y transversal</p> <p>Muestra de sangre: Longitudinal, sg 26.2 ± 3.3 y alrededor del parto</p> <p>Exclusión: diabetes, VIH, malabsorción. No excluyeron un caso de DMG., porque al excluirla no se modificaban los resultados.</p>	<p>Características de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño <ul style="list-style-type: none"> Obesidad; n = 41 Sobrepeso; n = 46 Peso normal; n = 127 Bajo peso; n = 16 • Edad: ≤ 18 años • Consumo de hierro: Alimentación: Recordatorio de 24 hr (promedio de 3 días en diferentes semanas) Suplementación: se preguntó al inicio del estudio • Ganancia de peso: se calculó a partir del peso que se midió en cada consulta 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores de inflamación y hepcidina: En la semana 26 del embarazo (no se midió en el momento del parto), la PCR se encontró más alta en el grupo Ob (9.0 ± 5.3 vs. 4.2 ± 4.4 µg/L p < 0.05); la leptina también se encontró más elevada en ese grupo en ambos tiempos del estudio (Sem 26; Ob 54.9 ± 24.1 vs. PA 20.3 ± 12.7 µg/L p<0.05; Parto; Ob 57.8 ±23.7 vs. 29.0 ± 18.6 µg/L p < 0.05). La IL-6 no fue estadísticamente diferente entre los grupos en ningún momento del estudio (Sem 26; Ob 7.0 ± 22.0 vs. PA 3.3 ± 8.9 µg/L p=NS; Parto; Ob 5.8 ± 8.8 vs PA 10.4 ± 19.5 µg/L p = NS) No hubo diferencia en la concentración de hepcidina entre los grupos Ob y PA. Sin embargo al comparar a las mujeres en el grupo Ob con obesidad grado 2 y 3 con las mujeres en el grupo PA, la hepcidina se encontró 1.5 veces más alta (39.6 vs 27.3 µg/L, p =0.1) La asociación entre los indicadores de inflamación (IL-6 y leptina) y la concentración de hepcidina, no fue significativa en la semana 26 del embarazo. En el parto, la asociación con la IL-6 fue significativa (r = 0.27, p = 0.0001). • Indicadores del estado de nutrición en hierro: No hubo diferencia entre grupos en ninguno de los indicadores del estado de hierro (Hb, Hierro en suero, rTfs, ferritina, eritropoyetina). Cuando la comparación se llevó a cabo considerando a las mujeres con mayor grado de obesidad, se encontró que tenían mayor concentración de ferritina (46.0 vs. 22.4 µg/L p =0.02)
<p>Flores-Quijano y cols (2016)(64)</p> <p>Objetivo: Evaluar el efecto de la obesidad y el embarazo sobre la concentración de hepcidina y los indicadores del estado de nutrición en hierro.</p> <p>Lugar: CDMX, México</p>	<p>Diseño del estudio: Análisis secundario de un estudio longitudinal</p> <p>Muestra de sangre: semana 20 y posteriormente mensual.</p> <p>Exclusión: Preeclampsia, DMG</p>	<p>Características de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño <ul style="list-style-type: none"> Peso normal; n=25 Obesidad; n=23 • Edad: ≤ 18 años • Consumo de hierro: Alimentación: No se consideró Suplementación: se preguntó al inicio del estudio • Ganancia de peso: no se consideró. 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores de inflamación y hepcidina: La concentración de PCR y de IL-6 se encontraron más altos en el grupo Ob a lo largo del embarazo. (no se especifica si la diferencia fue significativa) En el artículo no se menciona si hubo asociación entre los indicadores de inflamación y la hepcidina. • Indicadores del estado de nutrición en hierro: Al inicio del embarazo no se encontró diferencia entre los grupos en la concentración de ninguno de los indicadores del estado de nutrición en hierro que se consideraron en el estudio (hepcidina, ferritina, eritropoyetina, rTfs). A lo largo del embarazo el rTfs incrementó significativamente más (p = 0.024) y la hepcidina disminuyó menos (p = 0.161) en el grupo Ob. En un análisis multivariado, la concentración el rTfs se afectó por la edad gestacional, la concentración de hepcidina y la presencia de obesidad.

sg: semana de gestación, ric: rango intercuartil

Nota: De los estudios que se incluyeron en este cuadro, se tomó en cuenta la información referente al estado de nutrición en hierro materno. No se incluyó la información del neonato de los estudios que lo evaluaron. Se hace énfasis en los grupos con Obesidad (Ob) y con peso adecuado (PA)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante el embarazo el requerimiento de hierro aumenta de manera significativa para cubrir la demanda que impone el incremento en la eritropoyesis y la formación y crecimiento del feto y la placenta (19–21). Para conseguirlo, se ha descrito una disminución en la concentración de hepcidina que promueve la movilización de las reservas y un aumento en la proporción de hierro que se absorbe de los alimentos (24–28). Por otro lado, el exceso de tejido adiposo de la obesidad desencadena una respuesta inflamatoria que induce un incremento en la producción de hepcidina, lo cual se traduce en hipofeemia (concentración baja de hierro en plasma) (46).

Se han publicado algunos estudios que describen el estado de nutrición en hierro en mujeres que se embarazaron con obesidad. También se ha estudiado la asociación entre algunos indicadores del proceso inflamatorio, en particular algunas citosinas inespecíficas de la fase aguda o pro-inflamatoria como la PCR y la IL-6 además de la leptina (estas últimas por su participación en la síntesis de la hepcidina) con la concentración de hepcidina (61–64). Sin embargo, el diseño de los estudios no permite comparar los resultados y aportan una descripción incompleta del estado de nutrición de las mujeres que se embarazan con obesidad y su asociación con el proceso inflamatorio subyacente.

El presente estudio contribuye con la descripción del estado de nutrición en hierro en mujeres adultas, no anémicas, que inician el embarazo con obesidad y que reciben el esquema de suplementación con hierro que se recomienda en México. Describe los indicadores de hierro disponible en la circulación (rTfs y hierro en suero), las reservas de hierro (ferritina) y el hierro funcional (hemoglobina). Asimismo describe la influencia que tienen la hepcidina y de tres indicadores del proceso de inflamación sobre estas diferencias.

JUSTIFICACIÓN

La deficiencia de hierro durante el embarazo, está asociada con menor capacidad para realizar actividad física (65), mayor susceptibilidad a presentar infecciones (66), depresión (67), y tener menor calidad en la interacción con los hijos en el postparto (68). Además, puede progresar hasta anemia, la cual se asocia con prematurez y bajo peso al nacimiento (69).

En México, la prevención de la anemia por deficiencia de hierro ha sido una prioridad de los programas de salud y nutrición de la mujer en edad reproductiva (70). Sin embargo, según las últimas encuestas, alrededor del 40% (71) y 15% (72) de estas mujeres presentan deficiencia de hierro y anemia respectivamente.

El bajo aporte de hierro de la dieta ha sido propuesto como una de las principales causas del problema y la mayoría de las medidas de prevención, como es la suplementación y la adición de alimentos, buscan modificar esta variable. Sin embargo, se han pasado por alto otros factores que intervienen en la perennidad de este problema de salud pública, como es el caso de la obesidad, la cual presenta el 37% (73) de las mujeres en edad reproductiva en nuestro país. A su vez, la obesidad está asociada con una disminución en la concentración de hierro en plasma (36–38), como resultado de la desregulación en la homeostasis de este nutrimento que se produce en consecuencia del estado de inflamación que caracteriza a la obesidad (43).

Este estudio se realizó con el propósito de caracterizar la interrelación entre dos estados que teóricamente tienen efectos opuestos sobre la homeostasis de hierro: por un lado el embarazo que aumenta la disponibilidad de hierro para cubrir las necesidades que están aumentadas, y por el otro la obesidad, que disminuye la disponibilidad debido al estado de inflamación que la acompaña. Lo anterior, servirá para generar hipótesis de investigación y propuestas de intervención que contribuyan a mejorar el estado de nutrición en hierro de las mujeres mexicanas.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la obesidad materna sobre la homeostasis y los indicadores del estado de nutrición en hierro en el embarazo y el rol que tiene la hepcidina y el proceso de inflamación asociado a la obesidad en estos cambios?

HIPÓTESIS

La obesidad se asocia con hipoferrremia en el embarazo, la cual es secundaria al incremento en la concentración de hepcidina que produce el proceso inflamatorio asociado al excesivo tejido adiposo.

Hipótesis específicas

1. Las alteraciones en los indicadores del estado de nutrición en hierro durante el embarazo se asocian con la presencia de obesidad aún después de ajustar por las variables de confusión.
2. La concentración de los indicadores de inflamación PCR, IL-6 y leptina estarán más elevados en las mujeres con obesidad, lo cual elevará la concentración de la hepcidina y modificará su estado de nutrición.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la obesidad sobre el estado de nutrición en hierro durante el embarazo y explorar el papel mediador del proceso inflamatorio sobre la hepcidina.

Objetivos específicos

1. Describir las alteraciones en los indicadores del estado de nutrición en hierro en presencia de obesidad y evaluar si se mantienen después de ajustar por las variables de confusión.
2. Medir la concentración de los indicadores del proceso inflamatorio y evaluar su asociación con la concentración de la hepcidina para conocer si esto podría ser la causa de la alteración en la homeostasis de hierro.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Cohorte

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

- | | |
|--|---------------|
| a) Por la participación del investigador | Observacional |
| b) Por temporalidad del estudio | Longitudinal |
| b) Por la lectura de los datos | Prolectivo |
| d) Por el análisis de datos | Comparativo |

METODOLOGÍA

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) Isidro Espinosa de los Reyes de la Ciudad de México, México. La obtención de la información se llevó a cabo del mes de mayo de 2012 a diciembre del 2014.

UNIVERSO

Mujeres entre la semana 9 y 10 del embarazo.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Mujeres embarazadas no obesas:

Haber iniciado el embarazo con un IMC ≤ 25

Mujeres embarazadas obesas:

Haber iniciado el embarazo con un IMC ≥ 30

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para calcular el tamaño de muestra, se tomó en cuenta la concentración de sTfR, como indicador del estado de nutrición en hierro.

Un estudio publicado por Tussing-Humphrey (16) documentó una diferencia en la concentración de sTfR entre mujeres no embarazadas obesas y no obesas de alrededor de 30%. Por otro lado a partir del trabajo de Schulze (74) en el cual se encontró una concentración de $4.2 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ de sTfR en mujeres embarazadas en el primer trimestre del embarazo, se asumió que las

mujeres embarazadas obesas tendrían una concentración de $5.46 \pm 1.95 \mu\text{g/mL}$. (30% más)

Con esta información se calculó el tamaño de muestra con el programa SISA (<http://www.quantitativeskills.com/sisa/index.htm>); con base en la diferencia de medias con un poder del 80% y un valor de α de 0.05.

Cada grupo debía incluir 30 mujeres con información completa.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes del INPer que tengan planeado llevar el seguimiento prenatal y dar a luz en el Instituto
- Mujeres de 18 o más años
- Embarazo entre la semana 9 y 10 de gestación
- IMC pregestacional (IMC_{pg}) de 18-24.9 kg/m² ó IMC_p >30kg/m²

NO INCLUSIÓN

- Enfermedad inflamatoria crónica: enfermedades auto-inmunes, artritis reumatoide, inflamación intestinal
- Diabetes mellitus
- Enfermedades infecciosas crónicas: tuberculosis, VIH/SIDA
- Haber tenido algún problema de mal absorción intestinal previo
- Úlceras
- Enfermedad renal
- Anemia
- Embarazo múltiple

RECOLECCIÓN DE DATOS

Las mujeres fueron invitadas a participar en la consulta externa del Instituto. A las mujeres interesadas, se les aplicó un breve cuestionario (Anexo 1) para conocer si se cumplían los criterios de inclusión. En caso afirmativo se fijó la fecha para la primera consulta en la semana 13 (± 1 semana) del embarazo. Para las consultas posteriores, se les citó en las semanas 20, 27 y 34 (± 1 semana) de gestación.

Las consultas del estudio se llevaron a cabo en el consultorio del Departamento de Nutrición y Bioprogramación que se encuentra en la planta baja de la Torre de Investigación del Instituto. Para cada una de las visitas, se solicitó a la mujer que llegara entre 7 y 8 am con un ayuno de 8 horas (Anexo 2).

En la primera consulta, se leyó con la paciente la carta de consentimiento informado (Anexo 3), se discutió, se aclararon dudas y una vez que aceptó participar en el estudio, firmó la carta.

En condiciones de ayuno, se midió la talla (solamente en la primera visita), el peso y se tomó una muestra de sangre de 12 mL para la determinación de los biomarcadores del estudio; posteriormente se les ofreció un desayuno. A continuación, se aplicaron diferentes cuestionarios: en la primera visita se aplicó el cuestionario de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado (AMAI) para conocer su nivel socioeconómico (Anexo 4), un cuestionario para conocer algunas características sociodemográficas y antecedentes de su salud en general y reproductiva, así como preguntas para conocer si tomaba algún suplemento con hierro antes de iniciar el estudio (Anexos 5 y 6). Además, en esa y en visitas subsecuentes se aplicó un recordatorio de 24 horas para estimar el aporte de hierro de la dieta.

Con la intención de homogeneizar la suplementación con hierro para todas las participantes, a partir de la primera consulta se les proporcionó el suplemento

Nutrivida que contiene 30 mg de hierro elemental en cada pastilla (Imagen 1). En caso de que estuvieran tomando otro multivitamínico se les pidió que lo suspendieran. A partir de la segunda consulta, se llevó a cabo el registro del consumo del suplemento otorgado y se indagó el consumo de cualquier otro suplemento (Anexo 7).

Imagen 1. Suplemento Nutrivida



Nota: esta imagen es una foto de la caja del suplemento

Al finalizar cada consulta, la participante fue compensada con 100 pesos mexicanos para cubrir su transporte.

Las mujeres recibieron la consejería en alimentación que ofrece el Departamento de Dietética y Nutrición del Instituto. Cabe mencionar que, durante las visitas del estudio, no recibieron intervención en nutrición adicional, únicamente se respondieron preguntas que la mujer hizo durante la consulta.

Toma, manejo y almacenamiento de la muestra de sangre

En cada una de las consultas, se obtuvo una muestra de sangre de alrededor de 12mL en 2 tubos vacutainer, uno con EDTA y otro libre de elementos traza.

Con la muestra que se obtuvo en el tubo vacutainer EDTA se realizó la biometría hemática y, posteriormente, ambos tubos se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos a 18°C para obtener el suero; después se hicieron alícuotas para cada determinación y se congelaron a -70°C hasta su análisis en el laboratorio del Departamento de Nutrición y Bioprogramación del Instituto Nacional de Perinatología. En la Tabla 4 se presenta la definición operativa de las variables que incluye la técnica de laboratorio que se utilizó para cada determinación

VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 4. Variables del estudio

	Definición Operacional	Definición Conceptual	Tipo y unidad de medición
VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO			
Edad de la mujer	Tiempo de vida que tiene una persona en un momento dado.	Tiempo en años que tiene de vida la participante al día de la invitación a participar en el estudio.	Cuantitativa De razón Años cumplidos
Escolaridad	Años completos de estudios escolarizados	Años completos de estudios escolarizados que la participante había cursado al momento de la primera visita del estudio. Las respuestas se categorizaron en las siguientes opciones: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ primaria completa • ≤ secundaria completa • ≤ preparatoria completa • > preparatoria 	Cualitativa Ordinal
Cohabita con el papá de su hijo	Tener una relación de cohabitación con el padre del producto del presente embarazo (independiente de su estado civil).	Se preguntó si en el momento de la primera visita del estudio la participante vivía en la misma casa-habitación que el padre del producto del embarazo	Cualitativa, Nominal si/no
Ocupación	Actividad remunerada o no a la cual se dedica la mayor parte del tiempo	Se preguntó a la mujer a cuál actividad, remunerada o no, ocupaba la mayor parte de su tiempo.	Cualitativa Nominal

		<p>Las respuestas se categorizaron en la siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “al hogar”, actividades del propio hogar, generalmente no remuneradas • Actividades fuera del hogar (empleadas, profesionistas, comerciantes, estudiantes) 	
Paridad	Número de gestas previas que alcanzaron una edad gestacional viable (<20 semanas).	<p>En este estudio, se consideró el número de hijos vivos al inicio del estudio, ya que se preguntó sobre el número de abortos previos pero no se especificó la edad a la que se perdió el embarazo.</p> <p>Las respuestas se categorizaron en la siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuliparidad ningún hijo (primer embarazo el del estudio) • Primiparidad, 1 hijo vivo • Multiparidad, ≥ 2 hijos vivos 	Cualitativa Nominal
Nivel socioeconómico	Estructura jerárquica basada en la acumulación de capital económico y social de una persona. (La dimensión económica representa el patrimonio de bienes materiales y la dimensión social representa el acervo de conocimientos, contactos y redes sociales)	Se utilizó el instrumento desarrollado por la AMAI (Agencia de Investigación de Mercados y de Opinión Pública). Versión 10 x 6.	Cualitativa Ordinal

VARIABLES CONTROLADAS (por criterios de inclusión y exclusión)			
Embarazo único	Fecundación y gestación de solo un producto	Número de fetos que la mujer refiere estar gestando en el momento de invitarla al estudio, lo cual se confirmará por ultrasonido.	Cualitativa, nominal ausente/presente
Tabaquismo	Tener el hábito de fumar cigarrillos de tabaco	Que la mujer informe que ha fumado más de 5 cigarros cigarrillos de tabaco entre las consultas	Cualitativa, nominal ausente/presente
VARIABLE INDEPENDIENTE			
IMC pregestacional correspondiente a obesidad o peso adecuado	La relación entre el peso de la mujer antes de su embarazo y su estatura (fórmula: $\text{Peso (kg)}/\text{estatura (m)}^2$), para clasificarlo como peso insuficiente (<18.5), adecuado (18.5 a 24.99) sobrepeso (25 a 29.99 u obesidad (≥ 30)).	El peso y la estatura pre-gestacional fueron informados por la participante al ser invitada al estudio. La estatura se rectificó en la primera visita el estudio, con un estadímetro SECA modelo 242, con la paciente de pie con la espalda alineada verticalmente con la columna del estadímetro, el peso distribuido en ambos pies con los talones juntos y ambos tocando la base de la comuna del instrumento, las puntas ligeramente hacia afuera formando un ángulo de 60 grados y la cabeza alineada al plano de Frankford.	Cualitativa, dicotómica Peso adecuado IMC 18.5-25 Obesidad IMC ≥ 30

VARIABLES MEDIADORAS			
Consumo de hierro total	Cantidad de hierro que consume la mujer en un día	Se calculó sumando la cantidad de hierro que aporta la dieta y el consumido por suplementación. (ver las definiciones más abajo)	Cuantitativa De razón Unidad: mg/día
Cantidad de hierro que aporta la dieta	La sumatoria de la cantidad de hierro que contienen los alimentos que consume el individuo en un día.	Se utilizó el instrumento de Recordatorio de 24 horas de la ENSANUT 2012. La cantidad de hierro en la dieta de cada mujer se aproximó con el promedio de la cantidad de hierro que se obtuvo de los 4 recordatorios de 24 horas que se aplicaron en cada una de las visitas del estudio.	Cuantitativa De razón Unidad: mg/día
Cantidad de hierro consumido por suplementación	El consumo de una pastilla que contiene hierro con el fin de cubrir el requerimiento de este mineral.	Primera visita: se preguntó si estaban tomando o no alguna pastilla con hierro diariamente, cuál y por cuánto tiempo. Para calcular una cantidad aproximada de hierro al día en las últimas 4 semanas: (cantidad de Fe en cada pastilla) x (# días que lo tomó en los últimos 28 días) / 28 Visitas subsecuentes: el registro del consumo del suplemento Nutrivida, se llevó a cabo de dos maneras: 1. en cada consulta se les dio un número conocido de pastillas y se les pidió que regresaran	Cuantitativa De razón Unidad: mg/día

		<p>las no consumidas a la siguiente cita, (número de pastillas consumidas = número de pastillas que se llevó la mujer – el número de pastillas que trajo a la siguiente consulta); 2. Se les pidió que marcaran sobre un calendario después de haber tomado el suplemento. También se preguntó si habían tomado algún otro suplemento con hierro, en caso afirmativo, se preguntó cuál y por cuantos días.</p> <p>Para calcular una cantidad aproximada de hierro al día entre visitas: $((30 \text{ mg}) \times (\text{días que consumió nutrivida})) + ((\text{mg de hierro en otro suplemento}) \times (\text{cantidad de días que lo consumió})) / \text{número de días que transcurrió entre una visita y la siguiente.}$</p>	
Estado de inflamación y factores que inducen la producción de hepcidina			
PCR	Es una proteína de fase aguda que se sintetiza en el hígado y cuya concentración aumenta en plasma durante la respuesta general no específica a la inflamación de origen infeccioso y no infeccioso.	La concentración se determinó por medio de la técnica ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas tipo sándwich (ELISA por sus siglas en inglés) en fase sólida, por quimioluminiscencia. En el equipo	Cuantitativa De razón Unidad: mg/L

		Immulite 1000, Siemens, (Nueva York, EUA). El CV% de estas determinaciones fue <10%	
IL-6	Es un mediador del sistema inmunológico que se sintetiza en los monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, mastocitos, células T y diferentes células tumorales. Se ha descrito que estimula la producción de hepcidina a través de un mecanismo que desencadena la vía JAK/STAT3. (48)	La concentración se determinó por medio de la técnica ELISA en fase sólida, por quimioluminiscencia en el equipo Immulite 1000, Siemens, (Nueva York, EUA). El CV% de estas determinaciones fue <10%	Cuantitativa De razón Unidad: pg/mL
Leptina	Es un polipéptido no glicosilado que regula a la masa de tejido adiposo y al balance de energía. Se expresa casi exclusivamente en adipocitos y su producción está influenciada por la presencia de hormonas, citosinas y nutrientes. Se ha documentado que la leptina favorece la producción de hepcidina a través de la misma vía que la IL-6 (50).	Se determinó por medio de la técnica ELISA por colorimetría. Se utilizó un kit comercial marca R&D System, MN, EUA. El CV de estas pruebas fue del 10%.	Cuantitativa De razón Unidad: pg/mL
Edad gestacional	Tiempo que ha transcurrido desde la fecha de última menstruación a un momento dado en el embarazo.	Tiempo que ha transcurrido desde la fecha de última menstruación a cada una de las visitas del estudio.	Cuantitativa, De razón Unidad: semanas

VARIABLES CONFUSORAS			
Presencia de infecciones	Presencia de infección aguda	En el cuestionario se le pidió a la mujer que respondiera si en los últimos 15 días, en el caso de la primera visita, o en el período inter-visitas había presentado alguna infección como por ejemplo: estomacal, garganta, gripa, infección en cérvico-vaginal o en vías urinarias.	Cualitativa nominal presente/ausente
Presencia de complicaciones del embarazo	<p>Desarrollo de preeclampsia o de diabetes gestacional.</p> <p>Preeclampsia: Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, o diastólica ≥ 90 mmHg, después de la semana 20 de gestación en una paciente con presión arterial normal previa.</p> <p>Diabetes gestacional: intolerancia a los hidratos de carbono reconocida por primera vez durante el embarazo. Existen diferentes puntos de corte para su diagnóstico, uno de los más utilizados es: 2 valores alterados después de una curva de tolerancia a los 100g:</p> <p>Ayuno: 95 mg/dL; 1 hora: 180 mg/dL; 2 horas: 155 mg/mL; 3 horas: 140 mg/dL</p>	La información sobre el desarrollo de alguna complicación se obtuvo por referencia de la mujer y se corroboró en el expediente clínico del Instituto.	Cualitativa nominal presente/ausente

Aborto	Interrupción del embarazo por la muerte in-útero del feto.	Cuando la mujer dejó de participar en el estudio por la muerte del producto.	Cualitativa, nominal presente/ausente
VARIABLES DEPENDIENTES			
Homeostasis de hierro			
Hepcidina	Péptido que se produce principalmente en el hígado y que actúa como regulador de la homeostasis de hierro al moderar la absorción del hierro de la dieta y la liberación del hierro celular. Su concentración disminuye para permitir mayor disponibilidad de hierro en condiciones de mayor demanda de este mineral como es la deficiencia, hipoxia, anemia y aumento de eritropoyesis; su concentración aumenta para disminuir la disponibilidad de condiciones de inflamación y de infección (4).	Se determinó en suero mediante la técnica ELISA por colorimetría. Mediante el kit DRG-Diagnostics, Alemania. El CV de estas pruebas fue del 10%.	Cuantitativa De razón Unidad: ng/mL
Hierro en suero	Cantidad de hierro en el suero en un momento dado	La determinación se realizó por medio de una digestión ácida con el método de	Cuantitativa De razón Unidad: µg/dL

		absorción atómica en el equipo AAnalyst 400, Perkin Elmer, (Norwalk, Connecticut, EUA) con un coeficiente de variación < al 10%.	
Receptor de transferrina en suero	<p>La concentración de receptores de transferrina en el suero (rTfs) que se desprenden de la superficie celular, es un reflejo de cantidad de receptores “anclados” (rTf) en la superficie de las células que reciben hierro. (Debido a que el principal uso del hierro es la síntesis de hemoglobina, alrededor del 80% del total de los rTf/rTfs se encuentran o se originan en los eritroblastos)</p> <p>Cuando la célula requiere hierro ya sea por deficiencia o por una mayor actividad eritropoyética, incrementa la expresión de rTf (y de rTfs) para facilitar su recepción.</p>	Se determinó por medio de la técnica ELISA por colorimetría. Kit comercial marca R&D Systems, MN, EUA. El CV de estas pruebas fue del 10%.	<p>Cuantitativa De razón Unidad: nmol/L</p>
Eritropoyetina	Una glicoproteína que se produce principalmente en los riñones (80%) y en el hígado (20%); en respuesta a la hipoxia. Es la hormona que regula la eritropoyesis (producción de eritrocitos) en la médula ósea.	La determinación se hizo por la técnica ELISA en fase sólida por quimioluminiscencia. Kit comercial marca R&D Systems, MN, EUA. El CV de estas pruebas fue del 10%.	<p>Cuantitativa De razón Unidad: mUI/mL</p>

Ferritina	Molécula que consiste en un “almazón” de proteína y un núcleo de hierro. Las mayores concentraciones en el cuerpo se encuentran en el hígado y en los centros de reciclaje de eritrocitos en el hígado, bazo y médula ósea. En estos tejidos, la ferritina representa la principal reserva de hierro excedente resguardándolo para evitar los efectos tóxicos del exceso de hierro libre y al mismo tiempo manteniéndolo pronto para ser movilizado.	La concentración se determinó por medio de la técnica ELISA en fase sólida, por quimioluminiscencia en el equipo Immulite 1000, Siemens, (Nueva York, EUA). El CV% de estas determinaciones fue <10%	Cuantitativa De razón Unidad: ng/mL
Hemoglobina	Metaloproteína que transporta oxígeno en los eritrocitos. Se requiere hierro para su síntesis.	Se analizó por biometría hemática en el equipo ACT-5DIFF marca Beckman Coulter (Miami, Florida, EUA). El CV de esta prueba es de <5%.	Cuantitativa De razón Unidad: g/dL

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de la información se llevó a cabo con el programa SPSS versión 21.

Debido a que la mayoría de los biomarcadores del estudio no presentaron una distribución normal, se presentan las medianas (Mn) con el intervalo intercuartil (IIC). Los análisis se llevaron a cabo con pruebas no paramétricas o con los valores transformados a logaritmo natural.

Para conocer la relación entre las variables del estudio en la primera consulta se llevó a cabo una descripción de las correlaciones bivariadas de Spearman, entre las variables al inicio del estudio.

Para conocer la diferencia entre los grupos de estudio en la concentración de los indicadores de hierro y cómo influyen las diferentes covariables, se utilizaron modelos lineales generalizados (MLG) en los que cada indicador del estado de hierro se incluyó como variable dependiente. Para cada indicador se corrió una serie de modelos: en el primero (Modelo 1) se incluyó al grupo de estudio (Ob y PA) y al tiempo de embarazo como factores fijos. Posteriormente se corrieron otros modelos a los que se fueron sumando una a una covariables para conocer el efecto de cada una sobre la variable dependiente. En el caso de la hepcidina, se incluyó el consumo total de hierro (dieta + suplementación) (Modelo 2), la concentración de Ln-rTfs (Modelo 3) y de Ln-PCR (Modelo 4) para conocer la influencia de la inflamación. Para todos los demás indicadores, en lugar del Ln-rTfs, se incluyó la Ln-hepcidina. Se decidió incluir solo a la Ln-PCR como indicador de inflamación debido a que hubo una alta correlación entre los tres indicadores.

Posteriormente, se repitió el análisis sin incluir a las mujeres que presentaron aborto y se consideró a la presencia de alguna complicación (diabetes

gestacional y/o preeclampsia) como covariable para saber si estas condiciones afectan los resultados.

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad del Instituto Nacional de Perinatología. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de las pacientes en este estudio conllevó un tipo de riesgo mayor al mínimo debido a que se tomaron muestras de sangre y podría haber dolor, moretón, etc.

En la primera consulta del estudio, se leyó con la paciente la carta de consentimiento informado en la cual se explicó detalladamente los objetivos del estudio, en qué consistiría su participación, el hecho de que su participación sería voluntaria, que esta no generaría ningún gasto y que los únicos beneficios directos para ella serían la dotación del multivitamínico para suplementar su alimentación y cien pesos para pagar su transporte en cada visita del estudio. También se le explicó que si por alguna razón decidía abandonar el estudio no había ninguna consecuencia negativa sobre la atención que recibía en el INPer. Al final se aclaró cualquier duda y se firmó por la participante, dos testigos y la responsable del estudio.

Los expedientes con la información de las participantes, han sido resguardados en el archivero del INPer al cual solo tienen acceso los investigadores involucrados. Por ningún motivo se ha proporcionado o se proporcionará información de las pacientes a personas ajenas al estudio. En las presentaciones y publicaciones que se obtengan del estudio, siempre se mantendrá en anonimato la identidad de las pacientes y sus hijos.

FINANCIAMIENTO

Instituto Nacional de Perinatología isidro Espinosa de los Reyes

CONFLICTO DE INTERÉS

No hay conflicto de interés

RESULTADOS

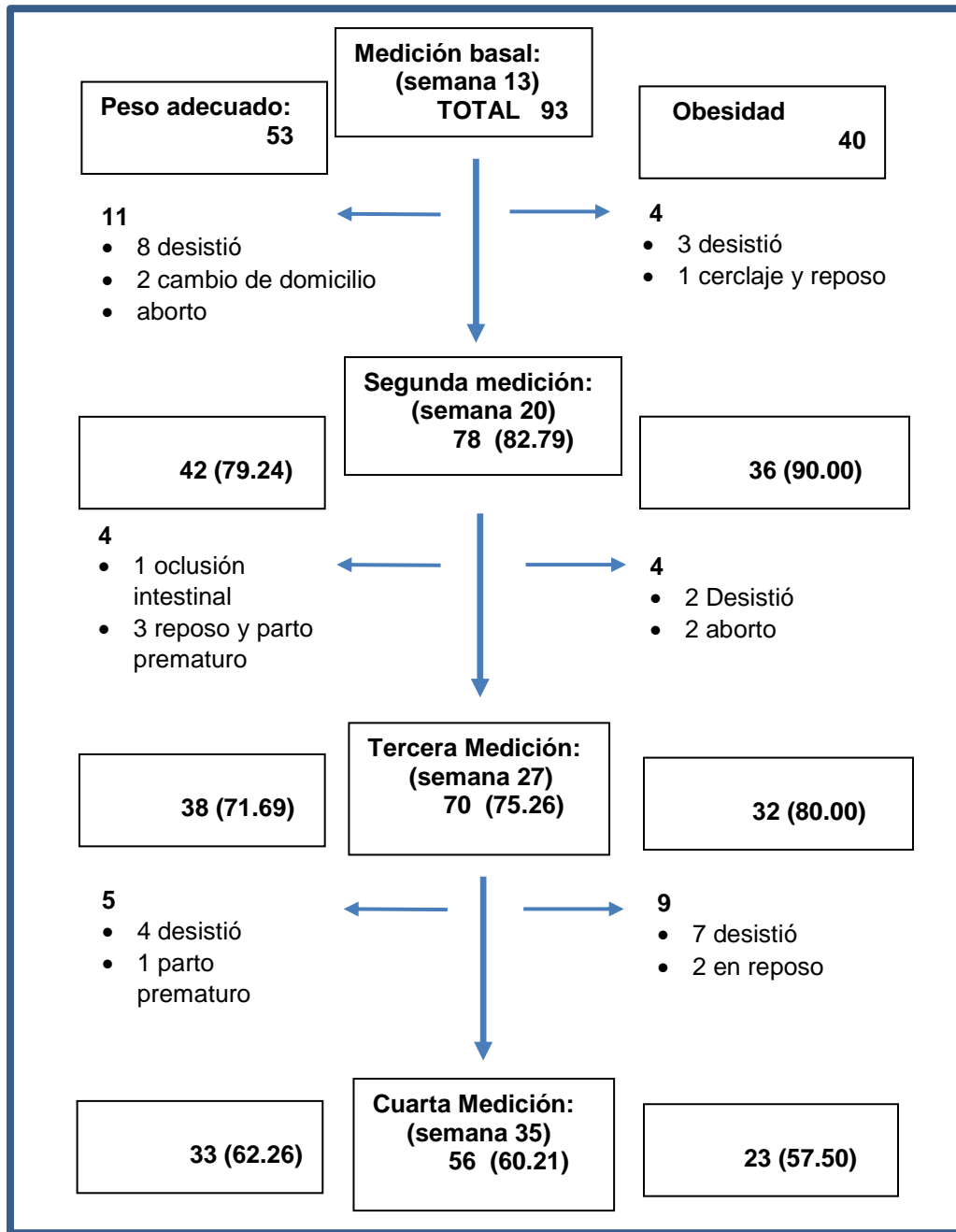
Población que participó en el estudio

En la sala de espera de la consulta externa se invitó a participar a un total de 220 mujeres durante su visita de evaluación para ingresar al Instituto, 103 no cumplieron con los criterios de inclusión. De las 117 mujeres que si cumplieron con los criterios, 24 (20.51%) no aceptaron participar. Estas mujeres no fueron diferentes a las que conformaron la muestra del estudio en cuanto a las características sociodemográficas que se tomaron en cuenta (no se muestran los datos). Se incluyeron 93 mujeres, de las cuales 40 iniciaron el embarazo con obesidad (Ob), 21 con obesidad grado I y 19 de grado II, y 53 con un peso adecuado (PA). Las pacientes acudieron a consulta en las semanas 13 (Mn=13.30, IIC = 12.30, 14.10), 20 (Mn=20.30, IIC=20.00, 21.20), 27 (Mn=27.40, IIC=27.40, 28.51) y 34 (Mn=34.55, IIC=34.00, 35.20). En la Figura 1 se muestra el diagrama que indica cuántas mujeres asistieron en cada momento del estudio, así como las razones por las que no asistieron o no concluyeron el seguimiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de mujeres por grupo que asistió a cada una de las consultas para los tres tiempos del seguimiento.

Descripción de la población al inicio del estudio

No se encontró diferencia entre los dos grupos de estudio en la mayoría de las características sociodemográficas consideradas. En la muestra completa, la edad promedio fue de 31.44 ± 5.73 años, el 86% había concluido por lo menos la secundaria, el 84.9% vivía con el papá de su hijo, y el 63.4% de los casos se dedicaba al hogar. Además, la mayoría eran nulíparas (Ob, 55% vs Pa 62.3%). No hubo diferencias entre los grupos en los antecedentes ginecológicos, ni en el estrato SE. Sin embargo, una mayor proporción de mujeres en el grupo PA pertenecían a las categorías de mayor nivel (A/B, C+ y C) en comparación con las mujeres en el grupo Ob (57.7% vs.38.5%, $p=0.06$).

Figura 1. Diagrama de flujo de participación en el estudio.



Los números entre paréntesis son el porcentaje que representa la n con respecto a la visita anterior.

En la Tabla 5. se presentan las concentraciones de los indicadores de inflamación y de la homeostasis de hierro observados en la primera visita. Se documentó que en comparación con el grupo PA el grupo Ob tuvo una mayor concentración de IL-6, leptina y PCR. En cambio, no se encontró diferencia en ninguno de los biomarcadores de la homeostasis de hierro. Ninguna mujer tenía anemia (hemoglobina menor a 11.8); y no hubo diferencia en la proporción de mujeres que presentaban la concentración de rTfs o de ferritina correspondiente a deficiencia.

Tabla 5. Indicadores de inflamación y de hierro al inicio del estudio.

	Peso Adecuado, n = 53	Obesidad, n = 40	p
Interleucina-6 (pg/mL)	1.79 (1.63, 2.10)	2.15 (1.81, 2.43)	0.001
Leptina (pg/mL)	21.50 (15.11, 26.25)	44.48 (32.14, 61.57)	<0.001
Proteína C reactiva (mg/L)	4.36 (3.04, 8.58)	10.65 (6.84, 15.40)	<0.001
Hepcidina (ng/mL)	8.04 (5.88, 11.86)	9.58 (6.21, 15.67)	0.239
rTfs (nmol/L)	13.34 (11.30, 16.08)	13.98 (11.03, 19.30)	0.410
>28.1 nmol/L	1 (1.9%)	3 (7.5%)	0.193
Fe en suero (µg/dL)	162.45 (129.82, 199.52)	149.76 (113.65, 199.70)	0.473
Eritropoyetina (mUI/mL)	16.00 (12.95, 19,10)	18.05 (13.65, 23.07)	0.191
Ferritina (ng/mL)	39.30 (27.60, 65.05)	40.60 (19.40, 96.15)	0.898
< 12 ng/mL	2 (3.8%)	3 (7.5)	0.430
Hb (g/dL)	13.55 (13.18, 14.45)	13.39 (13.08, 13.99)	0.368
< 11.8 g/dL	0	0	-

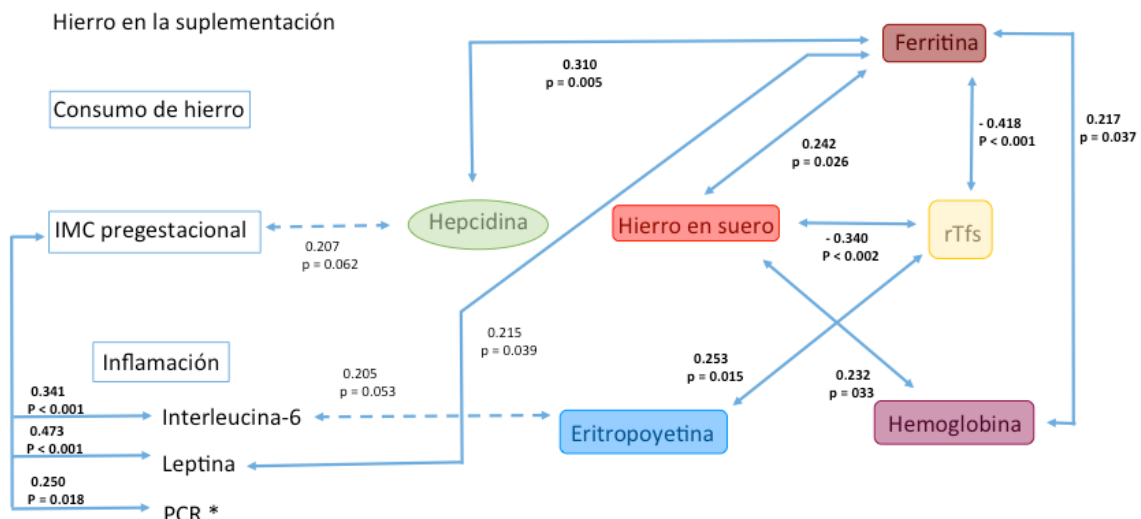
Se presentan Mn (IIC), la comparación se hizo mediante U de Mann-Whitney

En la Figura 2 se muestran los resultados del análisis bivariado entre las variables en la semana 13.

El IMCpg se asoció positivamente con la concentración de todos los indicadores de inflamación, y de manera limítrofe con la concentración de hepcidina. En cuanto a los indicadores de inflamación, la PCR se asoció de manera positiva con la IL-6 y la leptina, sin encontrar asociación entre estos dos indicadores. La leptina tuvo una correlación con la ferritina y la IL-6 marginal con la eritropoyetina. Ningún indicador de inflamación se asoció con la hepcidina.

Sobre las correlaciones entre los indicadores de hierro, la hepcidina se asoció de manera positiva con la concentración de ferritina, y esta a su vez de manera positiva con el hierro en suero, la hemoglobina y en sentido opuesto con el rTfs. El hierro en suero positiva con la hemoglobina y opuesto con el rTfs. Este receptor de manera positiva con la eritropoyetina.

Figura 2. Asociación entre el IMG pre-gestacional, el consumo de hierro y los indicadores de inflamación en hierro al inicio del estudio.



Correlación de Pearson entre todas las variables (para las que no tenían distribución normal se usaron Ln), se muestran los valores de r y de significancia estadística para los que fueron < 0.05 (—) y > 0.05 y < 0.1 (- - -)

* PCR tuvo asociación positiva con IL-6 (0.320, p = 0.002) y con leptina (0.320, p = 0.002);

Características de la dieta, suplementación con hierro, patrón de ganancia de peso, y presencia de infección a lo largo del embarazo

Las características de la alimentación fueron diferentes entre los grupos. El grupo Ob consumió una dieta con un menor aporte de energía que el grupo PA. Esta diferencia fue resultado de una menor cantidad de hidratos de carbono y de lípidos mientras que la cantidad de proteína fue igual en los dos grupos. De igual forma, el consumo dietario de hierro del grupo Ob fue marginalmente menor que las PA (Tabla 6). Solamente el 11.4% y 5.7% de las mujeres en el estudio consumió la recomendación nutrimental promedio de hierro (RNP, 22 mg/día) o una cantidad igual o mayor a la ingestión diaria recomendada (IDR, 27 mg/día) ($p = 0.601$).

Tabla 6. Características de la dieta.

	Peso Adecuado	Obesidad	p
Energía (Kcal/día)	2584.37 (2178.78, 3106.24)	2059.50 (1642.86, 2347.49)	< 0.01
Hidratos de Carbono (g/día)	336.91 (292.74, 425.17)	249.12 (198.60, 323.23)	< 0.01
Lípidos (g/día)	94.55 (75.38, 116.20)	77.14 (55.77, 96.84)	0.09
Proteína (g/día)	88.15 (69.60, 107.16)	78.68 (60.91, 102.42)	0.21
Hierro (mg/día)	16.21 (13.43, 20.76)	14.68 (11.38, 17.20)	0.06

Mn (IIC)

Nota: Se calculó el promedio de energía, macronutrientes y hierro que se obtuvo del recordatorio de 24 horas que se aplicó en cada una de las visitas del estudio.

El 58% de las mujeres en el grupo OB y 70% de las PA reportaron tomar algún suplemento con hierro al ingreso ($p=0.29$). Cerca del 30% en ambos grupos recibían una cantidad de hierro menor a la recomendación (<30mg/día) y solamente el 25% Ob y 34% PA se suplementaban de acuerdo a las recomendaciones de la OMS (30-60 mg/d) ($p=0.61$). La mediana (IIC) de consumo

de hierro en el mes previo a la primera visita del estudio, de cada grupo, fue de Ob 19.64 mg/día (0.00, 30.00) y PA 25 mg/día (0.00, 46.42) ($p=0.24$) (Tabla 6) respectivamente.

A partir de la primera consulta, se les pidió que suspendieran el suplemento que estaban tomando y que comenzaran con Nutrivida únicamente, por lo que a lo largo del seguimiento el consumo de hierro fue de 28.63 mg/día (27.00, 30.00), en ambos grupos ($p= 1.00$) (Tabla 7).

La ganancia de peso semanal promedio de las mujeres del grupo Ob, fue de 0.280 ± 0.25 kg y la del grupo PA de 0.436 ± 0.15 ($p=0.003$) (Tabla 7). La proporción de mujeres que tuvieron una ganancia excesiva (Ob, 59% vs PA, 30.6%), insuficiente (Ob, 28.1% vs PA, 27.8%) o adecuada (Ob, 12.5% vs PA, 41.7%) fue diferente entre los grupos (X^2 , $p = 0.015$)

No se observó diferencia entre los grupos en la proporción de mujeres que informaron haber padecido alguna infección antes de cada cita de estudio (Tabla 7). Tampoco se observó asociación entre la presencia de infecciones y los indicadores de inflamación que se incluyeron en el presente estudio.

Tabla 7. Suplementación con hierro, ganancia de peso y presencia de infección.

	n	Peso Adecuado	n	Obesidad	p
Suplementación con hierro					
25 días antes de la primera consulta (mg/día)		25.00 (0.00, 46.42)		19.64 (0.00, 30.00)	0.24
Durante el seguimiento (mg/día)		28.61 (27.91, 30.00)		28.63 (26.95, 30.00)	1.00
Ganancia de peso semanal (kg/semana)	36	0.436 ± 0.15	32	0.280 ± 0.25	0.003
Presencia de Infección					
Antes de la primera visita	41	18 (43.9)	36	10 (27.8)	0.142
Entre la primera y segunda	41	12 (29.3)	35	13 (37.1)	0.266
Entre segunda y tercera	37	10 (27.0)	32	9 (28.1)	0.919
Entre tercera y cuarta	33	6 (18.2)	23	5 (21.7)	0.742

*PPg peso pregestacional, referido por la mujer; **PM peso máximo, tomado de expediente.
n (%), prueba Chi²; promedio ± d.e., prueba t-Student para muestras independientes

Homeostasis de hierro en mujeres que iniciaron el embarazo con obesidad o peso adecuado

A continuación se muestra la diferencia entre los grupos considerando los factores fijos y posteriormente las β de cada covariable al ser incluida en el modelo. En la Tabla 8 se muestra la diferencia entre los grupos en cada uno de los modelos.

Hepcidina

La concentración de Ln-hepcidina es mayor en el grupo Ob (mme 2.14 e.e. 0.053 vs. 1.93 e.e. 0.048, $p = 0.002$), a lo largo del embarazo. La diferencia entre los grupos no cambió al controlar por la cantidad de hierro en la dieta y suplementación ($\beta = 0.001$, $p = 0.798$), la concentración de rTfs ($\beta = -0.283$, $p =$

0.009) o por la concentración de Ln-PCR ($\beta = 0.022$, $p = 0.602$) (Figura 3. A y Tabla 3. Modelo 4).

Además, es una covariable predictora de la concentración de todos los indicadores del estado de nutrición en hierro y muestra su influencia sobre cada uno en el sentido esperado: se asoció de manera positiva con el hierro en suero, la ferritina y la hemoglobina mientras que la relación fue negativa con el rTfs y no tuvo con la eritropoyetina (Anexo 9).

Hierro en suero

La concentración de hierro en suero fue menor en el grupo Ob que en el PA (mme 141.28 e.e. 5.051 vs. 155.53 e.e. 4.557, $p = 0.036$) durante el seguimiento. Esta diferencia no se afectó por el consumo total de hierro ($\beta = 0.051$, $p = 0.796$), ni la concentración de Ln-hepcidina ($\beta = 14.07$, $p = 0.024$) como covariables (Figura 3, B y Tabla 3, Modelo 3). Al incluir la Ln-PCR en el modelo la diferencia entre los grupos se convierte en marginal ($\beta = -3.62$, $p = 0.395$). (Tabla 3, Modelo 4)

Receptor de transferrina en suero (rTfs)

La concentración de Ln-rTfs es mayor en el grupo Ob (mme 2.81 e.e. 0.031 vs 2.69 e.e. 0.027, $p=0.004$), a lo largo del embarazo. Esta diferencia se mantiene igual al ajustar el modelo por la cantidad de hierro que consumió la mujer ($\beta = -0.002$, $p = 0.077$) y por la concentración de Ln-hepcidina ($\beta = -0.090$, $p = 0.012$) (Figura 3, C y Tabla 3, Modelo 3). La Ln-PCR no modificó la diferencia entre los grupos ($\beta = 0.041$, $p = 0.092$) (Tabla 3, Modelo 4).

Tabla 8. Comparación de las medias estimadas por el MLG de los indicadores de hierro entre los grupos de estudio, considerando las covariables.

		Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
		tiempo	+consumo Fe	+Ln-rTfs	+Ln-PCR
Ln-Hepcidina (anti-Ln)	Ob	2.14±0.05 (8.50±1.05)	2.14±0.05 (8.50±1.05)	2.15±0.05 (8.58±1.05)	2.14±0.05 (8.50±1.05)
	PA	1.92±0.04 (6.82±1.05)	1.92±0.05 (6.82±1.05)	1.92±0.05 (6.82±1.05)	1.92±0.05 (6.82±1.05)
	p	0.002	0.003	0.002	0.005
		tiempo	+consumo Fe	+Ln-hepcidina	+Ln-PCR
Hierro en suero	Ob	141.28±5.05	141.34±5.07	138.98±4.86	140.20±5.43
	PA	155.53±4.55	154.75±4.66	155.98±4.86	154.92±5.13
	p	0.036	0.051	0.018	0.060
Ln-rTfs (anti-Ln)	Ob	2.81±0.03 (16.60±1.03)	2.80±0.03 (16.44±1.03)	2.81±0.03 (16.60±1.03)	2.80±0.03 (16.44±1.03)
	PA	2.69±0.02 (14.73±1.02)	2.70±0.03 (14.87±1.03)	2.69±0.03 (14.73±1.03)	2.70±0.03 (14.87±1.03)
	p	0.004	0.013	0.005	0.042
Ln-Eritropoyetina (anti-Ln)	Ob	3.20±0.03 (24.53±1.03)	3.20±0.03 (24.53±1.03)	3.20±0.03 (24.53±1.03)	3.19±0.03 (24.28±1.03)
	PA	3.08±0.03 (21.75±1.03)	3.08±0.03 (21.75±1.03)	3.08±0.03 (21.75±1.03)	3.09±0.03 (21.97±1.03)
	p	0.007	0.011	0.009	0.053
Ln-Ferritina (anti-Ln)	Ob	3.25±0.06 (25.79±1.06)	3.26±0.06 (26.04±1.06)	3.23±0.06 (25.27±1.06)	3.19±0.06 (24.28±1.06)
	PA	3.19±0.05 (24.28±1.05)	3.18±0.05 (24.04±1.05)	3.24±0.05 (25.53±1.05)	3.27±0.06 (26.31±1.06)
	p	0.458	0.356	0.879	0.364
Hemoglobina	Ob	13.08±0.08	13.14±0.07	13.03±0.08	13.00±0.08
	PA	13.18±0.07	13.14±0.07	13.16±0.07	13.20±0.07
	p	0.368	0.544	0.235	0.081

Se presentan medias marginales estimadas ± e.e.

El modelo 1., ajusta la variable independiente por el grupo de estudio (Ob/PA) y por tiempo. Modelo 2., ajusta por grupo de estudio, tiempo + consumo de hierro total. Modelo 3., ajusta por grupo de estudio, tiempo, consumo de hierro total + Ln-hepcidina. Modelo 4., ajusta por grupo de estudio, tiempo, consumo de hierro total, Ln-hepcidina + Ln-Il-6 +Ln-Leptina +Ln-PCR.

Negritas: diferencias significativas, letras en gris: diferencias marginales

El Modelo 3, se muestra en la Figura 3.

Eritropoyetina

La concentración de Ln-eritropoyetina es mayor en el grupo Ob (mme 3.20 e.e. 0.032 vs. 3.08 e.e. 0.029, $p = 0.007$) cuando el modelo se ajusta solamente por el tiempo de estudio. Esta diferencia se mantiene al incluir el aporte de hierro de la dieta ($\beta = 0.002$, $p = 0.123$) y la Ln-hepcidina en el modelo ($\beta = -0.013$, $p = 0.746$)

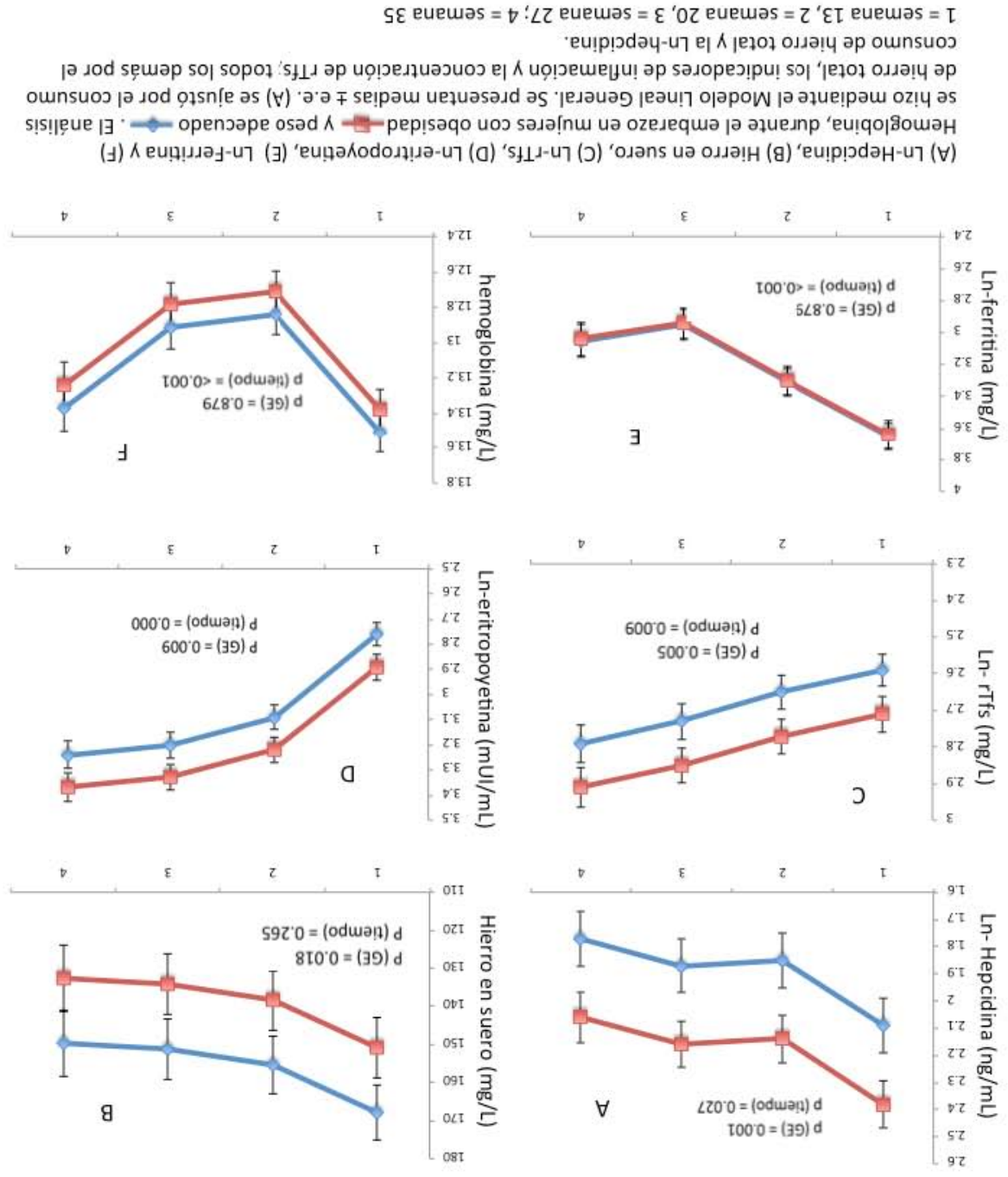
(Figura 3, D y Tabla 3, Modelo 3). Al considerar la concentración de Ln-PCR ($\beta = -0.045$, $p = 0.089$) la diferencia se convierte en marginal (Tabla 3, Modelo 4).

Ferritina

No se observa diferencia en la concentración de ferritina entre los dos grupos (Ob mme 3.25 e.e. 0.061 vs. PA 3.20 e.e. 0.055, $p = 0.458$), en el modelo ajustado por tiempo de estudio. Esta igualdad se mantiene al incluir el consumo de hierro total en el modelo ($\beta = 0.000$, $p = 0.862$) y la Ln-hepcidina ($\beta = 0.354$, $p = 0.000$) (Figura 3, E y Tabla 3, Modelo 3). Cuando se incluye la Ln-PCR, la concentración de ferritina entre los grupos se mantiene igual ($\beta = 0.102$, $p = 0.032$). (Tabla 3, Modelo 4)

Hemoglobina

No se observó diferencia entre grupos (Ob mme 13.08 e.e. 0.081 vs. 13.18 e.e. 0.072, $p = 0.368$) en el modelo controlado por tiempo de estudio. Esto no se modificó al incluir el aporte de hierro de la dieta y suplementación en el modelo ($\beta = -0.004$, $p = 0.215$) y la Ln-hepcidina ($\beta = 0.290$, $p = 0.001$) (Figura 3, F y Tabla 3, Modelo 3). Al incluir la Ln-PCR ($\beta = 0.084$, $p = 0.172$), la diferencia se vuelve marginal. (Tabla 3, Modelo 4)



(A) Ln-Hepcidina, (B) Hierro en suero, (C) Ln-rTfs, (D) Ln-eritropoyetina, (E) Ln-Ferritina y (F) Hemoglobina, durante el embarazo en mujeres con obesidad y peso adecuado. El análisis se hizo mediante el Modelo Lineal General. Se presentan medias \pm e.e. (A) se ajustó por el consumo de hierro total, los indicadores de inflamación y la concentración de rTfs; todos los demás por el consumo de hierro total y la Ln-hepcidina.

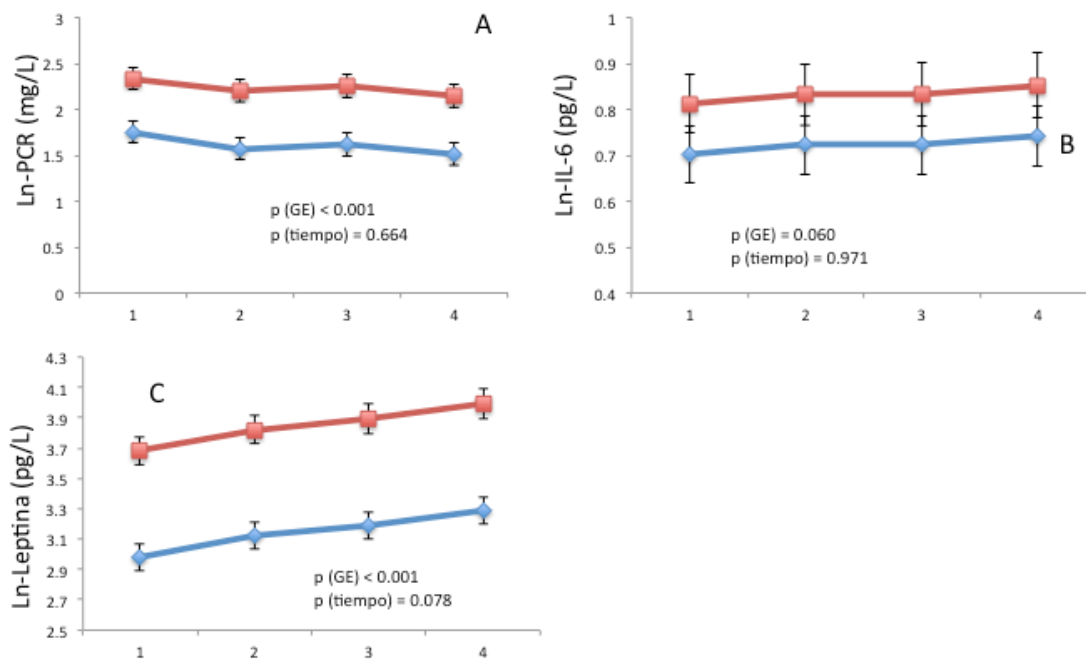
1 = semana 13, 2 = semana 20, 3 = semana 27; 4 = semana 35



Figura 3. Indicadores del hierro a lo largo del embarazo

Indicadores de inflamación durante el embarazo

Los marcadores de inflamación fueron significativamente mayores en el grupo Ob que en el PA en la visita de la semana 13 (Tabla 5), permanecieron así a lo largo del embarazo y no se afectaron por la presencia de infección (Figura 4). Las medias estimadas (anti-Ln) para cada grupo fueron las siguientes: PCR Ob 9.36 (IC_{95%} 7.87, 11.12) vs PA 4.97 (IC_{95%} 4.24, 5.83); leptina Ob 46.89 (IC_{95%} 41.02, 53.57) vs PA 23.35 (IC_{95%} 20.69, 26.36) y IL-6 Ob 2.29 (IC_{95%} 2.10, 2.51) vs PA 2.05 (IC_{95%} 1.89, 2.23). En el anexo 9 se muestran los parámetros que calculó el modelo.

Figura 4. Indicadores de inflamación en el embarazo



(A) Ln-PCR, (B) Ln-IL-6, (C) Ln-Leptina durante el embarazo en mujeres con obesidad  y peso adecuado . El análisis se hizo mediante el Modelo Lineal General, se ajustó por la presencia de infección. Se presentan medias marginales estimadas \pm e.e.

GE = grupo de estudio; 1 = semana 13, 2 = semana 20, 3 = semana 27; 4 = semana 35

Desenlaces del embarazo y estado de nutrición en hierro e inflamación

En el grupo Ob hubo mayor incidencia de diabetes gestacional (17.5% vs. 1.9%, $p = 0.01$) y preeclampsia (10.0% vs. 3.8%, $p = 0.21$). En el caso de la preeclampsia la diferencia no fue significativa. Dos de las mujeres en el grupo Ob presentaron las dos complicaciones y además, una de ellas presentó aborto.

En cuanto a la resolución del embarazo, tres mujeres presentaron aborto (3.2%), dos de ellas pertenecían al grupo Ob. De las mujeres que tuvieron a su hijo vivo ($n = 90$), la mayoría resolvió su embarazo por cesárea (Ob, 80.6% vs PA, 74.5%, $p = 0.509$) y la edad gestacional promedio al nacimiento no fue diferente entre los grupos (Ob, 38.20 p25, 37.20; p75, 39.17 vs. PA, 38.20, p25, 37.0; p75, 39.4). La longitud de los recién nacidos fue la misma para los dos grupos (Ob, 49.00 p25, 48.0; p75, 50.0 vs 49.00 p25, 48.0; p75, 50.75, $p = 0.285$); mientras que los hijos de las mujeres en el grupo Ob fueron más pesados (Ob, 3095, p25, 2862.5; p75, 3331.50 vs. PA 2908.50, p25, 2511.50; p75, 3266.25 $p = 0.041$).

Tabla 9. Complicaciones y desenlaces del embarazo.

	n	PA	n	Ob	p
Complicaciones y resolución del embarazo					
Diabetes Gestacional ^f	51	1 (2.0%)	38	7 (18.4%)	0.009
Preeclampsia ^f	52	2 (3.8%)	38	4 (10.0%)	0.236
Cesárea ^x	51	38 (74.5%)	36	29 (80.6%)	0.509
Características de los recién nacidos					
Semanas gestación ^u	51	38.2 (37.0, 39.4)	36	38.2 (37.2, 39.17)	0.802
Longitud (cm) ^u	50	49.00 (48.0, 50.0)	36	49.00 (48.0, 50.75)	0.285
Peso (g) ^u	50	2908.50 (2511.50, 3266.25)	36	3095.00 (2862.50, 3331.50)	0.041

Comparación mediante: ^f = prueba de Fisher; ^x = Chi²; ^u = U de Mann-Whitney

Al analizar los biomarcadores de inflamación y de la homeostasis de hierro (Modelo 3) sin incluir a las mujeres que presentaron aborto y considerando como covariable a presencia de alguna de las complicaciones del embarazo (diabetes gestacional y/o preeclampsia); no se modificaron las diferencias entre los grupos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados de este estudio describen que la obesidad materna influye de manera negativa sobre la homeostasis y el estado de nutrición en hierro de la mujer durante el embarazo. Estos cambios son consistentes con los descritos en la conocida hipoferremia de la obesidad (52), ya que en comparación con mujeres que inician el embarazo con peso adecuado, las mujeres con obesidad presentaron una mayor concentración de hepcidina, una menor cantidad de hierro disponible para eritropoyesis, que se reflejó en una menor concentración de hierro en suero y mayor concentración de rTfs, mientras que las reservas de hierro (ferritina) y la hemoglobina no fueron diferentes. La diferencia en la concentración de hepcidina y el rTfs se mantuvo independiente de la concentración de PCR, lo cual no sucedió con el hierro en suero.

El IMCpg de la mujer se asoció de manera positiva con la concentración de los indicadores de inflamación incluidos en el estudio, sin embargo, estos no se asociaron con la concentración de hepcidina. Lo anterior no descarta que el proceso inflamatorio característico de la obesidad este asociado con la hepcidina o en general con el estado de nutrición en hierro. Hace falta mayor investigación para caracterizar el mecanismo y los mediadores que participan.

A continuación se discutirán con mayor profundidad los resultados del estudio y se contrastarán con trabajos previos que han descrito el estado de nutrición en hierro entre personas obesas no embarazadas y embarazadas.

La hipoferremia de la obesidad en el embarazo: hierro en suero y rTfs

Como se había hipotetizado, los resultados de este estudio indican que la obesidad en el embarazo, promueve la hipoferremia. Es decir, disminuye la cantidad de hierro disponible en la circulación, en tránsito desde el sistema retículo endotelial o desde los enterocitos del duodeno, hacia la médula ósea para eritropoyesis. Esto se refleja en una menor concentración de hierro en suero y

una mayor cantidad de rTfs a lo largo del embarazo con relación a las mujeres con peso adecuado. En particular, se sabe que un aumento en la expresión del rTfs, indica una mayor necesidad del tejido de “obtener” hierro, lo cual puede ser motivado por dos razones: hay menos hierro del necesario (deficiencia) o bien, el tejido necesita más hierro por estar en una etapa de eritropoyesis aumentada, como es el caso del embarazo. Lo esperado durante la gestación, es que la concentración de este receptor soluble se mantenga constante o bien aumente en la medida en que se van agotando las reservas y se incrementa el requerimiento (35), lo cual se reflejó en nuestros resultados. Sin embargo, el hecho de que en el grupo de las mujeres con obesidad se haya elevado más que en las mujeres con peso adecuado, y que además se acompañe de una menor concentración de hierro en suero, habla de menor disponibilidad de hierro, lo cual se confirma con la asociación negativa entre estos dos indicadores en el primer momento del estudio.

Algunos de los estudios publicados anteriormente, coinciden con esta observación. En particular, dos trabajos longitudinales en mujeres adultas mexicanas (64) y españolas (63) que informaron un mayor aumento de la concentración de rTfs a lo largo del embarazo entre las mujeres con obesidad (los estudios no midieron hierro en suero). Por el contrario, un estudio que observó a mujeres adolescentes a la mitad del embarazo y al momento del parto (análisis transversal), no mostró en ningún momento diferencia en la concentración de hierro en suero o de rTfs. Hay que tomar en cuenta que una alta proporción ($\approx 20\%$) de las mujeres de dicho estudio, iniciaron con deficiencia de hierro. Los autores discuten que en ese contexto se anula el efecto de la obesidad sobre la homeostasis de hierro. (62) Otro estudio con resultados opuestos al presente, mostró que al avanzar el embarazo, las mujeres con obesidad presentaron un menor aumento en la concentración de rTfs, lo cual sugiere que la obesidad protege de desarrollar deficiencia (75). Sin embargo, hay que considerar que la muestra del estudio estaba conformada por más de 1000 mujeres con peso adecuado y solamente 77 con obesidad, de las cuales 5 presentaron anemia por

deficiencia de hierro. Esto puede haber producido resultados con sesgo y falta de significancia biológica.

Algo importante de comentar, es el efecto que tuvo la PCR al ser incluida como covariable en los modelos estadísticos. En el caso del hierro en suero se perdió la diferencia significativa entre los grupos de estudio, mientras que en el caso del rTfs se mantuvo la diferencia. En el caso del hierro en suero, se sabe que en condiciones de infección o en la presencia de una respuesta inflamatoria crónica se inhibe la absorción y movilización del hierro en los macrófagos y hepatocitos, lo cual se refleja en una menor disponibilidad de hierro para eritropoyesis (3). Por otro lado, se confirma lo que se ha dicho antes: el rTfs no se afecta de forma significativa por la presencia de un proceso de inflamación (3).

La eritropoyetina

La eritropoyetina, aumentó en ambos grupos a lo largo del embarazo aunque se encontró más alta en el grupo con obesidad. Sin embargo, la diferencia se perdió cuando la PCR se incluyó en el modelo estadístico (Tabla 8). Como se observó con los datos de la primera visita del estudio, esta hormona tiene asociación positiva significativa con la concentración de rTfs y marginal con la IL-6 (Figura 2).

De los estudios que han explorado la influencia de la obesidad sobre la homeostasis de hierro, pocos han observado la concentración de esta hormona: en dos que si la evaluaron uno en adolescentes (62) y el otro con mujeres del IMSS (63), no se encontró diferencia entre los grupos. Sin embargo, en el segundo estudio el modelo estadístico que se utilizó para ver la diferencia entre los grupos incluyó a los indicadores de inflamación como covariables.

Ya se ha descrito que al avanzar la gestación se presenta un aumento en la concentración de eritropoyetina, resultado del aumento en el consumo de oxígeno por los riñones, debido a la intensificación de la filtración glomerular que sucede

por la expansión del volumen sanguíneo; y por otros mecanismos autócrinos y parácrinos (76), lo cual se traduce en un aumento en la eritropoyesis al avanzar el embarazo. También se sabe que otros factores que producen hipoxia y/o inflamación como son la deficiencia de hierro, la anemia o un flujo de sangre insuficiente por los tejidos, en particular la hipoxia adipocitaria que acompaña a la obesidad (77), incrementan aún más la expresión de eritropoyetina. Lo anterior, en respuesta a la necesidad de mayor eritropoyesis para compensar la deficiencia o bien por su actividad anti-inflamatoria citoprotectora que impide la apoptosis. En particular, se sabe que algunas citosinas pro-inflamatorias, entre ellas la IL-6, TNF- α , IL-1 β inducen su expresión (12).

Con base en lo anterior, se puede sugerir que la mayor concentración de eritropoyetina entre las mujeres embarazadas con obesidad, podría responder a tres mecanismos concomitantes: la hipoxia del tejido adiposo producto de la obesidad; el proceso inflamatorio que resulta de la hipoxia, mismo que se documentó por la asociación entre la eritropoyetina y la IL-6 en el primer tiempo de estudio y en tercer lugar, por la disminuida cantidad de hierro disponible en la circulación, como se demostró por las concentraciones de hierro en suero y del rTfs (sin que llegara a ser una franca deficiencia o anemia).

La reserva de hierro: Ferritina

Por un lado, durante el embarazo, la concentración de ferritina disminuye gradualmente como resultado de la hemodilución así como de la movilización del hierro de reserva para cubrir el incremento en la demanda. La magnitud de la disminución en la concentración, está asociada con factores como el aporte de hierro en la dieta, el uso de suplementos y el tamaño de las reservas al inicio del embarazo (19,78). Por otro lado, se sabe que la hipoferremia de la obesidad se acompaña de una concentración “adecuada” o incluso elevada de ferritina en suero (52). Lo anterior consecuencia del proceso inflamatorio característico de la obesidad, que estimula la producción de hepcidina y su vez, reduce la absorción del hierro de la dieta y/o la movilización del hierro de reserva en macrófagos,

hepatocitos y adipocitos. Sin perder de vista que además, la ferritina es una proteína de fase aguda que en presencia de un proceso de inflamación, aumenta de manera desproporcionada con respecto a la cantidad de hierro que existe realmente en la ferritina en la reserva celular (13), lo cual puede mantener un nivel de ferritina “artificialmente” alto.

La Dra. Tussing-Humphreys y cols. proponen que la hipoferremia de la obesidad se trata de una deficiencia de hierro real, que se refleja en la concentración de hierro en suero y rTfs, resultado de un proceso prolongado en el que la hepcidina se encuentra elevada de manera “moderada” (en comparación con lo que ocurre en las enfermedades neoplásicas o inflamatorias severas en donde se eleva por lo menos entre 3 y 10 veces más), incluso dentro de un intervalo de valores considerados normales. Esta concentración moderadamente elevada de hepcidina es suficiente para permitir cierto grado de movilización de reservas y de absorción de hierro de la dieta, que mantiene la eritropoyesis y el compartimiento funcional del hierro pero es insuficiente para mantener las reservas (52), a pesar de que aparentemente se encuentren adecuadas o incluso elevadas.

Los resultados de este estudio, son congruentes con lo anterior: la ferritina disminuyó al avanzar el embarazo, se encontró una correlación positiva entre la concentración de hepcidina y de ferritina y al hacer la comparación entre los grupos de estudio, las mujeres con obesidad tuvieron la misma concentración de ferritina que las mujeres con peso adecuado a lo largo del embarazo.

Dos de los tres estudios que compararon la concentración de esta proteína entre mujeres embarazadas con obesidad y peso adecuado han generado resultados consistentes con los de este estudio y el comportamiento de la ferritina descrito en la hipoferremia de la obesidad. El estudio en adolescentes encontró a esta proteína más elevada entre las mujeres con obesidad grado 2 y 3 comparado contra las de peso adecuado (62), mientras que en el estudio con mujeres mexicanas derechohabientes del IMSS no hubo diferencia entre los grupos (64). Sin embargo, el estudio en mujeres españolas encontró que en la semana 24 de

gestación no había diferencia en la concentración de ferritina entre los grupos. Al avanzar el embarazo disminuyó de forma paralela, pero hacia el final del embarazo, opuesto a lo esperado, las mujeres con obesidad continuaron con una concentración baja, mientras que en el grupo con peso adecuado tuvo un incremento en la concentración (63). Los autores señalan que esto puede explicarse por el estado de nutrición en hierro de las mujeres.

El hierro funcional: Hemoglobina

Tal como se esperaba, la hemoglobina no fue diferente entre los grupos de estudio, esto es congruente con lo que se ha propuesto que sucede en la hipoferremia de la obesidad. El incremento en la concentración de hepcidina no es suficientemente alta como para comprometer la producción de hemoglobina y la distribución de oxígeno a los tejidos (52). Entre los estudios que han observado la homeostasis de hierro de mujeres embarazadas con obesidad, únicamente el que estudió mujeres adolescentes incluyó a la hemoglobina y tampoco observó ningún efecto sobre ella (62).

La regulación sistémica del hierro: el papel de la hepcidina y la influencia del proceso inflamatorio

Como se ha discutido ya, la obesidad en el embarazo promueve una desregulación de la homeostasis de hierro que se refleja en el estado de nutrición. La hipótesis de este estudio, planteó que estas diferencias serían resultado de una concentración más alta de hepcidina, consecuencia del proceso inflamatorio que caracteriza a la obesidad.

Los resultados confirman que la hepcidina está involucrada en esos cambios, ya que se encontró más elevada en el grupo Ob, independientemente de la concentración de PCR y resultó ser una covariable predictora de la concentración de todos los indicadores del estado de nutrición en hierro. Esta observación es

consistente con lo documentado en los estudios con adultos y adolescentes no embarazadas y en niños (41,52,57). En los estudios realizados con mujeres que se embarazan con obesidad, también se ha descrito esta diferencia (61,63,64); salvo en el estudio que se hizo con población adolescente, el cual falló en mostrar una diferencia entre las mujeres con peso adecuado y aquellas con obesidad en general. Sin embargo, al subclasificar en obesidad tipo 2 y 3, se encontró una tendencia a ser diferentes, lo cual se interpretó como el efecto dosis respuesta que tiene la magnitud de la obesidad o adiposidad sobre la producción de hepcidina (62).

Sin embargo, en cuanto al papel del proceso de inflamación crónico de la obesidad sobre la hepcidina, los resultados de este trabajo no son suficientes para llegar a conclusiones. Mientras que la concentración de los indicadores de inflamación que se observaron en el estudio, PCR, IL-6 y leptina, se asociaron con el IMCpg y se encontraron en mayor concentración en el grupo Ob, no tuvieron relación con la concentración de hepcidina.

Llama la atención que no solo en este, sino en otros trabajos con mujeres embarazadas, obesas y no obesas no se haya observado una asociación entre estos dos factores (26,27). La excepción, son dos estudios en los que encontró una correlación entre hepcidina con la PCR ($r=0.511$, $p = 0.015$) (63), o con IL-6 (0.27 , $p = 0.001$) (62) al momento del parto. Sin embargo, está documentado que alrededor del momento del nacimiento del bebé, sobre todo si el embarazo se resuelve vía vaginal o cesárea de emergencia, aumenta la concentración de hepcidina y se asocia con los indicadores de inflamación elevados. Lo anterior debido a que la hepcidina es una proteína de fase aguda, que responde al ambiente pro-inflamatorio que desencadena al trabajo de parto y no a la presencia de obesidad (25,29,79). No se ha documentado el efecto de este cambio abrupto en la concentración de hepcidina en el trabajo de parto activo sobre el estado de nutrición en hierro; además se desconoce si se trata de un mero fenómeno colateral o si tiene alguna función.

La razón por la que llama la atención esta falta de asociación de la hepcidina con las citosinas que se incluyeron en el estudio, es que es inconsistente con lo que se ha observado en población no embarazada y opuesta a nuestra hipótesis de estudio. Se ha descrito ampliamente que la infiltración de macrófagos y la hipoxia que se produce por el aumento del tejido adiposo en la obesidad, induce la expresión de estas proteínas (80,81). De las cuales la PCR se ha asociado, aunque inconsistentemente, con diferentes indicadores de hierro incluida la hepcidina en personas embarazadas (24) y no embarazadas (41,82), por lo cual ha sido propuesta por la Organización de la Salud y el CDC (por sus siglas en inglés Center for Disease Control) como un indicador apropiado para corregir por presencia de inflamación la concentración de los indicadores de hierro que se modifican por su presencia (83). Por otro lado las otras dos, la IL-6 y la leptina se han descrito como mediadoras de la producción de hepcidina a través de un mecanismo que desencadena la activación de la vía STAT3 (1,84). Sin embargo, el hecho de que esto no se haya replicado en este estudio, no descarta que sea la inflamación asociada con la obesidad la responsable de modificar la concentración de esta proteína y la homeostasis de hierro, de hecho algunos indicadores del hierro si se asociaron los indicadores de inflamación. Sin embargo, es posible que durante el embarazo que se cursa con obesidad sean otros los mediadores inflamatorios los que están implicados como por ejemplo: la activación de otras citocinas que se han propuesto como precursoras de hepcidina como son la Activina β , Interferones tipo I, y la proteína morfogénica ósea 2 (BMP2 por sus siglas en inglés) la IL-22; (1) sobre las cuales hace falta mayor investigación en la obesidad y durante el embarazo. O bien, mecanismos mediados por hormonas como son los estrógenos (85) y progesterona (86) que en modelos animales han demostrado afectar la expresión de hepcidina y su acción sobre la ferroportina.

Un futuro objetivo de investigación es la caracterización del proceso inflamatorio responsable de los cambios en la homeostasis de hierro cuando una mujer con obesidad se embaraza. Así como explorar el efecto de los cambios hormonales del embarazo sobre la hepcidina y si la obesidad modifica esa interacción.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Características de la población y generalización de los resultados

Para poder discutir estos resultados y sostener una conclusión, es importante comentar las limitaciones y fortalezas del trabajo, así como contextualizar a la población de estudio, ya que en la inclusión y seguimiento de las mujeres se controlaron factores que además de la presencia de obesidad, regulan la producción de la hepcidina de manera independiente (2,35).

Con respecto a las limitaciones del estudio, el peso pre-gestacional que se utilizó para la clasificación de los grupos de estudio fue auto-reportado, lo cual puede resultar en una clasificación equivocada. Sin embargo, se ha documentado que la clasificación con base en el peso pre-gestacional auto-reportado es comparable con el medido en la mayoría de las mujeres (>73%) (87). Las diferencias en la concentración de los indicadores de hierro que se encontraron entre los grupos en el presente trabajo, indican que la falla en la clasificación no fue suficiente para nulificar el efecto de la presencia de obesidad y que en todo caso, la magnitud de estas podrían haber sido mayores.

En cuanto a los factores que se controlaron y caracterizaron a las mujeres del estudio, uno es la homogeneidad del estado de nutrición en hierro al inicio de seguimiento y el otro es el consumo de hierro en la dieta y suplementación a lo largo del estudio. Controlar estas variables era importante para conocer la influencia de la obesidad sobre la hepcidina y los indicadores del hierro sin la interferencia de otras variables. Se ha sugerido que las diferentes “señales” que influyen sobre la concentración de la hepcidina y que a su vez modifican el estado de nutrición en hierro, actúan de manera independiente y que “compiten” de tal forma que la o las más fuertes son las que modulan la expresión de esta proteína (88).

En el caso del estado de nutrición en hierro al inicio del estudio, ninguna presentó anemia y una proporción muy baja y similar entre los grupos, presentó deficiencia

de hierro. Esto es importante porque la concentración de hepcidina responde a la magnitud de la reserva de hierro (19). En el caso de heterogeneidad inicial en el estado de nutrición entre las participantes, posiblemente la hepcidina hubiera bajado más en las anémicas o deficientes y menos en las de estado de nutrición adecuado, opacando el efecto de la obesidad.

Otro factor que regula la hepcidina es la concentración de hierro en el plasma, la cual varía en el corto plazo en respuesta a la cantidad de hierro que se consume en la dieta y suplementación, por lo cual es importante considerar la hora del día en la cual se toma la muestra de sangre (3). Las mujeres que participaron en este estudio en general, tuvieron un aporte de hierro en su dieta por debajo a la recomendación; este déficit tendió a ser mayor entre las mujeres con obesidad. Con respecto a la referencia de consumo del IOM, el porcentaje de adecuación (PA) a la IDR de la media de consumo de la mujeres en el estudio, fue de 54.37% (IIC 43.70, 63.70) entre las que tenían obesidad y del 60.03% (IIC 49.74, 76.88) entre las mujeres con peso adecuado. Lo cual es similar a lo que se había documentado anteriormente entre pacientes no embarazadas que acuden al Instituto (89). Por lo anterior, y por cuestiones éticas, se decidió homogeneizar la cantidad y tipo de hierro que tomaron las mujeres en la suplementación, con lo cual se logró que las mujeres de ambos grupos alcanzaran el consumo recomendado. Además para evitar los cambios circadianos en la concentración de hepcidina, la muestra de sangre de todas las mujeres se obtuvo después de 8 horas de ayuno, temprano por la mañana.

Es importante mencionar otras algunas fortalezas del trabajo: el diseño longitudinal y la inclusión de un panel amplio de indicadores de hierro que permitieron describir la influencia de la obesidad sobre el perfil completo.

CONCLUSION

La presencia de obesidad en el embarazo de mujeres adultas no anémicas que cubren el requerimiento de hierro a través de la suplementación, se asocia con cambios en la homeostasis y estado de nutrición en hierro descritos anteriormente como “hipoferremia de la obesidad”.

El diseño de este estudio permitió describir el fenómeno sin que las mujeres llegaran a valores de deficiencia de hierro o de anemia. Sin embargo, estos resultados sugieren que en población abierta, que inicia el embarazo con un inadecuado estado de nutrición en hierro y que podría consumir una cantidad inadecuada del mineral, la presencia de obesidad incrementa el riesgo desarrollar deficiencia de hierro e incluso anemia. Si bien en la muestra del estudio los resultados indican que la suplementación con 30mg/día es suficiente para que la hipoferremia de la obesidad en el embarazo no llegue a valores de deficiencia franca o de anemia. Hace falta continuar con la línea de investigación para conocer que pasa con mujeres que inician el embarazo con un inadecuado estado de nutrición y que reciben otro esquema de suplementación.

Por otro lado, se puede concluir que la hepcidina tiene un rol mediador de los cambios en el estado de nutrición en hierro de la mujer con obesidad que se embaraza, y se puede sugerir que el proceso de inflamación es una de las causas subyacentes. Hace falta investigación para describir cual es el mecanismo y los mediadores de inflamación involucrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* el 10 de julio de 2015;15(8):500–10.
2. Ganz T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev.* el 1 de octubre de 2013;93(4):1721–41.
3. Gibson RS. Assessment of iron status. En: *Principles of Nutritional Assessment.* Segunda Ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 443–76.
4. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* septiembre de 2012;1823(9):1434–43.
5. IOM Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2001.
6. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, García-Casal MN. Anemias de Origen Nutricio. En: Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P, editores. *Nutriología Médica.* Fourth. Mexico City: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 503–38.
7. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* el 1 de mayo de 2010;91(5):1461S–1467S.
8. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hepcidin expression. *BioMetals.* el 8 de febrero de 2009;22(1):77–87.
9. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* el 17 de diciembre de 2004;306(5704):2090–3.
10. *Nutritional Anaemias : Tools for Effective Prevention.* Geneva: World Health Organization; 2017.
11. Serum transferrin receptor levels for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva: World Health Organization; 2014.
12. Kowalska-Kańka A, Maciejewski T, Niemiec KT. The role and regulation of secretion of erythropoietin in pregnancy. *Med Wieku Rozwoj.* 2013;17(3):270–5.
13. Finch C a, Bellotti V, Stray S, Lipschitz D a, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med.* 1986;145(5):657–63.
14. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva; 2011. p. 1–5.
15. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev.* enero de 2013;71(1):35–51.
16. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Guzman G, Holterman AL, et al. Elevated Systemic Heparin and Iron Depletion in Obese Premenopausal Females. *Obesity.* el 8 de julio de 2010;18(7):1449–56.
17. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and

- laboratory studies: A reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* diciembre de 2009;114(6):1326–31.
18. Gorstein J, Sullivan K, Parvanta I, Begin F. Indicators and Methods for Cross-Sectional Surveys of Vitamin and Mineral Status of Populations. The Micronutrient Initiative (Ottawa) and The Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta); 2007.
 19. Bothwell T. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* julio de 2000;72(1 Suppl):257S–264S.
 20. Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr.* diciembre de 1991;54(6):1047–58.
 21. De Leeuw NK, Lowenstein L, Hsieh YS. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine (Baltimore).* julio de 1966;45(4):291–315.
 22. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editores. Iron. En: *Dietary Reference Intake for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2006. p. 329–39.
 23. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early pregnancy. *J Nutr.* el 1 de diciembre de 2008;138(12):2529–33.
 24. Bah A, Pasricha S-R, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, Armitage AE, et al. Serum Hepcidin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. *J Nutr.* junio de 2017;147(6):1131–7.
 25. Hedengran KK, Nelson D, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency - a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1506–8.
 26. Simavli S, Derbent AU, Uysal S, Turhan NÖ. Hepcidin, iron status, and inflammation variables among healthy pregnant women in the Turkish population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* enero de 2014;27(1):75–9.
 27. van Santen S, Kroot JJC, Zijderveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman MEA, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med.* el 1 de enero de 2013;51(7):1395–401.
 28. Finkenstedt A, Widschwendter A, Brasse-Lagnel CG, Theurl I, Hubalek M, Dieplinger H, et al. Hepcidin is correlated to soluble hemojuvelin but not to increased GDF15 during pregnancy. *Blood Cells, Mol Dis.* el 15 de abril de 2012;48(4):233–7.
 29. Rehu M, Punnonen K, Ostland V, Heinonen S, Westerman M, Pulkki K, et al. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol.* el 22 de julio de 2010;85(4):345–52.
 30. Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of nonheme iron from food during normal pregnancy. *Br Med J.* 1994;75:281–9.
 31. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Peña-Rosas JP, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 1–527.
 32. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy

- experience. World Health Organization. Geneva; 2016.
33. Koenig M, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients*. el 4 de agosto de 2014;6(8):3062–83.
 34. Cooper MJ, Zlotkin SH. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. noviembre de 1996;64(5):738–42.
 35. Miller EM. The reproductive ecology of iron in women. *Am J Phys Anthropol*. enero de 2016;159(Suppl 61):S172–95.
 36. Ausk K, Ioannou G. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obes J*. 2008;16(10):2356–61.
 37. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114(1):104–8.
 38. Eckhardt CL, Torheim LE, Monterrubio E, Barquera S, Ruel MT. The overlap of overweight and anemia among women in three countries undergoing the nutrition transition. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:238–46.
 39. Fricker J, Le Moel G, Apfelbaum M, LeMoel G, Apfelbaum M. Obesity and iron status in menstruating women. *Am J Clin Nutr*. el 1 de noviembre de 1990;52(5):863–6.
 40. Menzie CM, Yanoff LB, Denkinger BI, McHugh T, Sebring NG, Calis KA, et al. Obesity related hypoferrremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc*. enero de 2008;108(1):145–8.
 41. Tussing-Humphreys LM, Liang H, Nemeth E, Freels S, Braunschweig CA. Excess Adiposity, Inflammation, and Iron-Deficiency in Female Adolescents. *J Am Diet Assoc*. febrero de 2009;109(2):297–302.
 42. Seltzer CC, Mayer J. Serum iron and iron-binding capacity in adolescents. II. Comparison of obese and non-obese subjects. *Am J Clin Nutr*. diciembre de 1963;13:354–61.
 43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease *The New England Journal of Medicine* ; 2005;352(10):1011–23.
 44. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (Lipoinflamación). *Nutr Hosp*. el 1 de junio de 2015;31(6):2352–8.
 45. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. el 11 de agosto de 2014;222(3):R113-127.
 46. Ganz T. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009;46(4):387–93.
 47. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics*. el 8 de diciembre de 2009;2(1):2.
 48. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. el 1 de noviembre de 2006;108(9):3204–9.
 49. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. el 1 de enero de 2007;109(1):353–8.

50. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr.* noviembre de 2007;137(11):2366–70.
51. Lecube A, Carrera A, Losada E, Hernández C, Simó R, Mesa J. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity.* octubre de 2006;14(10):1724–30.
52. Tussing-Humphreys L, Pustacioglu C, Nemeth E, Braunschweig C, Braunschweig C. Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin. *J Acad Nutr Diet.* marzo de 2012;112(3):391–400.
53. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* marzo de 2003;2(2):116–21.
54. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon-gamma down-regulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood.* 1997;90:2244–52.
55. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest.* 1995;95:1085–92.
56. Bekri S, Gual P, Anty N, Dahman M, Ramesh B, Iannelli A, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology.* septiembre de 2006;131(3):788–96.
57. del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabrò P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2009;94(12):5102–7.
58. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes.* el 28 de octubre de 2009;2009(10):1–7.
59. Bodnar LM, Scalco KS, Freedman DS, Siega-Riz AM, Cogswell ME, Scanlon KS, et al. High prevalence of postpartum anemia among low-income women in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* agosto de 2001;185(2):438–43.
60. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Cogswell ME. High prepregnancy BMI increases the risk of postpartum anemia. *Obes Res.* 2004;12(6):941–8.
61. Dao MC, Sen S, Iyer C, Klebenov D, Meydani SN. Obesity during pregnancy and fetal iron status: is hepcidin the link? *J Perinatol.* el 21 de marzo de 2013;33(3):177–81.
62. Cao C, Pressman EK, Cooper EM, Guillet R, Westerman M, O'Brien KO. Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain Have No Negative Impact on Maternal or Neonatal Iron Status. *Reprod Sci.* el 29 de mayo de 2016;23(5):613–22.
63. Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H, Florido J, Rusanova I, Miranda MT, et al. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes.* el 23 de abril de 2015;39(4):571–8.
64. Flores-Quijano ME, Montalvo-Velarde I, Vital-Reyes VS, Rodríguez-Cruz M, Rendón-Macías ME, López-Alarcón M. Longitudinal Analysis of the

- Interaction Between Obesity and Pregnancy on Iron Homeostasis: Role of Hepcidin. *Arch Med Res.* octubre de 2016;47(7):550–6.
65. Haastrup MB, Pottegård A, Damkier P. Alcohol and Breastfeeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* febrero de 2014;114(2):168–73.
 66. Failla ML. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *J Nutr.* mayo de 2003;133(5 Suppl 1):1443S–47S.
 67. Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr.* el 1 de diciembre de 2003;133(12):3139–4142.
 68. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr.* el 1 de abril de 2005;135(4):850–5.
 69. Lozoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res.* agosto de 2000;48(2):137–9.
 70. Casanueva E, de Regil LM, Flores-Campuzano MF. Iron deficiency anemia among Mexican women on reproductive age. History of an unresolved problem. *Salud Publica Mex.* 2006;48(2):166–75.
 71. Villalpando S, García-Guerra A, Ramírez-Silva CI, Mejía-Rodríguez F, Matute G, Shamah-Levy T, et al. Iron, zinc and iodide status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years of age. A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex.* 2003;45(Suppl 4):S520-9.
 72. Shamah-levy T, Guerra A, Mundo-Rosas V, Rodriguez F, Salud P. Villalpando-Hernández S, García- Mejía- Dominguez:islas CP. Anemia Mex womenResults two Natl probabilistic Surv blica Mxico 51suppl 4 S. 2009:515–22.
 73. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores M, Durazo-Arvizu R, Kanter R, et al. Obesity and central adiposity in mexican adults: Results from the mexican national health and nutrition survey 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51(Suppl 4):S595-603.
 74. Schulze KJ, Christian P, Ruczinski I, Ray AL, Nath A, Semba RD, et al. Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(3):451–6.
 75. Jones AD, Zhao G, Jiang Y-P, Zhou M, Xu G, Kaciroti N, et al. Maternal obesity during pregnancy is negatively associated with maternal and neonatal iron status. *Eur J Clin Nutr.* el 27 de agosto de 2016;70(8):918–24.
 76. Conrad KP, Benyo DF, Westerhausen-Larsen A, Miles TM. Expression of erythropoietin by the human placenta. *FASEB J.* mayo de 1996;10(7):760–8.
 77. Villarroel H. P, Arredondo O. M, Olivares G. M. Anemia de las enfermedades crónicas asociada a obesidad: Papel de la hepcidina como mediador central. *Rev Med Chil. Sociedad Médica de Santiago;* julio de 2013;141(7):887–94.
 78. Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann Hematol.* el 12 de septiembre de 2006;85(9):559–65.
 79. Lee S, Guillet R, Cooper EM, Westerman M, Orlando M, Pressman E, et al. Maternal Inflammation at Delivery Affects Assessment of Maternal Iron Status. *J Nutr.* el 1 de octubre de 2014;144(10):1524–32.
 80. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *AJP Endocrinol Metab.* el 24 de julio de

- 2007;293(4):E1118–28.
81. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes*. el 1 de marzo de 2009;58(3):718–25.
 82. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT, et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes*. el 17 de septiembre de 2007;31(9):1412–9.
 83. Suchdev PS, Namaste SM, Aaron GJ, Raiten DJ, Brown KH, Flores-Ayala R, et al. Overview of the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) Project. *Adv Nutr*. el 1 de marzo de 2016;7(2):349–56.
 84. Hintze KJ, McClung JP. Hepcidin: A Critical Regulator of Iron Metabolism during Hypoxia. *Adv Hematol*. Hindawi Limited; 2011;2011:510304.
 85. Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, et al. Estrogen regulates hepcidin expression via GPR30-BMP6-dependent signaling in hepatocytes. Hermenegildo C, editor. *PLoS One*. Public Library of Science; el 11 de julio de 2012;7(7):e40465.
 86. Li X, Rhee DK, Malhotra R, Mayeur C, Hurst LA, Ager E, et al. Progesterone receptor membrane component-1 regulates hepcidin biosynthesis. *J Clin Invest*. el 14 de enero de 2016;126(1):389–401.
 87. Mandujano A, Huston-Presley L, Waters TP, Catalano PM. Women's reported weight: Is there a discrepancy? *J Matern Neonatal Med*. el 30 de agosto de 2012;25(8):1395–8.
 88. Dao MC, Meydani SN. Iron Biology, Immunology, Aging, and Obesity: Four Fields Connected by the Small Peptide Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*. el 1 de noviembre de 2013;4(6):602–17.
 89. Perichart-Perera O, Nakash-Balas M, Schiffman-Selechnik E, Serrano-Avila M, Vadillo-Ortega F. Impact of pregestational obesity on nutritional state of pregnant women of Mexico City. *Ginecol Obstet Mex*. febrero de 2006;74(2):77–88.

ANEXOS



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección de Investigación en Salud Pública
Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación
 Proyecto: "Interacción entre obesidad y homeostasis de hierro en el embarazo"

Anexo 1. Hoja de invitación

Fecha _____ Nombre del investigador _____
 Nombre _____ No. de expediente INPer _____
 Dirección _____
 Teléfono particular: _____ Celular: _____ Otro: _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fecha de nacimiento (día/mes/año): _____ Edad: _____ (criterio: ≥18 a ≤45)
 FUM _____ sem de gestación _____ no sabe _____
Referido: Peso antes del embarazo _____ estatura _____ IMC pregestacional _____
Consulta externa: Peso actual _____ estatura _____
 ¿Se trata de un embarazo único o múltiple? UNICO MÚLTIPLE NO SABE
 ¿Planea llevar su seguimiento prenatal en el INPer? SI NO
 ¿Planea que su hijo nazca en el INPer? SI NO

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Estado de salud

Por favor indique si padece alguna de las siguientes enfermedades:

Diabetes	SI	NO	NS	Lupus	SI	NO	NS
Artritis reumatoide	SI	NO	NS	Glomerulonefritis	SI	NO	NS
Enfermedad celiaca	SI	NO	NS	Hemoglobina < 12.5	SI	NO	NS
Enfermedad de Crohn	SI	NO	NS	Úlcera	SI	NO	NS
Hipo o hiper tiroidismo controlada	SI	NO	NS	Hipertensión arterial	SI	NO	NS

¿Le han diagnosticado alguna enfermedad que no este en la lista anterior?
 SI NO ¿Cuál? _____

Antecedentes gineco-obstétricos

Si este no es su primer embarazo, indique si en el último embarazo presentó alguno de los siguientes padecimientos:

Eclampsia-Preeclampsia	SI	NO	NO SABE
Otro padecimiento	SI	NO	¿Cuál? _____

Presencia de algún problema en este embarazo, por ejemplo: sangrado, necesidad de cerclaje...etc.

CRITERIOS QUE HAY QUE TOMAR EN CUENTA

Presencia de infecciones: cervico-vaginitis, herpes genital, condiloma, infección urinaria.

¿Tiene diagnóstico de infección en vías urinarias? SI NO ¿Cuál? _____
 ¿En los últimos 15 días ha presentando aumento en el flujo transvaginal? SI NO
 ¿En los últimos 15 días ha presentado flujo amarillo-verdoso? SI NO
 ¿Presenta úlceras o granitos a nivel de sus genitales? SI NO
 ¿Ha notado si su orina tiene un color turbio y/o desagradable? SI NO
 ¿Presenta ardor al orinar? SI NO

En caso de haber respondido que SI a alguna de las preguntas anteriores,
 ¿Está recibiendo tratamiento para estos síntomas? SI NO
 ¿Cuál? _____

Consumo de suplementos y medicamentos

¿Está tomando suplemento de vitaminas y/o minerales? SI NO
En caso de Si, ¿cuál(es)?: _____ ¿Desde cuándo? _____
¿Está tomando algún medicamento? SI NO (investigar para qué son)
En caso de SI, ¿cuál(es)?: _____

Tabaco, alcohol y otras sustancias

¿Cuánto fumaba antes del embarazo?
___ No fumaba ___ menos de 5/día ___ 5 a 10 ___ más de 10 al día
¿Cuánto fuma ahora?
___ dejó de fumar, ¿desde hace cuánto? _____
___ menos de 5/día ___ 5 a 10 ___ más de 10 al día
¿Qué tanto convive con personas fumadoras como para considerarse fumadora pasiva?
 MUCHO REGULAR POCO
¿En el último año ha utilizado drogas? SI NO
En caso de que SI, ¿cuál? _____ ¿Cuántas veces a la semana? _____
¿Utiliza alguna droga actualmente? SI NO
___ No, nunca ha utilizado ___ No, las dejó hace _____ SI las uso ahora _____
En caso de haberlas usado o usarlas actualmente,
¿cuál? _____ ¿Cuántas veces a la semana? _____
¿Toma bebidas alcohólicas? SI NO
En caso de que SI, ¿cuántas veces a la semana? _____
¿Cuántas bebidas cada vez? _____

IMC Pre-gestacional: Con peso referido: _____ Con peso de consulta externa: _____
Grupo de estudio: _____
Semana de gestación por FUM: _____
Semana de gestación ultrasonido: _____ Fecha de primera consulta: _____
Servicio en el que se reclutó: _____

ENTREGAR TARJETA DE INVITACIÓN AL ESTUDIO

Preguntar medio de transporte para venir a la consulta: _____

Notas: _____



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección de Investigación en Salud Pública
Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación
 Proyecto: "Interacción entre obesidad y homeostasis de hierro en el embarazo"

Anexo 2. Hoja de Llegada

Fecha: _____ Nombre del investigador: _____
 Nombre: _____ No INPer: _____ Folio: _____
 Fecha de nacimiento: _____ edad: _____
 Hora de llegada a la cita: _____
 FUM _____ edad gestacional: _____
 Medio de transporte que utilizó para venir: _____

1. ¿Hora en que comió alimentos sólidos por última vez?	
2. ¿Hora en que tomó líquidos por última vez?	_____
3. ¿A qué hora se durmió anoche?	_____
4. ¿A qué hora se despertó hoy?	_____
5. ¿Viene en ayunas? (si=1, no=0)	
6. ¿Cuándo fue la última vez que se bañó?	
7. Trae maquillaje? (si=1, no=0)	
8. Después de la última vez que se bañó, ¿se untó crema en el cuerpo?	
9. A qué hora fue la última vez que orinó	
10. A qué hora fue la última vez que evacuó	
11. A qué hora fue la última vez que fumó	
12. A qué hora fue la última vez que hizo ejercicio?	
13. Trae puesto algún objeto de metal?, por ejemplo, pulsera, cadena, anillos, aretes, brasiere de barilla, marcapasos	

Antes de comenzar, pedirle a la mujer que vaya al baño, fue: SI NO
 Anotar la siguiente información:

Estatura: _____

Peso: _____

IMC: _____

Circunferencia de muñeca: _____

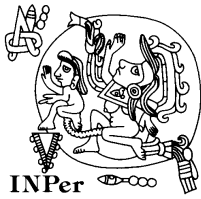
Complexión: _____

Hemoglobina: _____

Tensión arterial: _____

Pequeño > 10.9
Mediano 10.9 a 9.9
Grande <9.9

Cumple con el criterio de inclusión SI NO grupo de estudio _____



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección de Investigación en Salud Pública
Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación
Proyecto: "Interacción entre obesidad y homeostasis de hierro en el embarazo"

Anexo 3. Carta de consentimiento informado

El Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes la invitan a participar en el estudio de investigación: "**Intetacción entre obesidad y homeostasis de hierro en el embarazo**". Este estudio tiene como propósito evaluar el consumo de hierro en la dieta y el suplemento de mujeres que inician el embarazo con obesidad o con un peso adecuado; así como la manera en que este nutrimento se absorbe y lo utiliza el organismo.

Este estudio, es muy importante porque el hierro es un nutrimento necesario para que el bebé, durante el embarazo, crezca y se desarrolle adecuadamente. Por lo anterior la mujer embarazada necesita comer más hierro, a través de su alimentación y de un suplemento (una pastilla que contiene este mineral) que cuando no estaba embarazada. Sin embargo, si la mujer está obesa puede ser que este nutrimento no se absorba ni se aproveche correctamente y que no llegue al bebé en la cantidad que lo necesita.

En total 90 mujeres embarazadas, 35 que tienen peso normal y 35 que tienen obesidad serán invitadas a participar.

Usted es un buen candidato y su participación es muy valiosa porque ayudará a resolver esta pregunta de investigación. Sin embargo, es muy importante que sepa que su participación es completamente voluntaria.

Le pedimos que lea la información que le proporcionamos a continuación y que haga las preguntas que desee para que decida libremente si quiere participar.

¿En qué consiste la participación?

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1. Asistencia a consultas del estudio:

Le pediremos que acuda al Instituto en cuatro ocasiones para el estudio. La fecha se le indicará en su carnet y se le confirmarán vía telefónica: Trataremos de que estas consultas coincidan con las citas programadas para su control prenatal en el hospital pero puede ser que no siempre sea así.

Las citas se programarán en las siguientes semanas del embarazo:

Primera consulta: entre las semanas 11 y 14 de embarazo.

Segunda consulta: entre las semanas 20-21

Tercera consulta: 27 y 28

Cuarta consulta: entre la semana 34 y 35

Para poder participar en el estudio, es muy importante que usted no tenga anemia. En la primera consulta se analizará una de las muestras de sangre y se le dará el resultado. En caso de que tenga anemia no podrá seguir participando en el estudio ya que necesitará un tipo de suplementación especial. Sin embargo; usted seguirá recibiendo la atención médica aquí en el Instituto.

2. Suplementación diaria

Le daremos un suplemento (unas pastillas) que contiene ácido fólico, hierro y otras vitaminas y minerales, para que se las tome todos los días. Esta suplementación es la que se recomienda hacer de rutina para todas las mujeres embarazadas en México, con la finalidad de que no vayan a presentar una deficiencia. A cada consulta subsecuente le pediremos que nos traiga las pastillitas que le sobraron.

3. Aplicación de cuestionarios, toma de muestra de sangre y mediciones que se harán de su cuerpo:

En las consultas 1, 2, 3 y 4:

Peso y estatura: La primera vez se medirá su estatura y todas las consultas se medirá su peso, en un consultorio privado en ropa interior.

Muestra de sangre: Se le pedirá que venga en ayuno de mínimo 8 horas y tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos con material nuevo y desechable. Serán aproximadamente 5 cucharaditas de sangre, sin embargo se depositará en diferentes tubitos porque serán analizadas para distintas cosas. Uno de los estudios que haremos es una biometría hemática que nos indicará cómo está su estado de nutrición en hierro. Esto se lo haremos saber tan pronto como tengamos el resultado.

Las demás muestras se utilizarán para determinar algunos indicadores de inflamación que aumentan cuando hay obesidad, así como otros indicadores de la utilización de hierro por su cuerpo.

Queremos también solicitar su aprobación para realizar tanto los análisis necesarios para este estudio como conservar parte de la muestra durante máximo 3 años con el fin de que en un futuro podamos emplear este material para probar nuevas hipótesis que pudieran surgir a raíz de los resultados de este trabajo.

Cuestionarios: En la primera ocasión, se aplicará un cuestionario para conocer algunos datos personales y de su hogar. En otro cuestionario, se le preguntará sobre la frecuencia en que consumió ciertos alimentos y además le pediremos que nos platique detalladamente que comió el día anterior a su consulta. Estos últimos cuestionarios, se repetirán en todas las consultas.

Consumo del suplemento: se le preguntará si se ha tomado las pastillitas del suplemento y se le pedirá que en su casa usted lleve un registro de los días que se ha tomado la pastilla y si ha presentado algún síntoma o molestia propia del embarazo o por el consumo del suplemento.

POSIBLES MOLESTIAS Y RIESGOS:

Ninguna de los procedimientos que se llevarán a cabo representa riesgo para su salud o la de su bebé. Sin embargo si puede causarle las siguientes molestias:

1. Un piquete en el brazo para tomarle la muestra de sangre, el cual en algunos casos puede causar un moretón.
2. Será importante el día del estudio llegue en ayunas
3. Es un estudio que demanda tiempo.
4. El suplemento de hierro, a pesar de que es algo que se recomienda hacer de rutina a todas las mujeres embarazadas, puede causarle algún problema gastrointestinal, tales como estreñimiento. Fuera de eso, no representa ningún riesgo para usted o su bebé.

Es importante mencionar que los estudios que se le hagan por participar en la investigación serán gratuitos. Y que ninguno de los procedimientos interfiere con el manejo de su médico tratante.

BENEFICIOS:

Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la utilización del hierro en mujeres obesas embarazadas comparado con las mujeres con peso adecuado embarazadas. Asimismo, permitirán saber si las mujeres obesas necesitarían otro tipo de manejo para alcanzar y mantener un adecuado estado de nutrición en hierro en esta etapa.

COSTO DEL ESTUDIO:

Este estudio no tiene ningún costo para usted. Tampoco recibirá un pago por su participación. Se le dará una compensación económica para costear los gastos que pudiera representar para usted participar en el estudio, por ejemplo el transporte.

Como se le mencionó anteriormente, su participación es voluntaria. Si decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada en el INPer. Por otro lado, si en un principio decide participar y posteriormente cambia de opinión, podrá abandonar el estudio sin que tampoco se afecte la atención que reciba en el Instituto.

Por favor conteste las siguientes preguntas. Si tiene alguna duda, por favor siéntase en confianza de preguntar.

Preguntas:

	Si	No
1. ¿Comprendió la importancia y el objetivo del estudio?		
2. ¿Está de acuerdo en acudir en ayunas al instituto en 4 ocasiones a pesar de que en alguna(s) de ellas no coincida con sus citas de seguimiento prenatal?		
3. ¿Está de acuerdo en que durante la consulta se tome su estatura y peso?		



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección de Investigación en Salud Pública
Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación
 Proyecto: "Interacción entre obesidad y homeostasis de hierro
 en el embarazo"

Anexo 4. Cuestionario de la AMAI Nivel Socioeconómico 10X6

Fecha _____

Expediente _____

Folio _____

Nombre de Paciente _____

Nombre del Entrevistador _____

Pregunta	Respuesta	Puntos
1. ¿Cuál es el total de cuartos, piezas o habitaciones con que cuenta su hogar?, por favor no incluya baños, medios baños, pasillos, patios y zotehuelas. (Si el entrevistado pregunta específicamente si cierto tipo de pieza pueda incluirla o no, debe consultarse la referencia que se anexa).		
2. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay para uso exclusivo de los integrantes de su hogar?		
3. ¿En su hogar cuenta con regadera funcionando en alguno de los baños?		
4. Contando todos los focos que utiliza para iluminar su hogar, incluyendo los de techos, paredes y lámparas de buró o piso, ¿cuántos focos tiene su vivienda?		
5. ¿El piso de su hogar es predominantemente tierra, o de cemento, o de algún otro tipo de acabado?		
6. ¿Cuántos automóviles propios, excluyendo taxis, tienen en su hogar?		
7. ¿Cuántas televisiones a color funcionando tienen en su hogar?		
8. ¿Cuántas computadoras personales, ya sea de escritorio o lap top, tiene funcionando en su hogar?		
9. ¿En su hogar, cuenta con estufa de gas o eléctrica?		
10. Pensando en la persona que aporta la mayor parte del ingreso en su hogar, ¿cuál fue el último año de estudio que completo? (espere respuesta y pregunta) ¿Realizó otros estudios? (reclasificar en caso necesario).		
	Sumatoria	
	NSE	



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección de Investigación en Salud Pública
Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación
Proyecto: "Interacción entre obesidad y homeostasis de hierro
en el embarazo"

Anexo 5. Cuestionario primera visita. TA

Fecha: _____ Nombre del investigador: _____
Nombre: _____ No INPer: _____ Folio: _____
Fecha de última menstruación (FUM): _____ semana de embarazo: _____
Fecha de gestación por ultrasonido: _____

Confirmar motivo por el que ingresó al INPer: _____

Datos sociodemográficos:

Estado civil: _____
¿Vive usted con el papá de su bebé? SI NO
Ultimo año escolar que completó: _____ Ocupación: _____
¿Trabaja actualmente? SI NO ¿En qué? _____ Horario: _____
Categoría de NSE _____

Antecedentes familiares de salud:

Señale si sus padres, hermanos, abuelos paternos o maternos han padecido alguna de las siguientes enfermedades:

Diabetes	No	Si	No se
Hipertensión arterial	No	Si	No se
Cáncer	No	Si	No se
Obesidad	No	Si	No se
Hipercolesterolemia	No	Si	No se
Hipertrigliceridemia	No	Si	No se
Osteoporosis	No	Si	No se

Antecedentes personales de salud:

¿Le han diagnosticado alguna enfermedad? SI NO
¿Cuál (es)? _____

Historia ginecológica:

Edad a la primera menstruación: _____
En los seis meses antes de este embarazo:
¿Cada cuantos día se presentó la regla? _____ ¿cuantos días duraba el sangrado? _____
¿Considera que sus ciclos eran regulares en estos seis meses? SI NO
Explique: _____

Circule la palabra que mejor describa la cantidad de su sangrado:

MUY ABUNDANTE ABUNDANTE REGULAR ESCASA MUY ESCASA

Presentaba sangrado entre sus períodos: SI NO
Padecimientos ginecológicos:
Ovarios poliquísticos, endometriosis otra: _____

Historia obstétrica y reproductiva:

¿Este es su primer embarazo? SI NO

(Si este es su primer embarazo, no responda las siguientes preguntas)

Edad en su primer embarazo _____

(Si no recuerda alguna información, indíquelo sobre la línea.)

Num embarazos (además del actual) _____

Num hijos vivos _____ Num cesáreas _____ Num partos _____ Num abortos _____

Ultimo embarazo:

¿Hace cuanto tiempo fue?: _____ circule: único gemelar

Si nació vivo:

Fecha nacimiento: _____ edad gestacional al nacimiento: _____ circule: parto cesárea

Peso: _____ Longitud: _____ Peso que ud. subió en embarazo _____

Si fue un óbito/aborto:

Duración del embarazo: _____ Peso que ud. subió en embarazo _____

En el último embarazo, ¿presentó alguno de los siguientes padecimientos?

Diabetes gestacional SI NO NO SABE

Hipertensión (que le detectaron durante el embarazo y se quitó) SI NO NO SABE

Eclampsia-Preeclampsia SI NO NO SABE

Otro padecimiento SI NO ¿Cuál? _____

Alimentación:

¿En los últimos seis meses, ha seguido alguna dieta especial para disminuir colesterol, controlar la gastritis, bajar de peso y/o cuidar la tensión arterial etc.?

¿Cuál? _____

¿Cuándo? _____

¿Por cuánto tipo? _____

¿Qué resultados obtuvo? _____

Su consumo de alimentos varía si se siente triste, nervioso o ansioso?

Si No ¿Cómo? _____

¿Desde que se embarazó, siente más o menos sed de lo normal? _____

¿Cómo está su apetito? Sin apetito Normal Mucho apetito

Actividad física:

¿Antes del embarazo, realizaba algún tipo de deporte/ejercicio? Si No

Si la respuesta es Si,

¿Qué hacía? _____

¿Cuántas veces a la semana? _____ ¿Por cuánto tiempo cada vez? _____

EMBARAZO ACTUAL

Indicar si actualmente padece alguno de los síntomas que se mencionan y comentar sobre la intensidad y frecuencia:

_____ náusea _____

_____ vómito _____

_____ calambres _____

_____ estreñimiento _____

_____ gastritis _____

_____ diarrea _____

_____ hemorroides _____

_____ reflujo _____

Desde que inició el embarazo, ¿ha presentado sangrado? SI NO
En caso afirmativo, circule la palabra que mejor describa la cantidad:

MUY ABUNDANTE ABUNDANTE REGULAR ESCASA MUY ESCASA

Presencia de infecciones:

¿En los últimos 15 días ha padecido alguna infección? (estomacal, gripa, garganta, etc)

SI NO En caso que SI:

¿Qué tipo? _____

¿Qué tan grave? Muy grave Regular Leve Muy leve

¿Tomó algún medicamento? SI NO

¿Cuál? _____

Presencia de infecciones: cervico-vaginitis, herpes genital, condiloma, infección urinaria.

Le han diagnosticado alguna infección en vías urinarias? SI NO

¿Cuál? _____

¿En los últimos días ha presentado aumento de flujo transvaginal? SI NO

¿En los últimos 15 días ha presentado flujo amarillo-verdoso? SI NO

¿Presenta úlceras o granitos a nivel de sus genitales? SI NO

¿Ha notado si su orina tiene un color turbio y/o desagradable? SI NO

¿Presenta ardor al orinar? SI NO

En caso de haber respondido que si a alguna de las preguntas anteriores:

¿Está recibiendo tratamiento para alguno de estos síntomas? SI NO

¿Cuál? _____

Consumo de suplementos y medicamentos:

Indique si está tomando alguno de los siguientes productos:

Suplemento de vitaminas y/o minerales Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Laxantes: Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Antiácidos: Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Diuréticos: Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Mencione cualquier otro medicamento que use: _____

(Incluyendo cremas dermatológicas)

Tabaco, alcohol y otras sustancias:

¿Fuma actualmente?

___ No, en caso de si, cuánto: ___ menos de 5/día ___ 5 a 10 ___ más de 10 al día

¿Qué tanto convive con personas fumadoras como para considerarse fumadora pasiva?

MUCHO REGULAR POCO

¿En los últimos 15 días, ha utilizado alguna droga? SI NO

En caso de que SI, ¿cuál? _____ ¿Cuántas veces a la semana? _____

¿En los últimos 15 días, ha tomado bebidas alcohólicas? SI NO

En caso de que SI, ¿cuántas veces a la semana? _____ ¿Cuántas bebidas cada vez? _____

Actividad física:

Ha recibido alguna indicación de su médico con respecto a la realización de actividad física? Si

No Si la respuesta es Si, descríbalo:

¿Está realizando algún deporte/ejercicio? Si No

¿Qué hace? _____

¿Cuántas veces a la semana? _____ ¿Por cuánto tiempo cada vez? _____

¿Esto es MAS IGUAL MENOS al ejercicio que hacía antes del embarazo?



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección de Investigación en Salud Pública
Departamento de Investigación en Nutrición y Bioprogramación
Proyecto: "Interacción entre obesidad y homeostasis de hierro
en el embarazo"

Anexo 6. Cuestionario para visitas de seguimiento. TB, TC y TD

No folio: _____
Expediente: _____ Nombre: _____ Fecha: / /
Observador: _____
SDG _____ **T-B T-C T-D**

Seguimiento médico

- 1.1. ¿Quién es su médico tratante en el INPer? _____
1.2. ¿Cuándo fue su última consulta en el INPer? _____
1.3. ¿Cómo la encontró su médico la última vez que la revisó?, escribir cualquier cosa relevante como algún diagnóstico nuevo, algún tratamiento nuevo etc..

- 1.4. ¿La han citado en algún otro servicio del INPer, para darle alguna plática o cualquier otra cosa? SI NO
En caso de si ¿Cuál?

- 1.5. ¿Desde la última consulta del estudio, se ha realizado algún análisis o estudio adentro o afuera del INPer? SI NO
En caso de si ¿Cuál?

Embarazo actual:

¿Desde su última consulta ha presentado alguno de los siguientes síntomas?

- ___ náusea _____
___ vómito _____
___ calambres _____
___ estreñimiento _____
___ gastritis _____
___ diarrea _____
___ hemorroides _____
___ reflujo _____

Desde que inició el embarazo, ¿ha presentado sangrado? SI NO
En caso afirmativo, circule la palabra que mejor describa la cantidad:

MUY ABUNDANTE ABUNDANTE REGULAR ESCASA MUY ESCASA

Consumo de suplementos y medicamentos:

2.1. ¿Además del suplemento que le dimos para el estudio, está tomando algún otro suplemento de vitaminas? SI NO

En caso de SI, ¿cuál(es)?: _____

¿Quién se lo mandó?

Médico tratante del INPer _____

Otro médico: _____

Alguien más: _____

2.2. ¿Está tomando algún medicamento? SI NO

En caso de SI, cuáles: _____

¿Quién se lo mandó?

Médico tratante del INPer _____

Otro médico _____

Alguien más: _____

Laxantes: Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Antiácidos: Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Diuréticos: Si No ¿Nombre? _____

¿qué tan seguido? _____ ¿Desde cuándo? _____

Mencione cualquier otro medicamento que use: _____

(Incluyendo cremas dermatológicas)

Tabaco, alcohol y otras sustancias

3.1. Desde la última consulta, ¿ha fumado? SI NO

En caso de SI, cuanto:

¿Cuántas veces a la semana? _____

¿Cuántos cigarros cada vez? _____

3.2. Desde la última consulta, ¿ha utilizado alguna droga? SI NO

En caso de que SI, ¿cuál? _____ ¿Cuántas veces? _____

3.3. Desde la última consulta, ¿ha tomado bebidas alcohólicas? SI NO En caso de que SI,

¿Cuántas veces a la semana? _____ ¿Cuántas bebidas cada vez? _____

3.4. ¿Considera usted que está expuesta a humo de cigarro que fumen personas con las que convive regularmente? SI NO

Presencia de infecciones:

1.7. ¿Desde la última consulta ha padecido algún tipo de infección?

(Estomacal, gripa, garganta etc)

SI NO

En caso de SI,

¿Qué tipo? _____

Describe:

¿Qué tan grave? Muy grave Grave Regular Leve Muy leve

Tomó algún medicamento SI NO ¿Cuál? _____

- 1.8. Le han diagnosticado alguna infección en vías urinarias SI NO
 ¿Cuál? _____
- 1.9. ¿Desde la última consulta, ha presentando aumento de flujo transvaginal? SI NO
- 1.9. ¿Desde la última consulta, ha presentando flujo transvaginal amarillo-verdoso de olor desagradable? SI NO
- 1.10. ¿Presenta úlceras o granitos a nivel de sus genitales? SI NO
- 1.11. ¿Presenta ardor al orinar? SI NO
- 1.13. En caso de haber respondido que SI a alguna de las preguntas anteriores, ¿Está recibiendo tratamiento para estos síntomas? SI NO
 ¿Cuál? _____

Actividad física

- 4.1. ¿Está practicando algún ejercicio? SI NO
 En caso de SI:
 ¿Cuál(es)? _____ ¿Cuántas veces a la semana? _____
 ¿Cuánto tiempo dura cada vez? _____

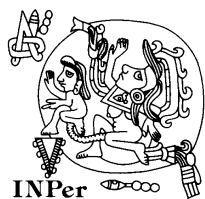
Suplementación para el estudio:

Número de días que transcurrieron desde la última consulta: _____
 Cuántas pastillas del suplemento se llevó la última consulta: _____
 Cuántas pastillas trae de regreso: _____

Entregó el formato de consumo de su Hoja de registro de consumo del suplemento y de síntomas:
 SI NO

Se revisó la Hoja de registro de consumo del suplemento y de síntomas con la paciente:

Cuántas pastillas se le entregan esta vez: _____



Anexo 7. Hoja de registro de consumo de suplemento y la presencia de efectos secundarios

INDICACIONES:

Tome el suplemento en la mañana **junto con el desayuno**. Por favor, ponga palomita (✓) en la casilla correspondiente. Al día siguiente a la hora que se toma la pastilla indicar en las casillas del día anterior, si tuvo síntomas las 24 horas anteriores.

ES MUY IMPORTANTE QUE PONGA LA PALABRA NO, si por alguna razón no se tomó el suplemento.

Ejemplo: en la mañana del día 2 me tomo la pastilla, a esa hora indico si presente algunos síntomas el día anterior, lo hago llenando las casillas del día 1.

Muy importante: El día de su siguiente consulta, deberá traer esta hoja completada y las pastillas que le sobraron

Nombre: _____ **Fecha de inicio y término del registro:** _____ **No de pastillas que se entregan** _____

Ej:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
DIA																															
TOMO PASTILLA																															
Hora																															
Marque si en las últimas 24 horas ha presentado alguno de los siguientes síntomas:																															
SINTOMAS																															
calambres																															
sabor metálico																															
nausea																															
vomito																															
agruras																															
estreñimiento																															
diarrea																															
gases																															
dolor de cabeza																															

Anexo 8. Modelo Lineal General. Parámetros predictores de los indicadores de inflamación y hierro

Parámetros predictores de los indicadores de inflamación

	Ln-PCR			Ln-Leptina			Ln-IL6		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	2.136	1.82, 2.45	<0.01	4.021	3.77, 4.26	<0.01	0.826	0.66, 0.99	<0.01
Ob ^a	0.632	0.85, 0.41	<0.01	0.697	0.86, 0.52	<0.01	0.110	-0.22, 0.005	0.06
Tiempo 1 ^b	0.193	-0.12, 0.50	0.22	-0.312	-0.55, -0.07	0.01	-0.040	-0.20, 0.12	0.62
2 ^b	0.063	-0.25, 0.37	0.69	-0.166	-0.41, 0.800.43	0.18	-0.020	-0.18, 0.14	0.80
3 ^b	0.115	-0.21, 0.43	0.48	-0.099	-0.34, 0.15	0.43	-0.021	-0.18, 0.14	0.80
Infección	0.015	-0.23, 0.26	0.90	-0.060	-0.24, 0.12	0.53	0.053	-0.73, 0.17	0.41
R ² (R ² ajustada)	0.128 (0.109)			0.234 (0.217)			0.020 (-0.002)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4

Parámetros predictores de la concentración de hepcidina

	Ln-hepcidina (modelo 3)			Ln-hepcidina (modelo 4)		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	2.693	2.00, 3.37	<0.01	2.697	2.00, 3.39	<0.01
Ob ^a	0.231	0.37, 0.08	<0.01	0.223	3.37, 0.07	<0.01
Tiempo 1 ^b	0.407	0.19, 0.62	<0.01	0.385	0.16, 0.60	<0.01
2 ^b	0.138	-0.07, 0.35	0.21	0.138	-0.07, 0.35	0.20
3 ^b	0.110	-0.11, 0.32	0.32	0.111	-0.10, 0.32	0.31
Consumo Fe	0.001	-0.003, 0.005	0.70	0.001	-0.003, 0.004	0.79
rTfs-Ln	-0.270	-0.48,-0.06	0.01	-0.283	-0.49, -0.07	<0.01
PCR-Ln				0.022	-0.061, 0.10	0.60
R ² (R ² ajustada)	0.127 (0.106)			0.127 (0.102)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4

Parámetros predictores de la concentración de hierro en suero

	hierro en suero (modelo 3)			hierro en suero (modelo 4)		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	101.57	69.26, 133.88	<0.01	109.54	72.51, 146.57	<0.01
Ob ^a	-17.00	-2.99, -31.02	0.01	-14.71	0.60, -30.04	0.06
Tiempo 1 ^b	18.25	-2.75, 39.26	0.08	19.05	-2.18, 40.30	0.07
2 ^b	5.86	-14.84, 26.56	0.57	6.61	-14.30, 27.54	0.53
3 ^b	1.59	-19.37, 22.56	0.88	2.47	-18.70, 23.66	0.81
Consumo Fe	0.05	-0.33, 0.44	0.79	0.055	-0.33, 0.44	0.78
hepcidina-Ln	14.072	1.89, 26.25	0.02	13.82	1.35, 26.29	0.03
PCR-Ln				-3.625	-12.01, 4.76	0.39
R ² (R ² ajustada)	0.068 (0.044)			0.068 (0.040)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4

Parámetros predictores de rTfs

	Ln-rTfs (modelo 3)			Ln-rTfs (modelo 4)		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	3.188	2.99, 3.38	<0.01	3.109	2.88, 3.33	<0.01
Ob ^a	0.122	0.21, 0.037	<0.01	0.094	0.18, 0.00	0.04
Tiempo 1 ^b	-0.203	-0.32, -0.07	<0.01	-0.206	-0.33, -0.08	<0.01
2 ^b	-0.134	-0.25, -0.010	0.03	-0.125	-0.25, -0.00	0.04
3 ^b	-0.061	-0.18, 0.06	0.34	-0.067	-0.19, 0.06	0.29
Consumo Fe	-0.002	-0.004, 0.000	0.77	-0.002	-0.004, 0.000	0.70
hepcidina-Ln	-0.090	-0.16, -0.02	0.01	-0.095	-0.16, -0.02	<0.01
PCR-Ln				0.041	-0.007, 0.089	0.092
R ² (R ² ajustada)	0.116 (0.095)			0.126 (0.101)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4

Parámetros predictores de Ln- Eritropoyetina

	Ln-EPO (modelo 3)			Ln-EPO (modelo 4)		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	3.310	3.097, 3.523	<0.01	3.241	2.99, 3.48	<0.01
Ob ^a	0.123	0.21, 0.03	<0.01	0.097	0.19, -0.001	0.053
Tiempo 1 ^b	-0.480	-0.61, -0.34	<0.01	-0.478	-0.61, -0.34	<0.01
2 ^b	-0.150	-0.28, -0.02	0.03	-0.145	-0.27, -0.01	0.03
3 ^b	-0.041	-0.17, 0.09	0.55	-0.046	-0.18, 0.09	0.50
Consumo Fe	-0.002	-0.001, 0.004	0.12	-0.002	-0.001, 0.004	0.13
hepcidina-Ln	-0.013	-0.08, 0.06	0.74	-0.027	-0.10, -0.05	0.49
PCR-Ln				0.045	-0.007, 0.098	0.089
R ² (R ² ajustada)	0.243 (0.226)			0.253 (0.232)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4

Parámetros predictores de Ln-Ferritina

	Ln-ferritina (modelo 3)			Ln-ferritina (modelo 4)		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	2.302	1.92, 2.68	<0.01	2.046	1.61, 2.47	<0.01
Ob ^a	-0.013	-0.15, 0.17	0.87	0.081	-0.94, 0.25	0.36
Tiempo 1 ^b	0.596	0.35, 0.84	<0.01	0.603	0.35, 0.84	<0.01
2 ^b	0.256	0.01, 0.49	0.03	0.235	0.004, 0.47	0.054
3 ^b	-0.103	-0.34, 0.14	0.40	-0.112	-0.356, 0.131	0.36
Consumo Fe	0.000	-0.004, 0.005	0.86	0.001	-0.004, 0.005	0.73
hepcidina-Ln	0.354	0.21, 0.49	<0.01	0.362	0.22, 0.50	<0.01
PCR-Ln				0.102	0.009, 0.195	0.03
R ² (R ² ajustada)	0.257 (0.240)			0.274 (0.254)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4

Parámetros predictores de Ln-Hemoglobina

	Ln-hemoglobina (modelo 3)			Ln-hemoglobina (modelo 4)		
	β	IC95%	p	β	IC95%	p
Intersección	12.826	12.33, 13.31	<0.01	12.56	12.00, 13.11	<0.01
Ob ^a	-0.129	0.08, -0.34	0.235	-0.203	0.02, 0.43	0.08
Tiempo 1 ^b	0.144	-0.17, 0.45	0.36	0.148	-0.16, 0.46	0.35
2 ^b	-0.532	-0.84, -0.22	<0.01	-0.545	-0.85, -0.23	<0.01
3 ^b	-0.454	-0.76, -0.14	0.005	-0.456	-0.77, -0.14	0.005
Consumo Fe	-0.004	-0.010, 0.002	0.17	-0.004	-0.009, 0.002	0.21
hepcidina-Ln	0.290	0.13, 0.46	<0.01	0.321	0.14, 0.50	<0.01
PCR-Ln				0.084	-0.03, 0.20	0.17
R ² (R ² ajustada)	0.164 (0.145)			0.179 (0.157)		

^a en comparación con el grupo PA, ^b en comparación con el tiempo 4