



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**RELACIÓN DE LA HEPCIDINA Y LOS NIVELES DE HIERRO  
EN NIÑOS CON ANEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACEÚTICO**

**AUTORES:**

Bach. JUAN DE DIOS MIRANDA, MAYRA KATHERINE

Bach. ERAZO VILLANUEVA, JOSÉ MANUEL

**ASESOR:**

MSc. VELARDE APAZA, LESLIE DIANA

**LIMA-PERÚ**

**2021**

## DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de vivir, tener salud y acompañarme en los momentos difíciles.

A mi madre a quien amo con todo mi corazón, porque gracias a ella siempre puedo seguir adelante pese a los obstáculos.

A mi papá Germán, mi tía Asunta y mis primos Jorge y Marco, porque no me alcanzaría la vida para agradecerles su apoyo y cariño desde siempre.

A Hugo, quien siempre guía mis pasos y me impulsa a continuar este camino que me acerca cada día más a cumplir mis metas.

***Mayra Katherine Juan De Dios Miranda***

## DEDICATORIA

A Dios por darnos salud y unión familiar.

A mi esposa e hijos Valeria, Víctor y Hernán.

A mis padres.

A mis suegros Víctor y nuestro ángel María Elisa Ricci Huamán.

***José Manuel Erazo Villanueva***

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a nuestra asesora MSc. Leslie Diana Velarde Apaza por sus consejos para mejorar el presente trabajo y por aceptar desde un inicio ser partícipe de esta investigación.

Agradecer también a la Universidad María Auxiliadora por brindarnos conocimientos y también oportunidades para poder desarrollarnos de manera exitosa en el campo laboral, así como también en el campo personal.

## ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	4
III. RESULTADOS .....	8
IV. DISCUSIÓN.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29
ANEXOS.....	37

## ÍNDICE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios de selección, inclusión y exclusión que se tomarán en cuenta para la selección de artículos científicos.....	4
<b>Tabla 2.</b> Criterios de selección, inclusión y exclusión de acuerdo al análisis PICO.....	6
<b>Tabla 3.</b> Base de extracción de datos relacionados con la descripción, función e importancia de la hepcidina.....	9
<b>Tabla 4.</b> Base de extracción de datos relacionados con anemia infantil.....	13
<b>Tabla 5.</b> Base de extracción de datos asociados con la relación entre la hepcidina y anemia infantil.....	15

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Prevalencia mundial de la anemia en el mundo según la OMS.....	24
<b>Figura 2.</b> Mecanismo de acción de la hepcidina. Formación del complejo Hpcidina-Ferroportina.....	25

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo A.</b>	Cuadro de Operacionalización de variables.....	25
<b>Anexo B.</b>	Instrumento de recolección de datos.....	26

## RESUMEN

La anemia infantil es un problema social muy grave que enfrentan en la actualidad varios países en vías de desarrollo, y que se sabe, está relacionado con la hepcidina, una proteína que fue descubierta en la década del 2000 y con el metabolismo del hierro, es por ello que se llevó a cabo una investigación cuyo objetivo principal fue realizar una revisión sistemática sobre la hepcidina y su relación con los niveles de hierro en niños con anemia. Se efectuó un análisis ordenado y sistemático de la información relacionada a esta proteína y a la anemia infantil que se recopiló de diversas bases de datos disponibles en la web, como Scielo, PubMed, Dialnet y Elsevier mediante la conjugación de palabras claves relacionadas, y tomando en cuenta solo las publicaciones científicas disponibles desde enero del 2000 a diciembre del 2020. Estas investigaciones revelaron el papel clave que cumple la hepcidina la cual es sintetizada por los hepatocitos, al unirse al transportador de hierro Ferroportina, bloqueando su función y ocasionando la degradación y regulación de los niveles del hierro en sangre, lo cual ocasiona diversas patologías siendo una de ellas el desarrollo de la anemia en niños y adultos. Finalmente se tiene evidencia científica que la hepcidina participa directamente en la regulación de los niveles de hierro y que un aumento o disminución en su síntesis puede traer graves consecuencias en la salud.

**Palabras clave:** Hpcidina, Niveles de hierro, anemia infantil.

## **ABSTRACT**

Childhood anemia is a very serious social problem currently faced by several underdeveloped countries, and it is known to be related to hepcidin, an protein that was discovered in the 2000s and to iron metabolism, which is why a research was carried out whose main objective was to conduct a systematic review on hepcidin and its relationship with iron levels in children with anemia. An orderly and systematic analysis was made of the information related to this protein and childhood anemia that was compiled from various databases available on the web, such as Scielo, PubMed, Dialnet and Elsevier by conjugating related keywords, and taking into account only the scientific publications available from January 2000 to December 2020. These investigations revealed the key role of hepcidin, which is synthesized by hepatocytes, by binding to the iron transporter Ferroportin, blocking its function and causing the degradation and regulation of iron levels in blood, which causes various pathologies, one of them being the development of anemia in children and adults. Finally, there is scientific evidence that hepcidin is directly involved in the regulation of iron levels and that an increase or decrease in its synthesis can have serious health consequences.

**Key words:** Hepcidin, iron levels, childhood anemia.

## I. INTRODUCCIÓN

Dentro de la población peruana, la anemia y la desnutrición resulta un grave problema de salud pública que afecta, sobre todo, a los niños. La falta de acceso a servicios básicos como agua, desagüe y luz, la situación de pobreza en la que habitan, así como también una educación deficiente, ocasiona que esta situación tenga un impacto negativo en la salud física y mental (1). La anemia es reconocida como un problema de gran magnitud en todo el mundo, que afecta a mujeres en periodo fértil, pero sobre todo a niños menores de 2 años (2). En el Perú cerca del 43,6% de la población infantil menor de 3 años, es afectado por la anemia, cifra que no ha experimentado cambios en los últimos años, a pesar de que el gobierno ha planteado diversas soluciones con el único fin de reducir estos números (3). La hepcidina, descrita por primera vez en el 2000, está estrechamente implicada en el metabolismo de este hierro y por ende también en la anemia, ya que su síntesis es modulada tanto por los requerimientos de hierro del organismo, así como también por los procesos infecciosos e inflamatorios resultando en la actualidad, una proteína nueva y de conocimiento reciente que puede ayudar a ofrecer un tratamiento más eficaz contra esta enfermedad (4).

La deficiencia en los niveles de hierro debido al escaso consumo de alimentos ricos en nutrientes, la mala absorción de estos, así como también la presencia de parásitos y procesos inflamatorios, entre otros (5) son muchas de las causas que traen como consecuencia que la anemia sea uno de los problemas más frecuentes en los hogares peruanos.

Es por ello, que en la actualidad mediante El Plan Nacional para la Reducción de la Anemia 2017-2021 (6), se busca reducir los porcentajes de anemia en niños en un 19% hasta el 2021, brindando el tratamiento para la anemia en todas las zonas del Perú, así como también realizar campañas continuas de despistaje de anemia como un método de prevención para garantizar el correcto desarrollo del crecimiento del niño.

La anemia según la OMS es una condición en la cual los niveles de hemoglobina se encuentran alterados, mostrándose por debajo de los parámetros normales, los cuales varían de acuerdo con la edad, género, altitud y embarazo (7, 8). Esta anomalía, genera diversos signos y síntomas como palidez, mareos, cansancio

y/o fatiga, dolor de cabeza, debilidad, entre otros. Dentro de los factores que la generan, está la ingesta de alimentos pobres en nutrientes y los cuales ocasionan un déficit en los niveles de hierro, metal implicado en la formación de la hemoglobina que a su vez forma parte de los glóbulos rojos participes en el transporte de oxígeno en la sangre (9). Este elemento importante en casi todos los seres vivos es regulado por la hepcidina la cual es una hormona peptídica sintetizada en el hígado y detectable en sangre como en orina. Además, coordina el uso y almacenamiento del hierro en todo el organismo y es un mediador en su ciclo de absorción entre hígado e intestino (10). Al verse alterada esta proteína, los niveles de hierro pueden aumentar, ocasionando un exceso que posteriormente provocaría un estrés oxidativo, o de forma contraria puede ocasionar una disminución generando así la anemia. por lo que actualmente, el tratamiento consiste en consumir alimentos ricos en hierro, así como también el consumo de suplementos vitamínicos que aporten la cantidad suficiente de este metal al organismo. Al ser un problema mundial, el Perú buscó alternativas para disminuir los índices de esta enfermedad en niños, por lo cual mediante la RM N° 249-2017/MINSA, al 2021 se propuso disminuir la anemia infantil en un 19% a través de un Plan Nacional para la Reducción y Control de la Anemia Materna Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú (6, 11).

A nivel internacional, Gómez, A. *et al.* (2016) estudio en una población de 85 donantes de sangre y 74 pacientes, los niveles de ferritina, hierro total, transferrina y hepcidina, encontrándose en ambas poblaciones, una correlación positiva entre los valores de hepcidina y ferritina, además se concluyó que la medición de esta proteína es de gran utilidad para realizar diagnósticos diferenciales entre pacientes que presenten alteraciones en el metabolismo de hierro (12). Mientras que, Jiménez, R. (2016) especifico que existe evidencia científica de la asociación entre la anemia y los procesos infecciosos e inflamatorios en niños ya que encontró que los niveles de hierro, hemoglobina y hepcidina de niños con infecciones e inflamaciones era menor y los valores de ferritina mayores en comparación con niños sanos (13). Además, Brito-Perea MC *et al.* (2017) cuantificó en 127 universitarias con anemia, los valores de hepcidina mediante la técnica de Elisa, mostrando que los niveles de esta proteína tuvieron diferencia entre la población que presentaba anemia hipocrómica vs una correlación

significativa entre los niveles de hepcidina y ferritina (14). Otra investigación realizada por Mendoza E, *et al.* (2019) concluyó que los niveles de hepcidina fueron menores en aquellos niños con deficiencia de hierro (5,5 ng/mL) en comparación con niños en estado normal (8,2 ng/mL) y que la asociación entre *H. pylori* y la deficiencia de hierro no fue significativa para valores más bajos de hepcidina (15). Asimismo, Ambroszkiewicz J, *et al.* (2017) investigó en 43 niños vegetarianos y en 46 niños con dieta omnívora, los niveles de hierro poniendo principal interés en la hepcidina la cual se encontraba en concentraciones más bajas en los niños vegetarianos en comparación con los niños con dieta omnívora (16). Por su parte en Puno, Paredes W. (2019) investigó que los niveles de hemoglobina se encuentran por debajo del rango esperado y los biomarcadores del metabolismo de hierro; como la hepcidina, se encuentra en valores normales facilitando una adecuada absorción de hierro y por ende un buen desarrollo psicomotor de niños de 6 a 59 meses de edad (17).

Esta investigación se justifica a nivel práctico debido a que incentivará hábitos y estilo de vida saludables que garanticen, en conjunto con las investigaciones ya antes propuestas, que el porcentaje de niños con anemia disminuya. Se justifica a nivel teórico ya que se buscará dar a conocer el papel que cumple la hepcidina como regulador de hierro y su relación con la presencia de anemia en niños, respaldando la información que se obtenga, con estudios científicos publicados. Se justifica a nivel metodológico ya que se obtendrá información de revistas científicas reconocidas, así como también de trabajos de investigación relacionados al tema que ayuden a recopilar datos exactos y fidedignos que muestren la mejor evidencia posible relacionada al tema.

Por lo cual, el objetivo general de la investigación es realizar una revisión sistemática sobre la hepcidina y su relación con los niveles de hierro en niños con anemia.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. Enfoque y diseño de la investigación

El estudio que se realizó corresponde a una investigación cuyo enfoque es cualitativo debido a que se analizaron otras investigaciones como artículos de revista para realizar la revisión sistemática de la relación de la hepcidina con los niveles de hierro en niños con anemia.

En cuanto al diseño de la investigación, es de tipo descriptivo puesto que se ordenó y comparó la evidencia científica recolectada, además es de corte transversal porque se realizó en un solo periodo de tiempo y así se midió la información en un momento determinado (18).

### 2.2. Población, muestra y muestreo

Al tratarse de un estudio sistemático sobre la Relación de la hepcidina y los niveles de hierro en niños con anemia, fue preciso realizar una revisión crítica de carácter narrativo, utilizando una estrategia de búsqueda bibliográfica centrada en diversas publicaciones que se encontraron en la web. La revisión que se elaboró es cualitativa y descriptiva, por lo que presenta evidencia sin análisis estadístico, es decir sin metaanálisis.

**Tabla 1.** Criterios de selección, inclusión y exclusión que se tomarán en cuenta para la selección de artículos científicos.

<b>Criterio de selección</b>	<b>Criterio de inclusión</b>	<b>Criterio de exclusión</b>
<b>Tipo de estudio</b>	Estudios descriptivos y/o experimentales	Artículos de opinión y comunicaciones científicas.
<b>Intervención</b>	Estudios bioquímicos de la hepcidina y estudios clínicos sobre niveles de hierro bajos en sangre en niños	Otros estudios
<b>Acceso</b>	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital.	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital.

<b>Población</b>	Niños con deficiencia de hierro y niveles bajos de hepcidina en sangre.	Niños con niveles de hierro y hepcidina normales en sangre.
<b>Periodo temporal</b>	De enero del 2000 a diciembre del 2020	Estudios publicados antes de enero del 2000
<b>Idioma de publicación</b>	Inglés, español y portugués.	Idiomas distintos a los mencionados.
<b>Base de datos</b>	PubMed, Elsevier, Scielo y Dialnet.	Bases de datos distintas a las mencionadas.

### 2.3. Variables de investigación.

- **Hepcidina**

Definición conceptual: Proteína de origen hepático (producida por los hepatocitos), que actúa como regulador de la absorción de hierro.

Definición operacional: Artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión y que estén relacionados a la función que cumple la hepcidina en el metabolismo humano.

- **Anemia infantil**

Definición conceptual: enfermedad muy común en niños, ocasionado por una disminución en los niveles de hierro debido a una alimentación deficiente de este metal. Puede ocasionar a largo plazo, diversos efectos adversos que repercuten en el desarrollo del niño.

Definición operacional: Artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión y que estén relacionados con anemia infantil.

### 2.4. Técnica e instrumentos de recolección de datos

#### 2.4.1. Técnica de recolección de datos

La técnica que se usó para realizar la recolección de los datos fue la revisión crítica de artículos de investigación, los cuales fueron seleccionados de las bases de datos ya antes mencionadas.

### 2.4.2. Instrumentos de recolección de datos

Con relación al instrumento se hizo un algoritmo de búsqueda de información. (ver anexo B)

### 2.5. Plan de recolección de datos

Para realizar esta revisión se planteó el siguiente procedimiento:

1. Formulación de la pregunta de revisión: Se formuló las preguntas propias acorde con cada variable descrita.
2. Criterios de inclusión y exclusión: Partiendo de cada variable se implantará criterios de inclusión y exclusión, como se muestra a continuación, de acuerdo con el análisis PICO.

**Tabla 2.** Criterios de selección, inclusión y exclusión de acuerdo al análisis PICO.

<b>Criterio de selección</b>	<b>Criterio de inclusión</b>	<b>Criterio de exclusión</b>
<b>Tipo de estudio</b>	Estudios descriptivos y/o experimentales	Artículos de opinión y comunicaciones científicas.
<b>Intervención</b>	Estudios bioquímicos de la hepcidina y estudios clínicos sobre niveles de hierro bajos en sangre en niños	Otros estudios
<b>Acceso</b>	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital.	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital.
<b>Población</b>	Niños con deficiencia de hierro y niveles bajos de hepcidina en sangre.	Niños con niveles de hierro y hepcidina normales en sangre.
<b>Periodo temporal</b>	De enero del 2000 a diciembre del 2020	Estudios publicados antes de enero del 2000
<b>Idioma de publicación</b>	Inglés, español y portugués.	Idiomas distintos a los mencionados.
<b>Base de datos</b>	PubMed, Elsevier, Scielo y Dialnet.	Bases de datos distintas a las mencionadas.

3. Indagación de la literatura: Se efectuará una pesquisa exhaustiva de la bibliografía científica publicada en los últimos 20 años obteniéndose información en las bases de datos de PubMed, Elsevier, Scielo y Dialnet, teniendo en cuenta las siguientes palabras claves: “hepcidina”, “niveles de hierro”, “relación de hepcidina con hierro”, y no se emplearán limitaciones por idioma.
4. Valoración de la calidad, heterogeneidad y síntesis de la información: Luego de escoger la información se procederá a tratar los datos de la siguiente forma:
  - I. Se separará la información necesaria para resumir las investigaciones incluidas.
  - II. Se evaluarán los sesgos de cada investigación para precisar la calidad de evidencia apta.
  - III. Se fabricarán tablas y se redactará la información que simplifique la evidencia.
5. Interpretación de resultados: Se procederá a la discusión de los resultados hallados como: lo que se identificará en su mayoría, casos singulares, investigaciones con alguna característica especial, entre otras. En cuanto a las conclusiones, estas se relacionarán con los objetivos de este estudio evadiendo aseveraciones no avaladas ampliamente por los datos utilizados.

## **2.6. Métodos de análisis estadístico**

No aplica.

## **2.7. Aspectos éticos**

No aplica.

### **III. RESULTADOS**

Al realizar la búsqueda exhaustiva con los términos como “hepcidina”, “niveles de hierro en niños” y “relación de hepcidina con hierro” y sus equivalentes en inglés como “hepcidin”, “iron levels in children” y “relationship of iron with hepcidin” en las bases de datos de Dialnet, Scielo, Elsevier y Pubmed, tomando en cuenta los estudios realizados entre los años 2000 y 2020, los resultados obtenidos luego de aplicar los criterios de exclusión y de descartar los artículos repetidos fueron los siguientes: Se obtuvieron 5 artículos en Scielo, 34 artículos en PubMed, 9 artículos en Dialnet y 19 artículos en Elsevier. Estos resultados fueron ordenados de la siguiente manera:

**Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados con la descripción, función e importancia de la hepcidina.**

Nº	Año	País	Descripción	Función principal	Síntesis de Hpcidina	Implicaciones clínicas	Referencia
1	2003	España	Proteína hepática antimicrobiana	Regulador de la homeostasia del hierro e implicado en el control de la absorción intestinal del hierro.	Síntesis por los hepatocitos	- Enfermedades crónicas de - Enfermedades de sobrecarga de hierro	[19]
2	2005	USA	Proteína presente en plasma y orina	Hormona encargada de la regulación del metabolismo del hierro.	Producido por el hígado	- Disfunción hepática.	[20]
3	2007	Venezuela	Proteína procedente del gen HAMP rica en cisteína	Regulador de la absorción y cinética del hierro en el organismo	Síntesis hepática (hepatocitos)	- Anemia - Hemocromatosis tipo 1	[21]
4	2008	España	Proteína de origen hepático con propiedades antimicrobianas	Regulador de la homeostasia del hierro	Síntesis hepática y modulada por los requerimientos de hierro en el organismo, procesos inflamatorios o infecciosos.	- Inflamación por - Enfermedades de sobrecarga férrica. - Anemia ferropénica - Hipoxia - Estrés oxidativo	[4]
5	2011	USA	Proteína con 25 aminoácidos con ocho residuos de cisteínas y cuatro enlaces disulfuro	Proteína clave reguladora de la absorción intestinal de hierro y de su distribución por todo el cuerpo	Producido por el hígado	- Anemia en enfermedad renal crónica - Regula la baja absorción de hierro protegiendo de una sobrecarga.	[22]
6	2013	USA	Proteína antimicrobiana de 25 aminoácidos	Controla el flujo de hierro al interior del plasma	Sintetizada por hepatocitos	- Enfermedades de sobrecarga de hierro. por	[23]
7	2014	Polonia	Proteína con alto contenido de cisteína conectados por enlaces disulfuro	Mediador clave en la homeostasis del hierro	Síntesis hepática	- Procesos inflamatorios relacionados con IL-6	[24]

<b>Nº</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Descripción</b>	<b>Función principal</b>	<b>Síntesis de Hecpídina</b>	<b>- Implicaciones clínicas</b>	<b>Referencia</b>
8	2015	Australia	Proteína antimicrobiano expresado en el hígado	Importante en la regulación de la homeostasis del hierro	Síntesis hepática	- Procesos inflamatorios - Hipoxia - Eritropoyesis y hierro.	[25]
9	2016	Brasil	Proteína con cuatro puentes disulfuro entre ocho residuos de cisteína. Su gen en el cromosoma 19. Configuración molecular similar a la drosomicina.	Controlar el hierro plasmático	Principalmente en los hepatocitos. También producida por macrófagos, adipocitos, cardiomiocitos y células renales (túbulo distal).	- Anemia ferropénica. - Niveles de presión arterial en hombre. - Resistencia a la insulina. - Inflamación - Estrés oxidativo.	[26]
10	2017	Polonia	Proteína antimicrobiana de 25 aminoácidos rico en cisteína	Rol central en la homeostasis del hierro	Células hepáticas	- Inhibe la absorción de hierro en la dieta. - Anemia - Hipoxia - Actividad eritropoyética - Deficiencia de hierro.	[16]
11	2017	Polonia	Proteína de 25 aminoácidos	Rol esencial en la regulación del metabolismo de hierro y participación en la respuesta inflamatoria	Sintetizada principalmente en los hepatocitos	- Procesos inflamatorios - Sobrecarga de hierro. - Enfermedad renal crónica con disminución de filtración glomerular.	[27]
12	2018	Serbia	Marcador biológico	Regulador más importante en el metabolismo del hierro y marcador biológico útil para diagnosticar y controlar los trastornos del metabolismo de hierro.	Sintetizada en hepatocitos como respuesta al nivel corporal de hierro, inflamación, hipoxia y anemia	- Respuestas inflamatorias. - Anemia. - Hipoxia - Estrés oxidativo.	[28]
13	2018	Tanzania	Hormona peptídica de 25 aminoácidos	Regulador de retroalimentación negativa del hierro relacionado con los procesos de eritropoyesis e inflamación	Sintetizada por los hepatocitos	- Inflamación que da como resultado un estado hipoferrémico. - Eritropoyesis e hipoxia	[29]

<b>Nº</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Descripción</b>	<b>Función principal</b>	<b>Síntesis de Hecpidina</b>	<b>- Implicaciones clínicas</b>	<b>Referencia</b>
14	2018	USA	Hormona peptídica de 25 aminoácidos	Regulador de los niveles de hierro en sangre.	Producido por el hígado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones e inflamaciones lo que provoca reducción de la absorción intestinal de hierro.</li> <li>- Aumento en retención de hierro.</li> <li>- Eritropoyesis.</li> </ul>	[30]
15	2018	Taiwán	Proteína 25 aminoácidos	Participa en la homeostasis del hierro y como un mediador inmune	Sintetizada por hepatocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamación mediada por IL-6.</li> <li>- Infecciones virales o bacterianas.</li> <li>- Probable relación entre niveles de hepcidina y sepsis.</li> </ul>	[31]
16	2019	USA	----	Mediador potencial del atrapamiento del hierro dentro de los macrófagos	Producida en el hígado y regulada por citocinas proinflamatorias como IL-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia</li> <li>- Aumentan en adultos y niños con enfermedades autoinmunes, LES</li> <li>- Anemia inducida por enfermedad renal crónica</li> </ul>	[32]
17	2019	USA	Hormona peptídica	Regulación de la homeostasis del hierro incluido absorción de hierro en la dieta, reciclaje de hierro por macrófagos y liberación de hierro de reservas hepáticas	Secretada principalmente por los hepatocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procesos inflamatorios</li> <li>- Regula la eritropoyesis.</li> <li>- Síndromes talasémicos.</li> <li>- Anemia de inflamación crónica con restricción de hierro.</li> </ul>	[33]
18	2019	Egipto	Proteína de 25 aminoácidos	Regulador de la homeostasis del hierro, responsable de la absorción de hierro dietético y celular	Producido por el hígado siendo su sitio de síntesis los hepatocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de hierro</li> <li>- Hipoxia.</li> <li>- Anemia.</li> <li>- Niños con Hepatitis C crónica tienen valores disminuidos de hepcidina y reservas elevadas hierro.</li> </ul>	[34]

19	2019	Turquía	Proteína bactericida hepática	Principal hormona en la regulación del metabolismo del hierro	Sintetizada en el hígado	- Desempeña un papel central en la homeostasis de hierro cerebral.	[35]
20	2019	Reino Unido	Hormona hepática	Principal regulador de la homeostasis sistémica del hierro	Sintetizada en el hígado	- Deficiencia de hierro. - Anemia por deficiencia de hierro. - Procesos inflamatorios causa hipoferrremia.	[36]

**Fuente:** Elaboración de la autora

Según la Tabla 3, la hepcidina es una hormona peptídica descubierta en la década del 2000, compuesta por 25 aminoácidos y con actividad antimicrobiana. Es producida a nivel hepático, sintetizada por los hepatocitos siendo su función principal mantener la homeostasis del hierro, regulando su absorción a través de la dieta. Tanto su déficit como su exceso traen consecuencia para la salud, los niveles elevados de esta proteína esta relacionados con anemia inducida por inflamación, procesos infecciosos e inflamatorios mediados por Interleuquina-6 mientras que niveles disminuidos de hepcidina están directamente relacionados con enfermedades como la hepatitis C, y reservas bajas de hierro.

**Tabla 4. Base de extracción de datos relacionados con anemia infantil.**

Nº	Año	País	Definición	Población afectada	Causas	Elementos relacionados	Implicaciones clínicas	Referencia
1	2001	USA	Ocasionada por la exposición prolongada a plomo	Niños de 1 a 5 años	Presencia de plomo doméstico (polvo, pinturas, etc.)	Niveles bajos de hierro y ferritina Aumentan niveles de plomo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit cognitivo</li> <li>- Neurotoxicidad</li> <li>- Desordenes en el comportamiento</li> <li>- Reducción en la síntesis del hemo</li> <li>- Crecimiento lento y problemas de audición</li> </ul>	[37]
2	2010	Brasil	Deficiencia de hierro constituida en la actualidad como principal carencia nutricional en la población mundial	Lactantes y adolescentes. Mujeres en edad reproductiva y embarazadas	Saldo negativo impuesto por la necesidad de hierro que superan su biodisponibilidad en la dieta	Déficit de hierro, Vitamina B12, Ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalías inmunológicas</li> <li>- Susceptibilidad a infecciones</li> <li>- Cambios en el metabolismo, déficit de crecimiento, retraso del desarrollo neurológico psicomotor.</li> <li>- Alteraciones intestinales</li> </ul>	[38]
3	2012	Perú	Deficiencia de hierro como un estímulo para ocasionar apoptosis de eritrocitos para incrementar la disponibilidad de hierro.	Mujeres gestantes y recién nacidos	La principal causa de una alta tasa de anemia es la deficiencia de hierro	Niveles bajos de hemoglobina, déficit de hierro	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retardo del crecimiento</li> <li>- Alteración del desempeño cognitivo</li> <li>- Reducción de la actividad física</li> </ul>	[39]
4	2012	Reino Unido	Anemia es ocasionada por deficiencia de hierro	Niños que tuvieron malaria	Deficiencia de hierro	Niveles bajos de hierro y ferritina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altas tasas de infección</li> <li>- Bajo desarrollo cognitivo y fisiológico</li> <li>- Riesgos asociados con la deficiencia de hierro</li> </ul>	[40]

Nº	Año	País	Definición	Población afectada	Causas	Elementos relacionados	- Implicaciones clínicas	Referencia
5	2016	Holanda-Brasil	Enfermedad común en países subdesarrollados causados por una alimentación pobre en hierro hemo.	Niños menores de 5 años Niñas después de la menarquía	Deficiencia de hierro es la causa más común de la anemia	Niveles bajos de Hierro	- Mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas - Fatiga y disminución de la capacidad física - Función cognitiva más baja	[41]
6	2018	India	Ocasionado por niveles bajos de hemoglobina plasmática por debajo de lo normal y ferritina sérica	Mujeres y Niños con o sin anemia	Deficiencia de hierro	Niveles de ferritina, transferrina y hemoglobina bajos	- Retraso en crecimiento. - Retraso en la capacidad cognitiva alterada que repercute en la adultez	[42]
7	2018	Israel	Ocasionada luego de una infección crónica o de una enfermedad inflamatoria	Niños entre 1 a 16 años	Hipoferremia por restricción de hierro en niños con enfermedades infecciosas	Niveles bajos de Vitamina D	- Infecciones - Alteraciones a nivel óseo	[43]

**Fuente:** Elaboración de la autora

Según la Tabla 4, la anemia es una enfermedad común en varios países en vías de desarrollo, y está estrechamente relacionado con los niveles de hierro ya que se origina principalmente por los niveles bajos de hemoglobina, deficiencia de hierro, carencias nutricionales entre otros, siendo la población más afectada, niños y mujeres en estado de gestación. La anemia trae repercusiones graves a la salud, desde susceptibilidad a infecciones, fatiga, disminución de la capacidad física, hasta afectar el crecimiento y ocasionar retrasos en el desarrollo cognitivo de niños y bebés cuyas madres sufrieron de anemia en el embarazo.

**Tabla 5. Base de extracción de datos asociados con la relación entre la hepcidina y anemia infantil.**

Nº	Año	País	Relación entre Hpcidina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hpcidina	↓ Conc. de Hpcidina	
1	2003	USA	Hpcidina - Ferroportina	Hpcidina regulada negativamente la captación de hierro en el intestino delgado y su liberación por los macrófagos.	Procesos de infección e inflamación	Sobrecarga de hierro	[44]
2	2005	USA	Hpcidina - Ferroportina	Inhibe la absorción y liberación de hierro de los depósitos hepáticos y macrófagos que reciclan eritrocitos senescentes. Unión a ferroportina provoca su internalización.	Anemia inducida por inflamación	- Hematocromatosis hereditaria - β Talasemia	[45]
3	2006	Australia	Hpcidina - Ferroportina	Internalización del hierro en la membrana de los enterocitos	Inflamación e infección	- β Talasemia - Deficiencia de hierro	[46]
4	2006	Rumania	Hpcidina	Mantener la homeostasis del hierro, siendo un regulador negativo de la absorción del hierro y liberación de macrófagos.	Inflamación y altos niveles de hierro	----	[47]
5	2009	USA	Hpcidina - Ferroportina	Modula la exportación de hierro celular a través de la ferroportina al plasma y líquido extracelular. La unión a ferroportina desencadena la internalización y degradación del hierro.	Inflamación	- Sobrecargada de hierro. - Excesiva absorción de hierro en el corazón y órganos endocrinos.	[48]
6	2009	Holanda	Hpcidina	Inhibe la absorción de hierro en el enterocito y secuestra el hierro en el macrófago conduciendo de esta manera a una disminución del estado de hierro e hipoferrremia	- Inflamación mediada por IL-6 - Anemia de la inflamación - Obesidad	Sobrecargada de hierro	[49]

Nº	Año	País	Relación entre Hecpидina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpидina	↓ Conc. de Hecpидina	
7	2010	Brasil	Hecpидina - Ferroportina	Hecpидina-Ferroportina regulan el hierro en plasma. Baja concentración de hecpидina, expone a la ferroportina en la membrana plasmática y exporta hierro. Concentraciones altas, induce internalización y degradación de ferroportina.	Anemia inducida por inflamación	Hipoxia	[10]
8	2011	Egipto	Hecpидina - IL-6-Tejidos adiposos	La hecpидina es un regulador clave del hierro, causante de hipoferremia y anemia de enfermedad crónica.	- Reservas de hierro. - Inflamación crónica - Obesidad.	Hipoxia y anemia	[50]
9	2011	USA	Hecpидina-Ferroportina	La reserva de hierro y disponibilidad, es regulada por hecpидina. Unión hecpидina-transportador ferroportina ocasiona un bloqueo y por ende la degradación del hierro.	Cargas de hierro	Infantes con deficiencia de hierro	[51]
10	2011	USA	Hecpидina-Ferroportina	Unión hecpидina-ferroportina induce endocitosis o una reducción de hierro y posterior degradación en los lisosomas de la ferroportina.	Inflamación	- β Talasemia - Hematocromatosis hereditaria	[52]
11	2011	Italia	Hecpидina-Ferroportina	Ferroportina, principal exportador de hierro expresado en células del metabolismo de hierro como enterocitos, hepatocitos, macrófagos, se une con hecpидina. La ferroportina se internaliza y degrada ocasionando disminución en la transferencia de hierro al plasma.	Procesos inflamatorios e infecciosos	- Hipoxia - Anemia deficiencia de hierro por de	[53]
12	2012	USA	Hecpидina-Ferroportina 1	Principal regulador de la homeostasis del hierro controla el flujo de este metal en el plasma mediante regulación y unión al transportador ferroportina 1. Ambas proteínas son internalizadas y degradadas por los lisosomas.	- Enfermedad crónica de riñón, - Anemia inducida por enfermedad crónica	- Deficiencia de hierro por de - Anemia deficiencia de hierro	[54]

Nº	Año	País	Relación entre Hpcidina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hpcidina	↓ Conc. de Hpcidina	
13	2012	Corea del Sur	Hpcidina-Ferroportina	Se une a la ferroportina formando un complejo que degrada el hierro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia por inflamación</li> <li>- Enfermedad renal.</li> <li>- Anemia ferropénica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrecarga de hierro en hemocromatosis hereditaria</li> <li>- Hipoxia</li> <li>- Anemia</li> </ul>	[55]
14	2012	Cuba	Tirosina-Hpcidina-Ferroportina	Unión Hpcidina-Ferroportina provoca fosforilación de Tirosina. El complejo se internaliza, desfosforila y ubiquitinisa para poder ser degradado por los lisosomas.	Inflamación e infección	<ul style="list-style-type: none"> <li>- β Talasemia</li> <li>- Hipoxia</li> </ul>	[56]
15	2012	USA	Hpcidina-Ferroportina	Hpcidina se une a ferroportina que se expresa en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales, causando la internalización de esta y su posterior eliminación mediante los lisosomas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipos de cáncer relacionados a anemia inducida por inflamación</li> <li>- Mielomas de Hodking.</li> <li>- Otros tipos de cáncer,</li> <li>- Enfermedad crónica de riñón.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- β Talasemia</li> <li>- Hipoxia</li> </ul>	[57]
16	2013	Italia	Hpcidina-Ferroportina	Hpcidina se une y degrada al exportador de hierro celular Ferroportina, expresado en gran medida en la superficie de los enterocitos duodenales y en la membrana celular de los macrófagos. La cantidad de hierro que se vierte al plasma, es restringida por la hpcidina dando como resultado un aporte bajo de hpcidina y hierro activo en plasma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de hierro</li> <li>- Inflamación</li> <li>- Cáncer</li> <li>- Enfermedad renal crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocromatosis</li> <li>- Anemia sideroblástica</li> <li>- β Talasemias</li> </ul>	[58]
17	2013	Holanda	Hpcidina-Ferroportina	Hpcidina se une al transportador de hierro Ferroportina creando un complejo, responsable de su internalización y degradación por los lisosomas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamación y condiciones de carga de hierro</li> <li>- ↓ la absorción y liberación de hierro y almacenamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de hierro, hipoxia</li> <li>- ↑ de eritropoyesis.</li> </ul>	[59]

Nº	Año	País	Relación entre Hecpídina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpídina	↓ Conc. de Hecpídina	
18	2013	USA	Transportador de metal divalente 1 (DMT-1) - Ferroportina-Hecpídina	Hierro ferroso es absorbido por el duodeno y transportado por los enterocitos mediante DMT-1. Hierro se reduce y exporta a la circulación por Ferroportina, único ligando de la hecpídina, a la cual se une provocando su internalización y degradación.	- Inflamación - Anemia inducida por enfermedad crónica - Enfermedad crónica del hígado	- Hematocromatosis hereditaria	[60]
19	2013	Reino Unido - Nigeria	Hecpídina-Ferroportina	La hecpídina conduce al secuestro de hierro en los enterocitos y macrófagos, uniéndose así a la ferroportina.	- Inflamación - Infección - Malaria	- Hipoxia - Altos niveles de eritropoyetina	[61]
20	2014	Reino Unido	Hecpídina-Ferroportina	Unión Hecpídina-Ferroportina causa internalización y degradación de ferroportina. El efecto de la inhibición de la ferroportina por la hecpídina es dado por el bloqueo del hierro obtenido de la dieta, por el intestino y el aumento de la acumulación de hierro en los macrófagos.	- Infecciones causadas por malaria	- Hematocromatosis hereditaria	[62]
21	2014	Venezuela	Hecpídina-Ferroportina	Hecpídina se une al receptor Ferroportina provocando su internalización y degradación intracelular provocando disminución en la capacidad de las células de exportar y liberar hierro, de los macrófagos y de liberar el hierro de la eritrofagocitosis.	Inflamación secundaria a la infección o trauma	↑ Absorción de hierro y capacidad de reciclaje	[63]
22	2015	Egipto	Hecpídina	Principal regulador de la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro por los macrófagos y del hierro disponible para la eritropoyesis.	- Trastornos inflamatorios - Anemia inducida por enfermedades crónicas. - obesidad	----	[64]

Nº	Año	País	Relación entre Hecpидina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpидina	↓ Conc. de Hecpидina	
23	2015	Arabia Saudita	Hecpидina-Ferroportina	Inhibe el transporte de hierro fuera de los macrófagos y a través de la mucosa intestinal evitando la absorción excesiva de hierro y manteniendo los niveles de hierro dentro de los límites normales en el cuerpo. Hecpидina internaliza y degrada a la Ferroportina así decrece la absorción de hierro y se recicla por los macrófagos.	Procesos inflamatorios	Pacientes con deficiencia de hierro	[65]
24	2015	Suiza	Hecpидina-Ferroportina	Actúa en el metabolismo del hierro intracelular, regula la homeostasis del hierro y se une al transportador de hierro Ferroportina y provoca la degradación del hierro por los lisosomas.	Suplementos de hierro en anemia	----	[66]
25	2016	Polonia	Hecpидina-Ferroportina	Inhibe salida celular del hierro al unirse a la Ferroportina, única célula conocida como exportadora de hierro, e inducir su degradación. En embarazo, hecpидina causa degradación de la ferroportina a través del sincitiotrofoblasto en el útero-placenta, regulando así la liberación de hierro en la circulación fetal.	- Sobrecarga de hierro - Inflamación	- Anemia - Hipoxia - Actividad eritropoyetica	[67]
26	2016	Polonia	Hecpидina-Ferroportina	La hecpидina, responsable de disponibilidad de hierro en niños y adultos. Su unión a Ferroportina ocasiona su internalización y degradación disminuyendo los niveles de hierro.	Placenta de madres con sobrecarga de hierro	Del primer al tercer trimestre de embarazo	[68]

Nº	Año	País	Relación entre Hecpидina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpидina	↓ Conc. de Hecpидina	
27	2016	USA	Hecpидina-Ferroportina	Inhibe la liberación de hierro en la circulación, regulando la postraducción de su receptor Ferroportina el cual se expresa en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales, macrófagos, hepatocitos y sincitiotroblastos.	Inflamación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxia</li> <li>- Eritropoyesis</li> <li>- Hormona sexual testosterona</li> </ul>	[69]
28	2016	Italia	Hecpидina-Ferroportina	Unión Hecpидina-Ferroportina ocasiona que los niveles de hierro plasmáticos se vean afectados. La internalización y degradación de la Ferroportina se da en los lisosomas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hierro alto</li> <li>- ↓ Ferroportina y la entrada de hierro a la circulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hierro bajo</li> <li>- ↑ Ferroportina y aumento del movimiento de hierro en la circulación</li> </ul>	[70]
29	2016	USA	Hecpидina-Ferroportina	Hecpидina bloquea los flujos de hierro hacia el plasma como la absorción duodenal, liberación de macrófagos que reciclan eritrocitos senescentes y la movilización del hierro almacenado en los hepatocitos. Este bloqueo ocasiona la degradación del transportador ferroportina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hierro plasmático excesivo</li> <li>- Inflamaciones causadas por bacterias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procesos eritropoyeticos</li> <li>- Anemia por deficiencia de hierro</li> </ul>	[71]
30	2016	India	Hecpидina-placenta-Ferroportina	Actúa como transportador placentario de hierro y regulador de la transferencia de este metal durante el embarazo mediante el sistema hecpидina-placenta-ferroportina. Inhibe la absorción o reutilización del hierro al unirse a la ferroportina, llevando a su internalización y degradación y de esta manera disminuyendo la exportación de hierro al plasma sanguíneo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones e inflamaciones</li> <li>- Estados de preclamsia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia por deficiencia de hierro</li> <li>- ↓ Ferritina</li> </ul>	[72]

Nº	Año	País	Relación entre Hecpídina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpídina	↓ Conc. de Hecpídina	
31	2016	Turquía	Hecpídina-Ferroportina	Inhíbe el transporte de hierro uniéndose al transportador Ferroportina, ubicado en la superficie de los enterocitos intestinales y la membrana de los macrófagos. Hecpídina descompone a la Ferroportina, provocando el secuestro del hierro por las células y evitando así su exportación terminando en su destrucción en los lisosomas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamación</li> <li>- ↑ Ferroportina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia por deficiencia de hierro.</li> <li>- Hematocromatosis hereditaria</li> </ul>	[73]
32	2017	Venezuela	DMT1-Hecpídina-Ferroportina	El hierro es transportado a través de la membrana plasmática al interior de las células mediante DMT-1. Hierro es almacenado como ferritina y excretado por las heces o transportado por la Hecpídina-Ferroportina a través de la membrana basolateral al plasma ocasionando la internalización y posterior degradación a nivel lisosomal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Citocinas inflamatorias,</li> <li>- Estados de infección,</li> <li>- Proteínas morfogenéticas del hueso</li> <li>- Estrés</li> <li>- ↑ Hierro sérico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia</li> <li>- Hipoxia,</li> <li>- Eritropoyetina</li> <li>- Factores derivados de la médula ósea</li> <li>- ↓ Hierro sérico y hepático</li> </ul>	[74]
33	2017	Taiwán	Hecpídina-Ferroportina	Hecpídina interactúa con la Ferroportina, esta se internaliza y degrada lo que conduce a un secuestro de hierro intracelular y por ende a una disminución de la absorción de hierro. La hecpídina tiene un efecto sobre la eritropoyesis	Inflamación	Anemia	[75]

Nº	Año	País	Relación entre Hecpídina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpídina	↓ Conc. de Hecpídina	
34	2017	Australia	Hecpídina-Ferroportina	Hecpídina inhibe la salida del hierro de las células a través de la Ferroportina, a la cual se une en la membrana celular externa, ocasionando su internalización y promoviendo su degradación por los lisosomas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia de Inflamación.</li> <li>- Procesos inflamativos.</li> <li>- Enfermedad cardiovascular.</li> <li>- <i>Helicobacter pylori</i>,</li> <li>- Disfunción hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- β Talasemias</li> <li>- Policitemia</li> </ul>	[76]
35	2017	India	Hecpídina-Ferroportina	Hecpídina se une con la proteína de exportación de hierro ferroportina dando como resultado su degradación y causando un bloqueo en la absorción de hierro por los enterocitos y la liberación de hierro por monocitos y macrófagos a la circulación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones inflamatorias por aumento de citoquinas como IL-6</li> <li>- Anemia inducida por enfermedades crónicas</li> </ul>	Anemia por deficiencia de hierro.	[77]
36	2017	México	Hecpídina-Ferroportina	Hecpídina regula el hierro a nivel del intestino, actuando como un inhibidor de la ferroportina, cuando la hecpídina se incrementa, se une a la Ferroportina causando su internalización y degradación en el enterocito reduciendo así el flujo de hierro en el plasma, atrapando el hierro en los enterocitos en forma de ferritina.	Anemias sideroblásticas	Anemias ferropénicas	[14]
37	2018	Turquía	Hecpídina	La hecpídina que es también una adipocina, regula la absorción de hierro del intestino y la liberación de hierro de los macrófagos. Es considerado un importante regulador de la eritropoyesis.	Obesidad (niños)	Disminución en absorción de hierro	[78]

Nº	Año	País	Relación entre Hepcidina y Niveles de hierro		Implicancia clínica		Referencia
			Unión	Mecanismo de Acción	↑ Conc. de Hecpídina	↓ Conc. de Hecpídina	
38	2019	Polonia	Hepcidina-Ferroportina	Inhíbe absorción intestinal de hierro y la liberación de macrófagos del sistema del retículo endotelial. Se une con Ferroportina y causa su internalización y degradación resultando en una reducción de la liberación de hierro a las células sanguíneas.	----	- Hipoxia. - Exposición a humo de tabaco	[79]
39	2019	Italia	Hepcidina-Ferroportina	Aumento en el nivel de hierro, provoca la producción de Hecpídina que es liberada a la circulación y actúa sobre la Ferroportina. Esta Hecpídina reduce la entrada de hierro al plasma desde la absorción de células duodenales, reciclaje del hierro por los macrófagos y degradando la ferroportina.	- Bloquean la absorción de hierro - Anemia por deficiencia de hierro - Anemia inducida por inflamación - ↓ Suministro de hierro a la eritropoyesis	Anemias de carga de hierro (β Talasemias)	[80]
40	2019	Indonesia	Hepcidina-Ferroportina	Inhíbe la liberación de hierro de las células al unirse al transportador único de hierro en mamíferos Ferroportina, causando la inhibición de la absorción de hierro y liberándolo a las células previniendo que este hierro ingrese al plasma	• Obesidad • Produce inflamación crónica • Niveles de hemoglobina disminuyen	Obesos con deficiencia de hierro	[81]

**Fuente:** Elaboración de la autora

Según la Tabla 5, existe una relación entre la hepcidina y los niveles de hierro que se da principalmente por la acción que ejerce la hepcidina sobre la ferroportina, el transportador transmembrana de hierro, al unirse a ella y ocasionar un bloqueo e inhibición del hierro ocasionando su degradación en los lisosomas. Esto trae como consecuencia que los niveles de hepcidina se vean alterados y generen una serie de trastornos perjudiciales para la salud tanto de niños como de adultos.

## IV. DISCUSIÓN

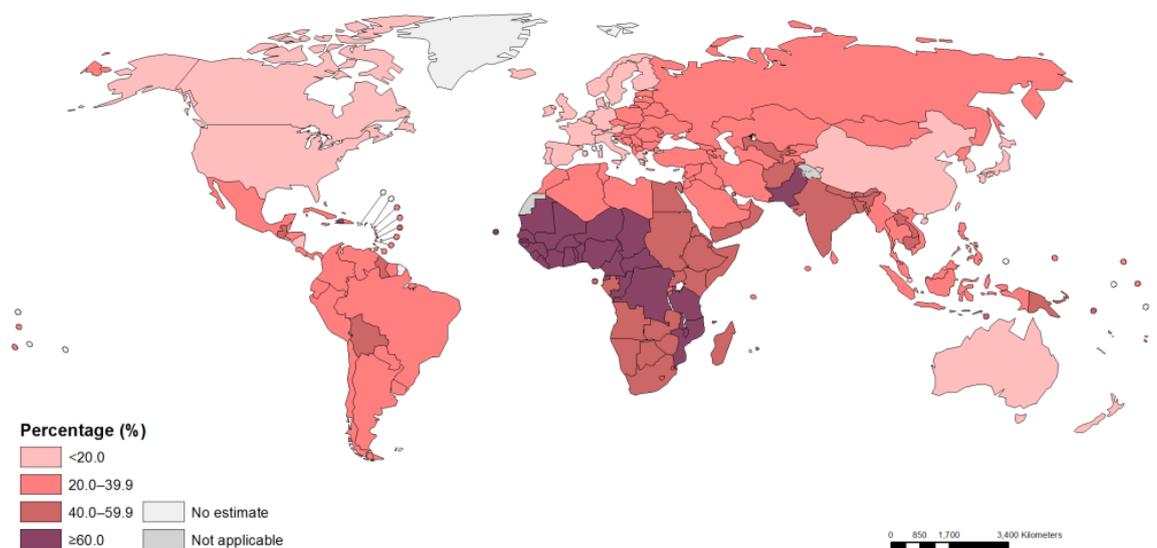
### 4.1. Discusión

Esta investigación, recopiló información de los últimos 20 años sobre la hepcidina y su relación con los niveles de hierro en niños con anemia infantil. Se trató de recolectar la mayor cantidad posible de bibliografía referente a estudios realizados en niños sobre el papel que tiene la hepcidina sobre la anemia, encontrando en la última década, una variedad de investigaciones que relacionan esta enfermedad, con el papel que tiene la hepcidina en el metabolismo del hierro.

Cabe mencionar también que el acceso a muchas de estas investigaciones es limitado, por lo que los resultados encontrados representan solo una parte del total de publicaciones encontradas en la web.

Como apreciamos en la Tabla N°4, son muchas los factores que ocasionan la anemia, siendo la principal causa el déficit de hierro (39), lo que trae consigo consecuencias en la salud como retraso en el desarrollo cognitivo y del crecimiento, fatiga y cansancio, susceptibilidad a infecciones e inflamaciones e incluso anomalías a nivel inmunológico.

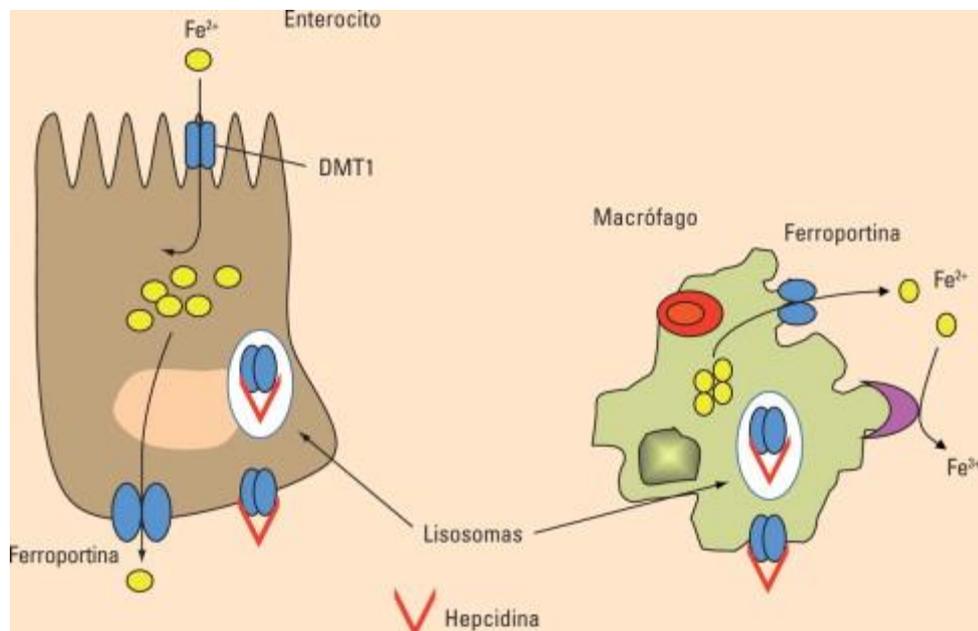
En la actualidad la anemia es considerada una enfermedad que afecta a muchos países en el mundo, siendo la población infantil de los países pobres, los más afectados.



**Figura 1.** Prevalencia mundial de la anemia en el mundo según la OMS (8).

Según la OMS (8) la prevalencia de anemia en continente africano supera el 60% además, el 47.4% de niños en edad preescolar, padecen esta enfermedad fundamentalmente debido a deficiencias en la nutrición y carencia de hierro en la dieta. Es por ello también, que la mayoría de los investigadores como Lee *et al.*, (2018) (29), Mohamed *et al.*, (2019) (34) y Armitage *et al.*, (2019) (36) realizaron sus investigaciones relacionando la presencia de anemia y hepcidina en población de infantes de países africanos como Tanzania, Egipto y Gambia respectivamente.

Asimismo, en la Tabla N°3 se describe a la hepcidina como una proteína relativamente nueva, ya que según nos afirma García *et al.*, (2008) (4) esta era antes conocida como Péptido Antimicrobial Expresado en el Hígado (LEAP-1) y su descubrimiento en el año 2000 significó que luego de un año, fuera reconocida su participación en el metabolismo del hierro y pasará a ser nombrada Hepcidina.



**Figura 2.** Mecanismo de acción de la hepcidina. Formación del complejo Hepcidina-Ferroportina (82).

Esta molécula es descrita como un péptido de origen hepático cuya estructura está conformada por residuos de cisteína conectados por enlaces de disulfuro siendo también considerada como una hormona. Teóricamente se sabe que es sintetizada en el hígado por los hepatocitos, pero Azevedo *et al.*, (2016)

(26) afirma que también puede ser sintetizada por adipocitos, cardiomiocitos y células renales que se encuentran en el túbulo distal.

La relación que hay entre los niveles bajos de hierro y la hepcidina se da por la unión con la Ferroportina. Según la Tabla N° 5, la formación del complejo hepcidina – ferroportina, es el encargado de regular los niveles de hierro en sangre. Según Paéz *et al.*, (2017) (74) el transportador divalente de metales 1, está implicado también en el mecanismo de acción de la hepcidina, ya que este transportador lleva el hierro a las células a donde llega para ser transportado por el complejo hepcidina-ferroportina a la membrana basolateral ocasionando que esta ferroportina sea internalizada y posteriormente degradada.

Según Brito-Perea *et al.*, (2017) (14) existe una relación entre los niveles de hepcidina y ferritina, en donde cuando hay una disminución de los niveles normales de estos dos parámetros se presenta una anemia ferropénica pero cuando estos parámetros aumentan, se considera una anemia sideroblástica. Esta investigación apoya la idea de considerar a la hepcidina como un parámetro obligatorio en el control rutinario y oportuno de la anemia, ya que en la actualidad solo los niveles de hemoglobina, transferrina, hierro, constantes corpusculares y recuento plaquetario, son los parámetros más comunes que se utilizan para monitorear, detectar y clasificar a la anemia.

Se sabe que, en presencia de anemia, si los niveles de hepcidina disminuyen los niveles de hierro también, así lo demostró Cúlafic *et al.*, (2018) (28) en su investigación en donde los niveles de hierro de pacientes anémicos entre 11 y 19 años fueron de 33  $\mu\text{mol/L}$  y los niveles de hepcidina de 4.1 ng/ml mientras que pacientes sanos presentaron 52  $\mu\text{mol/L}$  de hierro y 10 ng/ml de hepcidina, demostrando así la relación entre estos dos parámetros.

Por el contrario, Sand *et al.*, (2011) (50) demostró que no existe una relación directamente proporcional entre los niveles de hepcidina sérica y los niveles de hierro al comparar, los valores de estos parámetros en niños obesos que presentaban además anemia por deficiencia de hierro con un grupo control, dando como resultado que los niveles de hepcidina fueran mayores en los niños con obesidad (4.96 nmol/l) frente a los valores encontrados en el grupo control (1.61 nmol/l), mientras que los valores de hierro fueron mayores en niños del grupo control (90.45 ng/ml) y menores en el grupo de niños con

obesidad (28.83 ng/ml). Esto indicaría también que la obesidad influye en los niveles de hierro y hepcidina de pacientes anémicos.

Por último, es importante mencionar también que en el Perú hasta la fecha, no existen estudios que relacionen la actividad que realiza la hepcidina como reguladora de hierro y frente a la anemia, por lo que esta investigación puede servir de base para estudios futuros que puedan enmarcar a la hepcidina como una alternativa de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad y así poder disminuir el índice tan alto de anemia que se enfrenta hoy en día en el país.

#### **4.2. Conclusiones**

- Se realizó una revisión sistemática sobre la hepcidina y su relación con los niveles de hierro en niños con anemia, demostrándose luego de un análisis exhaustivo, la influencia directa que ejerce esta proteína en la homeóstasis y/o regulación del metabolismo de hierro y la implicancia que esto tiene sobre el desarrollo de la anemia.
- Se determinó que la hepcidina es una proteína sintetizada a nivel hepático, implicada en la síntesis del hierro y que además se encuentra también a nivel intestinal, pudiendo ser excreta a nivel renal tanto en niños como en adultos.
- Se identificó que la población más afectada en cuando al problema social que representa la anemia, son los niños de entre 1 a 5 años y mujeres gestantes, siendo el déficit en el desarrollo cerebral cognitivo, cansancio y fatiga, disminución en el crecimiento, algunos de los problemas más graves que acarrea esta enfermedad y que en la actualidad la hepcidina representa un parámetro útil y eficaz para determinar, monitorear y/o controlar la anemia.
- Las investigaciones sobre la hepcidina revelan el papel que cumple esta proteína sobre el hierro ya que cuando los valores de hepcidina son elevados, existe una sobrecarga de hierro pudiendo generar una toxicidad, y cuando estos valores disminuyen, desencadenan problemas hematológicos como la anemia por déficit de hierro e hipoxia.

### **4.3. Recomendaciones**

- Es necesario que se realicen más investigaciones que diluciden de forma más detallada el mecanismo de acción que ejerce la hepcidina sobre el hierro para que de esta manera pueda darse a conocer alternativas más claras y novedosas para tratar el problema que representa la anemia a nivel mundial.
- Es recomendable también que se realicen estudios sobre hepcidina en el Perú, ya que en la actualidad la mayoría de las investigaciones sobre esta proteína son realizadas a nivel mundial, encontrándose muy pocos estudios a nivel Latinoamérica, que den a conocer el papel que cumple la hepcidina sobre el hierro y la ferroportina tanto en niños como en adultos.
- Resulta importante dar a conocer el papel que puede cumplir la hepcidina en el monitoreo de los niveles de hierro en humanos, ya que el medir este parámetro bioquímico, representa una alternativa novedosa contra los índices tan altos de anemia infantil que se conocen actualmente.
- Se recomienda relacionar también el papel que cumple la hepcidina, con otros biomarcadores relacionados al metabolismo del hierro, como la ferritina, saturación de transferrina, niveles de hemoglobina, entre otros para que de esta manera se puedan encontrar más alternativas que puedan ayudar a tratar la anemia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. *El Estado de la Seguridad Alimentaria y la Nutrición en el Mundo. Fomentado la Resiliencia Climática en Aras de la Seguridad Alimentaria y la Nutrición.* organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/nutrition/publications/foodsecurity/state-food-security-nutrition-2018-es.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia. Assessment, Prevention and Control. A guide programme managers. Geneva: WHO; 2001.
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2016 Nacional y Regional (ENDES 2016) [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2017. Disponible en: <http://proyectos.inei.gob.pe/endes/resultados.asp>.
4. García Erce J, Muñoz Gómez M. Hecpidina: una molécula clave para explicar la fisiopatología de la anemia. Elsevier. 2008;7(3):119-123.
5. Fernández M, Cuesta A, Gómez M, Revilla E. Las 50 Principales Consultas en Pediatría de Atención. MAFC, editor. Madrid. 2008.
6. Del Castillo Gálvez J. Proyecto de Ley que garantiza una lucha frontal para la disminución de la anemia materno infantil y la desnutrición crónica infantil a través de los gobiernos regionales y locales. [Internet]. Lima: Congreso de la República del Perú; 2017 [cited 23 February 2021]. p. 15. Disponible en: [https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/2016\\_2021/Proyectos\\_de\\_Ley\\_y\\_de\\_Resoluciones\\_Legislativas/PL0224520171211.pdf](https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/2016_2021/Proyectos_de_Ley_y_de_Resoluciones_Legislativas/PL0224520171211.pdf)
7. Metas mundiales de nutrición 2025: documento normativo sobre anemia [Global nutrition targets 2025: anemia policy brief]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/NMH/NHD/14.4). Licencia: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).
8. OMS. Anemia. 2017 [consultado el 23 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/anemia>.
9. Mayo C. Anemia por deficiencia de hierro - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2019 [cited 23 February 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/iron-deficiency-anemia/symptoms-causes/syc-20355034>

10. Dos Reis Lemos A, Silva Ismael L, Carvalho Maltese Boato C, Frota Borges M, De Carvalho Rondo P. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. 5th ed. Sao Paulo: Revista de Asociación Médica Brasileña; 2010.
11. Ministerio de Salud. Plan Nacional para la Reducción de la Anemia 2017-2021. RESOLUCIÓN MINISTERIAL 249-2017-MINSA. Lima. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2016/anemia/index.asp?op=1>.
12. Gómez Álvarez A, Villa Palacio M, Acevedo Toro P. Hepcidina Sérica en Donantes de Sangre y Pacientes con Alteraciones en el Metabolismo Del hierro. iMedPub Journals. 2016;12(1:5):1-9.
13. Jiménez Feijoo R. Análisis de la relación entre la Hepcidina, anemia, infecciones y citocinas inflamatorias en el lactante [Doctorado]. Universitat Rovira i Virgili. Departament de Medicina i Cirurgia; 2016.
14. Brito-Perea M, Medina-Camacho J, Moreno-Lozano P, Landeros-Sánchez B, Hurtado-Ayala P. La hepcidina como marcador de diagnóstico diferencial de anemias asociadas al metabolismo del hierro. 36th ed. Tijuana, B. C. México: Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia; 2017.
15. Mendoza E, Duque X, Hernández Franco J, Reyes Maldonado E, Morán S, Martínez G et al. Association between Active H. pylori Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hepcidin Levels in School-Age Children. Nutrients. 2019;11(9):21-41.
16. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Mazur J, Gajewska J, Rowicka G, Strucińska M et al. Serum Hepcidin and Soluble Transferrin Receptor in the Assessment of Iron Metabolism in Children on a Vegetarian Diet. Springer. 2021;(180):182-190.
17. Paredes Ugarte W. Biomarcadores del metabolismo del hierro y desarrollo psicomotor de niños de 6 a 59 meses de edad en la región de Puno 2019 [Doctorado]. Universidad Nacional del Altiplano; 2020.
18. Hernández R., Fernández C., Baptista P., Metodología de la Investigación. 6a edición México: McGraw Hill – Interamericana; 2014.
19. Del Castillo Rueda A, De Portugal Álvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro. Anales de Medicina Interna. 2003;20(12):605-606.
20. Détivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec M, Leroyer P et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. Blood. 2005;106:746-748.

21. Barrios Y, Acosta E, Espinoza M, Meléndez A. Méndez Daliana. La homeostasis del hierro y una hormona: la hepcidina. *Salus*. 2007;11(3):20-25
22. Coyne D. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *International Society of Nephrology*. 2011;80:240-244.
23. Larson D, Coyne D. Understanding and exploiting hepcidin as an indicator of anemia due to chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 32. 2013;11-15.
24. Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin and haemojuvelin in the pathogenesis of iron disorders in patients with severe malnutrition. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014;21(2):336-338.
25. Rishi G, Wallece D, Subramaniam N. Heparin: regulation of the master iron regulator. *Bioscience Reports*. 2015;35:1-12.
26. Azevedo Antunes S, Fernandes Canziani M. Heparin: um importante regulador do metabolismo de ferro na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):351-355.
27. Krawiec P, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Pac-Kożuchowska E. Serum Heparin in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(12):2165-2171.
28. Čulafić J, Kolarović J, Pezo L, Čabarkapa V, Nikolić S, Stojadinović A et al. Serum Concentration of Heparin as an Indicator of Iron Reserves in Children. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018;37(4):456-464.
29. Lee N, Makani J, Tluway F, Makubi A, Armitage A, Pasricha S et al. Decreased Heparin Levels Are Associated with Low Steady-state Hemoglobin in Children With Sickle Cell Disease in Tanzania. *EBioMedicine*. 2018;34:158-164.
30. Casu C, Nemeth E, Rivella S. Heparin agonists as therapeutic tools. *Blood*. 2018;131(16):1790-1794.
31. Yan J, Cai X, Huang Y. The clinical value of plasma hepcidin levels in predicting bacterial infections in febrile children. *Pediatrics and Neonatology*. 2019;60:377-381.
32. Atkinson M, Joo S, Sule S. Heparin and arterial stiffness in children with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A cross-sectional study. *Public Library of Science One*. 2019;14(3):1-10.
33. Ginzburg Y. Heparin-ferroportin axis in health and disease. *Vitamins and Hormones*. 2019;110:17-45.

34. Mohamed A, Abd Almonaem E, Mansour A, Algebaly H, Khattab R, El Abd Y. Importance of studying the levels of hepcidin and vitamin D in Egyptian children with chronic hepatitis C. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2019;7(1):15-21.
35. Yazici K, Yazici I, Ustundag B. Increased Serum Hepcidin Levels in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2019;17(1):105-112.
36. Armitage A, Agbla S, Betts M, Sise E, Jallow M, Sambou E et al. Rapid growth is a dominant predictor of hepcidin suppression and declining ferritin in Gambian infants. *Haematologica*. 2019;104(8):1542-1553.
37. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman L. Iron Deficiency Associated with Higher Blood Lead in Children Living in Contaminated Environments. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109(10):1079-89.
38. Morais M. Deficiência de ferro nas afecções gastrointestinais da criança. *Revista Brasileira de Hematologia y Hemoterapia*. 2010;32 (Supl. 2):62-69.
39. Gonzales G, Gonzales C. Hierro , anemia y eritrocitosis en gestantes de la altura: riesgo en la madre y el recién nacido. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2012;58:329-340.
40. Prentice A, Doherty C, Abrams S, Cox S, Atkinson S, Verhoef H et al. Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood*. 2012;119(8):1922-1929.
41. Melse-Boonstra A, Ndegwa M. What is causing anemia in young children and why is it so persistent?. *Journal de Pediatria*. 2016;92(4):325-327.
42. Kanuri G, Chichula D, Sawhney R, Kuriakose K, De'Souza S, Pais F et al. Optimizing diagnostic biomarkers of iron deficiency anemia in community-dwelling Indian women and preschool children. *Haematologica*. 2018;103(12):1991-1996.
43. Moran-Lev H, Weisman Y, Cohen S, Deutsch V, Cipok M, Bondar E et al. The interrelationship between hepcidin, vitamin D, and anemia in children with acute infectious disease. *Pediatric Research*. 2018;84(1):62-65.
44. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-789.
45. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis J, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10):4103-4105.

46. Hugman A. Heparin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem.* 2006;28:75-83.
47. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin – central regulator of iron metabolism. *European Journal of Haematology.* 2006;78:1-10.
48. Miraglia del Giudice E, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabro P, Wiegerinck E et al. Heparin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency. *Journal Clinical Endocrinol Metab.* 2009;94(12):5102-5107.
49. Nemeth E, Ganz T. The Role of Heparin in Iron Metabolism. *Acta Hematológica.* 2009;122:78-86.
50. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum heparin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study. *Italian Journal of Pediatrics.* 2011;37:1-6.
51. Berglund S, Lonnerdal B, Westrup B, Domellof M. Effects of iron supplementation on serum heparin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants. *American Journal Clinical Nutrition.* 2011;94:1553-61.
52. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-4433.
53. Pietrangelo A. Heparin in human iron disorders: Therapeutic implications. *Journal of Hepatology.* 2011;54:173-181.
54. Tussing-Humphreys L, Pustacioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Heparin. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2012;112(3):391-400.
55. Choi H, Song S, Lee J, Kim H, Yang H. Serum heparin levels and iron parameters in children with iron deficiency. *The Korean Journal of Hematology.* 2012;47(4):286.
56. Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P. Regulación de la heparina y homeostasis del hierro: avances y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología.* 2012;28(4):347-356.
57. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012;18(23):1434-1443.
58. Camaschella C. Iron and heparin: a story of recycling and balance. Milan, Italia: Sociedad Americana de Hematología; 2013.

59. Jonker F, Calis J, Phiri K, Kraaijenhagen R, Brabin B, Faragher B et al. Low Hcpidin Levels in Severely Anemic Malawian Children with High Incidence of Infectious Diseases and Bone Marrow Iron Deficiency. PLoS ONE. 2013;8(12):1-8.
60. Means R, Weber K. Hcpidin and Iron Regulation in Health and Disease. The American Journal of the Medical Sciences. 2013;345(1):57-60.
61. Burté F, Brown B, Orimadegun A, Ajetunmobi W, Afolabi N, Akinkunmi F et al. Circulatory hcpidin is associated with the anti-inflammatory response but not with iron or anemic status in childhood malaria. Blood. 2013;121(15):3016-3022.
62. Spottiswoode N, Duffy P, Drakesmith H. Iron, anemia and hcpidin in malaria. Frontiers in Pharmacology. 2014;5:1-11.
63. Páez M, Cioccia A, Hevia P. Papel de la hcpidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. (Revisión). Academia Biomédica Digital. 2014;59:1-21.
64. Nazif H, El-Shaheed A, El – Shamy K, Mohsen M, Fadl N, Moustafa R. Study of Serum Hcpidin as a Potential Mediator of the Disrupted Iron Metabolism in Obese Adolescents. International Journal of Health Sciences. 2015;9(2):171-178.
65. Elgari M, F A, alSalmi M, Kurdi M, Ibrahim N, Elmungamam A. Role of Serum Hcpidin levels in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in Children in Saudi Arabia. American Journal of Research Communication. 2015;3(7):24-30.
66. Moretti D, Goede J, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hcpidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015;126(17):1981-1989.
67. Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Jabłońska-Głąb E, Maciejewski T, Ołtarzewski M. Hcpidin and Iron Metabolism in Pregnancy: Correlation with Smoking and Birth Weight and Length. Biological Trace Element Research. 2016;173(1):14-20.
68. Kulik-Rechberger B, Kościeszka A, Szponar E, Domosud J. Hcpidin and iron status in pregnant women and full-term newborns in first days of life. Polish Gynaecology. 2016;87(04):288-292.
69. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hcpidin. Advances in Nutrition: An International Review Journal. 2017;8(1):126-136.

70. Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A, Rossi F, Auricchio R, Campostrini N et al. Serum Hepcidin and Iron Absorption in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(5):566-574.
71. Girelli D, Nemeth E, Swinkels D. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;23(7):2809-2813.
72. Basu S, Kumar N, Srivastava R, Kumar A. Maternal and Cord Blood Hepcidin Concentrations in Severe Iron Deficiency Anemia. *Pediatrics and Neonatology*. 2016;57:413-419.
73. Gunes T, Yildirim S, Ozdemir A, Gokahmetoglu S, Korkut S, Adnan Ozturk M et al. Maternal and cord blood hepcidin levels based on gestational weeks in term and preterm infants. *Pediatric Hematology Oncology Journal* 1. 2016;23-27.
74. Páez-Valery M, Naddaf G, Barrado D, Cioccia A, Hevia P. Prohepcidina y estado del hierro e inflamación en escolares sanos o *H. pylori* positivos asintomáticos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2017;51(2):183-194.
75. Huang Y, Kuo H. Anemia in Kawasaki Disease: Hepcidin as a Potential Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(4):820.
76. Hare D. Hepcidin: a real-time biomarker of iron need. *Metallomics*. 2017;9(6):606-618.
77. Mahajan G, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Hepcidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood Research*. 2017;52(3):212-7.
78. Sal E, Yenicesu I, Celik N, Pasaoglu H, Celik B, Pasaoglu O et al. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? *Hematology*. 2018;23(8):542-548.
79. Chełchowska M, Maciejewski T, Mazur J, Gajewska J, Zasimovich A, Ołtarzewski M et al. Active Tobacco Smoke Exposure in Utero and Concentrations of Hepcidin and Selected Iron Parameters in Newborns. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16:1-10.
80. Pagani A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1-7.
81. Insani D, Subagio H, Hendrianingtyas M. Iron status and hepcidin levels as potential regulators of haemoglobin homeostasis in overweight and obese women of childbearing age. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2019;14(6):531-537.

82. González de Villambrosia S, Núñez J, González Mesones B, Insunza A. Trastornos del metabolismo del hierro y anemia ferropénica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012;11(20):1202-1211.

## ANEXOS

### ANEXO A. Cuadro de Operacionalización de variables

<b>Título: RELACIÓN DE LA HEPCIDINA Y LOS NIVELES DE HIERRO EN NIÑOS CON ANEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA</b>				
<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>
<b>Hepcidina</b>	Definido como un péptido de origen hepático (producida por los hepatocitos), que actúa como regulador de la absorción de hierro.	Artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión y que estén relacionados a la función que cumple la hepcidina en el metabolismo humano.	<b>Bioquímica</b>	Funcionamiento hepático
				Regulador de hierro
<b>Anemia infantil</b>	Enfermedad muy común en niños, ocasionada por una disminución en los niveles de hierro debido a una alimentación deficiente de este metal.	Artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión y que estén relacionados con anemia infantil.	<b>Clínica</b>	Alimentación deficiente
				Niveles de Hb bajos
				Niveles de hierro bajos

**ANEXO B.** Instrumento de recolección de datos

Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos

