

Artículo original

## **Análisis de diferencias en hemoglobina antes y después del parto en pacientes de Tulcán, Ecuador**

Analysis of differences in hemoglobin before and after delivery in patients from Tulcan, Ecuador

Edison Sotalin Nivelá<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0006-6851-3349>

Carlos Valverde González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0008-4290-0281>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES Santo Domingo). Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [us.medicina@uniandes.edu.ec](mailto:us.medicina@uniandes.edu.ec)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La concentración de hemoglobina en la madre es un elemento crucial para evaluar su salud, dado que la presencia de anemia u otros trastornos relacionados con la hemoglobina pueden afectar notablemente su bienestar y el desarrollo del feto.

**Objetivo:** Analizar diferencias significativas en los valores de hemoglobina antes y después del parto en pacientes de un hospital de Tulcán, en Ecuador.

**Métodos:** El estudio fue del nivel relacional y de tipo longitudinal, prospectivo, observacional, y analítico. La muestra estuvo conformada por 159 pacientes que

asistían a un hospital de Tulcán, en Ecuador. Se empleó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

**Resultados:** La Prueba de Kolmogorov-Smirnov indicó que la distribución de la muestra no se ajustó a una distribución normal. La significancia asintótica, que fue menor que 0,001, indicó que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la distribución observada y la distribución normal. Se observaron 143 casos (89,94 %) donde la hemoglobina materna después del periodo estudiado fue menor que la hemoglobina materna antes, con un rango promedio de 85,71 y una suma total de rangos de 12256,00. El valor del estadístico Z fue bastante negativo y su significación fue menor que 0,001, lo que indicó que hubo una diferencia significativa entre las mediciones de hemoglobina materna antes y después del periodo estudiado.

**Conclusiones:** Se rechazó la hipótesis nula y se aceptó la hipótesis alternativa. Esto evidenció que hubo evidencia estadística de que había una diferencia significativa en los niveles de hemoglobina materna antes y después del periodo analizado.

**Palabras clave:** hemoglobina materna; Wilcoxon; anemia; obstetricia; Kolmogorov-Smirnov.

## ABSTRACT

**Introduction:** The hemoglobin concentration in the mother is a crucial element to evaluate her health, since the presence of anemia or other hemoglobin-related disorders can significantly affect her well-being and the development of the fetus.

**Objective:** To analyze significant differences in hemoglobin values before and after delivery in patients from a hospital in Tulcán, Ecuador.

**Methods:** The study was relational, longitudinal, prospective, observational and analytical. The sample consisted of 159 patients attending a hospital in Tulcán, Ecuador. The Wilcoxon signed-rank test was used.

**Results:** The Kolmogorov-Smirnov test indicated that the sample distribution did not conform to a normal distribution. The asymptotic significance, which was less than 0.001, indicated that there was a statistically significant difference between the observed distribution and the normal distribution. There were 143 cases (89.94 %) where maternal hemoglobin after the studied period was lower than maternal hemoglobin before, with a mean range of 85.71 and a total sum of ranges of 12256.00. The Z-statistic value was quite negative and its significance was less than 0.001, indicating that there was a significant difference between the maternal hemoglobin measurements before and after the studied period.

**Conclusions:** The null hypothesis was rejected and the alternative hypothesis was accepted. This showed that there was statistical evidence that there was a significant difference in maternal hemoglobin levels before and after the period analyzed.

**Keywords:** Maternal hemoglobin; Wilcoxon; anemia; obstetrics; Kolmogorov-Smirnov.

Recibido: 20/01/2024

Aceptado: 01/03/2024

## Introducción

Este estudio se enmarca dentro de la línea de investigación relacionada con la salud materna y perinatal, específicamente enfocada en la hemoglobina materna

antes y después del parto. El objeto de estudio es analizar las diferencias significativas en los niveles de hemoglobina materna antes y después del parto en pacientes de un hospital de Tulcán, Ecuador.

El campo de acción de este estudio se centra en la evaluación de los niveles de hemoglobina en madres durante el periodo perinatal, es decir, antes y después del parto, mientras que la situación problemática que se aborda es la posible variación en los niveles de hemoglobina materna en el contexto del periodo perinatal, con especial interés en la comparación de estos niveles antes y después del parto.

La pregunta de investigación que busca responder este estudio es: ¿Existen diferencias significativas entre los niveles de hemoglobina materna antes y después del parto en pacientes de un hospital en Tulcán, Ecuador?

Este estudio es de gran importancia porque la hemoglobina materna es un indicador crítico de la salud de la madre y puede tener un impacto significativo en el bienestar materno y el desarrollo fetal. Comprender las posibles variaciones en estos niveles durante el periodo perinatal puede proporcionar información crucial para la atención médica prenatal y para prevenir posibles complicaciones tanto para la madre como para el feto.

Los estudios previos muestran una relación entre la falta de hierro y niveles altos de HbA1c, aunque no se entiende del todo cómo ocurre esto. Varios factores, como cambios en la sangre, el metabolismo del hierro y la manera en que se estudia, pueden afectar los resultados y llevar a conclusiones equivocadas. La formación de glóbulos rojos en la médula ósea y la calidad de estos glóbulos pueden afectar cómo la hemoglobina se mezcla con el azúcar en la sangre. La falta de hierro puede cambiar la hemoglobina y acelerar su unión con el azúcar.<sup>(1)</sup>

La falta de hierro no solo disminuye la producción de hemoglobina, sino que también causa problemas metabólicos. Por otro lado, tener demasiado hierro no

solo afecta cómo el cuerpo usa este mineral, sino que también causa daño por oxidación. La hepcidina, una proteína del hígado, controla cómo se usa el hierro en el cuerpo. Sin embargo, las pruebas habituales de hierro no siempre reflejan su verdadero nivel. Por ejemplo, medir la hemoglobina en los glóbulos rojos que ya están formados no siempre muestra con precisión el nivel actual de hierro debido a que estos glóbulos viven mucho tiempo.<sup>(2)</sup>

El cuerpo humano necesita sangre con mucha hemoglobina para transportar suficiente oxígeno. Además de la cantidad de hemoglobina, su capacidad para unir el oxígeno puede ajustarse por cambios en ciertos elementos (como iones de hidrógeno, cloruro, CO<sub>2</sub> y DPG) dentro de los glóbulos rojos, dependiendo del entorno. Algunas condiciones médicas que afectan la hemoglobina podrían tratarse con medicamentos para cambiar su afinidad por el oxígeno, sus propiedades o su producción. Esto es útil en afecciones como la anemia de células falciformes, las talasemias y otras enfermedades hereditarias de la hemoglobina.<sup>(3)</sup>

Esto cobra gran relevancia, especialmente dado el preocupante panorama que señala altos índices de mortalidad materna en países latinoamericanos, incluido Ecuador. Esta situación destaca la urgente necesidad de enfrentar eficazmente este problema.<sup>(4)</sup>

En el contexto de la atención médica ecuatoriana, es importante señalar la división del sistema de salud en dos sectores: público y privado. El sistema de seguridad social se financia con aportes de empleadores y trabajadores, mientras que la atención médica pública está a cargo del Ministerio de Salud Pública, aunque no incluye seguros. Además, existe un sector médico privado para personas con mayores ingresos que pueden obtener seguros privados. Aunque se han realizado esfuerzos para reducir la fragmentación y permitir a los pacientes utilizar los

servicios independientemente de su afiliación, este proceso aún no está completo, generando disparidades en el acceso y la atención médica.<sup>(5)</sup>

En este ámbito, el objetivo del estudio es analizar diferencias significativas en los valores de hemoglobina antes y después del parto en pacientes de un hospital de Tulcán, en Ecuador.

## Métodos

El estudio se situó en el nivel de investigación relacional, con el propósito principal de examinar las variaciones significativas en los niveles de hemoglobina en mujeres después del parto. Además, se catalogó como un estudio longitudinal al comparar mediciones antes y después del periodo postparto. Asimismo, se clasificó como un estudio prospectivo al recopilar datos específicamente para esta investigación. Se caracterizó como observacional, ya que los datos no involucraron intervención directa del investigador, y tuvo una naturaleza analítica al plantear y poner a prueba la hipótesis sobre las diferencias en los niveles de hemoglobina con el fin de comprender las relaciones y discrepancias en los valores.<sup>(6)</sup>

### Población de estudio

La muestra consistió en 159 mujeres que habían dado a luz y recibían atención en un hospital ubicado en Tulcán, Ecuador. Se tomaron en cuenta ciertos criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra:

#### Criterios de inclusión

- Mujeres que hayan dado a luz durante el período julio 2021 – junio 2022.
- Mujeres que recibieron atención médica en el hospital de Tulcán, Ecuador.
- Mujeres que tienen registros médicos completos y datos disponibles sobre sus niveles de hemoglobina antes y después del parto.



## Criterios de exclusión

- Mujeres con historial de complicaciones graves durante el parto o problemas de salud que puedan influir significativamente en los niveles de hemoglobina.
- Mujeres con enfermedades crónicas graves que podrían alterar los niveles de hemoglobina.
- Mujeres que no dieran su consentimiento informado para participar en el estudio.
- Mujeres que hayan tenido múltiples partos en un corto período de tiempo que pudieran afectar los niveles de hemoglobina de manera atípica.

Para calcular la muestra se empleó la fórmula siguiente:  $n = (N * Z_{1-\alpha/2}^2 * p * q) / (d^2 * (N-1) + Z_{1-\alpha/2}^2 * p * q)$ .

Donde:

- Marco muestral  $N = 269$ .
- Alfa (Máximo error tipo I)  $\alpha = 0,050$ .
- Nivel de Confianza  $1 - \alpha/2 = 0,975$ .
- Z de  $(1-\alpha/2)$   $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,960$ .
- Prevalencia de la enfermedad  $p = 0,500$ .
- Complemento de  $p$   $q = 0,500$ .
- Precisión  $d = 0,050$ .
- Tamaño de la muestra  $n = 158,45 \sim 159$ .

Se optó por emplear el método de muestreo aleatorio simple para la selección de la muestra, ya que ofrece una alta precisión y minimiza la probabilidad de error en la elección de manera probabilística.

## Variables de estudio

Las variables del estudio se conceptualizaron de la manera siguiente:

- Hemoglobina materna antes (mg/dl) (tercer trimestre del embarazo): se refirió a los niveles de hemoglobina en las mujeres durante el tercer trimestre del embarazo, previo al parto, medido en miligramos por decilitro (mg/dl).
- Hemoglobina materna después (mg/dl) (60 días después del parto): representó los niveles de hemoglobina en las mujeres en el período postparto, específicamente a los 60 días después del parto, medido en miligramos por decilitro (mg/dl).
- Diferencia en hemoglobina materna (mg/dl): se calculó restando los niveles de hemoglobina materna después de 60 días del parto de los niveles de hemoglobina materna en el tercer trimestre del embarazo. Esta variable representó la variación en los niveles de hemoglobina durante este intervalo de tiempo, medido en miligramos por decilitro (mg/dl).

Estas definiciones permitieron evaluar las discrepancias en los niveles de hemoglobina entre el tercer trimestre del embarazo y el período de 60 días postparto, siendo este el enfoque principal del estudio.

### Hipótesis del estudio

Las hipótesis del estudio se establecieron para un nivel de significancia del 5 %, quedando establecidas de la forma siguiente:

- **Hipótesis nula (H0):** no hay diferencia significativa entre la hemoglobina materna después y la hemoglobina materna antes del parto en las pacientes del hospital de Tulcán, en Ecuador.
- **Hipótesis alternativa (H1):** existe una diferencia significativa entre la hemoglobina materna después y la hemoglobina materna antes del parto en las pacientes del hospital de Tulcán, en Ecuador.

## Procedimiento de estudio

Se consideró inicialmente utilizar la prueba t de Student para muestras relacionadas en los procedimientos estadísticos y las hipótesis del estudio. Sin embargo, se necesitaba verificar la normalidad de los datos antes de aplicar esta prueba paramétrica, ya que requiere esa suposición como requisito previo.

Para evaluar la normalidad de la variable "Diferencia en hemoglobina materna", se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la cual arrojó un valor de p menor a 0,01. Al ser este valor inferior al nivel de significancia de 0,05, indicó que los datos no seguían una distribución normal. Por tanto, se rechazó la hipótesis nula de normalidad y se aceptó la hipótesis de investigación, que plantea que la distribución de la variable difería de una distribución normal.

Debido a la falta de normalidad en los datos, no fue apropiado emplear una prueba estadística paramétrica, como la prueba t de Student para muestras relacionadas. En su lugar, se optó por utilizar una prueba no paramétrica, específicamente la prueba de rango de Wilcoxon. Esta alternativa no paramétrica se usa cuando la variable de resultado es cualitativa ordinal o cuando las muestras están relacionadas, con el objetivo de detectar diferencias entre dos grupos. En resumen, la elección de la prueba de rango de Wilcoxon se fundamentó en que la variable no cumplía con los supuestos de la estadística paramétrica. Esta prueba no paramétrica resulta adecuada para el presente estudio al comparar las medianas de los grupos.

## Consideraciones éticas

En el ámbito ético, se aseguró el cumplimiento de los principios fundamentales que rigen la investigación con seres humanos. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes, garantizando que estuvieran plenamente informadas y dieran su aprobación voluntaria para formar parte del estudio. Además, se obtuvo

la aprobación del Comité de Ética pertinente, lo que aseguró el respeto por los derechos, la seguridad y el bienestar de las participantes, así como el apego a los estándares éticos establecidos.

Se observaron estrictamente las directrices de la Conferencia de Helsinki y sus posteriores actualizaciones, lo que incluyó consideraciones éticas y protocolos para la investigación con seres humanos. Estas pautas internacionales ofrecen directrices fundamentales para la protección de los participantes en la investigación médica, asegurando la equidad, la integridad y la confidencialidad en el tratamiento de la información personal y médica de los sujetos involucrados.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra en relación con la variable Diferencia en hemoglobina materna.

**Tabla 1-** Prueba de Kolmogorov-Smirnov respecto a la variable Diferencia en hemoglobina materna

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		Diferencia	
	N	159	
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	1,744	
	Desviación	1,2746	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,128	
	Positivo	0,086	
	Negativo	-0,128	
Estadístico de prueba		0,128	
Significancia asintótica (bilateral) <sup>c</sup>		<0,001	
Sig. Monte Carlo (bilateral) <sup>d</sup>	Sig.	0,000	
	Intervalo de confianza al 99 %	Límite inferior	0,000
		Límite superior	0,000

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

d. El método de Lilliefors basado en las muestras 10000 Monte Carlo con la semilla de inicio 2000000.

Los resultados de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov indicaron que la distribución de la muestra analizada no se ajustó a una distribución normal. La significancia asintótica, que fue menor que 0,001, indicó que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la distribución observada y la distribución normal. Asimismo, la prueba de Monte Carlo confirmó esta falta de normalidad en los datos con un valor de significancia de 0,000, lo que evidenció que no se cumplió con los supuestos de normalidad para emplear pruebas paramétricas. En lugar de eso, se consideró el uso de pruebas no paramétricas o técnicas alternativas que sean adecuadas para datos no normalmente distribuidos, en este caso la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

En la Tabla 2, refleja los rangos obtenidos en una comparación entre las mediciones de "Hemoglobina materna después (mg/dl)" y "Hemoglobina materna antes (mg/dl)".

**Tabla 2-** Rangos de la variable Diferencia en hemoglobina materna

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hemoglobina Materna Después (mg/dl) (meses)	Rangos negativos	143 <sup>a</sup>	85,71	12256,00
	Rangos positivos	16 <sup>b</sup>	29,00	464,00
- Hemoglobina Materna Antes (mg/dl)	Empates	0 <sup>c</sup>		
	Total	159		

a. Hemoglobina Materna Después (mg/dl) (meses) < Hemoglobina Materna Antes (mg/dl)

b. Hemoglobina Materna Después (mg/dl) (meses) > Hemoglobina Materna Antes (mg/dl)

c. Hemoglobina Materna Después (mg/dl) (meses) = Hemoglobina Materna Antes (mg/dl)

En la Tabla 2 se muestran los rangos obtenidos al comparar las mediciones de "Hemoglobina Materna Después (mg/dl)" con "Hemoglobina Materna Antes

(mg/dl)". Se dividen los rangos en tres categorías: rangos negativos, rangos positivos y empates.

- Rangos negativos: se observaron 143 casos (89,94 %) donde la hemoglobina materna después del periodo estudiado fue menor que la hemoglobina materna antes, con un rango promedio de 85,71 y una suma total de rangos de 12256,00.
- Rangos positivos: en 16 casos, la hemoglobina materna después fue mayor que la hemoglobina materna antes, con un rango promedio de 29,00 y una suma total de rangos de 464,00.
- Empates: No se registraron empates, es decir, no hubo casos en los que la hemoglobina materna después y antes fueran iguales.

Estos resultados indicaron que en la mayoría de los casos (143 de 159), la hemoglobina materna después del periodo analizado fue menor que la hemoglobina materna antes. Solo en un número limitado de casos (16 de 159) se observó un aumento en la hemoglobina materna después en comparación con la hemoglobina materna antes.

La Tabla 3 muestra la prueba de Rangos con signo de Wilcoxon para la variable Diferencia en hemoglobina materna.

**Tabla 3-** Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para la variable Diferencia en hemoglobina materna

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>	
	Hemoglobina Materna Después (mg/dl) (meses) - Hemoglobina Materna Antes (mg/dl)
Z	-10,142 <sup>b</sup>
Significación asintótica (bilateral)	<0,001

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

b. Se basa en rangos positivos.

El valor del estadístico Z fue bastante negativo y su significación fue menor que 0,001, lo que indicó que hubo una diferencia significativa entre las mediciones de hemoglobina materna antes y después del periodo estudiado. Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula y se aceptó la hipótesis alternativa. Esto evidenció que hubo evidencia estadística de que había una diferencia significativa en los niveles de hemoglobina materna antes y después del periodo analizado.

## Discusión

Los resultados de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon de la Tabla 3, muestran un estadístico Z de -10.142 para la variable "Diferencia en hemoglobina materna (Hemoglobina materna después - Hemoglobina materna antes)". La significación asintótica (bilateral) es menor que 0,001 y con ello se acepta la hipótesis alternativa (H1), dado que existe una diferencia significativa entre la hemoglobina materna después y la hemoglobina materna antes del parto en las pacientes del hospital de Tulcán, en Ecuador.

Un estudio que se realiza en Perú y se publica en 2018 señala que en la mayoría de las comunidades que habitan en áreas de gran altitud se registra un aumento en la concentración de hemoglobina. Al respecto debe indicarse que la ciudad de Tulcán, donde se realiza este estudio tiene una elevación de 2.980 metros sobre el nivel del mar. Esta respuesta se atribuye al incremento en la producción de glóbulos rojos como mecanismo compensatorio para contrarrestar los efectos de la hipoxia tisular ocasionada por la baja presión barométrica en esas zonas. Según los autores, el porcentaje de anemia en mujeres embarazadas es del 13.06 % para anemia leve, 2,99 % para anemia moderada y 0,04 % para anemia severa, basándose en los niveles de hemoglobina no corregidos.<sup>(7)</sup>

En mamíferos y vertebrados que residen en lugares de gran altitud y respiran aire, se producen adaptaciones en el transporte de oxígeno mediante ajustes en la cantidad de hemoglobina o en su afinidad por el oxígeno (Hb-O<sub>2</sub>). Estos ajustes podrían contrarrestar los efectos de la disminución de oxígeno en la sangre arterial debido a la altitud. Sin embargo, hay discrepancias respecto a cuáles son los valores óptimos de estos rasgos en condiciones de hipoxia. Esto se debe, en parte, a la observación de que las respuestas de aclimatación a la hipoxia en seres humanos y otros mamíferos, mayormente provenientes de áreas de baja altitud, a menudo difieren de los cambios fenotípicos evolucionados en poblaciones de alta altitud.<sup>(8)</sup>

La anemia en mujeres embarazadas es un problema global de salud. No obstante, existen incertidumbres sobre los niveles específicos de hemoglobina que pueden predecir el riesgo para la madre y el niño, así como su protección.<sup>(9)</sup> A pesar de múltiples investigaciones sobre la relación entre los niveles de hemoglobina y los resultados del embarazo, la mayoría de los informes se enfocan en un umbral específico de hemoglobina para definir la anemia.<sup>(10)</sup>

La anemia materna afecta a aproximadamente 56 millones de mujeres en todo el mundo, incrementando el riesgo de complicaciones durante el embarazo.<sup>(11)</sup> Esta condición guarda una estrecha relación con el hierro, un elemento vital en diversos procesos biológicos fundamentales. Gran parte del hierro en el cuerpo se encuentra unido a la hemoglobina presente en los glóbulos rojos. Cuando estos glóbulos se descomponen, el hierro que contienen se recicla por los macrófagos en órganos como el bazo, el hígado y la médula ósea.<sup>(12)</sup>

Es esencial identificar y tratar eficazmente la deficiencia de hierro, ya que puede provocar síntomas clínicos específicos, como fatiga, cambios en el tejido epitelial, problemas bucales, dificultad para tragar, afecciones en las uñas y una

disminución en la respuesta inmunológica. La suplementación de hierro es el enfoque principal para corregir esta deficiencia. De acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tratamiento óptimo incluye el uso de tabletas de liberación prolongada que contienen 60 mg de hierro elemental por dosis, variando entre 60 y 120 mg al día, dependiendo de la gravedad de la anemia por deficiencia de hierro.<sup>(13)</sup>

Es importante señalar que en Ecuador existen desafíos significativos en cuanto a la nutrición infantil, dado que la desnutrición crónica afecta a alrededor del 24,6 % de los niños.<sup>(14)</sup> No obstante, es relevante resaltar que este problema es aún más acentuado en ciertas regiones, especialmente en zonas elevadas del país donde se desarrolla esta investigación. Esta situación regional destaca la importancia de los resultados de este estudio, sugiriendo que las mujeres embarazadas en estas áreas podrían enfrentar un mayor riesgo de problemas vinculados a los niveles de hemoglobina, lo que podría tener consecuencias adversas para la salud de sus hijos.<sup>(14,15)</sup>

## Conclusiones

Las conclusiones del estudio revelan que la concentración de hemoglobina en las madres, especialmente en el período antes y después del parto, representa un factor de suma importancia para evaluar su salud y el desarrollo fetal. Los resultados obtenidos muestran que, en la muestra analizada, la distribución de los valores de hemoglobina no se ajustó a una distribución normal.

Se observó una clara discrepancia entre los niveles de hemoglobina materna antes y después del parto. La mayoría abrumadora de los casos reflejó una disminución en los niveles de hemoglobina materna después del periodo analizado en comparación con los niveles previos al parto. Estos hallazgos fueron respaldados por el análisis estadístico, que mostró una diferencia estadísticamente

significativa entre las mediciones de hemoglobina antes y después del periodo estudiado, respaldando así la existencia de una diferencia notable en estos niveles. En consecuencia, se rechazó la hipótesis nula planteada, lo que indicó que efectivamente existió una variación significativa entre los niveles de hemoglobina materna antes y después del parto en la población estudiada. Estos resultados subrayaron la importancia de monitorear y evaluar continuamente los niveles de hemoglobina en las madres durante el periodo perinatal, ya que estas variaciones pueden tener implicaciones importantes para la salud materna y el desarrollo fetal.

## Referencias bibliográficas

1. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med Sci Monit.* 2019 Nov 7;25:8371-8378. <https://10.12659/MSM.916719>.
2. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta.* 2020 May;504:138-145. <https://10.1016/j.cca.2020.01.032>.
3. Bellelli A, Tame JRH. Hemoglobin allostery and pharmacology. *Mol Aspects Med.* 2022 Apr;84:101037. <https://10.1016/j.mam.2021.101037>.
4. Prado Quilambaqui J, Reyes Salgado L, Valencia Herrera A, Rodríguez Reyes E. Estudio del cuidado materno y conocimientos ancestrales en el Ecuador con ayuda de mapas cognitivos neutrosóficos. *Revista Investigación Operacional.* 2022;43(3):340-348. Disponible en: <https://rev-inv-ope.pantheonsorbonne.fr/sites/default/files/inline-files/43322-06.pdf>
5. Jaramillo MN, Chuga ZN, Hernández CP, Lits RT. Análisis multicriterio en el ámbito sanitario: selección del sistema de triaje más adecuado para las unidades de atención de urgencias en Ecuador. *Rev Investig Oper.* 2022;43(3):316-324.
6. Supo J, Zacarías H. Metodología de la investigación científica: Para las Ciencias de la Salud y las Ciencias Sociales. 3ra edición. Arequipa, Perú: BIOESTADISTICO EEDU EIRL; 2020.
7. Olavegoya P, Gonzales GF. Obesidad y anemia en mujeres embarazadas a baja y gran altitud. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2018;7(1):18-23. <https://10.33421/inmp.2018105>.
8. Storz JF, Bautista NM. Altitude acclimatization, hemoglobin-oxygen affinity, and circulatory oxygen transport in hypoxia. *Mol Aspects Med.* 2022 Apr;84:101052. <https://10.1016/j.mam.2021.101052>.

9. Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Aug;1450(1):47-68. <https://10.1111/nyas.14093>.
10. Ali SA, Tikmani SS, Saleem S, Patel AB, Hibberd PL, Goudar SS, Dhaded S, Derman RJ, Moore JL, McClure EM, Goldenberg RL. Hemoglobin concentrations and adverse birth outcomes in South Asian pregnant women: findings from a prospective Maternal and Neonatal Health Registry. *Reprod Health.* 2020 Nov 30;17(Suppl 2):154. <https://10.1186/s12978-020-01006-6>.
11. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Aug;1450(1):69-82. <https://10.1111/nyas.14112>
12. Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27;22(9):4591. <https://10.3390/ijms22094591>.
13. Palacios S. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Dec;27 Suppl 1:1126-30. <https://10.3109/09513590.2012.636916>.
14. Ramos Argilagos M, Valencia Herrera A, Vías Valdiviezo W. Evaluation of Nutritional Education Strategies in Schools in Ecuador Using Neutrosophic TOPSIS. *Rev Int Cienc Neutrosóficas.* 2022;18(3):208-217. <https://doi.org/10.54216/IJNS.1803018>.
15. Luna-López A, Concepción-Yero B, Yero-Muro L, Zúñiga-García Á, Martín-Pérez M. Prevalencia de las hemoglobinopatías en gestantes de la provincia Sancti Spiritus. Universidad Médica Pinareña [revista en Internet]. 2020; 16 (3) Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/558>

