



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
La Plata | Buenos Aires | Argentina

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

**INSTITUTO DE DESARROLLO E
INVESTIGACIONES PEDIÁTRICAS (IDIP)**
“DR. FERNANDO E VITERI”

Hospital Sor María Ludovica / La Plata
Ministerio de Salud - Comisión de Investigaciones Científicas /
Provincia de Buenos Aires

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

Producción Científica: Tesina

**“Lactancia materna exclusiva y anemia en lactantes
de 6 meses de vida”**

Tesista: Bioquímica Ana Varea

Director: Dr. Horacio F González

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar al Dr. Horacio González no sólo por su acompañamiento, por su guía y todos sus consejos en el desarrollo de esta tesis, sino y principalmente por mostrarme el apasionante camino de la investigación en salud e invitarme a ser parte del IDIP, cuando aún era un sueño a alcanzar.

A la bioquímica Liliana Disalvo, con quién hemos compartido la vida a lo largo de estos años, por estar siempre, por no dejarme bajar los brazos y haberme brindado su colaboración y sobre todo, su cariño y amistad.

A la Dra. Victoria Fasano por su paciencia infinita y su invaluable ayuda en el análisis de los resultados de esta tesis y a la bibliotecaria Guillermina Guidoni, por su siempre amable disposición para ayudarme a conseguir los trabajos que requería.

A mis compañeras del Laboratorio de Toxicología Ambiental y Nutrición del IDIP, con quienes hemos compartido innumerables horas de trabajo, proyectos y también preocupaciones, por el aliento y la contención. A Carla Casado Y Mariana Pennisi que han colaborado en el inicio de esta tesis con el relevamiento de las historias clínicas.

A todos los integrantes del IDIP, por el estímulo y acompañamiento.

A mis padres, por trasmitirme el valor del estudio, el compromiso y la perseverancia para alcanzar las metas que me propusiera.

Por último y especialmente a mi familia, mi sostén en la vida. A Adrián, mi esposo, por su apoyo incondicional y por estar a mi lado en los momentos difíciles, y a mis hijos, Agustín y Sofía, por ser mi motivación para superarme día a día.

A todos, gracias!

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	5
CAPITULO 1: INTRODUCCION.....	6
CAPITULO 2: MARCO TEORICO	8
2.1. ANEMIA.....	8
Metabolismo del Hierro	8
Etiología y determinantes de la anemia por DH.....	13
Consecuencias	18
Epidemiología	20
Diagnóstico de Anemia, DH y ADH: indicadores bioquímicos.....	22
2.2. LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA	24
Beneficios de la lactancia materna a corto y largo plazo	25
Epidemiología	27
2.3 ANEMIA EN LACTANTES CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA	28
Composición de la leche humana. Contenido de hierro.	28
Requerimientos y aporte de hierro de la leche materna	30
Epidemiología	30
Prevención.....	31
CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS	33
Objetivo General	33
Objetivos específicos	33
Hipótesis.....	33
CAPITULO 4. METODOLOGIA.....	34
Tipo de estudio	34
Población.....	34
Tamaño de la muestra	34
Variabales	34
Técnicas de recolección de datos	36
Análisis estadístico.....	36
Aspectos Éticos	37
CAPITULO 5: RESULTADOS	38
Descripción de la muestra	38

Prevalencias de Anemia, DH y ADH.....	40
Niveles de ferritina y prevalencia de DH según la presencia de anemia.....	41
Relación entre Anemia, DH y ADH y el sexo de los lactantes.....	42
Relación entre Anemia y parámetros de crecimiento.....	43
Relación entre DH y parámetros de crecimiento.....	44
Relación entre ADH y parámetros de crecimiento.....	45
Correlación entre los valores de Hb y ferritina con los parámetros de crecimiento.....	46
Comparación de valores medios de Hb y ferritina según el peso al nacer de los lactantes.....	48
Comparación de los valores medios de Hb y ferritina y el peso al nacer según el sexo de los lactantes.....	49
Asociación entre Anemia, DH y ADH y la prevalencia de insuficiente peso al nacer	50
CAPITULO 6: DISCUSION.....	52
CAPITULO 7: CONCLUSION	55
CAPITULO 8: BIBLIOGRAFIA.....	56

RESUMEN

Introducción: La anemia y la deficiencia de hierro (DH) cuando ocurren a edades tempranas tienen un impacto importante en la salud y el neurodesarrollo a corto y largo plazo. Aunque la leche materna es considerada la forma ideal de alimentación del lactante, dado su escaso contenido de hierro, sigue habiendo preocupación y controversia sobre la cobertura de los requerimientos de los lactantes que reciben lactancia materna exclusiva (LME), particularmente después de los cuatro a seis meses de edad.

Objetivo: Establecer la prevalencia de anemia, DH y anemia ferropénica (ADH) en lactantes de 6 meses de edad con LME y determinar si existe relación con el sexo, el peso de nacimiento y la velocidad de crecimiento.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal. Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de lactantes de 6 meses (± 15 días) que recibían LME, atendidos en los consultorios pediátricos del IDIP durante el período enero 2013 - julio 2016. Se relevaron datos sociodemográficos y antropométricos, y se analizaron las variables: anemia ($Hb < 11$ g/dL), DH (ferritina < 12 μ g/L) y ADH ($Hb < 11$ gr/dL y ferritina < 12 μ g/L). Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico R versión 4.0.3. Se utilizaron las pruebas de Mann Whitney o el Test de Student, Chi-cuadrado y regresión logística. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación del IDIP.

Resultados: Se incluyeron 254 lactantes. Las prevalencias de anemia, DH y ADH fueron: 65,4%, 26,7% y 20,9%, respectivamente. La media geométrica de ferritina fue significativamente menor en los lactantes de sexo masculino ($p = 0,002$). Las prevalencias de DH y ADH fueron mayores en los lactantes con mayor ganancia de peso (absoluta y porcentual) y mayor ganancia de talla absoluta al sexto mes de edad. El análisis bivariable mostró una asociación estadísticamente significativa entre la DH y el peso de nacimiento insuficiente (2500-2599 g) con un OR (IC 95%): 4,10 (1,83; 9,30). También se halló asociación entre la ADH y el insuficiente peso al nacer con un OR (IC 95%): 2,74 (1,15; 6,41).

Conclusión: Las prevalencias de anemia, DH y ADH en los lactantes con LME fueron altas, siendo mayores en aquellos de sexo masculino, con peso de nacimiento menor y en los que tuvieron mayor velocidad de crecimiento. Los lactantes con insuficiente peso al nacer cuadruplicaron las chances de desarrollar DH y duplicaron las chances de desarrollar ADH a los 6 meses de vida.

CAPITULO 1: INTRODUCCION

La anemia constituye un problema de salud pública que afecta a países de bajos, medianos y altos ingresos y tiene importantes consecuencias adversas para la salud. Aunque puede ocurrir a todas las edades, los niños menores de 5 años y las mujeres en edad fértil, en particular durante la gestación, constituyen los grupos más vulnerables (1). A nivel mundial se estima que el 38% de las gestantes, el 29% de las mujeres de 15 a 49 años y el 43% de los niños en edad preescolar están anémicos (2).

La deficiencia de hierro (DH) es la deficiencia nutricional más común y la principal causa de anemia, estimándose que, aproximadamente el 50% de los casos de anemia son debido a esta deficiencia (1). Durante la infancia la anemia por DH (ADH) afecta la respuesta inmune, aumenta el riesgo a la infección y compromete el neurodesarrollo y la capacidad intelectual; en adultos afecta la función reproductiva y la capacidad laboral. Durante el crecimiento cerebral la DH genera la reducción permanente de contenido de hierro en el cerebro, la cual será irreversible si el tratamiento de la deficiencia del mismo no fuera oportuno (3-5).

Debido al fuerte impacto cuando ocurre en etapas tempranas de la vida, las estrategias de prevención de la anemia son esenciales para evitar las consecuencias a largo plazo. El clampeo oportuno del cordón umbilical se destaca por ser una práctica simple, sin costo y efectiva, ya que el volumen extra de sangre transfundida desde la placenta al recién nacido, disminuye el riesgo de desarrollar DH y anemia (6,7).

Las reservas de hierro con las que cuenta el recién nacido de término, de madres bien nutridas y con clampeo oportuno de cordón son suficientes para cubrir los requerimientos durante los primeros meses de vida. A partir del cuarto mes, debido al incremento de la velocidad de crecimiento, el mantenimiento de un adecuado estado nutricional de hierro depende en mayor medida del aporte exógeno (8).

La leche materna es considerada la forma ideal de alimentación del lactante, no sólo desde el punto de vista nutricional ya que contiene todos los nutrientes con la especificidad biológica y en la cantidad que el niño necesita, sino también desde una perspectiva integral de salud. La vasta evidencia sobre los efectos beneficiosos de lactancia a corto y largo plazo sustenta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que propone la lactancia materna exclusiva (LME) durante los seis primeros meses de vida, la que debe continuarse más allá de los dos años (9-12).

Sin embargo, dado el escaso contenido de hierro de leche humana, sigue habiendo preocupación y controversia sobre las necesidades de hierro en los lactantes con LME, particularmente después de los cuatro a seis meses de edad (13-15). Varios estudios realizados en diferentes países muestran que la anemia ferropénica está presente en un porcentaje

considerable de los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna: Honduras 10,7%, Ghana 15,7% (16), India 8,4% (17), Brasil 23,9%-37,5% (18,19). Más aún, a pesar de ser un país desarrollado, una reciente publicación mostró que el 28,4% de los lactantes con LME en Japón estaban anémicos (20). Por otra parte, la LME por más de 6 meses está asociada con un incremento del riesgo de desarrollar ADH (21-23).

Estos resultados plantean la necesidad de considerar la suplementación preventiva con sales de hierro en los lactantes con LME, particularmente en poblaciones vulnerables de países en desarrollo, siendo universal el consenso en poblaciones con prevalencias de anemia mayores al 40% (24). Sin embargo la indicación de suplementación es controvertida en países como los europeos con bajas prevalencias de anemia (<2%) en los lactantes menores de 6 meses (25). Contrariamente la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda suplementos de hierro de 1 mg/kg/día para los lactantes con LME comenzando a los cuatro meses de edad hasta el destete con alimentos ricos en hierro (26).

En nuestro país la anemia nutricional por DH es un problema de larga data que continúa siendo prevalente en niños de corta edad (27). La primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS) realizada en 2007 que incluyó todos las regiones geográficas y todos los estratos socioeconómicos informó que el 34,5% de los niños menores de 2 años y el 50,8% de los lactantes de 6 a 9 meses presentaban anemia (28), mientras que otro estudio reciente en el que participaron 245 lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea mostró que 1 de cada dos (50,6%) estaba anémico y de estos el 54,4% padecían DH (29). Sin embargo, al revisar la bibliografía son escasos los estudios focalizados en lactantes con LME. Un estudio realizado hace ya casi 4 décadas ponía en evidencia que el 27% de los lactantes de 9 meses que había recibido LME durante el primer semestre presentaba anemia y DH (30), mientras que otro en el que se incluyeron lactantes de 4 y 5 meses la prevalencia de anemia alcanzó al 30% de los lactantes, sin diferencias entre los que recibían amamantamiento exclusivo y los que habían incorporado fórmulas lácteas a su alimentación (31).

En el ámbito local, la guía actual de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) para la prevención y tratamiento de la anemia indica la suplementación con hierro antes del sexto mes en grupos de riesgo, (prematuros, gemelares, niños con bajo peso de nacimiento, alimentación con leche de vaca sin fortificación,) pero no se hace referencia de manera explícita en este grupo a los lactantes de término con LME (32).

Considerando el impacto en las primeras etapas del desarrollo infantil y la escasa información disponible nos preguntamos cuál es la prevalencia de anemia, DH y ADH en los lactantes de 6 meses de vida con LME de nuestra región.

CAPITULO 2: MARCO TEORICO

2.1. ANEMIA

La anemia es una condición caracterizada por la disminución de la cantidad de glóbulos rojos y/o menor contenido de hemoglobina (Hb) en los mismos. La OMS define la anemia como el nivel de Hb dos desviaciones estándar por debajo de la concentración media de una población normal del mismo sexo y rango de edad (33).

Entre las diferentes situaciones que pueden causarla, las deficiencias nutricionales, las infecciones y los trastornos genéticos de la Hb son los contribuyentes más frecuentes (34). Las anemias nutricionales se producen cuando la ingesta de determinados nutrientes es insuficiente para satisfacer las demandas para la síntesis de Hb y eritrocitos. La DH es la causa más común estimándose que el 50% de las anemias se deben a la carencia de este mineral, aunque la proporción varía entre los grupos de población y en diferentes áreas, siendo su incidencia en países en vías de desarrollo 2,5 veces mayor que en países desarrollados (35).

La DH se establece por el agotamiento del hierro corporal total, especialmente de las reservas de hierro de macrófagos y hepatocitos. Debido a que la mayor cantidad de hierro se consume para la síntesis de Hb, la anemia es el signo más evidente de DH motivo por el cual la ADH a menudo se considera sinónimo de DH. Sin embargo, la DH es una condición más amplia que habitualmente precede al inicio de la anemia o indica deficiencia en órganos/tejidos distintos de los involucrados en la eritropoyesis, como los músculos esqueléticos y el corazón, este último altamente dependiente del hierro para la producción de mioglobina y energía para sostener la mecánica contracción (36).

Metabolismo del Hierro

El hierro es un elemento esencial para casi todos los organismos vivos, ya que participa en una amplia variedad de procesos metabólicos. Además de ser un componente esencial de la Hb, la mioglobina y otras enzimas, su capacidad para el intercambio de electrones en condiciones aeróbicas hacen de él un elemento imprescindible en funciones celulares vitales como la síntesis de ADN, el transporte de oxígeno y la respiración celular. Aunque su capacidad para coexistir en dos formas de oxidación (como Fe^{+2} y Fe^{+3}), le proporciona la mayor parte de sus propiedades, es esta misma característica la que lo convierte en un tóxico cuando su concentración supera la cantidad tolerada por la célula, pues desempeña un papel decisivo en la génesis de especies muy reactivas (radicales libres) a partir de la molécula de oxígeno provocando el daño oxidativo de importantes componentes celulares. Por esta razón el control de la homeostasis del hierro es crucial para asegurar las actividades biológicas sin que se produzcan efectos nocivos (37).

En el organismo humano el hierro se distribuye en dos compartimientos: uno funcional, que incluye los diversos compuestos celulares que contienen o requieren hierro (entre ellos Hb, mioglobina y transferrina), y otro de depósito, el cual constituye la reserva corporal del metal. El exceso se deposita intracelularmente asociado a ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el sistema monocito macrófago del bazo, el hígado y la médula ósea. La circulación entre los compartimientos que se realiza mediante la transferrina plasmática, constituye un ciclo muy eficiente y prácticamente cerrado. Dado que sólo una pequeña proporción del metal es excretada a través de las heces, orina, sudor y la descamación celular, sólo se requiere un pequeño aporte diario a través de la ingesta para reponer las pérdidas (38).

Absorción intestinal de hierro

La dieta normal contiene aproximadamente 10-20 mg de hierro, de lo cual, solo se absorben entre 1-2 mg al día, aunque puede variar en función de las necesidades, entre ellas la actividad de la médula ósea, el nivel de sus reservas, la concentración de Hb, la concentración de oxígeno en sangre y las situaciones de inflamación a nivel sistémico. En los alimentos, el hierro se encuentra mayoritariamente en forma iónica y en menor proporción en forma hemínica. Si bien la forma iónica predominante es la férrica (Fe^{+3}) en el lumen intestinal se forman cantidades variables de iones ferrosos (Fe^{+2}) (39).

La absorción se realiza principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal y está regulada por los enterocitos (Figura 1). Los mecanismos y las moléculas involucradas dependen del tipo de hierro. Así, la absorción en estado iónico requiere su solubilización y reducción (Fe^{+3} a Fe^{+2}), proceso que comienza en el medio ácido gástrico, debido a que el Fe^{+3} es muy poco absorbible. Aunque algunos factores dietarios como el ácido ascórbico, la cisteína y la histidina tienen la capacidad de reducir al hierro, esta actividad es generalmente mediada por una ferrireductasa presente en la membrana apical del enterocito, la citocromo B reductasa duodenal (DCytB) (39).

Una vez reducido el Fe^{+2} es ingresado al citoplasma mediante el transportador de metales divalentes DMT1, también conocido como DCT1 (divalent cation transporter 1) o Nramp2 (natural-resistance-associated macrophage protein 2). El DMT1 es una glicoproteína altamente conservada con 12 dominios transmembrana que, además de hierro, puede transportar otros iones divalentes como zinc, manganeso, cobalto, cadmio, cobre, níquel y plomo utilizando para ello el gradiente de potencial electroquímico de protones como fuente de energía (40).

El mecanismo de absorción del hierro hemínico es menos conocido. Se postula que la absorción estaría mediada por una proteína expresada en la membrana apical del enterocito, la HCP1 (heme carrier protein-1) cuya expresión estaría regulada por el nivel de hierro y la hipoxia. Una vez en el interior del enterocito el hemo es clivado enzimáticamente por la

hemoxigenasa 1 (HO1) y el grupo hemo es liberado hacia la sangre. En este proceso intervienen dos proteínas, Bcrp y FLVCR (feline leukemia virus subgroup C receptor), sugiriendo que el grupo prostético transita el enterocito en forma intacta (41).

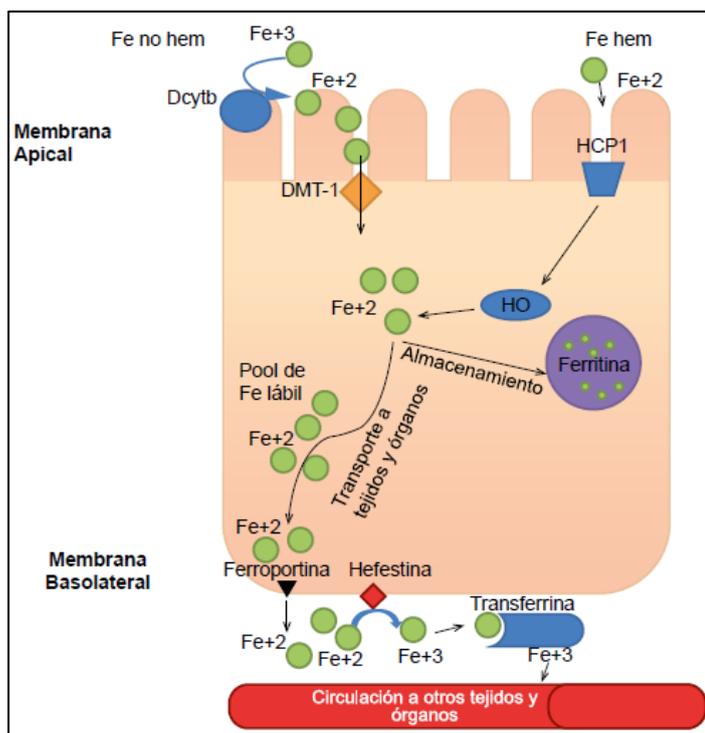


Figura 1. Absorción de hierro hemínico y no hemínico en el enterocito. Tomado de Sermini et al (2017) (39). El hierro no hemínico se reduce a Fe+2 por la DCyTB, luego es incorporado al citoplasma por el transportador DMT1, donde forma parte del pool de hierro lábil. El hierro puede ser almacenado en la ferritina o pasar a la circulación a través de la ferroportina. Luego es oxidado por la hefestina y transportado por la circulación en la transferrina. El hierro hemínico es captado por el transportador HCP1, y luego de ser liberado por la enzima hem oxigenasa, sigue igual camino que el Fe no hemínico.

Transporte de hierro en la circulación y captación por los tejidos

La salida de hierro absorbido al compartimiento extracelular está mediada por la ferroportina (FPN), también llamada IREG1 (iron-regulated transporter 1) o MTP1 (metal transporter protein 1), una proteína transportadora transmembrana ubicada en la membrana basolateral del enterocito. La FPN es la única proteína exportadora de hierro conocida y está presente en todas las células que deben exportarlo, incluyendo los macrófagos esplénicos y hepáticos, y las células placentarias (42). La eficiencia de la exportación basolateral de hierro se mejora en gran medida por la hefestina, una oxidasa dependiente de cobre, que convierte el Fe⁺²

en Fe^{3+} , para que éste pueda unirse a la transferrina (Tf), principal proteína de transportadora de hierro hacia los sitios de utilización (43).

La Tf es una glicoproteína sintetizada en el retículo endoplásmico de las células parenquimatosas del hígado, y en menor medida en SNC, células de Sertoli y macrófagos del tejido linfóide. Tiene capacidad de unir dos átomos de Fe^{3+} , con alta afinidad pero reversiblemente. Bajo condiciones normales, 70% de la Tf no está saturada con el metal pudiendo actuar como buffer frente a grandes cantidades de hierro absorbido o liberado, las que de otra manera, resultarían tóxicas. La captación en los distintos tejidos requiere que la Tf se una a un receptor específico, el receptor de transferrina-1 (TfR1), presente en la superficie celular para luego ser internalizado mediante endocitosis en una vesícula cubierta por clatrina. En los endosomas el complejo es acidificado por una bomba protónica ATP dependiente, y la disminución del pH produce un cambio conformacional tanto en el complejo Fe/Tf como en su receptor. De este modo el Fe^{3+} es liberado en el interior del endosoma, donde es reducido por una ferrireductasa (STEAP3 = 6-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3) y queda disponible para ser exportado al citosol por DMT1 presente en la membrana endosoma (44).

Una vez en el citoplasma, el destino del hierro depende de los requerimientos celulares. Si es necesario para las funciones metabólicas es dirigido a los sitios de uso como la mitocondria mientras que, si no se requiere inmediatamente, es retenido dentro de las proteínas de almacenamiento, ferritina y hemosiderina. La célula también puede desprenderse del hierro mediante la exportación a través de FPN1. A diferencia de los enterocitos en los que la eficiencia de la exportación es reforzada por la hefestina, en la mayoría de las células del cuerpo, esta función es cumplida por la ceruloplasmina (43).

Almacenamiento

En condiciones fisiológicas la ferritina, un heteropolímero de peso molecular 450 kDa, es la principal proteína de almacenamiento de hierro. Sintetizada por eritroblastos, epitelio de la mucosa intestinal, macrófagos y hepatocitos, está presente en casi todas las células. Su concentración en suero es baja y se relaciona con la cantidad presente en hígado. La apoferritina se compone de 24 subunidades, siendo éstas de tipo H y L, en cantidades relativas que dependen de cada tejido. En corazón y riñones es rica en subunidades H, en cambio predominan las subunidades L en hígado y en bazo. Estas relaciones pueden modificarse en la inflamación u otras patologías. Sólo la cadena H tiene actividad de ferroxidasa. Las subunidades se ensamblan para formar una esfera, con una cavidad central donde puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro cristalino en forma oxidada. La ferritina permite que el hierro esté disponible para los procesos celulares, y al mismo tiempo mantiene protegidos a los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas de sus efectos tóxicos (45).

Regulación del metabolismo del hierro

El metabolismo del hierro está balanceado por dos sistemas regulatorios: uno que controla el metabolismo celular través de las proteínas reguladoras de hierro (IRP) que se unen a los elementos de respuesta al hierro (IRE) de los ARNm regulados y otro sistémico basado en la hormona hepcidina y la proteína exportadora FPN. Estos sistemas funcionan de modo coordinado lo que evita, tanto la deficiencia como el exceso del mineral (46).

A nivel celular, es necesario el balance coordinado entre la captación, utilización y almacenamiento, lo que explica que la expresión de las proteínas clave involucradas en el metabolismo sea regulada post transcripcionalmente en una forma dependiente de los niveles intracelulares del metal. El mecanismo de regulación es mediado por interacciones específicas entre secuencias específicas presentes en los ARNm que codifican para DMT1, FPN, ferritina y RTf, entre otras, denominadas elemento de respuesta a hierro (IRE), con las proteínas citoplasmáticas reguladoras de hierro (IRP1, IRP2). La unión de las proteínas IRP a los IRE aumentan cuando los niveles de hierro intracelular disminuyen. La interacción IRE/IRP estabiliza los ARNm del RTf y DMT1, mientras que inhibe la traducción del ARNm que codifica para la ferritina permitiendo a las células aumentar la absorción a través del transportador DMT1 o por RTf -1 y a la vez minimizar su almacenamiento en la ferritina. Por el contrario, cuando hay un aumento del hierro intracelular, IRP1 e IRP2 no se unen a los elementos IRE, lo que permite la degradación de los ARNm de DMT1 y RTf y, a la vez, la traducción del ARNm para la ferritina, favoreciendo así su almacenamiento y evitando la absorción. Aunque menos estudiados, se sabe que a nivel transcripcional, factores como la hipoxia, citocinas y hormonas regulan varios genes relacionados con el metabolismo del hierro (47,48).

A nivel sistémico la regulación está a cargo de la hepcidina (Hp), una hormona peptídica sintetizada principalmente en los hepatocitos y en menor grado en el tejido adiposo, corazón, placenta y riñones. Cuando el hierro extracelular o de los depósitos está elevado, los hepatocitos producen más Hp, lo que limita la absorción y la liberación de los depósitos. Esto debido a que la Hp, reduce la expresión del transportador apical DMT1 (probablemente también al transportador HCP1), pero, principalmente, induce la internalización y posterior degradación del transportador basolateral FPN. Esto da lugar a una disminución de la exportación de hierro desde los enterocitos, macrófagos y hepatocitos hacia el torrente sanguíneo, disminuyendo así los niveles plasmáticos del metal y aumentando su concentración intracelular en estos tejidos. De forma inversa, cuando la expresión de la Hp disminuye, la absorción intestinal, exportación y concentración sérica de hierro aumenta (49).

La expresión de la Hp de hepatocitos está regulada por diferentes señales que comunican las necesidades del cuerpo de más o menos hierro, siendo los principales reguladores el nivel de hierro, la eritropoyesis, y la inflamación. En particular, mientras que la carga de hierro estimula su expresión, la deficiencia la inhibe como un mecanismo para mantener los niveles normales de hierro corporal (50).

Etiología y determinantes de la anemia por DH

El estado nutricional de hierro de un individuo depende del balance determinado por la interacción entre los nutrientes que componen la dieta, la biodisponibilidad, las pérdidas y los requerimientos debido al crecimiento (32). Durante los primeros meses de vida estará condicionado por factores prenatales (desarrollo fetal, transferencia fetoplacentaria, estado nutricional materno), perinatales (peso al nacer, edad gestacional, clampeo del cordón umbilical) y postnatales (velocidad de crecimiento y alimentación) (51).

Durante el desarrollo fetal, el hierro juega un papel importante en el desarrollo de órganos, particularmente el cerebro. Además, es esencial que el feto adquiera reservas adecuadas de hierro de su madre para mantener el crecimiento durante los primeros 6 meses de vida cuando la ingesta de hierro de la leche materna es muy baja (52).

En este período el hierro es requerido debido a la alta producción de glóbulos rojos necesarios para proporcionar suficiente oxígeno para el desarrollo del feto superando el ambiente relativamente hipóxico del útero. Más allá del suministro de oxígeno, el hierro en los citocromos cataliza la generación de ATP en un momento en que la tasa de consumo fetal de oxígeno es muy alta, impulsada en gran medida por el desarrollo estructural de los órganos fetales. De estos, el cerebro es particularmente "*codicioso*" y representa un asombroso 60% de la tasa de consumo fetal total de oxígeno. Esta alta tasa de consumo de oxígeno del cerebro fetal humano se debe al desarrollo estructural tanto de las neuronas como de la glía y supera con creces la tasa de consumo de oxígeno del cerebro de otras especies de mamíferos (53).

Aunque los mecanismos no han sido completamente elucidados, se sabe que las proteínas placentarias que participan en el transporte de hierro materno-fetal son las mismas que lo hacen en otros tejidos. Si bien están presentes durante toda la gestación, tanto el RTf-1 como la FPN tienen mayor expresión desde la semana 24 hasta el final del embarazo. La transferencia activa aumenta considerablemente durante el tercer trimestre de gestación período en el cual se incorpora el 80 % del hierro presente en el recién nacido (54).

El estado de hierro de la madre durante la gestación afecta las reservas de hierro del recién nacido. Numerosos estudios han examinado la relación entre el hierro y/o el estado hematológico de la madre durante el embarazo y del lactante, tanto en el momento del nacimiento como longitudinalmente. Si bien en la actualidad está en discusión la influencia de

la deficiencia materna sobre el estado del hierro en el neonato, la mayor evidencia parece mostrar que los hijos de madres con anemia ferropénica nacen con depósitos disminuidos de hierro (55,56). Los bebés de madres con anemia moderada y severa tienen reservas de hierro más bajas y un riesgo 3 veces mayor de bajo peso al nacer, lo que los coloca en mayor riesgo de DH a una edad temprana (57). Un estudio de cohorte prospectivo realizado en India mostró que los hijos de mujeres con anemia moderada o grave durante el embarazo tuvieron 0,57 g/dl (IC 95 %: -0,78 a -0,36) menos de Hb que los hijos de mujeres no anémicas. Además el aumento de 1 g/dL en la Hb durante el embarazo se asoció con un aumento de 0,17 g/dL (IC 95 %: 0,11 a 0,23) en los niveles de Hb a la edad de 22 a 32 meses (58).

Por otra parte, el tamaño de las reservas de hierro del recién nacido se ve fuertemente afectado por el peso al nacer y la edad gestacional. Debido a que la transferencia de hierro de la sangre materna al feto ocurre principalmente durante el tercer trimestre, los bebés que nacen prematuramente tienen reservas de hierro más bajas (59). En consecuencia, en comparación con los lactantes a término, poseen menores niveles de hierro corporal y Hb en el nacimiento, así como concentraciones más bajas de hierro sérico y ferritina, que también alcanzan sus puntos mínimos en una edad más temprana que en los lactantes a término. Además, mientras que un lactante a término dobla su peso al nacer en unos 5 meses, un lactante prematuro lo hará en 1 a 2 meses (60).

El momento del clampeo del cordón umbilical también afecta la dotación de hierro del recién nacido. Al nacer, el recién nacido de término tiene un depósito de 75 mg/ kg de hierro y, mediante la transfusión placentaria con el clampeo demorado (2-3 minutos), recibe un aporte extra 40 mg al minuto y 50 mg a los tres minutos. De esa forma, el depósito de hierro será de 115 a 125 mg/kg, cantidad que alcanza para prevenir su deficiencia en los primeros 6 meses y, probablemente, hasta el año (60). Los beneficios del clampeo oportuno del cordón umbilical (≥ 3 minutos) sobre la prevalencia de anemia neonatal y DH durante el primer año de vida han sido demostrados en numerosos estudios. Un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 476 díadas madre-hijo mostró que a los 6 meses de edad, los lactantes con clampeo tardío tuvieron mayor volumen corpuscular medio ($p=0,001$), ferritina ($p=0,0002$) y hierro corporal total, respecto de aquellos con clampeo temprano (alrededor de los 10 segundos) (61). Otro ensayo clínico en Suecia con 400 lactantes de término mostró que el pinzamiento tardío del cordón umbilical, en comparación con el pinzamiento temprano, mejoró el estado del hierro y redujo la prevalencia de DH a los 4 meses de edad (0,6% vs 5,7%, $P = 0,01$), sin incremento de ictericia neonatal ni otros efectos adversos (62). Coincidiendo con estos resultados en un ensayo clínico realizado en nuestro país la concentración de ferritina fue significativamente más alta en los niños con clampeo al tercer minuto (33,2 $\mu\text{g/L}$) que en aquellos con clampeo temprano (20,9 $\mu\text{g/L}$) (diferencia de medias geométrica: 1,6; IC 95%: 1,2-2,1) (63).

En el período posnatal, la tasa de crecimiento y las prácticas de alimentación son factores que afectarán la rapidez con la que se agote el hierro del nacimiento durante los primeros 6 meses de vida. (51). Los principales requisitos de hierro para el crecimiento incluyen la expansión del volumen sanguíneo y el aumento de la masa corporal magra. En consecuencia, los bebés con bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de DH no solo porque comienzan la vida con reservas de hierro más pequeñas, sino también por su tasa de crecimiento posnatal más rápida (64,65).

Aunque la magnitud de la diferencia en la biodisponibilidad del hierro de la leche materna y la fórmula infantil es variable, la mayoría de los estudios coinciden en que el hierro se absorbe mejor de la leche materna. En parte, esto puede explicarse por la presencia de altas concentraciones de la proteína lactoferrina que se une al hierro en la leche materna y su ausencia virtual en la fórmula infantil. La lactoferrina humana se absorbe a través de la membrana apical de la célula intestinal a través de un receptor específico que es interiorizado con el hierro ligado facilitando un mecanismo único para la absorción de hierro de la leche materna. Por el contrario, el hierro de las fórmulas infantiles a base de leche de vaca se une en gran medida a la caseína y los fosfopéptidos formados durante la digestión pueden limitar la absorción de hierro (66).

Por otra parte, la regulación homeostática de la absorción de hierro está ausente en los lactantes durante los primeros meses de vida. En un estudio de suplementación con hierro en el que participaron lactantes de 4 a 9 meses de edad en Honduras y Suecia, la suplementación con hierro entre los 4 y 6 meses de edad incrementó considerablemente la concentración de Hb independientemente del estado inicial de hierro. En contraste, el aporte complementario continuado de hierro hasta los 9 meses careció de efectos sobre las concentraciones de Hb en los lactantes con depósitos repletos de hierro. Estos resultados muestran que la regulación está ausente a los 6 meses y presente a los 9 meses de edad. Los cambios en la regulación de la absorción de hierro entre los 6 y los 9 meses mejoran la capacidad del lactante para adaptarse a una dieta baja en hierro y proporcionan un mecanismo por el cual algunos, pero no todos, los lactantes evitan la DH a pesar de la baja ingesta de hierro en la infancia tardía (67, 68).

El sexo infantil es otro factor que parece afectar el desarrollo de la DH, aunque aún no se comprenden los mecanismos exactos. A pesar de la ausencia de diferencia en las necesidades estimadas de hierro entre niños y niñas durante la lactancia, se han observado durante los primeros meses de edad diferencias sustanciales en el estado de hierro según el sexo del lactante. Un ensayo clínico que incluyó 263 lactantes amamantados a término (121 suecos y 142 hondureños) aleatorizados para recibir suplementos de hierro o placebo hasta los 9 meses de edad mostró que los niños tenían Hb, volumen corpuscular medio y ferritina significativamente más bajos. A los 9 meses, los niños tenían un riesgo 10 veces mayor presentar anemia por DH

que las niñas (69). Otro estudio en el que se determinaron los niveles de ferritina de los lactantes a los 1, 2, 4, 5,5, 7,5, 9 y 12 meses mostró que estos eran mayores en las niñas, excepto a los 12 meses (70). También se observaron concentraciones más bajas de ferritina entre los niños a los 6 meses de edad en un estudio observacional de niños en Noruega. En ese estudio, los niños tenían más probabilidades de tener niveles bajos de ferritina en la sangre del cordón umbilical (y TfR de cordón más altos) al nacer que las niñas, lo que se correlacionó positivamente con los niveles de ferritina a los 6, 12 y 24 meses de edad (71). En un estudio que evaluó los efectos de la suplementación con hierro y el sexo sobre la prevalencia de la anemia y el estado de hierro en lactantes del sudeste asiático, utilizando datos bioquímicos de cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego con suplementación con hierro y/o zinc en lactantes (n= 2452) mostró que al momento del reclutamiento (5 meses de edad), las concentraciones de Hb fueron ligera pero significativamente más bajas en los niños que en las niñas (108,7 g/L versus a 111,4 g/L, p = 0,04). A los 11 meses de edad, los varones que no recibieron hierro tenían una Hb significativamente más baja (106,2 g/l frente a 111,0 g/L, p< 0,001) y concentraciones de ferritina sérica más bajas (14,3 µg/L frente a 21,1 µg/L, p< 0,001) que las niñas que no recibieron Fe. En consecuencia, los lactantes varones tuvieron un riesgo relativo de 1,6 (IC 95% 1,3; 2,1) de ser anémicos y de 3,3 (IC 95% 2,1; 5,0) de tener ADH en comparación con las niñas (72). Coincidiendo con estos hallazgos el análisis de seis ensayos clínicos aleatorizados realizados en distintos países mostró que el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de DH y ADH (16).

Por otra parte, la descripción y explicación del proceso de salud-enfermedad permite analizar la etiología de la anemia desde una perspectiva más amplia que relaciona los factores biológicos y sociales que contribuyen a desarrollarla. En la Figura 2 se presenta un modelo conceptual que identifica cómo los determinantes fundamentales y subyacentes contribuyen a los determinantes intermedios y, en última instancia, a las causas más inmediatas de la anemia (73).

Figura 2: Determinantes de la anemia y anemia en el ciclo de vida

Determinantes fundamentales		
Políticas, socio-económicas, institucionales, climáticas y medioambientales		
Determinantes subyacentes		
Producción agrícola	Circunstancias económicas	Políticas de salud
Rendimiento de las cosechas Cría de ganado Alimentos	Regional. Bienestar local de la población. Equidad, igualdad, alfabetización, educación.	Cobertura de salud. Seguro de salud. Programas de control de anemia. Fortificación.

Determinantes intermedios				
Disponibilidad de alimentos	Cuidados de Salud	Sanidad e higiene		Crecimiento
Seguridad alimentaria. Acceso a cereales, vegetales, carnes. Fortificación de alimentos. Ingreso de hogares. Alimentos complementarios fortificados.	Acceso a los cuidados generales de salud y suplementos de hierro. Capacitación del equipo de salud.	Sanidad e higiene general de la población. Acceso a agua segura. Tratamiento de la basura y efluentes. Cloacas. Contaminantes ambientales (Plomo)		Crecimiento y desarrollo normal según estándares
Satisfacción de Necesidades Básicas				
Determinantes inmediatos				
Ingesta de hierro nutricional	Perdidas de sangre	Inflamación recurrente	factores del huésped	Anemia: Prácticas que aumentan el riesgo
-Lactancia materna -Contenido de hierro en la alimentación. -Biodisponibilidad (Hierro Hem/no Hem) -Consumo de inhibidores y favorecedores de la absorción	Parasitosis <i>H.Pylori</i>	Diarrea, neumonía, infecciones recurrentes, eventualmente malaria	-Genotipo para la regulación de las hemoglobinopatías y hierro. -Género masculino > riesgo de anemia -Edad < 3 años > riesgo	- anemia materna: antecedente de cesárea, - anemia en el niño: cesárea , ligadura inoportuna de cordón
Anemia en el ciclo de vida				
Anemia Mujeres en edad fértil	Anemia Embarazadas (perdidas de sangre, eritropoyesis, necesidades del feto)	Afecta el peso de nacimiento y la duración de la gestación		Anemia Lactantes y niños
		Anemia Madres en periodo de lactancia	Disminuye el hierro en la leche materna	
				

Adaptado de González et al. 2021 (73).

Entre los determinantes inmediatos, se destacan la absorción intestinal de hierro que está influenciada por factores alimenticios (hierro hemo o no hemo) y el consumo de inhibidores o potenciadores de la absorción. Se estima que el hierro hem aporta entre el 10 y el 15 % de la ingesta total de hierro en las poblaciones carnívoras, pero debido a su absorción más alta y más uniforme (estimada en un 15 a 35 %), podría aportar ≥ 40 % del hierro total absorbido mientras que el hierro no hem se absorbe mucho menos. Por otra parte, algunos compuestos como los fitatos, polifenoles, el calcio y proteínas de la leche, el huevo y la albúmina inhiben la

absorción, mientras que otros, como el ácido ascórbico y proteínas de tejidos animales tienen un efecto potenciador (74).

Las parasitosis pueden producir pérdida de apetito, incremento del metabolismo, mala absorción intestinal y lesiones en la mucosa intestinal; algunos parásitos generan anemia debido a las lesiones que producen o por alimentarse de sangre, como es el caso de las uncinarias y helmintiasis causadas por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. La intensidad de la infección y especies de anquilostomiasis, así como la coinfección con múltiples parásitos, determinan la gravedad de pérdida de sangre. El *Helicobacter pylori* puede causar úlceras pépticas y resistencia a la terapia con hierro. La malaria altera el metabolismo del hierro en múltiples formas, y posiblemente esté relacionado tanto con el aumento hemólisis (destrucción de eritrocitos) como con la disminución de la producción de glóbulos rojos (35).

Los determinantes intermedios muestran como el bajo contenido de hierro en la dieta, el consumo predominante de hierro no hemo, y el consumo de hierro con inhibidores de la absorción (cereales, granos) resultan en una ingesta inadecuada de hierro. Personas de bajos ingresos (especialmente rurales o suburbanos), sin garantías de seguridad alimentaria, que no pueden acceder a los alimentos fortificados, con acceso limitado al sistema de salud, con saneamiento y tratamiento deficiente de la basura, agua insegura e inadecuada evacuación de excretas (sin redes cloacales), promueve la infección bacteriana y parasitaria. Todos estos factores están influenciados por determinantes subyacentes, como la producción de alimentos, las circunstancias socioeconómicas regionales, el bienestar, la educación, la equidad, las políticas sanitarias, las políticas específicas de control de la anemia, fortificación, etc. Los determinantes fundamentales son entonces las condiciones económicas, políticas y ambientales imperantes en las diferentes regiones geográficas (73,75).

Consecuencias

La anemia tiene consecuencias significativas para la salud humana, así como para el desarrollo social y económico. En 2010, la anemia representó 68,4 millones de años de vida vividos con discapacidad, correspondiendo al 9% de la carga global total de discapacidad por todas las condiciones (76).

Además de la sintomatología propia de la anemia, se han descrito otras manifestaciones no hematológicas de la carencia de hierro, tales como disminución de la capacidad de trabajo físico y de la actividad motora espontánea, alteraciones de la inmunidad celular y de la capacidad bactericida de los neutrófilos, disminución de la termogénesis, alteraciones funcionales e histológicas del tubo digestivo, falla en la movilización de la vitamina A hepática, disminución de la velocidad de crecimiento, alteraciones conductuales y del desarrollo mental y

motor, velocidad de conducción más lenta de los sistemas sensoriales auditivo y visual, y reducción del tono vagal (5,77).

El hierro es un elemento esencial en el metabolismo cerebral. La DH puede causar cambios en la homeostasis de los neurotransmisores, disminuir la producción de mielina, alterar la sinaptogénesis y disminuir la función de los ganglios basales afectando negativamente las funciones cognitivas y desarrollo psicomotor (78). Un estudio en el que se evaluó el desarrollo psicomotor utilizando el test de desarrollo de Denver II (DDST-II) en niños con DH y ADH en comparación con controles sanos, encontró que las puntuaciones fueron anormales en el 67,3 % de los niños con ADH y en el 22% de los niños con DH, mientras que en los niños con parámetros hematológicos normales, fue del 15%. La diferencia con el grupo control fue significativa para los sujetos con ADH ($p < 0,001$) pero no para aquellos con DH sin anemia ($p = 0,203$) (79).

La necesidad de hierro es particularmente elevada durante periodos de crecimiento y diferenciación rápidos, especialmente, durante el último trimestre del embarazo y en el curso de la lactancia, cuando el cerebro experimenta su brote de crecimiento. En consecuencia, una homeostasis ineficaz del hierro durante estos periodos puede dar lugar a un retraso en el desarrollo neural y en las funciones cognitivas que pueden ser irreversibles incluso si la suplementación con hierro se inicia dentro del período crítico desde el nacimiento hasta los 24 meses (77). Una revisión sistemática que evaluó el efecto de la suplementación con hierro en el desarrollo mental y motor de los niños, mostró que la suplementación con hierro mejora modestamente la puntuación de las pruebas de desarrollo mental. Este efecto fue especialmente evidente en las pruebas de inteligencia en los mayores de 7 años de edad y en los que inicialmente tenían ADH. Sin embargo, no se pudo establecer una relación de causa y efecto entre la DH y el pobre desarrollo psicomotor, debido a su asociación con múltiples factores de confusión en la mayoría de los estudios (bajo estatus socioeconómico, pobreza, falta de estimulación en el hogar, educación de los padres, depresión materna, bajo peso al nacer, alimentación deficiente, desnutrición, infecciones parasitarias y niveles elevados de plomo) (80).

Varios estudios observacionales recientes han confirmado la relación entre la DH y deterioro del desarrollo cerebral y neurológico en niños. Una revisión sistemática en la que se compararon las concentraciones séricas y cerebrales de hierro en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) respecto de un grupo control, mostró que, los niños con TDAH tenían concentraciones más bajas de hierro a nivel cerebral sugiriendo que los niveles de hierro cerebral, en lugar de los niveles sistémicos, pueden estar más asociados con la fisiopatología del TDAH (81).

Existe una creciente evidencia de que la ADH durante la infancia se asocia con resultados negativos duraderos en varios dominios neurofuncionales y cognitivos, que se extienden hasta la adolescencia y la adultez. Los resultados de un estudio a 25 años en el que se compararon adultos que durante la infancia habían tenido DH versus los que no, mostraron una pérdida sustancial del potencial humano (educación, empleo, estado civil, salud física y mental), que persistió luego de ajustar por variables confusoras como sexo y nivel socioeconómico (4). Otro estudio de seguimiento a largo plazo de niños que presentaron ADH en la infancia mostró que, a pesar del tratamiento proporcionado, los niños tenían un rendimiento académico más bajo y una disminución de la motricidad fina incluso 10 años después. Además, se observó una disminución de las respuestas evocadas por la corteza auditiva junto con la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el ciclo sueño-vigilia que podrían estar asociadas con una disminución en la síntesis de mielina debido a la deficiencia de hierro (82).

Epidemiología

La anemia afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial. Aunque hay contribuciones importantes debido a otras causas, la DH es la causa dominante (60%) de anemia a nivel mundial (83). Las estimaciones reportadas en un informe sobre la situación de la anemia a nivel global mostró que afecta al 38% de las mujeres embarazadas, 29% de las mujeres no embarazadas (de 15 a 49 años) y al 43% de los niños en edad preescolar (de 0 a 5 años) (2).

Las prevalencias de anemia varían según las regiones geográficas. Las mayores tasas en 2013 se observaron en el centro y el oeste de África subsahariana con 45,1% y 43,2%, respectivamente, aunque el mayor número de los casos fue en el sur de Asia (84).

En la mayoría de los países de América Latina y el Caribe la anemia sigue siendo un problema de salud pública en niños menores de 6 años y mujeres en edad fértil. Una revisión de estudios realizados en diferentes países mostró una prevalencia de anemia de 32,93% en menores de 5 años con variaciones importantes según el país (4% en Costa Rica, 70,3 % en Haití) (85).

En nuestro país la anemia nutricional por DH continúa siendo un problema prevalente en niños menores de dos años. Otros grupos vulnerables como los menores de 6 años, las embarazadas y las mujeres en periodo de lactancia están alcanzados por cifras indeseables de anemia (27). En la Tabla 1 se resumen los estudios realizados en nuestro país a nivel poblacional y local.

Tabla 1: Estudios poblacionales y locales realizados en Argentina.

Estudio	Población	n	Anemia (%)	DH (%)	ADH (%)
Calvo 1985 (86) Gran Buenos Aires	9-24 meses	593	49	60	30
Calvo 1986 (87) Misiones	9-24 meses	464	55	-	-
Calvo 1990 (88)	9 - 24 meses	384	46,7	46,1	-
Calvo 1992 (30)	9 meses	40	27		
CESNI 1995 (89) Tierra del Fuego	9-24 meses	231	24	52	14
Morasso 2002 (90)	Embarazadas	364	35,8*	60,5*	-
Marín 2002 (91) La Plata	Embarazadas	1218	16		
Morasso 2003 (92) Chaco	6-24 meses	414	66,4	-	-
Winocur 2004 (93)	3-12 años	171 /152	-	2,5	4,4
Kogan 2008 (94) Argentina	6-23 meses 2-5 años	4460	34,1 8,9	16,5 -	18,6 -
Varea 2011 (95 73)** Gran La Plata	1-2 años 2-6 años	184/170 288/304	55,3/39,1 10,1/12,8	36,8/42,5 30,7/16,7	- -
Iannicelli 2012 (31) La Plata	4-5 meses	363	28,9		
Malpeli 2013 (96)** Gran La Plata	Embarazadas	164/108	23/27,4	40/46,6	
Christensen 2011 (97) Rosario	< 42 meses	325	40		
Falivene 2016 (98) Noroeste	12-23,9 meses	483	-	-	19,7
Pasarin 2016 (99)*** Pcia Buenos Aires	1-3 años	88/114	42/25,9	48,3/32,3	
Lázaro 2018 (100) Mar del Plata	6-14 años	362	4,44	-	-
Favero 2020 (29)	6-12 meses	239	50,6	47,3	-

LME: Lactancia materna exclusiva; *tercer trimestre; **línea de base/ post intervención;***área de bienes y servicios/área de producción primaria.

Diagnóstico de Anemia, DH y ADH: indicadores bioquímicos

El diagnóstico clínico de la anemia suele ser difícil, sobre todo en las anemias leves-moderadas, las más frecuentes, que en la mayor parte de los casos se presentan asintomáticas o con signos clínicos inespecíficos. Debido a esto la evaluación de parámetros de laboratorio resulta esencial para establecer su presencia.

A nivel poblacional la concentración de hemoglobina es el indicador más utilizado para establecer la presencia de anemia. Los puntos de corte varían en función de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar, el tabaquismo y las diferentes etapas del ciclo vital de vida (101). Tabla 2.

Tabla 2: Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia al nivel del mar (g/L)

Población, edad	ANEMIA*			
	Sin anemia*	Leve	Moderada	Grave
Niños de 6 a 59 meses	>110	100-109	70-99	<70
Niños de 5 a 11 años de edad	>115	110-114	80-109	<80
Niños de 12 a 14 años de edad	>120	110-119	80-109	<80
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	>120	110-119	80-109	<80
Mujeres embarazadas	>110	100-109	70-99	<70
Varones (15 años o mayores)	>130	110-129	80-109	<80

*Hemoglobina (g/dL). Adaptado de Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad, 2011 (101).

Sin embargo por sí sola la concentración de hemoglobina no es útil para diagnosticar la DH ya que si bien es la causa más común, como se mencionó, otros déficits nutricionales (entre ellas, las de folato, vitamina B12 y vitamina A), la inflamación aguda y crónica, las parasitosis y las enfermedades hereditarias o adquiridas que afectan a la síntesis de Hb y a la producción o la supervivencia de los eritrocitos (35).

Por otra parte, si bien son numerosos los indicadores de laboratorio propuestos para establecer la DH, ninguno por sí solo constituye una herramienta diagnóstica sensible, razón por la cual resultan más informativos cuando se evalúan y combinan en el contexto del historial nutricional y médico (102).

En la Tabla 3 se resumen los biomarcadores disponibles para la evaluación de la anemia y el estado nutricional de hierro, sus ventajas y limitaciones, ordenados desde los más fáciles y económicos de medir hasta los más costosos e invasivos.

Tabla 3: Biomarcadores de anemia y DH

BIOMARCADOR	VENTAJAS	LIMITACIONES
Hb	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil, económico de medir (se puede evaluar con un dispositivo portátil) - Buena herramienta de detección para la deficiencia severa de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> - No es sensible ni específico para el estado del hierro
Hematocrito	<ul style="list-style-type: none"> - Relativamente fácil de medir 	<ul style="list-style-type: none"> - No proporciona información adicional por encima de Hb
Índices de glóbulos rojos: VCM, RDW	<ul style="list-style-type: none"> -VCM bajo y aumento de RDW característicos de la eritropoyesis deficiente en hierro -Útil clínicamente 	<ul style="list-style-type: none"> - Hallazgo tardío, no representativo del estado del hierro
Hierro sérico o plasmático	<ul style="list-style-type: none"> - Medida de hierro circulante 	<ul style="list-style-type: none"> - Fácilmente contaminado por hierro de otras fuentes - Variación por hora del día, estado posprandial - No detecta hierro en Hb
Ferritina sérica (FS)	<ul style="list-style-type: none"> - Indicador sensible de deficiencia de hierro. - Proporcional a las reservas hepáticas de hierro. - Responde bien a las intervenciones con hierro 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta con la respuesta de fase aguda (no específica en presencia de inflamación)
Saturación de transferrina (Tfs)	<ul style="list-style-type: none"> - Marcador de hierro circulante 	<ul style="list-style-type: none"> - Los niveles están deprimidos por la inflamación.
Receptor de transferrina (TfR)	<ul style="list-style-type: none"> - Menos sensible a la inflamación que FS. - Útil en poblaciones con altos niveles de infección de fondo 	<ul style="list-style-type: none"> - No muy sensible; los niveles cambian solo tarde en ID - No tan específico como otras medidas; otras condiciones pueden causar restricción de hierro a los glóbulos rojos
Relación TfR:SF	<ul style="list-style-type: none"> - Proporcional al hierro almacenado o al déficit de hierro - Indicador sensible de respuesta a la suplementación con hierro 	<ul style="list-style-type: none"> - Vulnerable a los efectos de la inflamación en SF - No validado en niños o lactantes - Dependiente del ensayo (basado en el ensayo Ramco para TfR)
Capacidad total de fijación de hierro (TIBC)	<ul style="list-style-type: none"> - Más estable que otras medidas - Mide los sitios de unión al hierro en la transferrina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambia solo con el agotamiento de las reservas de hierro. - Normalmente no se usa en recién

		nacidos.
Protoporfirina de zinc (ZPP)	<ul style="list-style-type: none"> - Indicador sensible de deficiencia severa de hierro, pero no de deficiencia moderada de hierro - Se puede medir con muy poco volumen de sangre. 	<ul style="list-style-type: none"> - No es específico, ya que los niveles pueden aumentar debido al envenenamiento por plomo, la inflamación y otras situaciones. - Los niveles de corte no están bien establecidos para las poblaciones de lactantes
Hepcidina (Hep)	<ul style="list-style-type: none"> - Refleja la homeostasis del hierro. - Puede medirse en sangre o en orina. 	<ul style="list-style-type: none"> - También aumenta en condiciones de inflamación. - Niveles normativos no bien definidos
Hemoglobina de reticulocitos (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> - Medida de la disponibilidad de hierro para las células. - No se ve afectado por la inflamación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo aún no ampliamente disponible
Médula ósea teñible	<ul style="list-style-type: none"> - Estándar de oro para el diagnóstico de la deficiencia de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasor - Sujeto a error del observador

Adaptado de Burke et al 2014 (103). VCM: volumen celular medio; RDW: ancho de distribución de glóbulos rojos.

Es importante mencionar que, aunque existe consenso acerca de los puntos de corte a partir de los 6 meses de edad, los valores en los lactantes durante el primer semestre de vida es más discutido. Los resultados obtenidos en el ensayo clínico de Suecia y Honduras, plantearon la necesidad de considerar otros puntos de corte para definir la presencia de anemia incluyendo además valores de corte para para distintos momentos dentro del primer semestre de vida (104). En base a estos hallazgos la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) propone entre los 6 a 24 meses el valor de Hb inferior a 10,5 g/dL para establecer la presencia de anemia y valores de ferritina de 10-12 µg/L para la DH (105).

En esta tesis se tomarán los puntos de corte propuestos por la OMS (101) debido a que en nuestro país son los considerados como referencia por la SAP y el Ministerio de Salud de la Nación (32).

2.2. LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA

La lactancia materna constituye una piedra angular de la supervivencia en todas las especies incluido el hombre. En la especie humana el amamantamiento es la forma óptima y natural de alimentar al lactante no sólo desde el punto de vista nutricional sino también desde una perspectiva integral de salud, ya que posee otros componentes que contribuyen al crecimiento, desarrollo, la protección contra enfermedades y la reducción del riesgo de muerte. Además del mejoramiento de los indicadores de morbimortalidad infantil, se suman sus efectos

positivos sobre la salud de las mujeres, el medioambiente y la economía tanto familiar como comunitaria (9, 106).

La leche humana es el “*patrón de oro*”, difícil de imitar por sus características especiales y por el vínculo afectivo que representa el amamantamiento, más allá de su composición: es el “*diálogo biológico*” en el cual el lactante transmite información a la madre sobre sus necesidades y ella responde modificando la cantidad y composición de la leche. Es, además, el vehículo de comunicación inmunológica, microbiológica y psicológica entre la madre y el niño (107).

La OMS recomienda iniciar la LME a partir de la primera hora de vida del recién nacido, y mantenerla como única forma de alimentación durante los primeros seis meses de vida para lograr óptimo crecimiento, desarrollo y estado de salud. Asimismo, aconseja incorporar alimentación complementaria adecuada y segura, con el fin de satisfacer los requerimientos nutricionales del lactante y además, continuar con la lactancia materna hasta los 2 años de vida. Esta recomendación vigente desde 2001, fue reconfirmada en 2012 sobre la base a la evidencia disponible (10, 108).

El impacto de la lactancia materna en la salud de la madre y el niño justifica que tanto su promoción como la protección de su práctica sean consideradas estrategias fundamentales. Así una de las metas globales propuesta en 2012 por la 65ª Asamblea Mundial de la Salud para 2025 es aumentar la tasa de LME en los primeros seis meses de vida hasta al menos 50% de los lactantes. Para el logro de esta meta será preciso aplicar enfoques integrales que incluyan la protección y promoción de la lactancia materna y la prestación de apoyo pertinente, conforme a lo indicado en la Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño de la OMS y UNICEF (109,110).

Beneficios de la lactancia materna a corto y largo plazo

Los beneficios de la lactancia materna para el niño y la madre han sido ampliamente documentados. En los lactantes el beneficio más importante a corto plazo es la protección contra enfermedades infecciosas. Alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea y un tercio de las infecciones respiratorias podrían ser evitadas con el amamantamiento (9).

Numerosos datos demuestran que los niños amamantados tienen una menor incidencia de muchas enfermedades agudas o crónicas, como otitis media, diarrea aguda, infecciones del tracto respiratorio inferior, síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia juvenil, diabetes, obesidad, asma y atopia dermatitis. Durante los primeros 6 meses de edad la LME reduce la mortalidad por enfermedades infecciosas en un 88% y reduce

la posibilidad de muerte en comparación con la lactancia parcial como efecto dosis dependiente (111,112).

Entre los beneficios a largo plazo, uno de los hallazgos más consistentes es la asociación positiva entre lactancia materna y el mejor desempeño en las pruebas de inteligencia en diferentes periodos de la niñez, la adolescencia, los adultos y ancianos. Una revisión sistemática que incluyó 17 estudios observacionales, mostró que el grupo de lactantes amamantados logró un mayor rendimiento en las pruebas de inteligencia (diferencia media. 3,44 puntos (IC 95%: 2.30; 4.58). Los estudios que controlaron por coeficiente intelectual materno, aunque menor, también mostraron el efecto positivo de la lactancia (113). Un ensayo clínico aleatorizado con 17.046 lactantes en los que la evaluación del desarrollo cognitivo se realizó con la escala de Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence mostró un incremento de 5,9 puntos a la edad de 6.5 años en aquellos que habían sido amamantados (114). Los resultados sugieren que las pruebas de inteligencia o capacidades cognitivas mejoran con la duración de la lactancia (efecto dosis-respuesta), sin embargo las variables confusoras (entre ellas la inteligencia materna, la situación socioeconómica, la edad gestacional y el peso de nacimiento, las complicaciones en el parto) son la debilidad de este tipo de estudios.

Por otra parte, aunque con cierta controversia, un creciente cuerpo de evidencias sugiere que la lactancia materna tiene un rol protector contra la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes mellitus tipo II durante la edad adulta (115). Un metaanálisis que incluyó nueve estudios con más de 69.000 participantes que completaban criterios de inclusión mostró un efecto significativo de la lactancia materna en la reducción del riesgo de obesidad en la niñez y adolescencia (OR: 0,78 (IC 95%: 0,71- 0,85), luego ajustar por al menos 3 confusores importantes: peso materno, ganancia de peso en embarazo y tabaquismo (116). Otra revisión sistemática mostró la lactancia materna redujo las probabilidades de desarrollar obesidad (OR: 0,74 (IC 95% 0,70; 0,78) y de diabetes tipo 2 (OR: 0,65 (IC: 0,49; 0,86) (117). Sin embargo, a diferencia de una revisión previa de los mismos autores no se encontró asociación con los niveles de colesterol en la adultez mientras que la magnitud de las asociaciones entre la lactancia materna y la presión sanguínea sistólica y diastólica disminuyó en relación con las estimaciones anteriores (118).

La evidencia sobre el impacto de la lactancia sobre la salud materna también es amplia demostrando que tiene un rol importante no sólo en la recuperación postparto, sino que incide en múltiples aspectos de la salud materna a largo plazo. Durante el postparto inmediato, debido a la liberación de ocitoxina el amamantamiento favorece la contracción uterina disminuyendo la posibilidad de hemorragia intrauterina. El sostenimiento de la lactancia facilita la pérdida de peso y el retorno más rápido al peso pregestacional debido al gasto energético en la producción

de leche. Por otra parte algunos estudios sugieren que disminuye el riesgo de depresión postparto y el estrés materno (119).

A largo plazo varias revisiones sistemáticas señalan la asociación entre la lactancia y la reducción de ciertos tipos de cáncer (mama, ovario, endometrio) y un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Un metanálisis reciente sobre la base de la literatura publicada de ensayos y estudios clínicos en diferentes partes del mundo mostró una fuerte relación entre la lactancia, la duración de la misma, la edad de la menarquia y los antecedentes familiares y el riesgo de cáncer de mama sugiriendo que la duración de la lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de mama (120).

Un estudio que incluyó 50.000 mujeres de 47 países estimó que la disminución del riesgo de cáncer de mama era de 4.3% por cada año que amamantaron a sus hijos (121), mientras que un metanálisis que incluyó 163 artículos mostró que el amamantamiento por más de 12 meses se asoció con una reducción de 26% del riesgo de cáncer de mama, de 37% cáncer de ovario y de 32% de diabetes tipo 2 (122). Un metaanálisis reciente con más de 250.000 sujetos mostró la asociación entre la duración de la lactancia materna y la diabetes tipo 2 (OR: 0,67; 95%, 0,56; 0,80) reforzando los hallazgos de un estudio anterior de los mismos autores (117, 123).

Epidemiología

A pesar de los múltiples beneficios descritos y el consenso universal con las recomendaciones de la OMS, a nivel mundial actualmente sólo el 37% de los lactantes menores de seis meses en países de medianos y bajo ingresos son amamantados de forma exclusiva, siendo la proporción aún menor en países de altos ingresos, donde además la duración de la lactancia es más corta (9).

Un reporte de UNICEF que incluyó 123 países, mostró que mientras que en países de bajos y medianos ingresos, solo el 4% de los bebés nunca son amamantados, esta cifra se eleva al 21% en países de altos ingresos. Por otra parte también se observan diferencias en las tasas de lactancia dentro de un mismo país según el nivel de ingreso. La evidencia sugiere que en los países de altos ingresos, son las madres de los hogares más pobres las que tienen menos probabilidades de amamantar. Esto contrasta con los países de bajos y medianos ingresos, donde el pequeño porcentaje de madres que no amamantan corresponden, en su mayoría parte, a hogares más ricos (124).

Los datos de 3022 bebés y niños pequeños del Feeding Infants and Toddler Study (FITS) en los EE.UU. informó que el 76 % de los bebés fueron amamantados exclusiva o parcialmente al nacer y este porcentaje disminuyó al 30 % a los seis meses (125). En Europa, los datos de 14 países indicaron que la tasa de inicio de la lactancia materna fue del 90 % y del

80 % al 60 % en otros seis países. A los seis meses, la tasa de amamantamiento fue >50% en solo seis países (126).

En Argentina, la recomendación del Ministerio de Salud de la Nación y de la SAP está en concordancia con las recomendaciones de la OMS. Sin embargo, como indican los datos relevados en las dos últimas encuestas realizadas a nivel nacional, las tasas de LME en nuestro país son aún muy bajas. Así, la encuesta de Lactancia Materna (ENaLac) realizada en 2017 mostró que el 58% de los lactantes de 2 meses recibían LME, proporción que disminuyó al 51% al cuarto mes y al 42% a los 6 meses de edad (127). Al comparar la prevalencia de LME con los resultados del año 2015 (estimación sin la representatividad de Catamarca, Corrientes, Santa Cruz y Santiago del Estero), se observó un aumento significativo tanto en la prevalencia de LME a los 6 meses como a los 4 meses. Al cuarto mes, la LME presentó un aumento del 5 % ($p < 0,001$), elevándose del 46 % (IC95%: 45,6-46,3) al 51 % (IC95%: 49,7-53,4); mientras que la LME al sexto mes mostró un aumento del 7 % ($p < 0,001$), con una elevación del 35 % (IC95%: 34,7-35,5) al 42 % (IC95%: 39,8-43,5) (128).

Por su parte la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud en 2019, mostró que, aunque el 96,9% de los lactantes iniciaron la lactancia materna al nacer, sólo el 43,7% mantuvo el amamantamiento de manera exclusiva hasta los 6 meses. Coincidiendo con las encuestas anteriores la frecuencia de LME resultó inferior a medida que aumentó la edad del lactante siendo la edad promedio de abandono de 6,3 meses (129).

2.3 ANEMIA EN LACTANTES CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA

La leche materna es la principal fuente de energía y nutrientes para los lactantes menores de 6 meses. Es un alimento vivo, único y diferente en cada madre, que aporta macronutrientes y micronutrientes, más precisamente, oligosacáridos, bacterias y metabolitos bacterianos, que modulan la composición de la microbiota intestinal, lo que a su vez favorece el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmune. Su composición es dinámica y sus constituyentes cambian durante el período de lactancia adaptándose a los requerimientos nutricionales e inmunológicos del niño a medida que crece (130).

Composición de la leche humana. Contenido de hierro.

El primer líquido producido por las madres después del parto es el calostro, que es distinto en volumen, apariencia y composición. El calostro, producido en bajas cantidades en los primeros días posparto, es rico en componentes inmunológicos como la inmunoglobulina A secretora, lactoferrina, leucocitos, así como factores de desarrollo como el factor de crecimiento epidérmico. También contiene concentraciones relativamente bajas de lactosa, lo que indica que sus funciones principales son inmunológicas y tróficas más que nutricionales. Los niveles de

sodio, cloruro y magnesio en el calostro son más altos y los niveles de potasio y calcio más bajos en la leche posterior. A medida que se produce el cierre de las uniones estrechas en el epitelio mamario, la relación sodio/potasio disminuye y la concentración de lactosa aumenta, lo que indica la activación secretora y la producción de leche de transición. El momento de la activación secretora (etapa II de lactogénesis) varía entre las mujeres, pero generalmente ocurre durante los primeros días después del parto (131).

La leche de transición comparte algunas de las características del calostro, pero representa un período de producción de leche "*augmentada*" para satisfacer las necesidades nutricionales y de desarrollo del bebé en rápido crecimiento, y generalmente ocurre de 5 días a dos semanas después del parto, después de lo cual la leche se considera en gran medida madura. De cuatro a seis semanas después del parto, la leche humana se considera completamente madura. Su contenido de proteínas es bajo (1-1,5 g/100 mL), representando el 5% del valor energético total. Las proteínas son homólogas y se distinguen: la caseína, seroalbúmina, alfa lactoalbúmina, lactoferrina, nitrógeno no proteico, inmunoglobulinas, lisozima, albúmina sérica y aminoácidos, de los cuales nueve son esenciales: El nivel de hidratos de carbono es elevado (6-7 g/100 mL), aportan aproximadamente el 40% del valor calórico total y la lactosa es su componente más importante. Las grasas constituyen la principal fuente de energía para el lactante, su contenido (3,5-4,5 g/100 mL), aportan el 50% del valor calórico total. Son fuente de ácidos grasos esenciales y vehículo de las vitaminas liposolubles, cuya absorción favorecen. Los principales compuestos lipídicos se encuentran en forma de triglicéridos, ácidos grasos esenciales, fosfolípidos y colesterol (131). De particular importancia es el aporte de ácidos grasos poliinsaturados críticos para el desarrollo del SNC como ácido docosahexaenoico y el ácido araquidónico que el lactante no pueden sintetizar por inmadurez del sistema enzimático en etapas tempranas de la vida (132).

Si bien son múltiples los factores que inciden sobre la composición y calidad de la leche materna (factores genéticos, estado de salud de la madre, exposición ambiental, contexto socioeconómico, etc), el estado nutricional de la madre y la cobertura de la demanda de requerimientos nutricionales durante el embarazo y la lactancia inciden de manera sustantiva sobre la capacidad de producción de leche de calidad (133). Los nutrientes presentes en la leche son provistos por la madre, ya sea de sus reservas o de la dieta. Una revisión sistemática que incluyó 59 estudios observacionales sobre el efecto de la dieta materna en la composición de la leche encontró una fuerte asociación con algunos nutrientes como los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles, mientras que los niveles de hierro, zinc y cobre no se vieron afectados por la ingesta materna (134). Coincidiendo con esto último, otro estudio en el que se analizó la asociación entre las concentraciones de hierro, zinc y cobre en la leche materna y el estado mineral materno en madres (Suecia y Honduras) concluyó que las concentraciones de hierro,

zinc y cobre en la leche a los 9 meses posparto no están asociadas con el estado mineral materno, sugiriendo mecanismos de transporte activos en la glándula mamaria para los 3 minerales (135).

Requerimientos y aporte de hierro de la leche materna

Debido a la redistribución del hierro de la Hb y las reservas al nacer, los recién nacidos de término, sanos y con peso normal al nacer amamantados exclusivamente tienen suficiente hierro para la formación de Hb y mioglobina concomitante con el crecimiento hasta alrededor de los seis meses de edad. Los requerimientos adicionales de hierro durante los primeros seis meses de vida deben ser proporcionados por la ingesta de leche materna (51,70).

La concentración de hierro en la leche materna es muy baja y disminuye con el tiempo de 0,6 mg/L a las 2 semanas a 0,3 mg/L a los 5 meses posparto (137). La evidencia actual sugiere que si una madre tiene anemia severa, la concentración de la leche materna disminuye aún más, pero no si una madre tiene anemia leve a moderada (56).

La biodisponibilidad del hierro en la leche materna es alta (50% en comparación con 3-4% en la fórmula infantil). Aunque los mecanismos precisos de absorción siguen sin estar claros, se sabe que el hierro de la leche materna se encuentra en proteínas fijadoras de hierro, predominantemente la lactoferrina, que al igual que la transferrina, funciona como molécula transportadora (52).

Para determinar la ingesta adecuada de hierro durante los primeros 6 meses de vida el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) estimó que el contenido promedio de hierro de la leche materna es 0,35 mg/L. Considerando que la ingesta promedio en los lactantes que reciben LME durante este es de 0,78 L/día, la ingesta adecuada de hierro en el primer semestre de la vida es 0,27 mg/día (que surge de la multiplicación $0,35 \times 0,78$) (138).

Epidemiología

El estado nutricional de hierro y la anemia en los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna continúa siendo un tema de preocupación, aún en países desarrollados en los que la DH y la anemia afectan a una pequeña proporción de los lactantes. Un estudio en Australia informó que el 1% de los lactantes amamantados de 6 meses de edad tenía ADH y el 15% DH (139). La prevalencia de ADH entre los lactantes amamantados a los 4 meses de edad fue $\approx 1\%$ en Suecia y 3% en Honduras, a los 6 meses de edad, la prevalencia de ADH en Honduras había aumentado al 18,8 %, mientras que en Suecia seguía siendo del 1 % (67). De manera similar, otro estudio en lactantes suecos mostró que aproximadamente el 2% presentaba ADH y el 9% DH a los 6 meses de edad (140). En Noruega, la prevalencia del “*estado bajo de*

hierro” fue del 4 % (141) mientras que en Chile el 3,6% de los lactantes predominantemente amamantados tenían ADH a los 5–6 meses de edad (142).

En contraste con estos hallazgos, en Japón, a pesar de ser un país rico, un estudio reciente mostró que el 28,4% de los lactantes con LME a los 6-7 meses estaban anémicos (20). En países de menores recursos, la situación es más grave. En un estudio realizado en India en el que participaron 215 lactantes las prevalencias de DH fueron 5,4%, 21,4% y 36,4% y de ADH: 4,6%, 16,7% y 11,4% a los 3, 4 y 5 meses de edad respectivamente. Cabe señalar que el punto de corte para Hb utilizado fue 10,5 gr/dL (17). Otro estudio de cohorte en Brasil mostró que a los 4 meses edad el 5,7% y el 3,4% de los lactantes con LME presentaban DH y anemia incrementándose a 26,1% y 23,9% a los seis meses, respectivamente afectando en mayor medida aquellos con mayor ganancia de peso (18). Los resultados de otro estudio realizado en Brasil en el que se evaluaron lactantes con LME de familias de bajos recursos la prevalencia de anemia por DH fue aún mayor (37,5%) (19).

Por otra parte numerosos estudios han evaluado el efecto de la duración de la lactancia materna sobre la anemia y también las distintas prácticas de alimentación de los lactantes (LME, lactancia parcial y fórmula láctea). En Taiwan un estudio reciente mostró que la lactancia materna se asoció con una mayor prevalencia de DH y de ADH, especialmente en lactantes mayores de seis meses. Comparados con los lactantes que recibían fórmulas lácteas aquellos amamantados exclusivamente tuvieron mayores chances de desarrollar DH y ADH (OR: 2,157 (IC 95%:1,369-3,399) y OR 4,196 (IC95%: 1,780-9,887), respectivamente) luego de ajustar por variables confundentes incluyendo edad gestacional, peso de nacimiento, sexo, percentilo de peso y talla y factores maternos) (143). Resultados similares se observaron a los 9 meses en un estudio que incluyó de cohortes de lactantes de China (144).

Aunque como se mencionó, en nuestro país la anemia ha sido estudiada a lo largo de varias décadas, son escasos los estudios focalizados en lactantes alimentados exclusivamente a pecho. En nuestro conocimiento sólo un estudio de seguimiento realizado hace 30 años, se focalizó en el estatus de hierro de lactantes con LME. La prevalencia de anemia fue 44% y 27,8% a los 6 y 9 meses, respectivamente (30).

Prevención

Para evitar los efectos negativos de la ADH se requiere un abordaje preventivo, desde la etapa prenatal, destacándose entre otras, la importancia del adecuado estado nutricional de hierro materno durante la gestación, el clampeo tardío del cordón umbilical y la lactancia materna exclusiva. Las estrategias preventivas en la etapa posnatal incluyen estrategias alimentarias (diversidad de dieta y fortificación de alimentos) y estrategias no basadas en la alimentación como es la suplementación preventiva (73).

Sin embargo, la suplementación debe ser considerada cuidadosamente ya que el hierro administrado en exceso también tiene consecuencias negativas. Los suplementos con hierro, administrados a lactantes que tienen reservas adecuadas de hierro pueden tener efectos negativos en relación a su crecimiento e incremento de la morbilidad y mortalidad (145).

Durante los primeros meses de vida es clara la indicación de suplementación preventiva con hierro en grupos de riesgo (prematuros, gemelares, niños con bajo peso de nacimiento, niños que hayan sufrido hemorragias en el período perinatal, niños de término alimentados con leche de vaca sin fortificación, niños de término alimentados a pecho, que reciben alimentación complementaria inadecuada con bajo contenido de hierro, niños con patologías que impliquen malabsorción o pérdida crónica de hierro (32).

Sin embargo la situación de los lactantes con LME es más discutida. En el mencionado ensayo clínico en Suecia y Honduras los lactantes suecos suplementados de 4 a 9 meses tuvieron un crecimiento lineal y la circunferencia de cabeza significativamente menores que el grupo placebo. El mismo efecto sobre la longitud se observó en Honduras, pero solo a los 4-6 meses entre aquellos con hemoglobina inicial ≥ 110 g/L. Los autores concluyen que la suplementación de rutina con hierro de los lactantes amamantados puede beneficiar a aquellos con Hb baja, pero puede presentar riesgos para aquellos con Hb normal (146). Otro ensayo clínico aleatorizado mostró que la suplementación de los lactantes amamantados con hierro medicinal (sulfato ferroso) en una dosis de 7 mg/día desde el mes 1 al mes 5,5 de edad mostró que los suplementos de hierro fueron bien tolerados y no tuvieron un efecto medible sobre el crecimiento (146).

Actualmente la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda suplementos de hierro de 1 mg / kg / día para los lactantes con LME comenzando a los cuatro meses de edad hasta el destete con alimentos ricos en hierro (26), mientras que el Comité de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomienda comenzar con la suplementación preventiva a partir del sexto mes aunque es importante tener en cuenta las bajas prevalencias de anemia en los lactantes menores de 6 meses en los países europeos ($< 2\%$) (25). En el ámbito local, hasta el año 2017, la SAP no indicaba suplementar a los lactantes con LME antes del sexto mes (147). A partir de ese año cambió la recomendación por la suplementación preventiva diaria con sulfato ferroso en grupos de riesgo a partir de los 2 meses pero no hace una referencia explícita para aquellos que reciben LME hasta el sexto mes de vida (32).

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo General

Establecer la prevalencia de anemia en lactantes de 6 meses de vida con LME que realizan sus controles en una institución del sistema público de salud de la provincia de Buenos Aires.

Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de DH y ADH.
- Analizar la relación entre anemia, DH y ADH y sexo.
- Analizar la relación entre anemia, DH y ADH y crecimiento.

Hipótesis

Los lactantes con LME presentan una alta prevalencia de anemia a los 6 meses de edad en la población estudiada.

La prevalencia de anemia es mayor en los lactantes de sexo masculino, en aquellos con menor peso al nacer y los que presentan mayor velocidad de crecimiento.

CAPITULO 4. METODOLOGIA

Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, de corte transversal.

Población

Lactantes de 6 meses de vida (± 15 días) con LME que realizaron sus controles en una institución del sistema público de salud de la provincia de Bs As.

Criterios de inclusión:

- Lactantes de ambos sexos, de 6 meses de edad (± 15 días) que realizaron sus controles de salud en los consultorios pediátricos del Observatorio de Salud del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) del Hospital de Niños de La Plata durante el período enero de 2013 a junio de 2016 y que eran alimentados de manera exclusiva con leche materna. Se consideró lactante con LME a aquellos en cuya historia clínica no estuviese registrada hasta los 6 meses la ingestión de ningún otro alimento y/o bebida y/o leche, excepto la leche materna.

- Clínicamente sanos, con peso de nacimiento ≥ 2.500 g, de término (>37 semanas de gestación), con antecedentes feto-neonatales normales, con registro en la libreta sanitaria de ligadura de cordón > 30 segundos.

Criterios de exclusión:

- Lactantes que presentaron infecciones agudas (dentro de los 15 días previos al control de los 6 meses de vida), aquellos con enfermedades crónicas, con tratamiento antibiótico o vitamínico, y los que hubiesen incorporado fórmulas lácteas, alimentación complementaria y/o suplementación de hierro.

Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó para estimar la prevalencia de anemia en lactantes de 6 meses de vida con una confianza del 95% y un error de estimación de 0,07 considerando una prevalencia de LME del 32,8%, según un estudio previo en lactantes menores de 6 meses (31). El tamaño muestral mínimo fue de 173 niños.

Variables

- Anemia:

Se define anemia como la disminución de la masa de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para edad y sexo.

Indicador: valor de Hb en sangre < 11 g/dL (101).

- Deficiencia de hierro (DH):

Se define como un nivel insuficiente de los depósitos de hierro en el organismo

Indicador: concentración de ferritina en sangre < 12 µg/L (con recuento de glóbulos blancos <15.000 mm³) o menor a 30 µg/L (con recuento de glóbulos blancos >15.000 mm³) (148).

- Anemia por deficiencia de hierro (ADH):

Definida como el valor de Hb < a 11 g/dL y ferritina < 12 µg/L.

- Estado nutricional antropométrico:

Es el conjunto de mediciones corporales (peso y talla) con el que se determinan los diferentes niveles y grados de nutrición de un niño.

A partir de los datos de peso y talla registrados en la historia clínica correspondientes al nacimiento y a los 6 meses de vida se elaboraron los indicadores peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) e Índice de Masa Corporal (IMC) y se evaluaron según las tablas propuestas por la OMS (149). Para la clasificación nutricional se usaron las categorías: retraso crónico de crecimiento < -2 score Z de T/E, insuficiente progresión de peso < -2 score Z P/E, sobrepeso > 1 score Z de IMC y obesidad > 2 score Z de IMC.

Se consideró peso insuficiente al nacer si el peso de nacimiento estuvo comprendido entre 2500 y 2999 g.

- Crecimiento:

- *Ganancia de peso.* Diferencia entre el peso a los 6 meses y el peso de nacimiento, expresada en g.

- *Ganancia de peso porcentual.* Diferencia entre el peso a los 6 meses y el peso de nacimiento dividido el peso de nacimiento y multiplicado por 100.

- *Ganancia de talla.* Diferencia entre la talla a los 6 meses y la talla de nacimiento, expresada en cm.

- *Ganancia de talla porcentual.* Diferencia entre la talla a los 6 meses y la talla de nacimiento dividido la talla de nacimiento y multiplicado por 100.

- Características sociodemográficas

Se obtuvieron a partir de las historias clínicas los datos de los padres: edad, nivel educativo y situación laboral, y condiciones del hogar para determinar si el mismo presentaba necesidades básicas insatisfechas.

- Nivel educacional: Se consideró el máximo nivel educativo alcanzado.
- Situación laboral: Se consideró si realiza una actividad productiva por la que recibe un salario.

- Hogares con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI): Son aquellos que presentan al menos una de las siguientes condiciones de privación:

1) Hacinamiento: se refiere a los hogares habitados por más de tres personas por habitación 2) Vivienda: son los hogares que habitan una vivienda de tipo inconveniente (pieza de inquilinato, vivienda precaria u otro tipo, lo que excluye casa, departamento y rancho) 3) Condiciones sanitarias: aquellos hogares que no tienen ningún tipo de retrete. 4) Asistencia escolar: son los hogares que tienen al menos un niño o niña en edad escolar (6 a 12 años) que no asiste a la escuela. 5) Capacidad de subsistencia: hogares que tienen cuatro o más personas por miembro ocupado, cuyo jefe no hubiese completado el tercer grado de escolaridad primaria.

Técnicas de recolección de datos

Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los lactantes de 6 meses de edad que realizaron sus controles mensuales en el Observatorio de Salud del IDIP durante el período enero 2013 a julio 2016. Se seleccionaron aquellas que tenían el dato de Hb correspondientes a los lactantes que recibían LME y cumplían con los criterios de inclusión.

Cabe aclarar que, como parte del control de salud, sistemáticamente los pediatras del Observatorio de Salud del IDIP indican la toma de muestra de sangre para la evaluación de anemia al sexto mes de edad.

Las determinaciones hematológicas fueron realizadas en el Laboratorio Central del Hospital de Niños. El hemograma se determinó en un analizador hematológico (ABX Pentra 60 Montpellier, Francia) y el dosaje de ferritina se realizó por quimioluminiscencia (Access Beckman Coulter).

Las medidas de peso y talla fueron tomadas por los pediatras con técnicas estándar (150). El peso se midió con balanza electrónica digital (Tanita UM-061, precisión 0,1 g, Tanita Corporation of America, Inc. Illinois, EE. UU) y la talla con estadiómetro portátil (precisión 0,5 cm, SECA, Reino Unido).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico R versión 4.0.3. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de las variables. Las variables con distribución normal se informan como media \pm desvío mientras que aquellos datos no paramétricos se informan como mediana (P25-P75). La concentración de ferritina se expresa

como media geométrica (MG) e IC95% debido a su distribución log normal. Las variables cualitativas se informan como frecuencia (%).

Se utilizaron los tests de Mann Whitney o de Student para comparar las variables cuantitativas según sexo o peso de nacimiento insuficiente, asimismo también se utilizaron estos tests para comparar los niveles de Hb y ferritina entre los grupos de lactantes con y sin anemia, DH y ADH. Para comparar los niveles de ferritina según el grado de anemia, se utilizó el test de ANOVA sobre los datos transformados mediante el logaritmo natural. Luego, para informarlos se los antitransformó y se utilizó la media geométrica con su respectivo intervalo de 95% de confianza.

Para analizar la asociación entre la anemia, DH o ADH y otras variables cualitativas, se utilizaron los tests de Chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera y mediante regresión logística se ajustó el OR (IC95%).

Para estudiar las relaciones entre la Hb y la ferritina y las variables de crecimiento al nacimiento y a los seis meses se utilizaron las correlaciones de Pearson o Spearman, según la distribución de las variables.

En todos los casos se consideró significativo un p-valor $<0,05$.

Aspectos Éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del Hospital de Niños Sor María Ludovica y satisfizo todas las normas éticas en juego a nivel académico y científico. Además, no implicó ningún tipo de riesgo para el ambiente o la salud de la población.

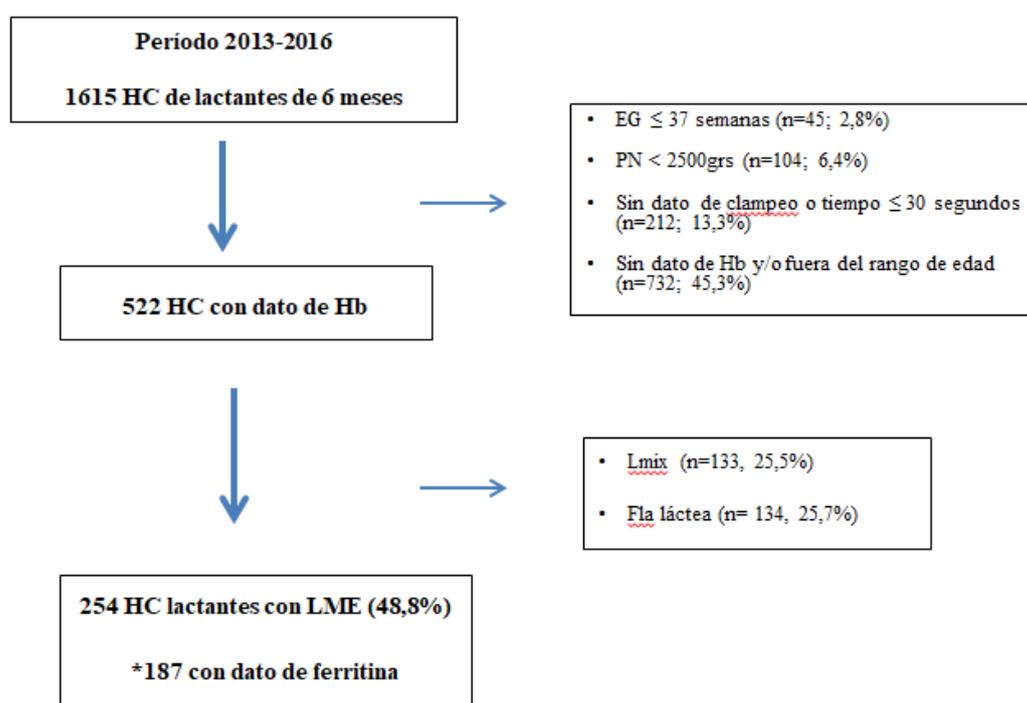
El proyecto se llevó a cabo conforme a los principios proclamados en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO 2005), la declaración de Helsinki de 2005 y su revisión de Fortaleza (2013), las Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Protocolos (OMS 2000) y la Ley 11044 de la Provincia de Buenos Aires (Aspectos Éticos de la Investigación en seres humanos), entre otras, y sus sucesivas enmiendas y clarificaciones. Se prestó especial atención a lo normado por la Ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales, su decreto reglamentario y restantes normas que la complementan. Los nombres y la información personal de cada paciente se mantuvieron en absoluta reserva, ocultos a través de un sistema de codificación de datos que aseguró la anonimidad, trazabilidad e integridad de los datos obtenidos.

CAPITULO 5: RESULTADOS

Descripción de la muestra

Inicialmente se revisaron 1615 historias clínicas (HC) que tenían el registro del control de salud del sexto mes de vida. Se excluyeron las que no contaban con el dato de Hb o que el mismo se había obtenido por fuera del rango de edad (6 meses \pm 15 días). También las correspondientes a lactantes prematuros (edad gestacional \leq 37 semanas), o con bajo peso al nacer, y aquellas en las que no estaba registrado el tiempo de clampeo de cordón o este era menor a 30 segundos. De estas se seleccionaron las que correspondían a lactantes con LME. Así la muestra de estudio quedó conformada por 522 lactantes, con dato de Hb, de las cuales 187 tenían también el dato de ferritina. Figura 3.

Figura 3: Flujograma. Selección de HC incorporadas al estudio



HC: Historia Clínica; EG: Edad gestacional, PN: Peso de nacimiento; Lmix: lactancia mixta; Fla láctea: Fórmula láctea

Las características perinatales y el estado nutricional de los lactantes se presentan en la Tabla 4. Con respecto a las características sociodemográficas el 35,1% de las familias tenía necesidades básicas insatisfechas. La mayoría de las madres eran amas de casa, sólo el 15,3%

trabajaba fuera del hogar. El 97,5 % de los padres tenía trabajo. La mediana de edad de las madres fue 25 años (20; 30) y de los padres 28 años (22; 34). Con respecto al nivel educativo el 32,4% de las madres y el 30,6% de los padres habían finalizado la escuela secundaria.

Tabla 4: Características perinatales y estado nutricional antropométrico al nacimiento y a los 6 meses de vida de los participantes del estudio (n=254)

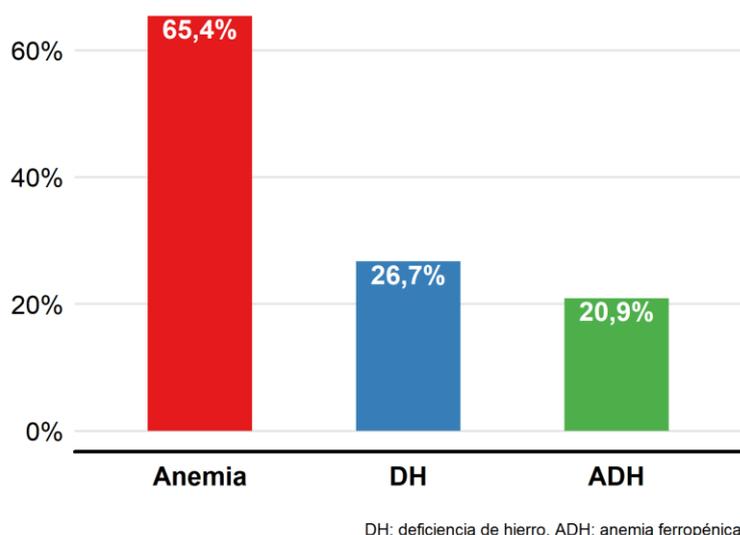
CARACTERÍSTICAS	Porcentaje (n), media \pm DS* o mediana (P25-P75)**
Sexo (F)	46% (117)
Tipo de parto (vaginal)	70,4% (178)
Edad gestacional (semanas de gestación)**	39 (38,3;40)
Peso al nacer (g)**	3345 (3052; 3684)
Talla al nacer (cm)**	48,5 (48; 51)
A los 6 meses	
Estado nutricional antropométrico	
Peso (g)**	8100 (7450; 8848)
Talla (cm)**	67 (65; 68,5)
Zscore T/E*	0,48 \pm 1,06
Zscore P/E*	-0,03 \pm 1,07
Zscore P/T*	0,74 \pm 1,10
Zscore IMC**	0,44 (-0,13; 1,20)
Insuficiente progresión de peso (Z-P/E < - 2)	0,8% (2)
Retraso crónico de crecimiento (Z- T/E < -2)	3,6% (9)
Sobrepeso (Zscore IMC >2)	10,8% (27/249)
Obesidad (Zscore IMC >3)	3,6% (9/249)
Ganancia de peso	
Ganancia de peso (g)**	4655 (4150; 5428)
Ganancia de peso porcentual**	141,2 (120,3; 161,1)
Ganancia de talla	
Ganancia de talla (cm)**	17,5 (16; 19)
Ganancia de talla porcentual**	35,3 (31,1; 38,8)

T/E: talla según edad, P/E: peso según edad, P/T: peso según talla; g: gramos; cm: centímetros

Prevalencias de Anemia, DH y ADH

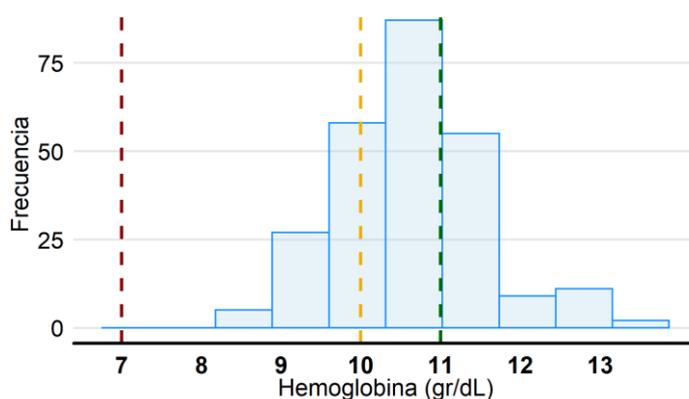
En el Gráfico 1 se presentan prevalencias de anemia, DH y ADH. Casi dos tercios de los lactantes (65,4%) estaban anémicos mientras que 1 de cada 4 (26,7%) presentaba DH.

Gráfico 1: Prevalencias de anemia, deficiencia de hierro y anemia ferropénica de los lactantes participantes del estudio a los 6 meses de vida



El valor medio de Hb fue $10,7 \pm 0,9$ g/dL. El 67,5 % de las anemias fue leve y el resto moderada. Ningún lactante presentó anemia severa (Hb <7 g/dL). La distribución de valores de Hb se presenta en la Gráfico 2.

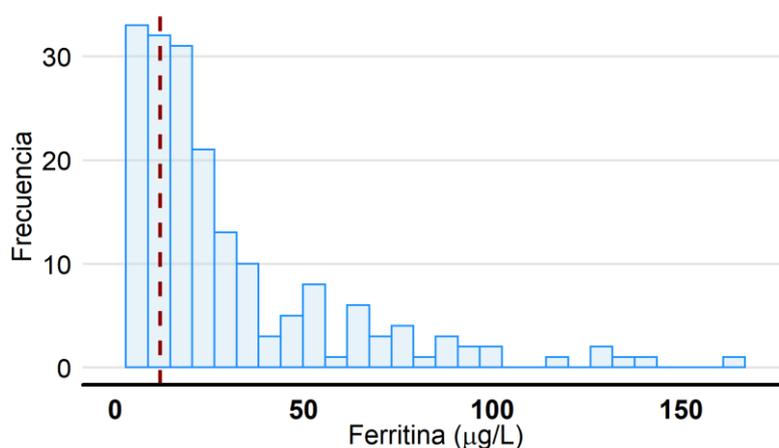
Gráfico 2: Distribución de los valores de hemoglobina de los lactantes a los 6 meses de vida (n= 254)



Las líneas corresponden a los puntos de corte de hemoglobina para establecer la severidad de la anemia: leve: Hb: 10-10,99 g/dL, moderada: 7- 9,99 g/dL, severa: <7 g/dL)

Con respecto a los valores de ferritina, la media geométrica considerando todos los lactantes fue 20,46 $\mu\text{g/L}$ (17,91; 23,36). La distribución de valores se presenta en el Gráfico 3.

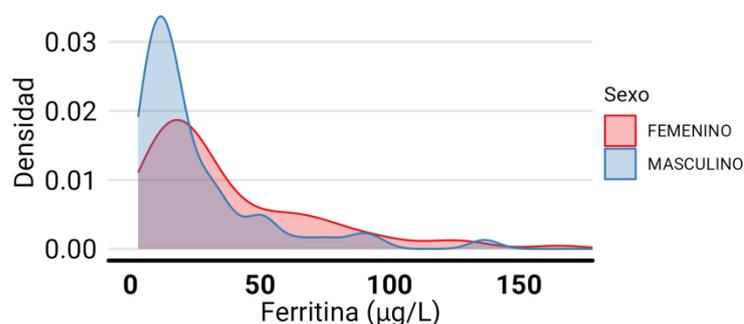
Gráfico 3: Distribución de los valores de ferritina de los lactantes a los 6 meses de vida (n=187)



Las líneas corresponde al punto de corte para establecer la deficiencia de hierro: valor de ferritina < 12 $\mu\text{g/L}$

En el Gráfico 4 se presenta la distribución de valores de ferritina según el sexo. Como se puede observar, si bien los valores de ferritina para ambos sexos se concentraron en valores bajos, la curva los lactantes de sexo femenino presentó una cola más pesada a la derecha.

Gráfico 4: Distribución de los valores de ferritina a los 6 meses de vida según el sexo de los lactantes



Niveles de ferritina y prevalencia de DH según la presencia de anemia

En la Tabla 5 se presentan los valores de ferritina y la prevalencia de DH según la presencia de anemia a los 6 meses de edad. Los lactantes anémicos presentaron valores medios de ferritina significativamente inferiores y prevalencia de DH superior que aquellos sin anemia.

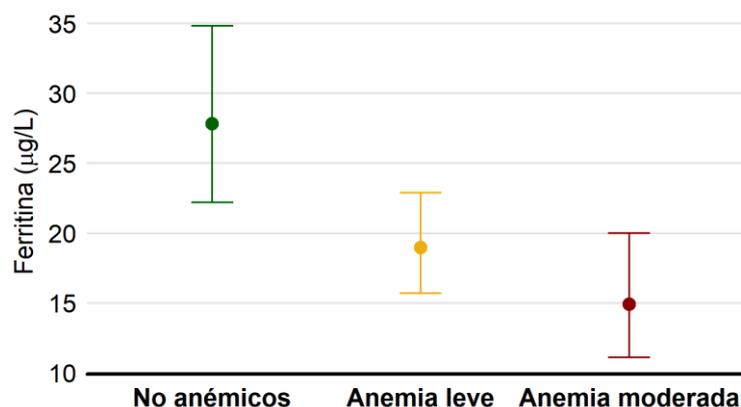
Tabla 5: Niveles de ferritina y prevalencia de DH según presencia de anemia a los 6 meses de vida

Variables	ANEMIA		p- valor
	NO (n=65)	SI (n=122)	
Ferritina (µg/L)*	27,80 (22,20; 34,81)	17,37 (14,81; 20,37)	<0,001
Prevalencia de DH**	16,9 % (11)	32% (39)	0,041

*Media geométrica (Intervalo confianza 95%), ** % (n). DH: Deficiencia de hierro

Al separar los lactantes según la severidad de la anemia se halló una diferencia significativa en las medias geométricas de ferritina (Test ANOVA, $p=0,002$). Al realizar las comparaciones de a pares, sólo se halló diferencia en los valores medios de ferritina entre el grupo de lactantes no anémicos y los que presentaron anemia moderada ($Hb < 10$ g/dL). Gráfico 5.

Gráfico 5: Niveles de ferritina según el grado de anemia a los 6 meses de vida



* $p=0,002$. Ferritina (MG (IC 95%): no anémicos: 27,80 ug/mL (22,20; 34,81); anemia leve: 18,95 ug/mL (15,69; 22,88), anemia moderada: 14,89 ug/mL (11,10; 19,99)

Relación entre Anemia, DH y ADH y el sexo de los lactantes

Al separar los lactantes según el sexo y comparar las presencia de anemia, DH y ADH no se observaron diferencias significativas. Tabla 6.

Tabla 6. Prevalencias de anemia, DH y ADH a los 6s meses de vida según sexo de los lactantes

Variables	Femenino (n= 117)	Masculino (n=137)	p-valor
Anemia	61,5% (72)	68,6% (94)	0,294
DH	20,0% (16)	31,8% (34)	0,102
ADH	17,5 %(14)	23,4% (25)	0,427

DH: Deficiencia de hierro, ADH: anemia por deficiencia de hierro

Al comparar los niveles medios, no se observaron diferencias en la concentración de Hb. La media geométrica de ferritina fue significativamente mayor en los lactantes de sexo femenino. Tabla 7.

Tabla 7: Valores medios de hemoglobina y ferritina a los 6 meses de vida según el sexo de los lactantes

Variables	Femenino (n= 117)	Masculino (n=137)	p-valor
Hemoglobina* (gr/dL)	10,76 ± 0,87	10,57 ± 0,92	0,164
Ferritina** (µg/L)	26,21(21,32; 32,24)	16,99 (14,37; 20,09)	0,002

* Media ± DS, **MG (IC 95%)

No se halló asociación entre el sexo y la prevalencia de anemia (OR: 1.37 (0,79; 2,38), DH (OR: 1,86 (0,90; 3,96) y ADH (OR: 1,43 (0,66; 3,24).

Relación entre Anemia y parámetros de crecimiento

Al comparar los parámetros peso y talla al nacer entre los lactantes con y sin anemia al sexto mes no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 8.

Tabla 8. Peso y talla al nacer de los lactantes según presencia o no de anemia a los 6 meses de vida

Variables	ANEMIA		p-valor
	NO (n=88)	SI (n=166)	
Peso al nacer (g)	3340 (3050; 3700)	3345 (3063; 3650)	0,762
Talla al nacer (cm)	49,75 (48,38; 51,0)	49,25 (48,0; 51,0)	0,814

g: gramos; cm: centímetros

Tampoco se observaron diferencias a los 6 meses de edad al comparar los parámetros de crecimiento: peso y talla, Z score y Z IMC, ni en la ganancia de peso y talla absoluta y porcentual según la presencia o no de anemia. Tabla 9.

Tabla 9: Parámetros de crecimiento de los lactantes según presencia o no de anemia a los 6 meses de vida

Variables	ANEMIA		p-valor
	NO (n=88)	SI (n=166)	
Peso (g)	8030 (7245; 8950)	8120 (7508;8765)	0,575
Talla (cm)	49,75 (48,38; 51)	67,0 (65,5;68,88)	0,311
Zscore			
- Peso/edad	0,40 (-0,24; 1,26)	0,43 (-0,10; 1,14)	0,974
- Talla/edad	0,09 (-0,78; 0,54)	-0,03 (-0,67; 0,64)	0,842
- Peso/talla	0,46 (0,00; 1,47)	0,62 (0,00; 1,21)	0,943
- IMC	0,35 (-0,14; 1,36)	0,53 (-0,12; 1,14)	0,977
Ganancia de peso			
- Absoluta (g)			
- Porcentual	4585 (3997,5; 5405) 138,7 (120,6; 162,1)	4675 (4230;5438) 142,2 (119,3;159,3)	0,409 0,595
Ganancia de talla			
- Absoluta (cm)			
- Porcentual	17,0 (16,0; 18,5) 34,0 (30,9; 37,9)	17,5 (16,0;19,5) 35,3 (31,4; 40,4)	0,205 0,261

Mediana (P25-P75) *Media ± DS; g: gramos; cm: centímetros

Relación entre DH y parámetros de crecimiento

Al hacer el mismo análisis entre los lactantes deficientes y no deficientes de hierro, se hallaron diferencias significativas con el peso al nacer y con la ganancia de peso y talla a los seis meses de edad. La prevalencia de DH fue mayor en los lactantes con peso de nacimiento menor y en aquellos con mayor ganancia de peso absoluta y porcentual, y mayor ganancia de talla absoluta a los 6 meses de vida. Tablas 10 y 11.

Tabla 10: Parámetros de crecimiento al nacer de los lactantes según presencia o no de DH a los 6 meses de vida

Variables	DH		p-valor
	NO (n=137)	SI (n=50)	
Peso al nacer (g)	3450 (3100;3710)	3200 (2900; 3558)	0,003
Talla al nacer (cm)	49,5 (48,0; 51,0)	49,0 (47,5;51,0)	0,457

g: gramos; cm: centímetros

Tabla 11: Parámetros de crecimiento a los 6 meses de vida de los lactantes según presencia o no de DH

Variables	DH		p-valor
	NO (n=137)	SI (n=50)	
Peso (g)	7950 (7420; 8650)	8360 (7730; 9345)	0,011
Talla (cm)	67,0 (65,5; 68,0)	67,6 (66,5; 69,0)	0,051
Zscore			
- Peso/edad	0,31 (-0,13; 1,00)	0,70 (0,10; 1,52)	0,029
- Talla/edad	0,02 (-0,71; 0,55)	0,24 (-0,36; 0,79)	0,138
- Peso/talla	0,48 (0,04; 1,19)	0,87 (0,00; 1,86)	0,174
- IMC	0,38 (-0,08; 1,12)	0,75 (-0,019; 1,80)	0,166
Ganancia de peso			
- Absoluta (g)			
- Porcentual	4460 (4129;5070)	5375 (4425; 5930)	<0,001
	136,5 (115,5; 150,2)	164,4 (139,0; 188,9)	<0,001
Ganancia de talla			
- Absoluta (cm)			
- Porcentual	17,5 (16,0; 19,0)	18,5 (16,9; 20,0)	0,042
	35,5 (31,9; 38,8)	36,8 (33,2; 41,5)	0,085

Mediana (IQR); g: gramos; cm: centímetros

Relación entre ADH y parámetros de crecimiento

Al comparar los lactantes según la presencia de ADH a los 6 meses, los lactantes con ADH tuvieron menor peso al nacer y mayor peso y talla a los seis meses. Asimismo, fue mayor la ganancia de peso (absoluta y porcentual) y la ganancia de talla absoluta. Tablas 12 y 13.

Tabla 12: Parámetros de crecimiento al nacer de los lactantes según presencia o no de ADH a los 6 meses de vida

Variables	ADH		p-valor
	NO (n=148)	SI (n=39)	
Peso al nacer (g)	3405 (3100;3702,5)	3200 (2935; 3545)	0,038
Talla al nacer (cm)	49,5 (48,0; 51,0)	49,0 (47,6;51,0)	0,680

g: gramos; cm: centímetros

Tabla 13: Parámetros de crecimiento a los 6 meses de vida de los lactantes según presencia o no de ADH

Variables	ADH		p-valor
	NO (n=148)	SI (n=39)	
Peso (g)	7950 (74150; 8650)	8450 (7850; 9330)	0,011
Talla (cm)	67,0 (65,5; 68,0)	67,8 (66,5; 69,3)	0,026
Zscore			
- Peso/edad	0,32 (-0,17; 1,01)	0,81 (0,20; 1,50)	0,062
- Talla/edad	0,02 (-0,73; 0,55)	0,26 (-0,36; 0,90)	0,013
- Peso/talla	0,47 (0,03; 1,21)	0,94 (-0,10; 1,69)	0,209
- IMC	0,38 (-0,09; 1,13)	0,86 (-0,23; 1,63)	0,202
Ganancia de peso			
- Absoluta (g)			
- Porcentual	4500 (4120;5195)	5430 (4465; 5990)	<0,001
	137,1 (116,5; 153,8)	163,9 (137,0; 188,4)	<0,001
Ganancia de talla			
- Absoluta (cm)			
- Porcentual	17,50 (16,00; 19,10)	18,50 (17,00; 20,00)	0,039
	35,60 (31,82; 38,78)	37,50 (34,00; 41,43)	0,089

Mediana (P25-P75); g: gramos; cm: centímetros

Correlación entre los valores de Hb y ferritina con los parámetros de crecimiento

No se halló correlación entre la concentración de Hb y los parámetros de crecimiento peso, talla y ganancia de peso y talla (absoluta ni porcentual).

Aunque bajas, sí se hallaron correlaciones negativas significativas entre la ferritina y la ganancia de peso absoluta ($r = -0,35$; $p < 0,001$) considerando todos los lactantes. Dicha correlación también se observó separando por sexo (femenino: $r = -0,25$; $p = 0,023$, masculino: $r = -0,33$; $p < 0,001$). Gráficos 6 y 7.

Gráfico 6: Correlación entre log ferritina y ganancia de peso absoluta a los 6 meses de vida

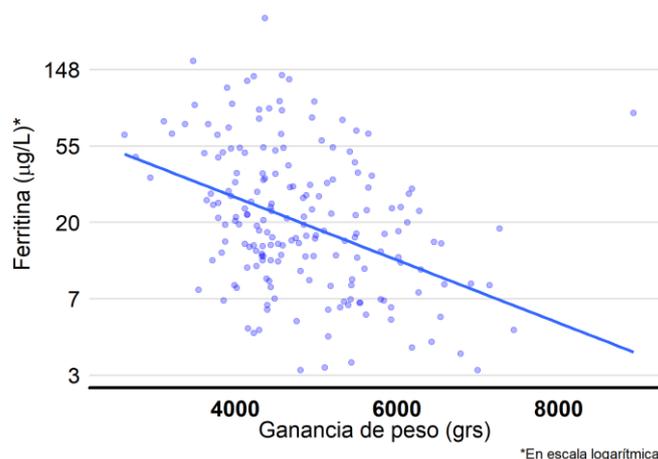
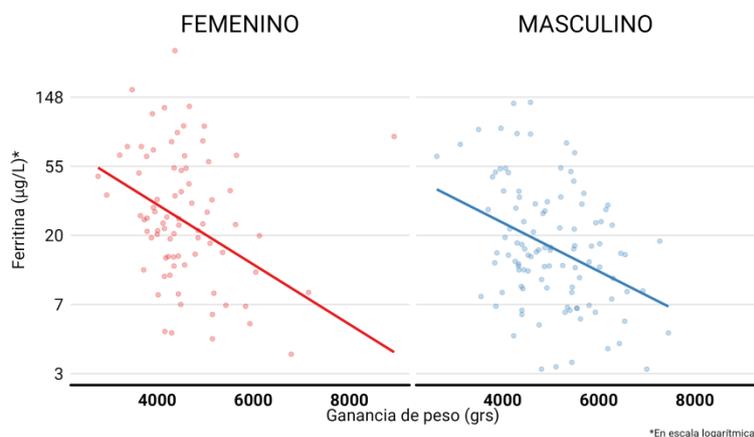


Gráfico 7: Correlación entre log ferritina y ganancia de peso absoluta a los 6 meses de vida según el sexo de los lactantes



También se observaron correlaciones negativas significativas entre la ferritina y la ganancia de peso porcentual ($r = -0,44$; $p < 0,001$), asimismo al separar por sexo (femenino: $r = -0,38$; $p = 0,001$, masculino: $r = -0,45$; $p < 0,001$). Gráficos 8 y 9.

Gráfico 8: Correlación entre log ferritina y ganancia de peso porcentual a los 6 meses de vida

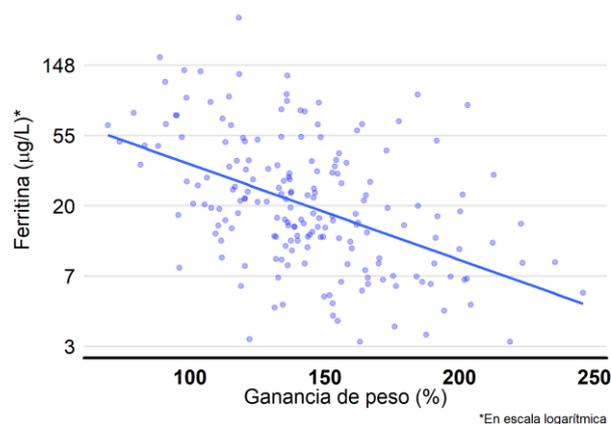
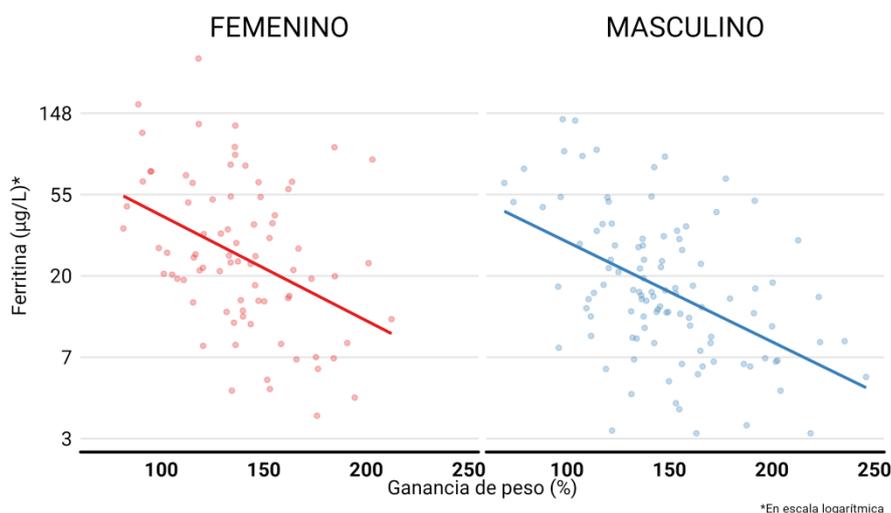


Gráfico 9: Correlación entre log ferritina y ganancia de peso porcentual a los 6 meses de vida según el sexo de los lactantes



No se halló correlación significativa entre la ferritina y la ganancia de talla (absoluta ni porcentual) al considerar todos lactantes ni al separar según el sexo.

Comparación de valores medios de Hb y ferritina según el peso al nacer de los lactantes

Al separar a los lactantes según su peso de nacimiento, a los 6 meses de vida la media geométrica de ferritina fue inferior en los lactantes con peso insuficiente al nacer (2500-2999 g).
Tabla 14.

Tabla 14. Valores medios de hemoglobina y ferritina según el peso al nacer de los lactantes

Variables	Insuficiente peso al nacer (2500-2,999 g) (n= 53)	Peso adecuado al nacer (≥ 3000 g) (n= 201)	p-valor
Hemoglobina* (gr/dL)	10,58 ± 0,80	10,68 ± 0,92	0,571
Ferritina** (µg/L)	11,59 (9,19; 14,61)	23,76 (20,50; 27,54)	<0,001

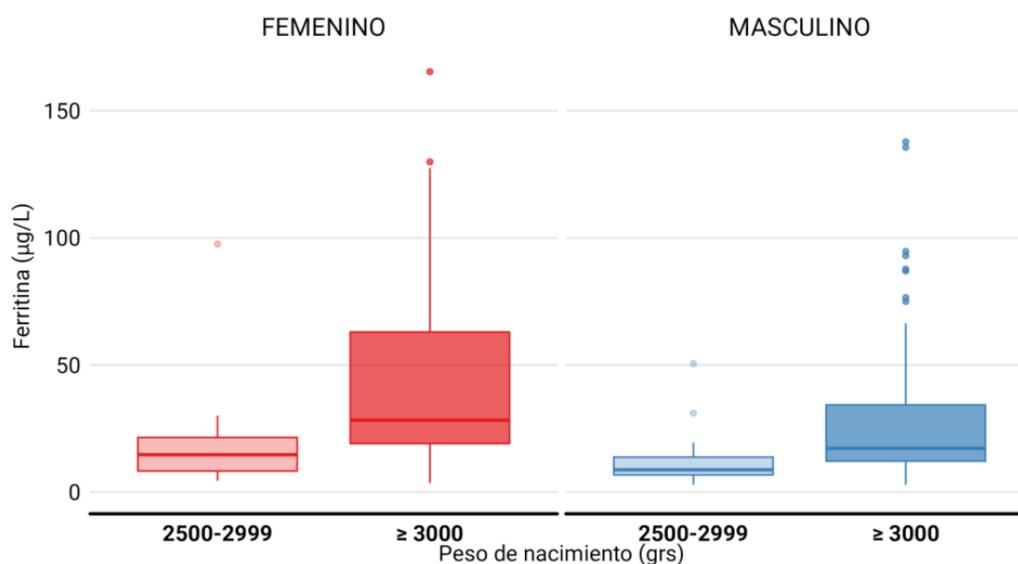
* Media ± DS, **MG (IC 95%)

Comparación de los valores medios de Hb y ferritina y el peso al nacer según el sexo de los lactantes

Teniendo en cuenta el sexo de los lactantes, a los 6 meses de vida no se observaron diferencias en los valores de Hb según el peso de nacimiento fuese insuficiente o no.

Los valores de ferritina fueron significativamente inferiores en los lactantes con insuficiente peso al nacer: 11,59 µg/L (9,19; 14,61) vs 23,76 µg/L (20,50; 27,54), p<0,001. El mismo comportamiento se observó al separar los lactantes según el sexo. Gráfico 10.

Gráfico 10. Valores de ferritina a los 6 meses de vida según el peso al nacer y el sexo de los lactantes



Sexo femenino: 14,34 µg/L (10,02; 20,53) vs 31,23 µg/L (24,84; 39,27), p=0,001; Sexo masculino: 9,66 µg/L (7,17; 13,01) vs 19,51 µg/L (16,23; 23,46), p< 0,001, según el peso al nacer: 2500-2999 g o ≥ 3000 g, respectivamente.

Asociación entre Anemia, DH y ADH y la prevalencia de insuficiente peso al nacer

El análisis bivariante no mostró asociación entre la anemia y el peso al nacer insuficiente (2500-2599 g).

La asociación fue estadísticamente significativa entre la DH y el peso de nacimiento insuficiente con un OR (IC 95%): 4,10 (1,83; 9,30). La prevalencia de DH fue 51,3% en los lactantes con peso de nacimiento entre 2500- 2599 g y de 20,3% en aquellos con peso \geq 3000 g ($p < 0,001$). Los lactantes con insuficiente peso al nacer cuadruplicaron las chances de desarrollar DH a los 6 meses de edad. Tabla 15.

Tabla 15: Asociación entre la presencia de DH a los 6 meses de vida y el peso al nacer insuficiente

Insuficiente peso al nacer (2500-2599 g)	DH		OR (IC95%)
	SI (%,n)	NO (%,n)	
SI	51,3 (20)	48,7 (19)	4,10 (1,83; 9,30)
NO	20,3 (30)	79,7% (118)	

OR, odds ratio; IC intervalo de confianza; g: gramos

El análisis bivariante también mostró una asociación estadísticamente significativa entre la ADH y el insuficiente peso al nacer con un OR (IC 95%):2,74 (1,15; 6,41). La prevalencia de ADH fue 35,9% en los lactantes con peso de nacimiento entre 2500-2599 g y de 16,9% en aquellos cuyo de nacimiento fue \geq 3000 g ($p = 0,017$). Los lactantes con peso al nacer insuficiente duplicaron las chances de desarrollar anemia por deficiencia de hierro a los seis meses de edad. Tabla 13.

Tabla 16: Asociación entre la presencia de ADH a los 6 meses de vida y el peso al nacer insuficiente

Insuficiente peso al nacer (2500-2599 g)	ADH		OR (IC95%)
	SI (%,n)	NO (%,n)	
SI	35,9 (14)	64,1 (25)	2,74 (1,15; 6,41)
NO	16,9 (25)	83,1 (123)	

OR, odds ratio; IC intervalo de confianza; g: gramos

Por último, se realizó un modelo de regresión logística multivariable para DH como variable dependiente y, como variable independiente, el peso de nacimiento y la variable confusora sexo. Este análisis confirmó la asociación entre la DH y el peso al nacer insuficiente (2500-2599 g): 4,45 (2,08; 9,67) ajustado por sexo.

De la misma manera el modelo de regresión logística multivariable para ADH como variable dependiente y, como variable independiente, el peso de nacimiento y la variable confusora sexo, confirmó la asociación entre ADH y el peso al nacer insuficiente (2500-2599 g): 2,83 (1,27; 6,20) ajustada por sexo.

CAPITULO 6: DISCUSION

En el presente estudio las prevalencias de anemia, DH y ADH de los lactantes sanos de 6 meses de edad, alimentados exclusivamente con leche materna fueron altas. Más de la mitad (65,4%) estaban anémicos. Además 1 de cada 4 tenía DH y 1 de cada 5 ADH. La prevalencia de anemia hallada supera ampliamente lo reportado en otros estudios (19,20), excepto uno realizado en Bangladesh (151), mientras que las prevalencias de DH y ADH son comparables lo reportado en otras regiones como India y Brasil (17,18). Por el contrario las prevalencias en países desarrollados son muy inferiores (67, 140-142).

En nuestro medio, a pesar de los años transcurridos y de las numerosas estrategias propuestas para su prevención y control, los resultados hallados superan lo reportado por Calvo en 1992 (44% de anemia y 4% de DH a los seis meses de edad) (30) y los hallazgos de un estudio más reciente realizado por nuestro grupo en lactantes con edad media de 5,2 meses (28,9%), sin diferencias según recibiesen LME ó fórmula láctea (31).

Aunque ningún lactante presentó anemia severa y en dos tercios de los casos se trató de anemia leve, la alta prevalencia hallada hace que se constituya de acuerdo a la OMS, como un problema grave y persistente de salud pública.

Son varios los factores que pueden incidir en el adecuado estado nutricional de hierro en los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna durante los primeros meses de vida (70). En los lactantes de nuestro estudio el sexo masculino, el peso al nacer insuficiente (2500-2999 g) y la mayor velocidad de crecimiento fueron los factores identificados para el desarrollo de DH y ADH a los 6 meses de vida.

El sexo masculino puede desempeñar un papel en la predisposición a la DH. Aunque los mecanismos responsables de esta diferencia aún no se elucidado completamente, pueden implicar diferencias de género en la expresión de testosterona y estrógeno, que pueden afectar la producción de eritropoyetina, o características fisiológicas que difieren entre hombres y mujeres, como la acumulación de masa corporal magra durante la infancia, o el tamaño de las reservas de Fe al nacer (65). En el presente estudio, aunque no se observaron diferencias significativas al comparar las prevalencias de anemia, DH y ADH según el sexo de los lactantes, la media geométrica de ferritina fue significativamente mayor en los lactantes de sexo femenino. Estos resultados son coinciden con lo informado en numerosos estudios (16, 20, 69-72,142).

El crecimiento rápido en el primer semestre de vida requiere la movilización de reservas corporales de hierro para la síntesis de hemoglobina y otras moléculas que contienen hierro en los tejidos corporales, afectando más tempranamente los niveles de ferritina (65). Nuestros hallazgos mostraron que las prevalencias de DH y ADH fueron mayores en los lactantes con mayor ganancia de peso (absoluto y porcentual) y mayor ganancia de talla absoluta al sexto

mes. Por otra parte, aunque bajas, se hallaron correlaciones negativas significativas entre la ferritina y la ganancia de peso absoluta y porcentual. Estos hallazgos son consistentes con varios estudios (Yang 2009, Thorsdottir 2003, Nguyen 2004) en los que el mayor aumento de peso desde el nacimiento se asoció con una concentración de ferritina significativamente más baja a los 6 meses (16, 152, 153). En el estudio de cohorte Marques (2014) realizado en Brasil, el único factor de riesgo que se asoció significativamente a la DH fue la ganancia de peso desde el nacimiento hasta los seis meses (18).

Por otra parte, coincidiendo con los resultados del estudio de Yang (16), en nuestro análisis la concentración de hemoglobina no se relacionó con el aumento de peso. El crecimiento rápido en el primer semestre de vida requiere la movilización de reservas corporales de hierro para la síntesis de hemoglobina y otras moléculas que contienen hierro en los tejidos corporales, afectando más tempranamente los niveles de ferritina. Un estudio de cohorte realizado Beijing, con 1001 lactantes normales seguidos regularmente durante 12 meses mostró que los lactantes de ambos sexos alimentados exclusivamente con leche materna de 0 a 4 meses presentaron el mayor peso entre 0 y 6 meses. Además en dicho estudio la tasa de anemia de los bebés varones amamantados a los 4 meses fue la más alta (154). Estos datos sugieren que, aunque los beneficios de la lactancia materna son indiscutibles, el rápido crecimiento de los lactantes en muchos entornos puede superar la capacidad de la leche materna para satisfacer las necesidades de hierro.

Los resultados de algunos estudios de seguimiento a más largo plazo, como el realizado por Gunnarsson en Islandia (2004) y McCarthy en Irlanda (2018) también mostraron una asociación inversa entre la ganancia de peso desde el nacimiento hasta los 2 años de vida y la concentración de ferritina. Estos hallazgos sustentan la importancia de examinar de cerca las necesidades dietéticas y el estado nutricional de los niños en el segundo año de vida (155,156).

El tamaño de las reservas de hierro del recién nacido se ve fuertemente afectado por el peso al nacer y la edad gestacional (59). Aunque en nuestro estudio se excluyeron los lactantes prematuros y/o con bajo peso al nacer (<2500 g), al comparar los valores de ferritina a los 6 meses de vida, estos fueron significativamente menores en los lactantes que nacieron con peso insuficiente (2500-2599 g) respecto de los que nacieron con peso adecuado (>3000 g) ($p<0,001$). Resultados similares fueron hallados en el estudio de Yang que incluyó seis investigaciones en la que participaron lactantes amamantados de Honduras (2 estudios), Suecia México y Ghana (2 estudios). Respecto de la concentración de Hb, a diferencia de nuestros hallazgos, los autores reportan que a los 6 meses de edad la Hb también se relaciona positivamente con el peso al nacer (16).

Los lactantes con insuficiente peso al nacer de nuestro estudio cuadruplicaron las chances de desarrollar DH (OR: 4,10 (1,83; 9,30) y duplicaron las chances de desarrollar ADH

(2,74 (1,15; 6,41) a los 6 meses de vida, siendo aún mayores al ajustar por el sexo. Resultados comparables se observaron en el estudio antes mencionado donde el modelo de regresión logística múltiple mostró un OR de 2,3 (1,3; 4,0) para la DH y un OR 3,0 (1,4; 6,6) luego de ajustar por el sitio de realización del estudio y el clampeo del cordón umbilical (16).

Cabe señalar que los datos analizados en esta tesis fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los lactantes, motivo por el cual no se contó con información sobre la salud materna durante el embarazo y el parto y la información sobre las prácticas de alimentación se basó únicamente en las respuestas de los padres. Por la misma razón sólo fue posible discriminar entre el tiempo de clampeo de cordón $< o \geq$ a 30 segundos, pero no si el mismo superó los 3 minutos como para considerarlo oportuno.

Debido a que su determinación bioquímica no era una solicitud de rutina, en este estudio no se contó con el dato de proteína C reactiva para descartar un estado inflamatorio. Un nivel elevado de ferritina sérica en algunos lactantes podría indicar condiciones tales como inflamación, infección, malignidad o enfermedad hepática en lugar del nivel de hierro corporal total. Sin embargo, es poco probable que los lactantes tuvieran alguna de estas condiciones en las visitas de control de salud del niño sano, cuando se realizaron las pruebas de laboratorio.

En la revisión de la literatura no hemos encontrado otros trabajos recientes en nuestro medio que aborden la anemia por DH en los lactantes que reciben LME durante el primer semestre de vida. Nuestros resultados, aun cuando tienen carácter local, ponen de manifiesto que la anemia en los lactantes amamantados exclusivamente constituye un problema grave de salud pública

Teniendo en consideración el impacto de la DH y la anemia a largo plazo, las altas prevalencias de anemia, DH y ADH observadas deben ser una alerta para discutir la suplementación preventiva con hierro en los lactantes de término atendidos en el sector público de salud, incluyendo aquellos con adecuado peso al nacer y que reciben LME.

La lucha contra la anemia debe ser una prioridad y su erradicación será posible en la medida que se implementen políticas públicas adecuadas, se fortalezcan las estrategias de prevención conocidas y desarrollen otras nuevas.

CAPITULO 7: CONCLUSION

- La prevalencia de anemia en los lactantes sanos de 6 meses de vida con LME fue alta (65,4%). Uno de 4 lactantes presentó DH y 1 de cada 5, ADH.
- Aunque no hubo diferencias significativas en las prevalencias de anemia, DH y ADH, los lactantes de sexo masculino tuvieron valores de ferritina significativamente menores.
- Las prevalencias de DH y ADH fueron mayores en los lactantes con peso de nacimiento menor y en aquellos con mayor ganancia de peso (absoluto y porcentual) y mayor ganancia de talla absoluta.
- Los lactantes con peso al nacer insuficiente (2500-2599 g) cuadruplicaron las chances de desarrollar DH y duplicaron las chances de desarrollar ADH a los seis meses de edad.

CAPITULO 8: BIBLIOGRAFIA

1. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013; 1:E16–E25.
3. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Acrimony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, Lozoff B, Jacobson SW. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010; 126 (2): e 427-434.
4. Lozoff B, Smith JB, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, Jimenez E. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatrics* 2013; 163(5): 1260-1266.
5. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Seminars in pediatric neurology*. 2006; 13(3):158-165.
6. Ceriani Cernadas JM. Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término. *Arch. Argent. Pediatr.* 2017; 115 (2): 188-194.
7. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7:CD004074.
8. Lonerdal B, Georgieff M, Hernell O. Developmental physiology of iron absorption, homeostasis and metabolism in the healthy term infant. *J Pediatr.* 2015; 167 (40): S8-S14.
9. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017):475–490.
10. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8):CD003517.
11. Lawrence RM, Lawrence RA. Breastfeeding: more than just good nutrition. *Pediatr Rev*. 2011; 32(7):267-280.
12. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, Bahl R, Martines J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104(467):96-113.
13. Greer FR. Is breastfed infants iron deficient? The question that won't go away. *J Pediatr* 2021; S0022-3476(20)31493-1.
14. Pérez-Escamilla R, Buccini GS, Segura-Pérez S, Piwoz E. Perspective: Should exclusive breastfeeding still be recommended for 6 months? *Adv Nutr* 2019; 10:931–943.
15. Tawia S. Iron and exclusive breastfeeding. *Breastfeeding Review* 2012; 20 (1) 35-47.

16. Yang Z, Lönnerdal B, Adu-Afarwuah S, Brown KH, Chaparro CM, Cohen RJ, et al. Prevalence and Predictors of iron deficiency in fully breastfed infants at 6 months of age: Comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 1433-1440.
17. Krishnaswamy S, Bhattarai D, Bharti B, Prateek B, Das R, Bansal D. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in 3–5 months-old, Breastfed Healthy Infants. *Indian J Pediatr.* 2017; 2330-2334.
18. Marques R, Taddei J, Lopez F, Braga J. Breastfeeding exclusively and iron deficiency anemia during the first 6 months of age. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(1):18-22
19. Torres J. Anemia in low-income exclusively breastfed infants. *Pediatr (Rio J).* 2006; 82 (4):284-288.
20. Amano I, Murakami A. Prevalence of infant and maternal anemia during the lactation period in Japan. *Pediatrics International.* 2019; 61, 495–503.
21. Luo R, Shi Y, Zhou H, Yue A, Zhang L, Sylvia S. et al. Anemia and feeding practices among infants in rural Shaanxi Province in China. *Nutrients.* 2014; 6(12):5975-5991.
22. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and risk for iron deficiency in U.S. infants. *Breastfeed Med.* 2007; 2(2):63-73.
23. Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, Ortega-Gallegos H, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. *J Nutr.* 2006; 136(2):452-458.
24. WHO, 2016. Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
25. Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Desci T, Fewtrell M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(1):119–129.
26. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126(5):1040-1050.
27. González HF. Deficiencia de hierro, la injusta herencia. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(3):156-158.
28. Duran P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeyá Gilardón E. Nutrition status in Argentinean children 6 to 72 months old: results from the National Nutrition and Health Survey (ENNyS). *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107(5):397-404.
29. Molina Favero N, Rens V. Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(3):187-192.
30. Calvo EB, Galindo AC, Aspres NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics.* 1992; 90(3):375-379.

31. Ianicelli JC, Varea A, Falivene M, Disalvo L, Apezteguía M, González H. Prevalencia de anemia en lactantes menores de 6 meses asistidos en un centro de atención primaria de la ciudad de La Plata. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(2):120-125.
32. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115 (4) 406-408.
33. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization; 2011 WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
34. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R. et al. 2014 A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2016; 123: 615–624.
35. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017.
36. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019; 133(1):30-39.
37. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014; 19(2):164-174.
38. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro: Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam*. 2005; 39(3): 301-314.
39. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarkers of Metabolism and Iron Nutrition. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017; 34(4):690-698.
40. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem*. 2017; 292(31):12735-12743.
41. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005; 122(5):789–801.
42. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*. 2000; 5(2):299-309.
43. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab*. 2015; 22(5):777-787.
44. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, Sharp JJ, Fujiwara Y, Barker JE, Fleming MD. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet* 2005;37:1264–1269.
45. Arosio P, Carmona F, Gozzelino R, Maccarinelli F, Poldi M. The importance of eukaryotic ferritins in iron handling and cytoprotection. *Biochem J*. 2015; 472(1):1-15.

46. Forrellat BM. Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016; 32(1):4-14.
47. Arnaud N, Ravet K, Borlotti A, Touraine B, Boucherez J, Fizames C, et al. The iron-responsive element (IRE)/iron-regulatory protein 1 (IRP1)-cytosolic aconitase iron-regulatory switch does not operate in plants. *Biochem J.* 2007; 405(3):523-531
48. Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle* 2008; 7:28–32.
49. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013; 93(4):1721-1741.
50. Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr.* 2008; 138(11):2284–2288.
51. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr.* 2008; 138(12):2529-2533.
52. Cerami C. Iron Nutriture of the Fetus, Neonate, Infant, and Child. *Ann Nutr Metab.* 2017; 71(3):8-14.
53. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(4):516-524.
54. Bradley J, Leibold EA, Harris ZL, et al. Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287(4):R894-R901.
55. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:54-63.
56. Kumar A, Rai AK, Basu S, Dash D, Singh JS. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. *Pediatrics* 2008; 121:e673-e677.
57. Lönnerdal B, Georgieff MK, Hernell O. Developmental Physiology of Iron Absorption, Homeostasis, and Metabolism in the Healthy Term Infant. *J Pediatr.* 2015; 167(4):S8-14.
58. Heesemann E, Mähler C, Subramanyam MA, Vollmer S. Pregnancy anaemia, child health and development: a cohort study in rural India. *BMJ Open.* 2021; 11(11):e046802.
59. Lönnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (6):1575S-1580S.
60. Lönnerdal, Hernell. Regulación homeostática del hierro y su papel en el estado normal y anormal de hierro en la lactancia y la infancia. *Ann Nestlé [Esp]* 2010; 68:98–106.
61. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alvarez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1997–2004.

62. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, Casas O, et al. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida. Estudio clínico controlado aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(3):201-208.
63. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343:d7157.
64. Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G. A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr.* 1995; 84:1035–1044.
65. Dewey KG, Chaparro CM. Session 4: Mineral metabolism and body composition Iron status of breast-fed infants. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66:412–422.
66. Lönnerdal B, Georgieff MK, Hernell O. Developmental Physiology of Iron Absorption, Homeostasis, and Metabolism in the Healthy Term Infant. *J Pediatr.* 2015; 167(4):S8-14.
67. Domellöf M, Cohen RJ, Dewey KG, Hernell O, Rivera LL, Lönnerdal B: Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr* 2001; 138: 679–687.
68. Domellöf M, Lönnerdal B, Abrams SA, Hernell O: Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements and complementary foods. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 198–204.
69. Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O: Sex differences in iron status during infancy. *Pediatrics* 2002; 110: 545–552.
70. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron stores of breastfed infants during the first year of life. *Nutrients.* 2014; 6(5):2023-2034.
71. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Lind Melbye E, Haug E, Borch-Iohansen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:64–73.
72. Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, et al. Sex differences in prevalence of anaemia and iron deficiency in infancy in a large multi-country trial in South-East Asia. *Br J Nutr.* 2007; 98(5):1070-1076.
73. González HF, Iannicelli JC, Varea A. Capítulo 25. Anemia y deficiencia de hierro. En: Setton, Fernández, editoras. *Nutrición y Pediatría. Bases para la práctica clínica en niños sanos y enfermos.* 2ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2021. 237-248
74. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(5):1461S-1467S.
75. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1):15-31.

76. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123(5):615-624.
77. Lonnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl):1575S–1580S.
78. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci* 2019; 68(1):1-10.
79. Pala E, Erguven M, Guven S, Erdogan M, Balta T. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Food Nutr Bull*. 2010; 31(3):431-435.
80. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2005; 8(2):117-132.
81. Degremont A, Jain R, Philippou E, Latunde-Dada GO. Brain iron concentrations in the pathophysiology of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Nutr Rev*. 2021; 7; 79(5):615-626.
82. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull*. 2003; 24(4):S104-S110.
83. Kassebaum NJ; GBD 2013 Anaemia Collaborators. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30(2):247–308.
84. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12 (4):444-54.
85. Mujica-Coopman MF, Brito A, López de Romaña D, Ríos-Castillo I, Coris H, Olivares M. Prevalence of Anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*. 2015; 36(2): S119-128.
86. Calvo EB, Gnazzo N, Steinel I, Baivechi M. El patrón alimentario durante 10s primeros 9 meses de vida en la población del Gran Buenos Aires. *Arch Argen Pediatr* 1985; 87:4-14.
87. Calvo EB, Islam J, Gnazzo N. Encuesta nutricional en niños menores de 2 años de la Provincia de Misiones. Indicadores dietéticos y hematológicos. *Arch Arg Pediatr* 1987; 85:260-269.
88. Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in 158 children aged 9-24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52(3):534-540.
89. CESNI. Proyecto Tierra del Fuego. Diagnóstico basal de salud y nutrición. CESNI – Fundación J. Macri. Buenos Aires, 1995.

90. Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Paccussi N, Raselli S. et al. Deficiencia de hierro y anemia en mujeres embarazadas en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr.* 2002; 52(4): 336-343.
91. Marín GH, Fazio P, Rubbo S, Baistrocchi A, Sager G, Gelemur A. Prevalencia de anemia del embarazo y análisis de sus factores condicionantes. *Aten Primaria.* 2002; 29(3):158-163.
92. Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Paccussi N, Raselli S, et al. Deficiencias de hierro y de vitamina A y prevalencia de anemia en niños y niñas de 6 a 24 meses de edad en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr.* 2003; 53(1):21-27.
93. Winocur D, Ceriani Cernadas JM, Imach E, Otasso JC, Morales P, Gards A. Prevalencia de anemia ferropénica en niños pre-escolares y escolares con necesidades básicas insatisfechas. *Medicina (B Aires).* 2004; 64(6):481-486.
94. Kogan L, Abeyá Gilardón E, Biglieri A, Mangialavori G, Calvo E, Durán P. Anemia: La desnutrición oculta Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud –ENNyS– 2008. Ministerio de Salud.
95. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, Disalvo L, Apestequía M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 143(3):1337-1348.
96. Malpeli A, Ferrari MG, Varea A, Falivene M, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a fortified food aid program on the micronutrient nutritional status of Argentinian pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 155(2):176-183.
97. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia and compliance to oral iron supplementation in a sample of children attending the public health network of Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4):288-294.
98. Falivene MA, Fattore GL. Multidimensional approach to iron deficiency anemia in infants younger than two years old in Northeast Argentina. 2004-2005. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(1):14-22.
99. Pasarin L, Falivene M, Disalvo L, Varea A, Apestequía MC, Malpeli A, et al. Estudio cuali-cuantitativo del estado nutricional y la alimentación en niños de 1 a 3 años de familias de bajos recursos en dos grupos poblacionales con diferentes actividades productivas (Buenos Aires, Argentina), 2007-2008. *Salud Colectiva* 2016; 12 (2):239-250.
100. Lázaro Cuesta L, Rearte A, Rodríguez S, Niglia M, Scipioni H, Rodríguez D et al. Estado nutricional antropométrico, bioquímico e ingesta alimentaria en niños escolares de 6 a 14 años, General Pueyrredón, Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):e34-e46.

101. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) Disponible en: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob_in_es.pdf
102. Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(6):1606s-1614s.
103. Burke RM, Leon JS, Suchdev PS. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days. *Nutrients*. 2014; 6(10):4093-114.
104. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, et al. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr* 2002; 132:3680–3686.
105. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, et al. Iron Requirements of Infants and Toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(1), 119–129.
106. Horta B, Victora C. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. World Health Organization 2013.
107. Victora C. La lactancia como diálogo biológico. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):413-414.
108. World Health Organization. The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding: Report of an Expert Consultation. Geneva; 2001.
109. Organización Mundial de la Salud. Metas mundiales de nutrición 2025. Documento normativo sobre lactancia materna (Global nutrition targets 2025: breastfeeding policy brief). WHO/NMH/NHD/147 2017
110. US Preventive Services Task Force. Primary care interventions to support breastfeeding: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016; 316(16):1688-1693.
111. Lawrence RM and Lawrence RA. Breastfeeding: More Than Just Good Nutrition *Pediatrics Rev*. 2011; 32(7):267-280.
112. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017; 39(2):155.
113. Horta BL, de Mola CL, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467): 14–19.
114. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al, Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 578–584.

115. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic noncommunicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res.* 2014; 3:3.
116. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:1247–1256.
117. Horta BL, Lorect de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2015; 104 (Special Issue): 30-37.
118. Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses: World Health Organization; 2007.
119. Del Ciampo LA and Del Ciampo LR. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women’s Health. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40:354–359.
120. Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:8500910.
121. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–195.
122. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (467):96-113.
123. Horta BL, de Lima NP. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Diab Rep.* 2019; 19(1):1.
124. Breastfeeding. Mother's Gift, for Every Child – UNICEF Report. Disponible en: https://www.unicef.org/media/48046/file/UNICEF_Breastfeeding_A_Mothers_Gift_for_Every_Child.pdf
125. Briefel RR, Reidy K, Karwe V, Devaney B. Feeding infants and toddlers study: improvements needed in meeting infant feeding recommendations. *Asociación de Dieta J Am.* 2004; 104 (1):s31–37.
126. Cattaneo A, Yngve A, Koletzko B, Guzman LR; Proyecto Promoción de la Lactancia Materna en Europa. Protección, promoción y apoyo a la lactancia materna en Europa: situación actual. *Salud Pública Nutr.* 2005; 8(1):39-46.
127. Argentina. Ministerio de Salud. Situación de la lactancia materna en Argentina: informe 2018. Buenos Aires; 2018.
- Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001281cnt-situacion-lactancia-materna-2018.pdf>

128. Mangialavori GL, Tenisi M, Fariña D, Abeyá Gilardón E, Elorriaga N. Prevalencia de lactancia materna en el sector público de salud de Argentina, según la Encuesta Nacional de Lactancia Materna, 2017. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(3):152-157.
129. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS2. Resumen Ejecutivo Setiembre 2019
Disponible en: https://cesni-biblioteca.org/wp-content/uploads/2019/10/0000001565cnt-ennys2_resumen-ejecutivo-20191.pdf
130. Macías SM, Rodríguez S, Ronayne de Ferrer PA. Leche materna: composición y factores condicionantes de la lactancia. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(5):423-430.
131. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(1):49-74.
132. González HF, Visentin S. Nutrientes y neurodesarrollo: lípidos. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(5):472-476.
133. Shamir R. The Benefits of BreastFeeding. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016; 86:67-76.
134. Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and micronutrients of human milk composition: are they related to maternal diet? A comprehensive systematic review. *Breastfeed Med*. 2017; 12(9):517–527.
135. Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Hernell O. Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:111–115.
136. Institute of Medicine. Nutrition during Lactation. The National Academic Press; Washington, DC, USA: 1991.
136. Mastroeni S, Okada I, Rondo P, Durán MC, Paiva A, Neto JM. Concentrations of Fe, K, Na, Ca, P, Zn and Mg in maternal colostrum and mature milk. *J. Trop. Pediatr*. 2006; 52:272–275.
137. Siimes MA, Vuori E, Kuitunen P. Breast milk iron – a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 29–31.
138. Trumbo P, Yates A, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: Vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001; 101(3): 294-301.
139. Makrides M, Leeson R, Gibson RA, Simmer K. A randomized controlled clinical trial of increased dietary iron in breast-fed infants. *J Pediatr* 1998; 133:559–562.
140. Lind T, Lönnerdal B, Persson LA, Stenlund H, Tennefors K, Hernell O. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 168–175.

141. Hay G, Sandstad B, Whitelaw A, Borch-Johnsen B. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatr.* 2004; 93(5):592-598.
142. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003; 112:846–854
143. Chen CM, Mu SC, Shih CK, Chen YL, Tsai LY, Kuo YT, et al. Iron Status of Infants in the First Year of Life in Northern Taiwan. *Nutrients.* 2020; 12(1):139.
144. Clark KM, Li M, Zhu B, Liang F, Shao J, Zhang Y, et al. Breastfeeding, Mixed, or Formula Feeding at 9 Months of Age and the Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Two Cohorts of Infants in China. *J Pediatr.* 2017; 181:56-61.
145. Dewey KG, Domellöf M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lönnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr.* 2002; 132(11):3249-3255.
146. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):525-532.
147. Comité Nacional de Hematología. Sociedad Argentina de Pediatría. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(4):353-361.
148. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (WHO/NMH/NHD/MNM/112); Geneva (Switzerland): WHO; 2011
149. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 450:76-85.
150. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. 3° Edición. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires; 2013.
151. Shakur YA, Choudhury N, Hyder SM, Zlotkin SH. Unexpectedly high early prevalence of anaemia in 6-month-old breast-fed infants in rural Bangladesh. *Public Health Nutr.* 2010; 13(1):4-11.
152. Thorsdottir I, Gunnarsson BS, Atladottir H, Michaelsen KF, Palsson G. Iron status at 12 months of age: effects of body size, growth and diet in a population with high birth weight. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:505–513.
153. Nguyen ND, Allen JR, Peat JK, Beal P, Webster BH, Gaskin KJ. Iron status of young Vietnamese children in Australia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:424–429.
154. Gong YH, Ji CY, Zheng XX, Shan JP, Hou R. Correlation of 4-month infant feeding modes with their growth and iron status in Beijing. *Chin Med J (Engl).* 2008; 121(5):392-398.
155. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(6):901-906.

156. McCarthy EK, Ni Chaoimh C, Kenny LC, O'B Hourihane J, Irvine AD, Murray DM, Kiely ME. Iron status, body size, and growth in the first 2 years of life. *Matern Child Nutr.* 2018; 14(1):e12458.