



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
EPIDEMIOLOGÍA

**Puntos de corte en la concentración de ferritina para detectar
bajas reservas corporales de hierro, en niños mexicanos
durante el primer año de vida**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

AZUCENA ARTEMISA PÉREZ ACOSTA

Tutoras:

D. en C. María Ximena Duque López

*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social*

Dra. Belem Trejo Valdivia

*Centro de Investigación en Nutrición y Salud,
Instituto Nacional de Salud Pública*

Comité tutorial:

M. en C. María Eugenia Mendoza Ortíz

*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social*

D. en C. Jenny Vilchis Gil

*Departamento de Investigación en Salud Comunitaria,
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"*

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

octubre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres, Luz María e Isidro,

Por enseñarme que sí se puede, que siempre se puede.

A mis hermanos, Luz Angélica, Salvador y Karla,

Porque su apoyo se siente a miles de kilómetros.

AGRADECIMIENTOS

A la D. en C. María Ximena Duque López, por su asesoría y acompañamiento en la elaboración de este estudio, además de su apoyo para mi formación, tanto profesional, como personal.

A la Dra. Belem Trejo Valdivia, por su iniciativa, disposición y paciencia para transmitir los conocimientos necesarios que permitieron lograr los objetivos de este estudio.

A la M. en C. María Eugenia Mendoza Ortíz y la D. en C. Jenny Vilchis Gil, por contribuir a este estudio con su ayuda y conocimiento.

A la Dra. María del Pilar Milke, por su ejemplo y amistad, además de alentarme para continuar por el camino de la investigación.

A mis profesores y compañeros, por compartir sus conocimientos de manera tan acertada y amena.

A Daniela, Estefanía e Iván, por su amistad y ayuda, y por hacer esta etapa tan enriquecedora.

A mis padres y hermanos, por siempre creer en mí.

Índice de contenido

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. ANTECEDENTES.....	8
3.1 DEFICIENCIA DE HIERRO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA	8
3.2 MARCO TEÓRICO.....	9
3.2.1 Funciones y metabolismo de hierro durante el primer año de vida	9
3.2.2 Deficiencia de hierro durante el primer año de vida	10
3.2.3 Factores de riesgo asociados a deficiencia de hierro durante el primer año de vida	13
3.2.4 Consecuencias asociadas a deficiencia de hierro durante el primer año de vida	17
3.2.5 Importancia de la detección oportuna de deficiencia de hierro	19
3.2.6 Ferritina sérica como indicador del estado de hierro durante el primer año de vida	19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
5. JUSTIFICACIÓN	23
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
7. OBJETIVOS	23
8. HIPÓTESIS	24
9. MATERIAL Y MÉTODOS	24
9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO PRINCIPAL DEL CUAL SE OBTUVIERON LOS DATOS.....	24
9.1.1 Método de muestreo	25
9.1.2 Criterios de selección.....	25
9.1.3 Toma de muestra de sangre	25
9.1.4 Captura de datos	26
9.1.5 Recursos humanos y materiales.....	26
9.2 UNIVERSO.....	26
9.3 POBLACIÓN	26
9.4 MUESTRA.....	26
9.5 VARIABLES DE INTERÉS EN EL ESTUDIO.....	27
9.6 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	33
9.7 PLAN DE ANÁLISIS.....	33

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	33
11. ANÁLISIS Y RESULTADOS	34
11.1 FASE PRELIMINAR:.....	34
Comparación entre los niños que desarrollaron anemia durante el seguimiento y los niños que no presentaron anemia	34
11.2 PRIMERA FASE:.....	42
Principales patrones de asociación entre ferritina sérica durante el primer año de vida y variables explicativas	42
11.2.1 Características de la muestra analítica	42
11.2.2 Comportamiento y distribución de ferritina sérica durante el primer año de vida	44
11.3 SEGUNDA FASE:	54
Identificación de puntos de corte en la concentración de ferritina sérica	54
11.3.1 Método convencional	54
11.3.2 Análisis de conglomerados (cluster analysis).....	55
11.4 TERCERA FASE:.....	62
Asociación entre la deficiencia de hierro definida mediante los puntos de corte identificados en este estudio y variables relevantes en el contexto de la deficiencia de hierro.....	62
12. DISCUSIÓN.....	72
13. REFERENCIAS	82

1. RESUMEN

La deficiencia de hierro (DH) sucede cuando el hierro disponible es insuficiente para cubrir las demandas del organismo, niños <2 años son más susceptibles de presentar DH. En México, en niños atendidos por el IMSS, la prevalencia de anemia fue 9.8% en niños <5 meses y 20.9% en niños de 6-12 meses, y más del 50% de la anemia no se asoció con DH. La alimentación inadecuada y la presencia de infecciones son factores de riesgo asociados a DH durante el primer año de vida. La ferritina sérica (FS) es el primer parámetro que se afecta en insuficiencia de hierro, en menores de 1 año de edad, el punto de corte generalmente usado es <10 µg/L, sin embargo, se ha documentado que en el primer año de vida la concentración de FS varía considerablemente de forma dinámica, por lo que se considera que se necesitan puntos de corte (PC) durante el primer año de vida para evaluar las reservas corporales de hierro a través de la concentración de FS. El objetivo de este estudio es proponer PC para detectar bajas reservas corporales de hierro a través de la concentración de FS durante el primer año de vida en niños mexicanos. Se realizó un análisis secundario de los datos del estudio longitudinal "Prevención de anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en los niños menores de un año de edad", en el cual se dio suplementación profiláctica con hierro (1 mg/día) con seguimiento mensual desde el primer mes de vida hasta el doceavo y determinación de FS cada 3 meses a partir del tercer mes de edad. Se realizó una fase preliminar del estudio en la que se comparó a los niños que desarrollaron anemia durante el seguimiento y los niños aparentemente sanos (que no presentaron anemia); no se encontraron diferencias entre estas dos muestras, para alcanzar el objetivo de identificar PC en la concentración de FS que denoten bajas reservas corporales de hierro no se incluyeron a los niños que desarrollaron anemia durante el seguimiento pues fueron tratados con dosis terapéuticas de hierro durante 3 meses. Como primera fase del análisis, se revisaron los principales patrones de asociación de la FS con variables como la edad del niño, el sexo, el nivel socioeconómico, el esquema de suplementación profiláctica. La edad estuvo claramente asociada con la concentración de FS; se encontró que existe un patrón diferencial en la concentración de FS por sexo durante el seguimiento; no se encontró diferencia en relación a la suplementación profiláctica ni al nivel socioeconómico. La segunda fase del análisis fue identificar los PC en la concentración de FS a partir de los datos de este estudio para lo cual se utilizaron dos abordajes: ubicación de valores extremos a partir de los límites dados por 2.0 desviaciones estándar por debajo de la media y por análisis de conglomerados para identificar el grupo de valores extremos con mínima varianza, para ello se aplicaron restricciones sobre observaciones atípicas (media ± 3 DE) y edad en días al momento de la

toma de muestra de sangre (3, 6, 9 y 12 meses \pm 15 días). Los PC identificados fueron similares entre los dos abordajes (método convencional -media \pm 2DE- y análisis de conglomerados); estos PC de manera global, sin tomar en cuenta el sexo, son: 37 μ g/L (a los 3 meses), 13 μ g/L (para los 6 meses) y 10 μ g/L (9 y 12 meses); y tomando en cuenta las diferencias por sexo; en niñas: 39 μ g/L, 21 μ g/L, 10 μ g/L y 10 μ g/L, y en niños: 23 μ g/L, 11 μ g/L, 10 μ g/L y 10 μ g/L, a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad, respectivamente. Por último, en la tercera fase del análisis, se evaluó la asociación entre las variables independientes y la DH definida operacionalmente utilizando los PC identificados en este estudio. Las variables que se asociaron con DH a los 3 meses fueron: sexo, la posibilidad de presentar DH en los hombres fue mayor que en las mujeres; el peso al nacer, los niños con un peso al nacer entre 3,000-3,499 g y \geq 3,500 g tuvieron menor posibilidad para DH que los niños con un peso al nacer entre 2,500-2,999 g; el indicador antropométrico de peso/longitud (puntaje Z), los niños con mayor puntaje Z de P/L a los 3 meses presentaron mayor posibilidad de tener DH; y la morbilidad por infecciones agudas, la posibilidad de presentar DH en los niños que tuvieron infección respiratoria aguda y no recibieron atención médica fue mayor que en los niños que no la tuvieron. A los 6 meses las variables que se asociaron con DH fueron: el tipo de leche que recibió el niño, los que consumieron predominantemente leche materna (recibieron leche materna los 3 meses anteriores y fórmula por 1 o 2 meses) tuvieron mayor posibilidad para DH que los que consumieron exclusivamente leche materna, así mismo, los niños que se alimentaron con fórmula o en combinación con leche materna tuvieron menor posibilidad de tener DH que los que se alimentaron solamente con leche materna; además, los niños que tuvieron DH a los 3 meses, tuvieron mayor posibilidad de presentar DH a los 6 meses que los niños que no la tuvieron. A los 9 meses, las variables asociadas con DH fueron: el consumo de leguminosas, los niños que consumieron leguminosas presentaron menor posibilidad para DH que los que no las consumieron; y haber tenido bajas reservas corporales de hierro a los 3 y/o 6 meses, la posibilidad de tener DH de estos niños fue mayor que en los niños que no la tuvieron en estos trimestres. Las variables asociadas con DH a los 12 meses fueron: el trabajo de la madre, los hijos de madres que trabajaron tuvieron una menor posibilidad de presentar DH que los hijos de madres que no tuvieron trabajo; el consumo de cereales en papilla, en niños que consumieron estos cereales la posibilidad para DH fue menor que en los que no consumieron; el consumo de carnes rojas, los niños que las consumieron tuvieron una menor posibilidad de tener DH que los que no las consumieron; el puntaje Z de peso/longitud al año de edad, niños con mayor puntaje Z de P/L presentaron mayor posibilidad de presentar DH; y la presencia de bajas reservas corporales

de hierro a los 9 meses, la posibilidad para DH en estos niños fue mayor que en los que no la presentaron en el 3er trimestre.

2. INTRODUCCIÓN

La DH es un problema de salud pública que afecta principalmente a los niños de 0 - 24 meses, se asocia con distintos factores de riesgo como una alimentación inadecuada y morbilidad del niño; para detectar la DH a nivel poblacional, se recomienda usar como indicador la concentración de ferritina sérica. En los últimos años ha existido controversia sobre cuál es el punto de corte de FS que debe usarse para detectar DH en niños menores de 1 año, debido a que se ha observado que las concentraciones de FS decrecen conforme avanza la edad del niño como un reflejo de sus reservas, necesidades y utilización de hierro. Por lo que un solo punto de corte ($<10 \mu\text{g/L}$), como se recomienda actualmente, no es adecuado para evaluar las reservas corporales de hierro durante el primer año de vida.

3. ANTECEDENTES

3.1 DEFICIENCIA DE HIERRO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La deficiencia de hierro (DH) ocurre cuando el hierro disponible es insuficiente para cubrir las demandas del organismo. Mundialmente afecta a más del 30% de la población, siendo la deficiencia más común en países en desarrollo y desarrollados, a pesar de que la DH ha disminuido, aún sigue siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en niños menores de 5 años el 42.0% (IC 95% 38.0-46.0) del total de anemia se puede controlar con suplementación de hierro, en América se estima que es el 56.0% (IC 95% 48.0-63.0) (1, 2).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, reportó una prevalencia de anemia en preescolares del 26.9% (IC 95% 23.3-30.9), esta se asoció con DH en el 42.0% (IC 95% 32.3-52.6) de los casos. Así mismo, en un estudio realizado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el 2007, se reportó que el 20.5% (IC 95% 17.3-24.1) de los niños menores de 2 años presentaron anemia y menos del 50% de esta anemia se asoció con DH (32.6%, IC 95% 28.8-36.6). En cuanto al grupo etario menor de 1 año, el 9.8% (IC 95% 6.3-14.8) de los niños de 1 a 5 meses presentaron anemia y un 6.8% (IC 95% 4.3-10.9) presentó bajas reservas corporales de hierro, determinado mediante la concentración de ferritina sérica con punto de corte $<10 \mu\text{g/L}$; de los niños de 6 a 12 meses el 20.9% (IC 95% 17.0-25.4) presentó anemia y un 26.7% (IC 95% 22.8-30.9) bajas reservas corporales de hierro (3, 4).

Según la estimación del estudio sobre Carga Global de la Enfermedad, en el 2016 la DH en niños menores de 5 años, contribuyó en un 21.9% (IC 95% 18.6-25.3) a los años vividos con discapacidad (YLDs) y en un 1.4% (IC 95% 0.9-2.0) a los años de vida saludable perdidos (DALYs) a nivel mundial, y en un 13.3% (IC 95% 9.9-17.2) y 1.3% (IC 95% 0.8-2.1), respectivamente, en México (5).

3.2 MARCO TEÓRICO

3.2.1 Funciones y metabolismo de hierro durante el primer año de vida

Funciones en el organismo

El hierro es imprescindible para el desarrollo neuronal y motor en niños de 0 a 2 años, participa en la transferencia de electrones para la obtención de energía, la síntesis de ADN y el aporte de oxígeno a las células. Estas funciones las lleva a cabo siendo cofactor de diversas enzimas que se encargan de la obtención de agua y oxígeno, de la síntesis de proteínas y neurotransmisores, forma parte de la estructura de la hemoglobina y mioglobina, proteínas que transportan oxígeno a través de los eritrocitos y músculos, respectivamente. Es un oligoelemento esencial en el desarrollo del sistema nervioso central, participa en la mielinización neuronal, neurogénesis, neurotransmisión y diferenciación de las neuritas. Su requerimiento es particularmente alto en la infancia, pues hay un rápido crecimiento y diferenciación celular, además de que el cerebro presenta un desarrollo acelerado (6, 7, 8, 9).

Absorción y metabolismo de hierro

El hierro obtenido de la alimentación es tipo hemínico y no hemínico, el hierro no hemínico es poco soluble, con ayuda del ácido ascórbico (proveniente de la dieta) y combinándolo con hierro hemínico, aumenta su absorción. El hierro se absorbe en el duodeno:

- a) Hierro ferroso o reducido (Fe^{2+}): es introducido al enterocito por el transportador divalente de metales 1 (DMT1), esencial para la absorción. Los ratones que carecen de DMT1 desarrollan anemia severa por deficiencia de hierro.
- b) Hierro férrico u oxidado (Fe^{3+}): es reducido por la reductasa férrica citocromo duodenal b (Dcytb), para poder ser introducido por el DMT1 al enterocito.

Dependiendo de las necesidades del organismo se une a diferentes proteínas, ya que en estado libre podría formar radicales libres y causar daño tisular:

- a) Transferrina: hierro funcional, permite su intercambio entre células. En los músculos forma parte de la mioglobina; en el hígado, bazo o médula ósea sintetiza hemoglobina.
- b) Ferritina: hierro de reserva móvil, con el tiempo se moviliza por transportación o para subsanar la pérdida de hierro funcional.
- c) Hemosiderina: hierro de reserva fijo, se deposita en bazo, hígado y médula ósea (8, 9, 10, 11).

No existe una vía fisiológica para la excreción de hierro, es cuidadosamente regulado para mantener un equilibrio entre absorción y pérdida a nivel corporal. Su absorción es regulada de varias maneras: depende de la cantidad de las reservas corporales de hierro (ferritina); de la concentración de hierro en plasma (transferrina); de la necesidad de hierro para eritropoyesis; y de la cantidad de hierro ingerido mediante la dieta, pues al consumir alimentos ricos o fortificados con hierro durante un periodo de tiempo prolongado, los enterocitos bloquean la absorción de hierro aún en presencia de DH. La comunicación entre las reservas corporales de hierro y los enterocitos es regulada por la hepcidina, hormona peptídica sintetizada por el hígado que regula la absorción de hierro, niveles elevados de transferrina y ferritina, estimulan la síntesis de hepcidina, bloqueando la absorción de hierro proveniente de la dieta. La producción de hepcidina cesa en DH, al disminuir la síntesis de hepcidina, se permite una mayor absorción de hierro en los enterocitos. La hepcidina también es regulada por la eritropoyesis, su producción se suprime y esto causa que el hierro de las reservas en el hígado (hemosiderina) se libere y aumenten la absorción intestinal de hierro (8, 9, 12, 13, 14).

3.2.2 Deficiencia de hierro durante el primer año de vida

Requerimiento de hierro

De los 0 a 24 meses de edad, el requerimiento de hierro es el más alto del ciclo de vida. El recién nacido sano con peso adecuado para su edad gestacional, posee una reserva de hierro provista por su madre en el tercer trimestre de gestación de 75 mg/kg, aproximadamente, y será autosuficiente para cubrir el requerimiento recibiendo leche materna exclusiva durante los primeros 4 o 6 meses de edad, de acuerdo a la Asociación Americana de Pediatría y la OMS, respectivamente. Según estimaciones, los niños menores de 6 meses de edad requieren una pequeña cantidad de hierro: asumiendo que en promedio toman 800 ml de leche materna (LM) al día, su consumo de hierro sería de 0.35 mg/día, esperando una absorción del 50% aproximadamente (0.17 mg/día). A los 6 meses de edad, el niño duplica su peso al nacer, expande su volumen sanguíneo y por lo tanto disminuyen sus

reservas corporales de hierro, así que el aporte de hierro de la LM ya no es suficiente para cubrir las necesidades, el hierro se obtiene de la LM y/o fórmula y la alimentación complementaria, su requerimiento promedio es de 0.9-1.3 mg/día, el consumo recomendado va de 9 a 13 mg/día. Del hierro absorbido, el 75% cubre las necesidades de desarrollo y el 25% reemplaza las reservas perdidas (cuadro 1) (6, 7, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Cuadro 1: Requerimientos, recomendaciones y aporte dietario de hierro en el 1° año de vida

Edad	Requerimiento	Ingesta recomendada	Aportación mediante la dieta
< 6 meses	muy bajo	0.35 mg/día	0.35 mg/día (Leche Materna)
6 - 11.9 meses	0.90-1.30 mg/día	9.00-13.00 mg/día	0.35 mg/día (Leche Materna) + 0.50-1.10 mg/día (Alimentos ricos en Fe) + 4.20 mg/día (Cereales fortificados) o 3.60-14.00 mg/día (Fórmula láctea)

Fuente: 7, 15, 17, 20

Para prevenir la DH se recomienda que en países con prevalencias moderadas a altas de anemia ($\geq 20\%$) y que tienen un bajo consumo de alimentos fortificados, se realice suplementación profiláctica de hierro en los niños lactantes de término a partir de los 4 meses hasta el primer año de edad, esta debe consistir en 1 mg de hierro elemento por kilogramo de peso al día (6, 7, 21).

Diagnóstico de la deficiencia de hierro

Cuando el hierro de reserva es insuficiente para cubrir las demandas del metabolismo y mantener el funcionamiento normal se presenta DH, ésta situación puede derivar de una dieta baja en hierro o de la baja absorción y alto requerimiento. Al no cubrirse la demanda de hierro se afecta primero el funcionamiento del hígado, después los músculos, el corazón y por último el cerebro, que es priorizado sobre los demás órganos. Esto da lugar a un proceso secuencial en diferentes etapas: (7, 8, 9, 21, 22).

1. Disminución de reservas de hierro: las necesidades de hierro son cubiertas por el hierro de reserva (ferritina y hemosiderina), si la baja ingesta y absorción de hierro se mantienen, con el tiempo las reservas se depletan.
2. Eritropoyesis deficiente de hierro: sin hierro de reserva, aumenta la expresión de los receptores de transferrina y del DMT1 para aumentar su absorción, sin el aporte adecuado de hierro mediante la dieta o alteraciones que impiden su utilización, la eritropoyesis comienza a afectarse.
3. Anemia por deficiencia de hierro (ADH): la falta de hierro afecta la producción de hemoglobina, así como los procesos que de esta dependen.

Desde los estadios 1 y 2, en los que aún no se desarrolla anemia, ya podría existir un efecto dañino a la salud, pues se ha observado fatiga y desarrollo neuronal deficiente en el niño, así como rendimiento físico disminuido y baja productividad laboral en adultos (23).

Los cambios en la concentración de los siguientes indicadores bioquímicos se presentan a la par de las etapas antes descritas y cada uno representa un estadio diferente en el espectro del hierro (cuadro 2): (6, 7, 20).

1. Ferritina sérica (FS): disminuye indicando que las reservas corporales de hierro se están usando para cubrir las demandas del metabolismo.
2. Protoporfirina eritrocitaria unida al zinc (PPZn): aumenta en respuesta a las bajas reservas corporales de hierro, el hierro disponible para formar la hemoglobina es insuficiente, por lo que la PPZn incrementa su concentración.
3. Receptor de transferrina (TfR1): aumenta cuando la depleción de hierro avanza, indicando necesidad celular de hierro.
4. Volumen corpuscular medio (VCM): disminuye como reflejo del tamaño de los eritrocitos, ante la baja concentración de Hb los eritrocitos son pequeños (microcíticos).
5. Hemoglobina (Hb): ante la falta de hierro su producción disminuye, afectando los procesos del organismo que requieren Hb.

Cuadro 2: Espectro del estado del hierro

Parámetro	Disminución de reservas de hierro	Eritropoyesis deficiente de hierro	Anemia por deficiencia de hierro
Ferritina sérica	↓	↓↓	↓↓↓
Protoporfirina eritrocitaria	Normal	↑	↑↑
Receptor de transferrina	Normal	↑	↑↑
Volumen corpuscular medio	Normal	Normal	↓
Hemoglobina	Normal	Normal	↓

Fuente: 7

La OMS y la Asociación Americana de Pediatría recomiendan una vigilancia “en busca” de DH y de ADH durante el primer año de vida, especialmente en niños que presenten factores de riesgo como bajo peso y longitud al nacer, exposición a plomo, prolongación de la lactancia materna exclusiva y baja ingesta de alimentos que ricos en hierro; cuando se diagnóstica DH o ADH, el seguimiento es obligatorio. Se han definido puntos de corte específicos para la Hb de acuerdo a la edad (cuadro 3), como estrategia para un mejor diagnóstico de anemia, sin embargo, no existen los correspondientes para diagnosticar DH. El estándar de oro para diagnosticar DH es el aspirado de médula ósea, determinando la ausencia de hierro de reserva, este proceso es muy invasivo y costoso, además de que requiere personal capacitado,

al ser la DH un problema de salud pública, este método diagnóstico no es viable (7, 8, 21, 22, 23).

Cuadro 3: Puntos de corte en la concentración de Hemoglobina para diagnosticar anemia

Edad	Media de Hemoglobina	2 DE por debajo de la media de Hb
<3 meses	11.2 g/dL	<9.0 g/dL
3 -5 meses	11.5 g/dL	<9.5 g/dL
6 - 11 meses	12.0 g/dL	<10.5 g/dL
12 meses - 2 años	12.0 g/dL	<10.7 g/dL

Fuente: 4, 21, 24, 25

3.2.3 Factores de riesgo asociados a deficiencia de hierro durante el primer año de vida

Lactancia materna y fórmula

En un estudio llevado a cabo por el IMSS (2004) en el que se incluyó a población usuaria de los servicios del IMSS, se reportó una prevalencia de lactancia materna exclusiva (LME) en niños de 4 meses de 23.8% (IC 95% 18.2-30.5) y en niños de 6 meses fue del 18.3% (IC 95% 13.3-24.6) en el área urbana, en el área rural fue de 46.2% (IC 95% 34.3-58.6) en niños de 4 meses y de 36.8% (IC 95% 26.9-47.9) en niños de 6 meses; además, la prevalencia de LM en los niños de 4-6 meses de edad del área urbana fue de 95.4% (IC 95% 94.6-96.0) y de 97.4% (IC 95% 96.3-98.2) en el área rural. En cuanto a lo reportado por la Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres (ENIM) del año 2015, la prevalencia de LME en niños <6 meses fue del 30.8%, el 45.8% de los niños recibieron LM durante el primer año de vida y 24.4% durante los primeros 2 años de edad (26, 27).

Se ha observado que prolongar la duración de la LME, en lugares donde las enfermedades respiratorias y diarreicas son muy comunes, está asociado con una disminución en las infecciones y, por lo tanto, con un mejor estado de hierro; sin embargo, mientras que en niños alimentados con LME mínimo 6 meses se presenta una prevalencia baja de DH, en niños que reciben LME hasta por 7 o 10 meses, esta prevalencia aumenta (10, 19, 28).

Se ha documentado que el consumo de leche de vaca antes de los 24 meses de edad es un factor de riesgo para que se presente DH, pues su contenido de hierro es bajo y poco biodisponible, además de que se puede presentar microsangrado intestinal debido a la proteína de la leche (16, 17, 19).

Ya se mencionó que el contenido de hierro en la LM es bajo (0.2-0.5 mg/L), así que durante los primeros 4 a 6 meses el niño podrá cubrir el requerimiento de hierro mediante la LME, debido a las reservas conferidas por su madre. En comparación

con la LM, el contenido de hierro en las fórmulas (F) es mayor, según el “estándar global para la composición de las fórmulas”, para las de inicio (0-6 meses) se recomienda un contenido que va de 1.8 a 14 mg/L, en las fórmulas de continuación (7-12 meses) se recomienda un contenido de 3.6 a 15.5 mg/L (15, 17, 20).

Se han comparado el consumo de LM y F, diferentes niveles de fortificación en las fórmulas y el efecto de la suplementación con hierro.

Dube y col. evaluaron el estado de hierro de niños sanos alemanes a los 4, 7 y 10 meses de edad, 53 niños fueron alimentados con LM y 23 niños con F fortificada con 8.4 mg/L de hierro; no encontraron diferencia entre los grupos en la concentración de Hb o FS a los 4 meses, a pesar de que la F usada contenía casi 10 veces la cantidad de hierro que tiene la LM; sin embargo a los 7 y 10 meses el grupo que consumió F tuvo un mejor estado de hierro que el que fue alimentado con LM (19).

Bradley y col. reportan que del estudio de 347 niños sanos estadounidenses asignados aleatoriamente a consumir F fortificada con 7.4 o F fortificada con 12.7 mg/L de hierro, no encontraron ninguna diferencia en la concentración de Hb o FS a los 6 meses de edad, la intervención se realizó en niños de <2 meses a 12 meses de edad (15). Lönnerdal y Hernell asignaron de manera aleatoria a 50 niños suecos, 40 recibieron F fortificada con 3.8-4.7 mg/L de hierro y 10 F fortificada con 6.9 mg/L de hierro, la intervención se realizó a niños <2 meses con seguimiento hasta los 6 meses de edad, al finalizar el estudio no encontraron diferencias en la concentración de Hb o FS entre los grupos, además de que ningún niño presentó una concentración de FS <12 µg/L (15).

Domellöf y col. realizaron un estudio en 25 niños suecos de 4-9 meses de edad alimentados con LM y suplementación profiláctica de hierro (1 mg/kg/día) quienes se asignaron aleatoriamente a 3 grupos (intervención, control y ambos): a los 6 meses no se encontró diferencia en la cantidad de hierro absorbido entre los niños que recibieron suplementación y los que no, siendo baja en ambos grupos (16.4%); a los 9 meses esta absorción seguía siendo baja (16.9%) en el grupo suplementado y alta en el grupo control (36.7%), sugiriendo que la absorción de hierro aumenta cuando así se requiere (6).

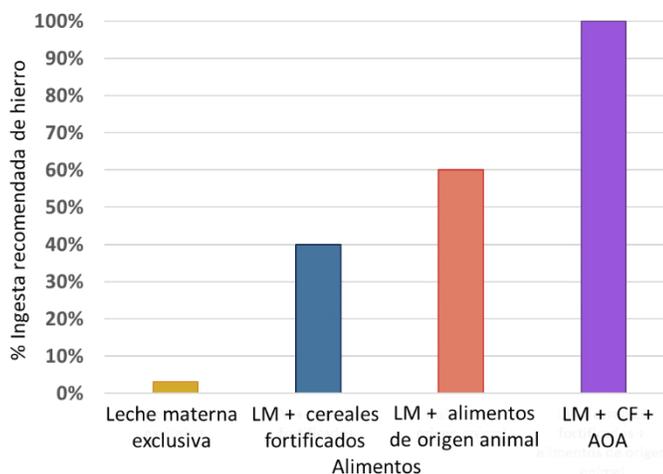
Clark y col. llevaron a cabo un estudio en 955 niños de dos provincias chinas, Zhejiang (n=142) y Hebei (n=813), en el que evaluaron la presencia de ADH, mediante la medición de Hb, FS y TfR1, de acuerdo a la dieta láctea a los 9 meses de edad, teniendo 2 grupos: LM y F; en Zhejiang el 27.5% de los niños con LM tuvo ADH en comparación con el grupo de F donde no se presentó ADH, en Hebei la ADH se presentó en el 44.0% de los niños con LM y en el 2.8% de los niños con F; en ambas provincias la ADH fue mayor en el grupo de LM que en el de F a los 9 meses, indicando que la LM (sin dejar de tomar en cuenta todos sus beneficios)

no logra cubrir el requerimiento de hierro después de los 6 meses, por lo que es necesario incluir en la dieta alimentos ricos en hierro, de lo contrario los niños alimentados con LM son más susceptibles de desarrollar ADH (28).

Alimentación complementaria

Anteriormente fue mencionado que a partir de los 6 meses de edad la LM ya no alcanza a cubrir las necesidades de hierro, por lo que se debe comenzar la alimentación complementaria (AC), sin suspender la LM (la cual se recomienda hasta los 2 años de edad) o bien proporcionar una fórmula apropiada para la edad del niño. El 75% de los requerimientos de hierro en este periodo deberán ser cubiertos por la AC, algunos estudios muestran que alcanzar las necesidades nutricionales de esta etapa representa un verdadero reto, pues se necesitan alimentos altos en densidad calórica y ricos en hierro (15, 19, 20, 29, 30). Estos alimentos pueden contener hierro hemínico (carne roja y blanca) o hierro no hemínico (lácteos, huevo, leguminosas, verduras de hoja verde). Se acepta que la absorción del hierro hemínico es del 25% aproximadamente, mientras que la absorción del hierro no hemínico es menor dependiendo de la naturaleza del alimento que lo contiene y de la presencia en la dieta de alimentos ricos en sustancias que interfieren con su absorción, tales como: el ácido fítico (cereales y leguminosas), los polifenoles (bebidas como café, té y refrescos; espinacas y leguminosas) y el calcio (productos lácteos y cereales). Se estima que la absorción del hierro de las frutas puede ser del 10%, verduras 13.5%, cereales 4% y del 3-10% en alimentos fortificados con hierro. La mejor forma de lograr la ingesta recomendada es mediante el consumo de LM y alimentos de origen animal con un contenido de grasa moderado a alto (hierro hemínico), vegetales, frutas, semillas y cereales fortificados con hierro (hierro no hemínico) (Figura 1) (19, 20, 29, 31, 32).

Figura 1: Estrategias para alcanzar la ingesta recomendada de hierro en niños de 6-12 meses



Fuente: 29, 32

La AC es un acto educativo en el que madre y padre instruyen con paciencia y el niño emplea sus cinco sentidos. La OMS y la Norma Oficial Mexicana 043 recomiendan cómo llevar a cabo la AC, haciendo énfasis en la inocuidad e higiene de los alimentos (cuadro 4).

Cuadro 4: Alimentación complementaria adecuada

Edad	RE ^a	Alimentos a introducir ^b	Consistencia	Cantidad	Frecuencia
6 - 6.9 meses	200 kcal	Carne (ternera, pollo, pavo, res, cerdo, hígado). ^c Frutas (no cítricas) y verduras de sabor dulce. Cereales (maíz, arroz, trigo, avena, amaranto, cebada, cereales infantiles fortificados).	Purés y papillas	Empezar con 2-3 cucharaditas por comida	2 - 3 veces al día
7 - 8 meses	250 kcal	Leguminosas (frijol, haba, garbanzo, lenteja, alubia).	Purés, picado muy fino, alimentos machacados	Ir aumentando a ½ taza o plato (100-120 ml)	3 veces al día
9 - 11 meses	300 kcal	Derivados lácteos sin azúcar añadida (queso, yogurt, jocoque) y huevo ^d .	Picado fino, trocitos pequeños	½ taza o plato (120 ml)	3 - 4 veces al día (incluir colaciones)
12 - 23 meses	550 kcal	Pescado y nueces ^d . Aceites vegetales. Frutas cítricas (incluido el tomate). Leche de vaca entera. El niño debe incorporarse a la dieta familiar.	Trocitos o mordidas	Completar una taza o plato (250 ml)	4 - 5 veces al día (incluir colaciones)

^a Requerimiento energético a cubrir por la alimentación complementaria.

^b Continuar dando leche materna.

^c Excepto embutidos o carnes frías elaborados con estos alimentos.

^d Introducir si no existen antecedentes familiares de alergia al alimento.

Fuente: 30, 33, 34

En general, el contenido de hierro en los alimentos recomendados para la AC es: en ¼ taza de lentejas (1.7 mg), ¼ taza de espinacas (1.6 mg), ¼ taza de frijoles (1.2 mg), 40 g. de carne de res (1 mg), 40 g. de carne de pollo o pavo (0.8 mg), 1 pieza de huevo (0.6 mg), 3 cucharadas de cereal fortificado con hierro (4.2 mg, de acuerdo a la porción recomendada para niños de 6-12 meses y al contenido promedio de hierro en los cereales fortificados). La ingesta insuficiente de hierro en menores de 2 años se debe a un bajo consumo de carne roja y blanca, frijoles, cereales fortificados, verduras o frutas; y por consumir bebidas industrializadas y leche de vaca (7, 20, 21, 22, 30, 33, 35).

En el estudio ya mencionado realizado por el IMSS en 2004, la LM disminuyó después de los 6 meses de edad en los niños; a los 6 meses su prevalencia fue 55.9% (IC 95% 46.8-64.7), a los 9 meses 42.8% (IC 95% 36.6-49.1) y a los 11 meses 34.4% (IC 95% 28.0-41.4) en el área urbana; en el área rural fue 83.1% (IC 95% 74.2-89.4), 80.7% (IC 95% 74.4-87.6) y 69.6% (IC 95% 58.2-79.0), respectivamente. En cuanto a lo reportado por la ENIM 2015, el 82.3% de los niños habían iniciado la AC entre los 6 y 8 meses de edad (26, 27). En el estudio realizado en Alemania en niños sanos, estratificados de acuerdo a su dieta láctea predominante durante los primeros 4 meses de vida (LM o F), en quienes se evaluó ingesta y estado de hierro a los 4, 7 y 10 meses de edad, se reporta que la AC se introdujo después en el grupo de LM en comparación con el de F, el primer grupo consumió menos hierro (debido su bajo contenido en la LM), mismo que aumentó al introducir alimentos de origen animal, cereales y alimentos fortificados con hierro; esto último también sucedió en el grupo de F pero en menor porcentaje. A los 4 meses el 6% y 4% de los niños presentó DH, esto en el grupo de LM y F respectivamente, y ningún niño presentó ADH; a los 7 meses el 19% presentó DH y 4% ADH en el grupo de LM, a los 10 meses estas prevalencias fueron del 21% y 2% respectivamente; por el contrario, el estado de hierro de los niños del grupo de F fue adecuado a los 7 y 10 meses. Los autores concluyen que en países en desarrollo se debe poner especial atención en la edad de introducción de la AC y la selección de alimentos que contengan hierro altamente biodisponible (19).

3.2.4 Consecuencias asociadas a deficiencia de hierro durante el primer año de vida

La DH puede presentar síntomas y signos leves o tempranos antes de que se desarrolle ADH, misma que se caracteriza por un déficit en la oxigenación de la sangre: piel pálida, fatiga, calambres, dolor de cabeza, mareos, poca tolerancia al frío, sistema inmune debilitado, déficit de atención, etc. (18).

Estado nutricio de hierro y crecimiento

Como ya se mencionó, el hierro es esencial para el crecimiento corporal, se han reportado distintas asociaciones entre estos: la ganancia de peso de 6-12 meses y de 0-24 meses está inversamente asociada con FS; el crecimiento en longitud se asocia con DH; el tratamiento con suplementación de hierro para la ADH se asocia con un incremento significativo en la velocidad de ganancia de peso en comparación con el grupo control. Además, la presencia de infecciones bacterianas, virales o parasitarias, tienen un efecto negativo en el crecimiento corporal, estas afectan la realización adecuada de las prácticas de alimentación y pueden disminuir el aporte de nutrimentos obtenido de la LM y AC. Fisiológicamente, los hombres tienen un

crecimiento mayor que las mujeres durante el primer año de vida, podrían existir diferencias en el estado de hierro por sexo debido a hormonas mediadoras del metabolismo, presentado los hombres mayor riesgo de desarrollar DH en comparación con las mujeres (1, 16, 17, 30, 35, 36, 37, 38).

Muchas investigaciones concuerdan en que el crecimiento corporal (peso y longitud) es el principal indicador de un estado de salud en niños. Las tablas de referencia de crecimiento en niños sanos obtenidas por la OMS (2007) son esenciales para evaluar el adecuado crecimiento, estas indican patrones de crecimiento en niños de 0 a 5 años; están divididas por sexo y edad, van de 0 a 2 años y de 2 a 5 años, reportan los valores con percentiles y puntuación Z de longitud para la edad, peso para la edad y peso para la longitud. Se dieron recomendaciones para la alimentación adecuada de los niños que participaron en el estudio de la OMS: LME durante los primeros 6 meses, introducir otros alimentos con especial atención en los que son fuente de hierro a partir de los 6 meses, además de mantener la LM; dicho estudio fue una investigación con base comunitaria, incluyendo distintos países (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos), la población participante fue de un nivel socioeconómico “favorable” para el crecimiento y desarrollo, que asegurara una correcta alimentación y una baja prevalencia de enfermedades. Se consideraron estas características para la población buscando generar una referencia internacional que represente de la mejor manera el crecimiento “normal” de los niños “sanos” menores de 5 años; sin embargo, únicamente el 20% de las madres dieron LME los primeros 6 meses (7, 39, 40, 41).

Alteraciones en el desarrollo neuromotor

De acuerdo a lo ya mencionado, el desarrollo neuromotor durante el primer año de vida es muy rápido y en gran medida es dependiente de hierro, las asociaciones que se han descrito al respecto son: un bajo desarrollo neuromotor en niños con DH y ADH en los que la suplementación con hierro como tratamiento en etapas posteriores no mostró efectos positivos; reducción en la velocidad de transmisión nerviosa en niños con DH, misma que no mejoró tras años de suplementación con hierro; niños menores de 2 años con ADH y daño en el desarrollo neuromotor, quienes recibieron tratamiento de suplementación con hierro, pudieron revertir este daño; relación entre un bajo nivel de FS y puntuaciones bajas en la Escala de Bayley (evalúa desarrollo cognitivo, motor y lingüístico del niño); efecto lineal del estado de hierro sobre el desarrollo del sistema dopaminérgico. Además, se ha documentado que las capacidades motoras fundamentales, la habilidad para explorar e interactuar con el medio ambiente y el comportamiento emocional en niños de 0-6 meses se

vieron afectados negativamente por la DH; niños con DH fueron tímidos, no se tranquilizaban y no mostraban cariño, lo que afectó la relación materno-infantil; el desarrollo motor grueso a los 9 meses de edad fue significativamente menor en niños con DH y ADH (7, 15, 21, 42, 43, 44).

3.2.5 Importancia de la detección oportuna de deficiencia de hierro

Lo deseable sería que los profesionales de la salud puedan enfocarse en prevenir la deficiencia de hierro, pues la DH sin anemia puede tener efectos en el neurodesarrollo que pueden ser irreversibles. Después de los 2 años de edad es muy difícil revertir los efectos causados por la DH y el daño puede ser permanente, por lo que intervenciones efectivas para prevenir esta condición en esta etapa de alto riesgo deben ser prioridad. La DH afecta el metabolismo energético neuronal, de los neurotransmisores, la mielinización y la memoria; es un factor de riesgo en los niños para desarrollar déficit de atención, coordinación motora reducida y dificultad para hablar; existe una asociación entre la habilidad cognitiva adquirida durante la infancia y una baja productividad laboral en la etapa adulta. Tanto DH como ADH reducen la habilidad del niño para aprender, deterioran su desarrollo neuronal y psicomotor, afectando a los individuos y a sus familias, repercutiendo en el desarrollo del país (7, 8, 23, 30, 35, 43, 45).

3.2.6 Ferritina sérica como indicador del estado de hierro durante el primer año de vida

La medición de ferritina sérica es la prueba más sensible para diagnosticar DH, se recomienda su uso para tamizaje. Se sugiere un punto de corte (PC) $<10 \mu\text{g/L}$ en menores de 2 años para detectar bajas reservas corporales de hierro. Durante el primer año de vida la concentración de FS cambia de manera fisiológica, disminuye con la edad; en las primeras semanas de vida el hierro migra de la Hb hacia las reservas corporales de hierro, elevando la concentración de FS, debido a que hay una reducción en la producción de Hb en respuesta al cambio de ambiente, de un medio hipóxico (útero materno) se cambia a una atmósfera rica en oxígeno al momento de nacer, la reducción en Hb produce una “anemia fisiológica”; conforme el niño crece, el hierro migra nuevamente de las reservas corporales hacia el hígado, bazo o médula ósea para la producción de Hb y cumplimiento de sus funciones (7, 20, 21, 22, 23, 30, 46, 47).

Debido a que la FS es una proteína reactante de fase aguda, la producción hepática de la misma aumenta en presencia de inflamación o infección, este mecanismo de inmunología nutricional causa disminución en la absorción intestinal de hierro y su retención en el hígado, esto para mantener “secuestrado” al hierro y

que no quede libre para ser usado por los microorganismos. Debido a esta limitante, se ha propuesto utilizar otros indicadores bioquímicos que no se vean afectados por la presencia de inflamación-infección como la hemoglobina reticulocitaria (CHr), que refleja el hierro liberado por la médula ósea, niveles bajos muestran DH; receptor soluble de transferrina (TfR1), aumenta cuando las reservas de hierro se han agotado, un nivel alto manifiesta DH (7, 8, 23). Para poder utilizar la FS como diagnóstico para DH en presencia de infección o inflamación, se recomienda:

- a) En menores de 5 años, aumentar el punto de corte a $<30 \mu\text{g/L}$ (OMS, 22).
- b) Determinar proteína C reactiva (PCR) junto con FS: PCR aumenta en presencia de infección aguda, por lo tanto, se ha propuesto usar un factor de ajuste para la FS de 0.73 cuando PCR es $>5 \text{ mg/dL}$ (22, 37).
- c) Determinar FS además de ácido α -1 glicoproteína (AGP): esta aumenta en caso de inflamación de manera crónica, cuando AGP está alta ($>1 \text{ mg/dL}$), se ha propuesto usar un factor de ajuste para conocer la concentración de FS de 0.67 (22, 37).

Los indicadores CHr, TfR1, PCR y AGP son poco viables para usarse a nivel poblacional por el costo y la necesidad de obtener una muestra de sangre mayor, además, cada uno presenta limitantes y no hay consenso en sus puntos de corte en niños; aún hace falta investigación para su correcta interpretación (22, 37, 48, 49). Actualmente se considera el uso de la concentración de la hepcidina, niveles altos indican suficiencia o exceso de hierro y niveles bajos reflejan DH, hipoxia y aumento de eritropoyesis. En caso de que las reservas de hierro disminuyan, la hepcidina disminuye casi al mismo tiempo que la FS; sin embargo, este indicador también se ve aumentado en caso de inflamación crónica, en este caso la concentración de FS es más útil para evaluar el estado nutricional de hierro. En general y con las limitaciones ya mencionadas, la FS es el mejor indicador para detectar DH de manera temprana (11, 14, 28).

Controversia sobre los puntos de corte en la concentración de ferritina sérica durante el primer año de vida

Anteriormente se mencionó que $<10 \mu\text{g/L}$ es el PC sugerido en la concentración de FS para detectar DH en niños y niñas menores de 2 años de edad, sin embargo, varios investigadores consideran que este PC no es el adecuado para evaluar el estado de hierro en este grupo etario pues no considera los cambios fisiológicos en la concentración de FS ya mencionados.

En el 2002, Domellöf y col., realizaron un ensayo clínico aleatorizado de suplementación profiláctica con hierro, en el que se incluyó a niños de Honduras y Suecia de 4 a 9 meses de edad, quienes nacieron a término y con peso adecuado;

en este estudio se identificaron valores de referencia apropiados para evaluar el estado de hierro, tomando en cuenta que un niño nacido sano y alimentado exclusivamente con leche materna durante los primeros 6 meses, tendría un estado de hierro adecuado, observaron que la concentración de FS disminuyó considerablemente de los 4 a los 9 meses y sugieren puntos de corte a partir de los datos del grupo control (sin suplementación profiláctica) para la detección de DH (2 desviaciones estándar por debajo de la media geométrica): <20 µg/L para 4 meses, <9 µg/L para 6 meses y <5 µg/L para 9 meses (46).

En el 2016, Wu y col., realizaron un ensayo clínico en el que estudiaron a niños chinos nacidos a término y con peso adecuado, durante los primeros 6 meses de vida, los niños fueron alimentados exclusiva o mayormente con LM, a los 4 meses se los asignó aleatoriamente al grupo de suplementación profiláctica con hierro o al grupo control, el estudio sugiere PC basados en la FS de ambos grupos para la detección de DH (2 DE debajo de la media geométrica): a los 4 meses <16 µg/L y a los 6 meses <11 µg/L (50).

Cuadro 5: Puntos de corte en la concentración de ferritina sérica (2 DE por debajo de la media geométrica)

País	Características de la población	4 meses	6 meses	9 meses
Honduras y Suecia	Niños nacidos a término con peso adecuado, alimentados con lactancia materna exclusiva	<20 µg/L	<9 µg/L	<5 µg/L
China	Niños nacidos a término con peso adecuado, alimentados exclusiva o mayormente con lactancia materna	<16 µg/L	<11 µg/L	-

Fuente: 46, 50

Además, existen estudios en los que, si bien no se reporta que hayan sugerido PC en la concentración de FS, documentan que dicha concentración no se mantiene fija durante el primer año de vida, sino que tiene un comportamiento decreciente conforme avanza la edad del niño.

En el 2006, Miller y col. llevaron a cabo un estudio de cohorte para describir el estado de hierro e indicadores de anemia, en el que siguieron a niños de Zimbabue nacidos con peso adecuado, alimentados con LM. Se tenían 3 grupos, madre e hijo VIH negativo (grupo sano), madre VIH positiva e hijo VIH negativo, y madre e hijo VIH positivos; la concentración de FS disminuyó a través del tiempo en todos los grupos; considerando al grupo sano encontraron que la media geométrica de FS al nacimiento fue de 199 µg/L, a los 3 meses de 52 µg/L y a los 6 meses de 15 µg/L (51). En el 2015, Reinbott y col. hicieron un estudio transversal en Camboya para explorar la correlación entre indicadores del estado de hierro en niños sanos de 3 a 23 meses de edad, el nivel de Hb del niño y la madre, y las prácticas de alimentación; encontraron que la concentración de FS disminuye ampliamente entre los 3 y 4 meses y a partir de los 10 meses y hasta los 24 los cambios son menores,

observaron una media geométrica de FS de 3-6 meses: 50 µg/L, de 6-12 meses: 15 µg/L y de 12-24 meses: 14 µg/L (35).

Ante esta falta de consenso y controversia sobre PC adecuados, García y col. en el 2018 realizaron una revisión sistemática sobre la concentración de FS como indicador para evaluar deficiencia o sobrecarga de hierro, con el objetivo de determinar la precisión de diagnóstico que tiene el PC propuesto por la OMS y otros PC comúnmente usados obtenidos o propuestos en estudios de investigación; los resultados indican que la concentración de FS es baja en individuos con DH y que en general los PC propuestos por la OMS parecen ser válidos pero que su aplicación es limitada en ciertos grupos de edad (como los menores de 1 año) o ciertas condiciones fisiológicas, requiriéndose más investigación sobre el tema; además, los PC que se utilizan actualmente han sido obtenidos en población adulta y se han adoptado para niños, lo que parece no ser adecuado. Se requieren PC específicos en este grupo etario, especialmente porque se encuentran en riesgo de desarrollar DH y las consecuencias son importantes e irreversibles (7, 23, 35, 46, 49, 50, 51, 52).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro son problemas de salud pública importantes pues afectan a un porcentaje considerable de individuos, además de que conllevan repercusiones a corto y largo plazo, por lo que es importante detectar la depleción en las reservas corporales de hierro, para tratar la DH desde su primera fase y evitar que ésta llegue a anemia. Sin embargo, actualmente no se cuenta con un indicador bioquímico único que apoye en el diagnóstico oportuno de DH, parecería que el inconveniente no solo se encuentra en padecer esta deficiencia en sí, sino en que es diagnosticada en una etapa tardía en que sus efectos deletéreos son mayores, mismos que se pudieran reducir si se identifica y atiende pertinentemente desde una etapa temprana. Por lo tanto, se necesita un indicador para la adecuada detección oportuna de bajas reservas corporales de hierro, ya que la mayoría de los niños de 0 a 2 años están en riesgo de padecerla.

En términos generales, actualmente el mejor indicador para evaluar el estado nutricional de hierro a nivel poblacional es la concentración de ferritina sérica, a pesar de que su nivel incrementa en presencia de infección. Desafortunadamente, no hay un consenso sobre el punto de corte adecuado que denote bajas reservas corporales de hierro durante el primer año de vida ya que el punto de corte que se usa actualmente ha sido extrapolado a este grupo de edad a partir de estudios realizados en población adulta.

El diagnóstico oportuno de bajas reservas corporales de hierro permitirá tratar la depleción de hierro en etapa temprana, evitando así que llegue a causar DH y ADH. Para ello es necesario identificar puntos de corte en la concentración de ferritina sérica durante el primer año de edad, lo que probablemente sería más adecuado que tener un único PC para todo el periodo, ya que de manera fisiológica la concentración de FS presenta grandes cambios durante el primer año de vida.

5. JUSTIFICACIÓN

Durante los primeros años de vida la deficiencia de hierro y la anemia por esta causa son problemas de salud pública, su prevalencia es alta. La DH ocasiona daño en el desarrollo psicomotor de los niños. Considerando que se ha reportado una prevalencia de DH, medida a través de la ferritina sérica con punto de corte de <10 µg/L, en niños menores de 1 año atendidos por el IMSS en el año 2007, de 6.8% en niños de 1 a 5 meses, y de 26.7% en niños de 6 a 12 meses, intervenir oportunamente sería lo ideal para mejorar el perfil de salud de la población infantil.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los puntos de corte en la concentración de ferritina sérica que deben usarse como referencia para asegurar una adecuada detección de bajas reservas corporales de hierro durante el primer año de vida en niños mexicanos?

7. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar puntos de corte en la concentración de ferritina sérica para la adecuada detección de bajas reservas corporales de hierro durante el primer año de vida en niños mexicanos.

Objetivos específicos

1. Describir el comportamiento y distribución de la concentración de ferritina sérica, durante el primer año de vida en niños mexicanos.
2. Identificar puntos de corte por trimestre usando procedimientos estadísticos acordes con la información disponible.
3. Analizar la posible asociación entre variables independientes relevantes en el contexto de deficiencia de hierro y el estado de las reservas corporales de hierro, de acuerdo a los puntos de corte en la concentración de ferritina sérica que se identifiquen en este estudio.

8. HIPÓTESIS

Los puntos de corte que se identifiquen para detectar bajas reservas corporales de hierro serán decrecientes conforme avance la edad del niño durante el primer año de vida.

Los factores que comúnmente se han asociado con deficiencia de hierro (duración de la lactancia materna exclusiva, no introducción de alimentos fortificados con hierro, bajo consumo de alimentos de origen animal, presencia de infecciones) también se encontrarán asociados con bajas reservas corporales de hierro, determinadas usando los puntos de corte en la concentración de ferritina sérica que se identifiquen en este estudio.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO PRINCIPAL DEL CUAL SE OBTUVIERON LOS DATOS

La presente investigación es un análisis secundario de datos del estudio longitudinal “Prevención de anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en los niños menores de un año de edad”, el cual fue un ensayo clínico multicéntrico con base comunitaria, con seguimiento a partir del primer mes y hasta los 12 meses de vida. Cuando el niño cumplió un mes de edad, se realizó una aleatorización por bloques de 8 (en cada una de las 4 ciudades participantes) para asignar a los niños a 4 grupos de estudio:

1. Suplementación profiláctica semanal (7 mg de hierro como sulfato ferroso y 50 µg de ácido fólico).
2. Suplementación profiláctica semanal (7 mg de hierro como bis-glicino-aminoquelado y 50 µg de ácido fólico).
3. Suplementación profiláctica mensual (28 mg de hierro como sulfato ferroso y 200 µg de ácido fólico).
4. Suplementación profiláctica mensual (28 mg de hierro como bis-glicino-aminoquelado y 200 µg de ácido fólico).

Dado que se trató de suplementación profiláctica, ésta fue equivalente a ofrecer 1 mg de hierro elemental al día ya fuese por medio de sulfato ferroso o hierro bis-glicino-aminoquelado, esperando una absorción promedio del 10%, se ofreció 0.1 mg/día de hierro a través de la suplementación. Esperando que con una alimentación adecuada se pudiera cubrir los requerimientos de hierro de los niños durante el primer año de vida. Por lo tanto, en las citas mensuales con las madres se promovió la lactancia exclusiva hasta los 4 meses de edad y el inicio de la

alimentación complementaria adecuada con frutas y verduras en papilla, cereales fortificados con hierro, hígado y carne de res o pollo. Con el propósito de que esta suplementación profiláctica fuera una intervención segura, considerando la información del cuadro 1: “Requerimientos, recomendaciones y aporte dietario de hierro durante el 1° año de vida”, era muy probable que el hierro aportado mediante la alimentación más el contenido en la dosis suplementada, no sobrepasan el requerimiento de hierro para los niños durante el primer año de vida.

9.1.1 Método de muestreo

Se captó a los participantes en los Hospitales Generales de Zona del IMSS o en las Unidades de Medicina Familiar (UMF) del IMSS, cuando las mujeres acudían para el parto o sus controles prenatales; localizados en 4 ciudades del país: Zacatecas, Colima, Mérida y Ciudad de México. Esto con el fin de captar la variabilidad representada por diferentes condiciones socioeconómicas, diferentes patrones de alimentación y porque en esos lugares se contó con la infraestructura y recursos para realizar el estudio. Se invitó a las mujeres a participar en el estudio durante su tercer trimestre de embarazo, o durante su estancia en el puerperio fisiológico, o su primera visita al programa de control del niño sano.

9.1.2 Criterios de selección

Se incluyó a los niños que tuvieron un peso al nacer igual o mayor a 2,500 g, que fueron producto de gestación única y de término, que no presentaron malformaciones o enfermedades congénitas, además de que su gestación y nacimiento cursaron sin complicaciones.

Se excluyó a los niños que presentaran enfermedad infecciosa; que padecieran enfermedad hemolítica o ictericia prolongada; o que cuya familia tuviera planes de cambio de domicilio a corto plazo.

9.1.3 Toma de muestra de sangre

Se tomó muestra de sangre venosa por goteo (mano o pie) cada 3 meses. Después de la limpieza apropiada con algodón y alcohol, se tomó en un microtainer que contenía EDTA para la determinación de biometría hemática y protoporfirina eritrocitaria, determinaciones que se realizaron de manera automatizada en cada UMF participante. También se recolectó muestra sanguínea en un microtainer de 500 µL con gel separador (*CTK-IRMA, DiaSorin*), estas muestras fueron centrifugadas por 20 minutos a 3000 rpm y el suero se separó en 2 alícuotas para la posterior determinación de ferritina sérica. Las alícuotas fueron guardadas a -20°C en cada clínica y luego transportadas en cadena fría a Centro Médico Nacional Siglo XXI (Ciudad de México), en donde fueron guardadas a -70°C hasta que se

realizaron las determinaciones bioquímicas previstas. Además, se recolectaron 4 gotas de sangre en papel filtro (*Schleicher & Schuell, No. 903*) protegidos de la luz directa y guardados en bolsa plástica dentro de sobres de manila con desecante, para la determinación de ácido fólico por método microbiológico en el que se utilizó *Lactobaccillus casei*.

9.1.4 Captura de datos

Personal capacitado capturó la información recolectada con los distintos instrumentos en cada sede en una máscara de captura diseñada (*Microsoft Office Access*) para el proyecto; la base de datos se envió periódicamente a Ciudad de México (sede encargada) para su integración y limpieza, por último, los expedientes de los niños también se enviaron a la Ciudad de México al finalizar el seguimiento.

9.1.5 Recursos humanos y materiales

Se contó con 2 responsables generales del proyecto, además de 1 responsable por sede, y 1 responsable por área (trabajo social, encuesta, antropometría, alimentación, desarrollo psicomotor, muestras sanguíneas y base de datos). El grupo de trabajo de campo en cada UMF estuvo integrado por un pediatra, una nutrióloga, una psicóloga, una enfermera, una química, una trabajadora social, un capturista, además del responsable o coordinador. Se usaron suplementos de hierro elaborados específicamente para el proyecto (Laboratorios Columbia); equipo e insumos para la determinación de los indicadores bioquímicos en sangre; báscula, infantómetro, cinta métrica; computadora, impresora, artículos de papelería; y servicio de paquetería.

9.2 UNIVERSO

Niños mexicanos menores de 1 año de edad.

9.3 POBLACIÓN

Niños sanos menores de 1 año de edad derechohabientes del IMSS que asisten a una UMF en Zacatecas, otra en Colima, otra en Mérida y dos en la Ciudad de México.

9.4 MUESTRA

Se conforma por los niños del estudio principal que tuvieron información completa en la mayoría de las variables medidas que son de interés en este estudio (n=1,353).

9.5 VARIABLES DE INTERÉS EN EL ESTUDIO

Cuadro 6. Variables del estudio

Variable de resultado	Escala	Conceptualización	Operacionalización
<i>Ferritina sérica</i>	Continua	Proteína a la cual se une el hierro de reserva, refleja las reservas corporales de hierro, en ausencia de inflamación (8).	Determinación mediante radioinmunoanálisis (CTK-IRMA, DiaSorin), a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. -Concentración en µg/L
<i>Bajas reservas corporales de hierro (o deficiencia de hierro)</i>	Dicotómica	Concentración de ferritina sérica que indica bajas reservas corporales de hierro (o DH).	De acuerdo a los puntos de corte por trimestre que se identifiquen en este estudio. Se clasificó como: -No / Sí
Variables independientes			
Características del niño			
<i>Sexo</i>	Dicotómica	Condición biológica que distingue al individuo entre mujer y hombre.	Entrevista a la madre/padre/tutor del niño al inicio del estudio. -Mujer -Hombre
<i>Edad gestacional</i>	Categórica	Duración de la gestación, desde el primer día del último período menstrual normal hasta el nacimiento del niño.	-37 semanas -38 semanas -39 semanas -40 semanas -41 y más semanas
<i>Tipo de nacimiento</i>	Dicotómica	Manera en que nació el niño.	-Parto -Cesárea
<i>Peso al nacer</i>	Continua / Categórica	Indicador de masa corporal del niño.	Medido con báscula pediátrica electrónica: -Gramos Las categorías definidas fueron: -2,500-2,999 g -3,000-3,499 g -3,500 g o más
<i>Edad</i>	Discreta	Indica el tiempo de vida del niño.	Medida en cada cita mensual, partiendo de la fecha de nacimiento. -Número de días A partir de los días se obtuvieron meses.
Características de la madre			
<i>Edad</i>	Dicotómica	Edad que tenía cuando nació el niño.	Se clasificó en: -Menor de 20 años -20 años o más

<i>Escolaridad</i>	Categorica	Último grado de escolaridad que cursó completo.	Se clasificó como: -Primaria o menos -Secundaria -Preparatoria -Profesional o más
<i>Trabajo</i>	Dicotómica	Tipo de trabajo que tuvo.	Se clasificó como: -No trabaja -Sí trabaja (permanente/eventual)

Características demográficas y socioeconómicas

<i>Sede</i>	Categorica	Lugar de residencia del niño.	-Zacatecas -Colima -Mérida -Ciudad de México
<i>Nivel socioeconómico</i>	Categorica	Estructura jerárquica basada en la acumulación de capital económico y social.	Se definió con el puntaje obtenido mediante el índice Hollingshead: este se basa en el grado de escolaridad y capacitación requerida para el trabajo del padre y de la madre (o únicamente uno de ellos, si es el caso), el puntaje de este índice va de 0 (menor nivel) a 60 (mayor nivel) (53). Se definieron quintiles del puntaje: -Nivel 1 -Nivel 2 -Nivel 3 -Nivel 4 -Nivel 5

Prácticas de alimentación

<i>Alimentación láctea por mes</i>	Categorica	Forma de alimentación del niño en la que pudo consumir: leche materna, fórmula o leche de vaca, así como sus posibles combinaciones.	Se evaluó mensualmente en una entrevista usando 2 instrumentos: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (se preguntó sobre la frecuencia: mensual, semanal o diaria, en que el niño consumió algunos de 74 alimentos en el mes pasado), y Recordatorio cualitativo de 24 horas del día anterior. Se clasificó como: -Solo leche materna -Mixta (leche materna y fórmula) -Solo fórmula -Incluye leche de vaca (con LM y/o F)
------------------------------------	------------	--	--

<p><i>Alimentación láctea por trimestre</i></p>	<p>Categoría</p>	<p>Forma de alimentación del niño en la que pudo consumir: leche materna, fórmula o leche de vaca, así como sus posibles combinaciones.</p>	<p>A partir de la información de alimentación láctea del niño por mes, se tuvieron las combinaciones del tipo de leche en cada trimestre:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<i>Solo leche materna</i> (el niño recibió solamente leche materna por 3 meses). -<i>Predomina leche materna</i> (el niño recibió leche materna por 3 meses y 1 o 2 meses recibió también fórmula). -<i>Mixta</i> (el niño recibió leche materna y fórmula, ambas por 3 meses). -<i>Predomina fórmula</i> (el niño recibió fórmula por 3 meses y 1 o 2 meses recibió también leche materna). -<i>Solo fórmula</i> (el niño recibió solamente fórmula por 3 meses). -<i>Incluye leche de vaca</i> (el niño recibió leche de vaca con leche materna, fórmula o ambas por 1, 2 o 3 meses).
<p><i>Duración de la lactancia materna</i></p>	<p>Categoría</p>	<p>Tiempo en meses que el niño consumió leche materna durante el primer año de vida.</p>	<p>Se evaluó mensualmente, al año de edad del niño se determinó cuánto duró la lactancia materna.</p> <p>Se clasificó como:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<i>0 meses</i> -<i>Menos de 6 meses</i> -<i>Al menos 6 meses, pero menos de 1 año</i> -<i>1 año</i>
<p><i>Alimentación complementaria por mes</i></p>	<p>Discreta</p>	<p>Proceso que se inicia con la introducción gradual de alimentos diferentes a la leche materna (o alimentación láctea) alrededor de los 6 meses de edad, para satisfacer las necesidades nutrimentales del niño (33).</p>	<p>Se evaluó mensualmente en una entrevista con los instrumentos arriba descritos. Se consideraron los grupos de alimentos recomendados para aumentar el consumo y la absorción de hierro; se tuvo el número de alimentos consumidos en el mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<i>Alimentos especiales para niños fortificados con hierro recomendados por la OMS</i> -<i>Cereales en papilla</i> -<i>Frutas envasadas tipo Gerber</i> -<i>Verduras envasadas tipo Gerber</i> -<i>Carnes envasadas tipo Gerber</i> -<i>Carnes rojas</i> -<i>Huevo y carnes blancas</i> -<i>Leguminosas</i>

Alimentación complementaria por trimestre

<i>Consumo por trimestre de Alimentos especiales para niños recomendados por la OMS</i>	Catagórica	Terciles del consumo de los siguientes alimentos fortificados con hierro: cereal en papilla, hojuelas, hígado de res y pollo, moronga.	De acuerdo al número de alimentos consumidos durante el trimestre, se hicieron terciles de consumo. -1er tercil -2do tercil -3er tercil
<i>Consumo por trimestre de Cereales en papilla</i>	Catagórica	Terciles del consumo de cereales en papilla especiales para niños, fortificados con hierro.	De acuerdo al número de alimentos consumidos durante el trimestre, se hicieron terciles de consumo. -1er tercil -2do tercil -3er tercil
<i>Consumo por trimestre de Frutas envasadas (tipo Gerber)</i>	Dicotómica	Consumió o no frutas envasadas.	De acuerdo a si se consumieron o no estos alimentos durante el trimestre. -No consumió -Sí consumió
<i>Consumo por trimestre de Verduras envasadas.</i>	Dicotómica	Consumió o no verduras envasadas.	De acuerdo a si se consumieron o no estos alimentos durante el trimestre. -No consumió -Sí consumió
<i>Consumo por trimestre de Carnes envasadas</i>	Dicotómica	Consumió o no carnes con vegetales envasadas.	De acuerdo a si se consumieron o no estos alimentos durante el trimestre. -No consumió -Sí consumió
<i>Consumo por trimestre de carnes rojas</i>	Dicotómica	Consumió o no carne de cerdo, carne de res, carne de borrego, hígado de res y/o moronga.	De acuerdo a si se consumieron o no estos alimentos durante el trimestre. -No consumió -Sí consumió
<i>Consumo por trimestre de huevo y carnes blancas</i>	Dicotómica	Consumió o no huevo, pollo y/o pescado fresco o de lata.	De acuerdo a si se consumieron o no estos alimentos durante el trimestre. -No consumió -Sí consumió
<i>Consumo por trimestre de leguminosas</i>	Dicotómica	Consumió o no frijoles, lentejas, habas y/o garbanzos.	De acuerdo a si se consumieron o no estos alimentos durante el trimestre. -No consumió -Sí consumió
Crecimiento del niño			
<i>Peso por mes</i>	Continua	Indicador de masa corporal.	Medido con báscula pediátrica digital en cada sede usando la técnica estándar, se pesó al niño acostado o sentado, con la menor cantidad de ropa posible, sin pañal. -Gramos

<i>Longitud por mes</i>	Continua	Indicador de crecimiento lineal en los niños.	Medido con infantómetro de madera en cada sede siguiendo la técnica adecuada, midiendo al niño en posición supina, sin zapatos ni adornos en el cabello. -Centímetros
<i>Aumento de peso y aumento de longitud por mes</i>	Catagórica	Terciles del aumento de peso y longitud que tuvieron los niños por mes en cada trimestre.	Partiendo del peso y la longitud del niño en cada mes, se obtuvo la diferencia entre el peso o la longitud del último mes del respectivo trimestre y del primer mes, para tener cuanto aumentó en el trimestre; después esta cantidad se dividió entre el número de meses que habían pasado entre la primera y la última medición del respectivo trimestre. Se hicieron terciles: -1er tercil -2do tercil -3er tercil
<i>Estándares de crecimiento según la OMS 2007 (Puntaje Z)</i>	Continua	Evalúan el crecimiento del niño, considerando las mediciones antropométricas y la edad. Indican a cuántas DE se encuentra un dato de la media de referencia (41).	Se relacionaron las mediciones del niño en cada mes: Puntaje Z de peso para la longitud Puntaje Z de longitud para la edad -El puntaje Z tiene un rango de valores que va de -3 DE a +3 DE

Morbilidad por enfermedades infecciosas agudas

<i>Morbilidad por Infección Respiratoria Aguda (IRA) en el trimestre</i>	Catagórica	Presencia de infección respiratoria aguda (IRA).	Se evaluó mediante un cuestionario autoreportado por la madre: episodios y duración de la enfermedad, si requirió asistencia médica. Se clasificó como: -No tuvo episodio de la enfermedad -Tuvo episodio y no buscó atención médica -Tuvo episodio y recibió atención médica
<i>Morbilidad por Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) en el trimestre</i>	Catagórica	Presencia de EDA.	Se evaluó mediante el cuestionario descrito arriba. Se clasificó como: -No tuvo episodio de la enfermedad -Tuvo episodio y no buscó atención médica -Tuvo episodio y recibió atención médica

Suplementación profiláctica de hierro

<i>Esquema de suplementación</i>	Catagórica	Tipo de suplementación: sulfato ferroso o hierro bis-glicino-aminoquelado. Con frecuencia semanal o mensual.	Según el grupo al cual se asignó al niño. -Hierro 1 semanal -Hierro 2 semanal -Hierro 1 mensual -Hierro 2 mensual
----------------------------------	------------	--	---

Indicadores bioquímicos del estado de hierro			
<i>Hemoglobina (Hb) ajustada por altitud</i>	Dicotómica	Proteína a la cual se une el oxígeno para ser transportado a los diferentes tejidos. Su concentración se usa para diagnosticar la presencia de anemia (24, 25).	Determinada en sangre mediante el método fotométrico automatizado (biometría hemática) a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Se usó la fórmula de Ruiz-Argüelles para ajustar por altitud: $\%Hb = 93.3197 * 10^{2.5x10^{-5} * (\text{altitud de cada ciudad})}$ Una concentración menor al PC indica la presencia de anemia (24, 25): -3 a 5 meses: PC <9.5 g/dL (No / Sí) -6 a 11 meses: PC <10.5 g/dL (No / Sí) -12 a 24 meses: PC <10.7 g/dL (No / Sí)
<i>Protoporfirina eritrocitaria unida al Zinc (PPZn)</i>	Dicotómica	Porfirina que se encuentra en pequeñas cantidades en los eritrocitos. Indicador de eritropoyesis deficiente de hierro, aumenta cuando hay DH (54).	Mediante hematofluorómetro, por medio de una respuesta fluorescente directa, a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Una concentración mayor o igual al PC indica insuficiencia de hierro (54): -3 meses: PC $\geq 116 \mu\text{mol/mol}$ (No / Sí) -6 a 12 meses: PC $\geq 91 \mu\text{mol/mol}$ (No / Sí)
<i>Ácido fólico (Vitamina B9)</i>	Dicotómica	Participa como coenzima en la formación de Hb. Indicador de deficiencia concomitante de otros nutrimentos, puede disminuir con la DH (55).	Mediante método microbiológico a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Una concentración menor o igual al PC indica insuficiencia de hierro (55): -0 a 12 meses: $\leq 57 \text{ ng/ml}$ (No / Sí)
<i>Volumen corpuscular medio (VCM)</i>	Dicotómica	Indicador del tamaño y capacidad del eritrocito, en DH disminuye la concentración de Hb en el eritrocito, causando microcitosis (57).	Mediante biometría hemática a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Una concentración menor al PC indica insuficiencia de hierro (54, 56): -3 meses: <74 fl (No / Sí) -6 a 12 meses: <70 fl (No / Sí)
<i>Hemoglobina corpuscular media (HCM)</i>	Dicotómica	Indicador de la cantidad de Hb contenida en un eritrocito, si es menor al punto de corte los eritrocitos se clasifican como hipocrómicos (57).	Mediante biometría hemática a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Una concentración menor al PC indica insuficiencia de hierro (54, 56): -3 meses: <25 pg (No / Sí) -6 a 12 meses: <24 pg (No / Sí)
<i>Concentración hemoglobina corpuscular media (CHCM)</i>	Dicotómica	Indicador del promedio de concentración de Hb en 100 ml de eritrocitos, si es menor al punto de corte los eritrocitos se clasifican como hipocrómicos (57).	Mediante biometría hemática a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Una concentración menor al PC indica insuficiencia de hierro (54): -0 a 12 meses: <32 g/dL (No / Sí)

<i>Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)</i>	Dicotómica	Indicador del porcentaje de variación del volumen de los eritrocitos, en DH nuevos eritrocitos microcíticos se añaden y el ADE aumenta (20).	Mediante biometría hemática a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad del niño. Una concentración mayor o igual al PC indica insuficiencia de hierro (56): -0 a 12 meses: $\geq 14.5\%$ (No / Sí)
---	------------	--	--

9.6 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

La alumna de maestría se encargó de realizar el análisis estadístico bajo la asesoría de su comité tutorial y expertos en deficiencia de hierro y estadística. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el programa *Stata versión 14.0*.

9.7 PLAN DE ANÁLISIS

En una fase preliminar del análisis, se compararon las características de los niños que presentaron anemia en cualquiera de las muestras que se tomaron durante el seguimiento (n=313) y las de los niños que se no presentaron anemia en ninguna de las mediciones (n=1,040).

Después el análisis se realizó en tres fases. En la primera fase, se evaluó la distribución de la concentración de ferritina sérica de los niños aparentemente sanos, para conocer su comportamiento y distribución durante el primer año de vida, se exploraron posibles asociaciones con distintas variables explicativas. En la segunda fase del análisis, se identificaron los puntos de corte en cada trimestre mediante dos enfoques descriptivos: método convencional y análisis de conglomerados, y se revisó la consistencia entre ambos abordajes. En la tercera fase, se ajustaron modelos tipo *logit* simples y múltiples para evaluar la asociación entre diversas variables independientes con deficiencia de hierro por trimestre, la DH se identificó a partir de los PC en la concentración de FS identificados en el estudio.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio principal fue aprobado por el Comité de Ética del IMSS (número de aprobación: 2003-785-021). Este no contó con un grupo control debido a que se conoce que los niños durante sus primeros años de vida tienen alto riesgo de presentar DH y ADH (4), por lo que no se consideró ético privar a un grupo de la suplementación profiláctica con hierro.

Dado que este estudio es un análisis secundario de datos, no se requiere una aprobación adicional del Comité de Ética del IMSS. Al presentar los resultados de este estudio, se mantiene oculta la identidad de los niños que participaron.

11. ANÁLISIS Y RESULTADOS

11.1 FASE PRELIMINAR:

Comparación entre los niños que desarrollaron anemia durante el seguimiento y los niños que no presentaron anemia

Al iniciar el análisis surgió el cuestionamiento sobre si se debía incluir la totalidad de la muestra o solamente considerar a los niños que durante el seguimiento no presentaron anemia (muestra analítica). Debido a que el objetivo general de este estudio es proponer puntos de corte en la concentración de ferritina sérica para detectar bajas reservas corporales de hierro, lo óptimo es contar con datos de una población sana; además, los niños que desarrollaron anemia en algún momento del seguimiento (muestra de anemia) recibieron hierro de manera terapéutica (2-3 mg/kg de peso de hierro elemento durante 3 meses); por estas razones se decidió utilizar únicamente la muestra analítica para la determinación de los PC en la concentración de FS. Sin embargo, se realizó un análisis exploratorio de comparación de las características de los niños de la muestra de anemia y la muestra analítica.

El estado de hierro se determinó por trimestre, a los 3, 6, 9 y 12 meses, mediante las mediciones de hemoglobina ajustada a la altitud (Hb) y ferritina sérica (FS). De acuerdo a estos indicadores bioquímicos se clasificó a los niños de la siguiente manera: Niños con *anemia* cuando la Hb fue menor a su PC de acuerdo a la edad, cuando presentó dichos valores además de un valor $<10 \mu\text{g/L}$ en la FS se consideró *anemia por deficiencia de hierro*; cuando la FS no fue menor a este PC, se consideró *anemia por otras causas*; cuando el valor de Hb no se encontró por debajo de los PC pero el de FS sí, se diagnosticó *deficiencia de hierro sin anemia*; por último, cuando ninguno de los 2 indicadores se encontró por debajo de los PC, se consideró un estado de hierro *normal*.

Para el análisis de este estudio, la muestra total (n=1,353) se dividió en dos bases, una conformada por 313 niños quienes en algún momento del seguimiento tuvieron anemia y/o recibieron tratamiento con hierro, estos niños integran la muestra de anemia; 267 de los 313 niños de esta muestra tuvieron determinación del estado de hierro en la primera medición. Y la muestra analítica quedó integrada por 1,040 niños de los cuales 819 tuvieron determinación del estado de hierro en la primera medición.

En el cuadro 7 se presenta el estado de hierro por trimestre de ambas bases:

Cuadro 7: Estado de hierro por trimestre en ambas muestras

Estado de hierro n (%)	1° trimestre		2° trimestre		3° trimestre		4° trimestre	
	Analítica n=819	Anemia n=267	Analítica n=704	Anemia n=226	Analítica n=644	Anemia n=109	Analítica n=603	Anemia n=62
Normal ^a	813 (99.3)	217 (81.3)	674 (95.7)	94 (41.6)	587 (91.1)	41 (37.6)	554 (91.9)	4 (6.5)
Deficiencia de hierro sin anemia ^b	6 (0.7)	2 (0.7)	30 (4.3)	14 (6.2)	57 (8.9)	10 (9.2)	49 (8.1)	3 (4.8)
Anemia por deficiencia de hierro ^c	-	-	-	12 (5.3)	-	10 (9.2)	-	6 (9.7)
Anemia por otras causas ^d	-	45 (16.9)	-	91 (40.3)	-	38 (34.9)	-	36 (58.1)
Anemia sin causa determinada ^e	-	3 (1.1)	-	15 (6.6)	-	10 (9.2)	-	13 (21.0)

^a Hb ≥ 9.5 g/dL (3-5 meses), ≥ 10.5 g/dL (6-11 meses) y ≥ 10.7 g/dL (12 meses o más); + FS ≥ 10 μ g/L

^b Hb ≥ 9.5 g/dL (3-5 meses), ≥ 10.5 g/dL (6-11 meses) y ≥ 10.7 g/dL (12 meses o más); + FS < 10 μ g/L

^c Hb < 9.5 g/dL (3-5 meses), < 10.5 g/dL (6-11 meses), y < 10.7 g/dL (12 meses o más); + FS < 10 μ g/L

^d Hb < 9.5 g/dL (3-5 meses), < 10.5 g/dL (6-11 meses) y < 10.7 g/dL (12 meses o más); + FS ≥ 10 μ g/L

^e Hb < 9.5 g/dL (3-5 meses), < 10.5 g/dL (6-11 meses) y < 10.7 g/dL (12 meses o más); sin determinación de FS

Los 313 niños que presentaron anemia y/o recibieron tratamiento con hierro (57 del 1er trimestre, 130 del 2do, 64 del 3er y 62 del 4to), que conforman la muestra de anemia, son excluidos de acuerdo a lo siguiente: En el 1er trimestre la incidencia de anemia fue de 48 casos (45 por otras causas y 3 con anemia sin causa determinada, pues no tuvieron determinación de FS), además 9 niños tuvieron tratamiento con hierro, por lo tanto 57 niños son excluidos de la muestra analítica. En el 2do trimestre la incidencia de anemia fue de 118 casos (12 por deficiencia de hierro, 91 por otras causas y 15 sin medición de FS), hubo 12 niños que recibieron tratamiento con hierro, así que 130 niños son excluidos. En el 3er trimestre la incidencia de anemia fue de 58 casos (10 por deficiencia de hierro, 38 por otras causas y 10 sin causa determinada), además hubo 6 niños con tratamiento con hierro, por lo que se excluye de la muestra analítica a 64 niños. Por último, en el 4to trimestre la incidencia de anemia fue de 55 casos (6 por deficiencia de hierro, 36 por otras causas y 13 sin determinación de FS), además 7 niños fueron tratados con hierro, por lo cual 62 niños son excluidos.

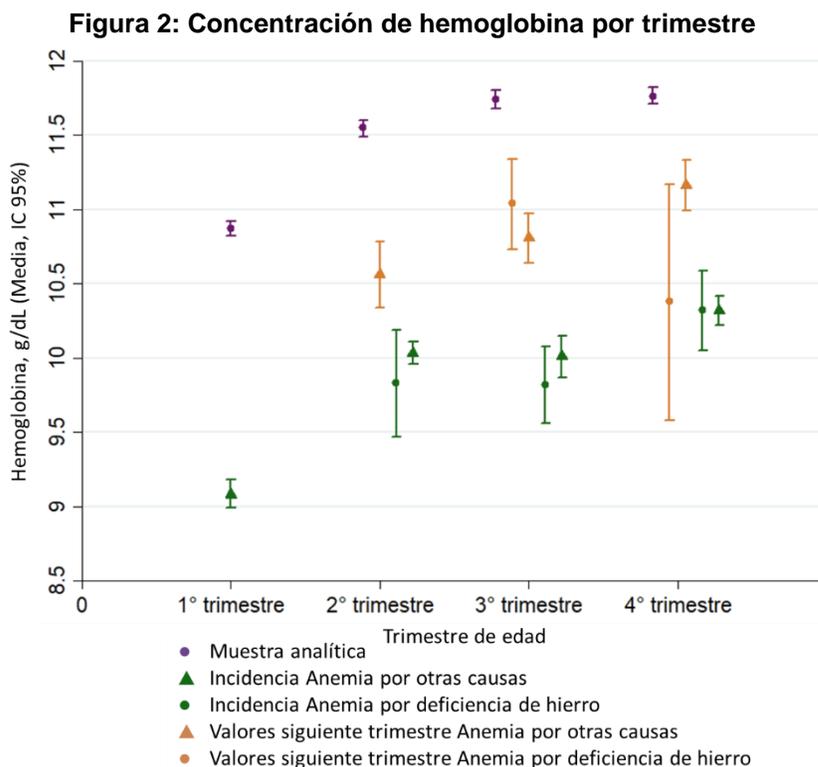
En la muestra analítica el estado de hierro se mantuvo como normal en más del 90.0% de los niños durante los cuatro trimestres y la deficiencia de hierro sin anemia se presentó en el 0.7%, 4.3%, 8.9% y 8.1%, en el 1er, 2do, 3er y 4to trimestre,

respectivamente, tomando como punto de corte en la concentración de FS el comúnmente utilizado ($<10 \mu\text{g/L}$).

En la muestra de niños con anemia, la mayoría de los niños presentó anemia por otras causas (AOC) diferentes a la deficiencia de hierro ($\text{FS} \geq 10 \mu\text{g/L}$), la incidencia fue del 16.9% en el 1er trimestre, 40.3% en el 2do, 34.9% en el 3er y 58.1% en el 4to. Durante el 1er trimestre no se presentó anemia por deficiencia de hierro (ADH), después se presentó en porcentajes de 5.3%, 9.2% y 9.7% en el 2do, 3er y 4to trimestre respectivamente. Los porcentajes de DH sin anemia son mayores que los de la muestra analítica en el 1er, 2do y 3er trimestre (0.7%, 6.2% y 9.2% respectivamente).

Se comparó el comportamiento de los valores de Hb (media e intervalo de confianza al 95%) y de FS (media y percentiles 2.5 y 97.5, estos valores se obtuvieron usando la transformación logarítmica en la ferritina sérica y después el exponencial para presentar los valores en la escala original), entre los niños de la muestra de anemia (ADH y AOC, que recibieron hierro de manera terapéutica) y los niños de la muestra analítica (estado de hierro normal o DH sin anemia). Los resultados fueron los siguientes:

En la Figura 2 se presenta la media e IC 95% de Hb en cada trimestre tanto para los niños de la muestra analítica como para aquellos que desarrollaron anemia; para estos últimos se presenta el valor de Hb en el trimestre en el que se diagnosticó la anemia y el valor en el siguiente trimestre de estos mismos niños.



La media de Hb fue mayor en la muestra analítica durante todos los trimestres, pues es mediante este indicador que se diagnostica anemia. Tanto en los niños de la muestra analítica como en los niños de la base de anemia, la concentración de la media de Hb fue en aumento conforme al incremento de edad del niño, cabe mencionar que este es el comportamiento fisiológico de la Hb durante el primer año de vida.

En el cuadro 8 se muestran los valores de la media (IC 95%) de Hb y en cuantas unidades (g/dL) aumentaron estos valores según fue el caso: muestra analítica o muestra de niños con anemia (ADH y AOC).

Cuadro 8: Concentración de hemoglobina (media e IC 95%) por muestra

Medición	1° trimestre			2° trimestre		
Muestra	Analítica (n =819)	AOC (n =45)		Analítica (n =704)	ADH (n =12)	AOC (n =91)
Media (IC 95%)	10.87 (10.82-10.92)	9.08 (8.99-9.18)		11.55 (11.49-11.60)	9.83 (9.47-10.19)	10.03 (9.96-10.11)
Hb siguiente trimestre		10.56 (10.34-10.78)			11.04 (10.73-11.34)	10.81 (10.64-10.97)
Medición	3° trimestre			4° trimestre		
Muestra	Analítica (n =644)	ADH (n =10)	AOC (n = 38)	Analítica (n = 603)	ADH (n = 6)	AOC (n = 36)
Media (IC 95%)	11.74 (11.68-11.80)	9.82 (9.56-10.08)	10.01 (9.87-10.15)	11.76 (11.71-11.82)	10.32 (10.05-10.59)	10.32 (10.22-10.42)
Hb siguiente trimestre		10.38 (9.58-11.17)	11.16 (10.99-11.33)			

Como ya se mencionó, la concentración media de Hb aumentó conforme aumentó la edad, sin embargo, esta se incrementó en más unidades en los niños que recibieron hierro de manera terapéutica que en los de la muestra analítica. La media de Hb aumentó en 0.68 g/dL del 1er al 2do trimestre, 0.19 g/dL del 2do al 3er trimestre, y 0.02 g/dL del 3er al 4to trimestre, en los niños de la muestra analítica.

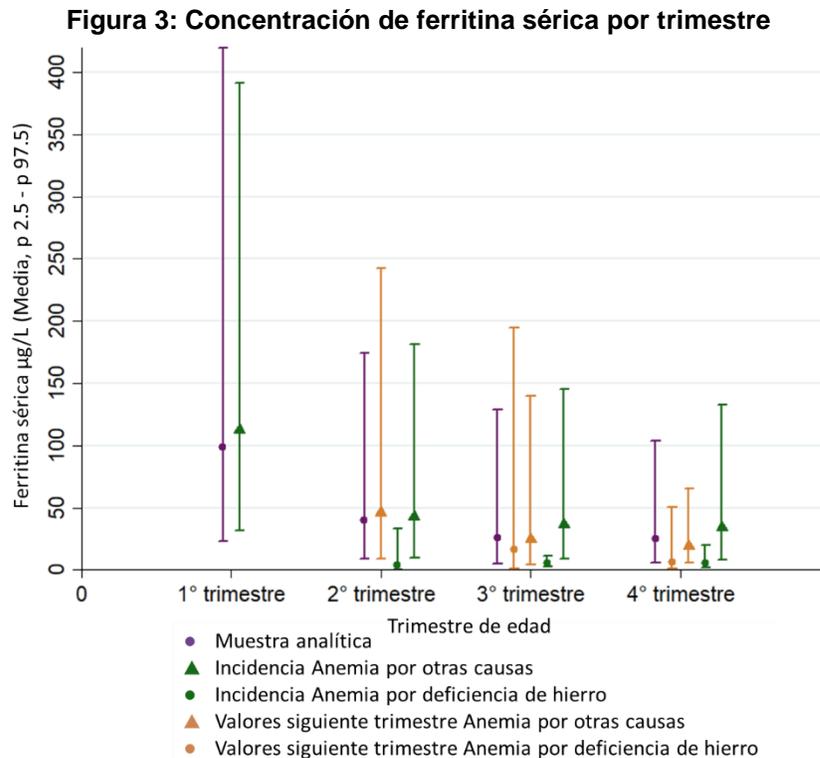
Por otro lado, los niños con incidencia de AOC en el 1er trimestre (n=45), presentaron un aumento de 1.48 g/dL de Hb al siguiente trimestre; de estos, 18 (40.0%) se encontraron todavía por debajo del punto de corte de Hb correspondiente para la edad (6 meses). Los niños con AOC en el 2do trimestre (n=91) tuvieron un aumento de 0.78 g/dL de Hb para el 3er trimestre; 23 (25.3%) tuvieron Hb aún por debajo del PC para los 9 meses. Los que tuvieron AOC en el 3er trimestre (n=38) incrementaron su Hb en 1.15 g/dL en el último trimestre; 5 (13.2%) niños estuvieron por debajo del PC de Hb a los 12 meses.

Los niños con ADH en el 2do trimestre (n=12) incrementaron su Hb en 1.21 g/dL en el siguiente trimestre; solo 1 (8.3%) estuvo por debajo del PC de Hb usado

a los 9 meses. Los niños que presentaron ADH en el 3er trimestre (n=10) aumentaron su Hb en 0.56 g/dL para el 4to trimestre; 3 (30.0%) de ellos aún presentaron Hb por debajo del PC de 12 meses.

No se presentó un patrón en cuanto a un aumento menor o mayor en unidades de Hb por el tipo de anemia que desarrollaron los niños.

En la Figura 3 se muestra la media y percentiles 2.5 y 97.5 de FS en cada trimestre en la muestra analítica y en la muestra de anemia.



La FS, contrario a la Hb, tiene un comportamiento fisiológico decreciente, en el que durante los primeros meses su concentración tiene valores muy altos y conforme avanza la edad del niño va disminuyendo. Al comparar la media de FS entre los niños de la muestra analítica y los que desarrollaron anemia, ésta fue mayor cuando se presentó AOC, contrario a lo que pasó cuando los niños desarrollaron ADH (lo cual es esperado debido a que la definición operacional que usamos para DH se basa en la concentración de FS).

Se puede observar que en los niños que tuvieron estado de hierro normal o DH sin anemia, así como en los niños con AOC, la concentración de FS fue disminuyendo conforme avanzó la edad, sin embargo, en los casos de ADH esta concentración aumentó en el siguiente trimestre de medición, lo que muestra la respuesta a la suplementación terapéutica con hierro en los niños que la requerían.

En el cuadro 9 se muestran los valores de la media (p 2.5 - p 97.5) de FS y la cantidad de unidades ($\mu\text{g/L}$) en las que cambiaron estos valores según fue el estado de hierro.

Cuadro 9: Concentración de ferritina sérica (media y p 2.5-p 97.5) por muestra

Medición		1° trimestre			2° trimestre	
Muestra		Analítica	AOC	Analítica	ADH	AOC
		(n =819)	(n =45)	(n =704)	(n =12)	(n =91)
Media		98.5	112.2	40.0	4.1	42.5
(p 2.5-p 97.5)		(22.9-419.9)	(31.8-391.5)	(9.2-174.2)	(0.5-33.1)	(9.9-181.3)
FS siguiente trimestre			46.1		16.8	24.5
			(8.7-242.3)		(1.4-194.4)	(4.3-139.8)
Medición		3° trimestre			4° trimestre	
Muestra		Analítica	ADH	AOC	Analítica	AOC
		(n =644)	(n =10)	(n = 38)	(n = 603)	(n = 36)
Media		26.0	5.2	36.2	24.8	33.8
(p 2.5-p 97.5)		(5.2-129.0)	(2.4-11.0)	(8.9-145.5)	(5.9-103.5)	(1.7-19.7)
FS siguiente trimestre			6.6	19.1		
			(0.9-50.4)	(5.5-65.4)		

Como ya se mencionó, la concentración media de FS disminuyó tanto en los niños de la muestra analítica como en los niños que presentaron AOC, lo cual es el comportamiento fisiológico esperado, contrario a lo que sucedió en los niños que tuvieron ADH, en quienes se observa un incremento en la concentración de FS (post-tratamiento con hierro). En los niños de la muestra analítica, la media de FS disminuyó $58.5 \mu\text{g/L}$ del 1er al 2do trimestre, $14.0 \mu\text{g/L}$ del 2do al 3er trimestre y $1.2 \mu\text{g/L}$ del 3er al último trimestre.

En los niños con AOC la disminución fue mayor, pues los que tuvieron AOC en el 1er trimestre su FS disminuyó $66.1 \mu\text{g/L}$ al siguiente trimestre; los que desarrollaron este tipo de anemia en el 2do trimestre, en el 3er trimestre su FS bajó $18.0 \mu\text{g/L}$; y los que la presentaron en el 3er trimestre, para el último trimestre su FS se redujo $17.1 \mu\text{g/L}$.

Por otro lado, los niños con incidencia de ADH en el 2do trimestre, aumentaron su FS en $12.7 \mu\text{g/L}$ en el 3er trimestre; y los niños con ADH en el 3er trimestre tuvieron un aumento de $1.4 \mu\text{g/L}$ en su FS en el 4to trimestre de edad.

En resumen, la concentración de Hb se comportó de manera similar entre muestras, en ambas aumentó conforme avanzó la edad del niño; la concentración de FS disminuyó en la muestra analítica, en la muestra de anemia (posterior al tratamiento) en los niños con AOC también disminuyó, pero aumentó en los niños con ADH.

Después de comparar las concentraciones de Hb y FS entre los niños de la muestra analítica y los que desarrollaron anemia, se compraron las variables sociodemográficas de ambas muestras (cuadro 10).

Cuadro 10: Comparación de variables explicativas entre la muestra analítica y la de anemia

Medición basal	Muestra analítica (n=1,040)	Muestra de anemia (n=313)	Valor p
Sexo (%): Mujer	48.2	54.0	0.071 ^a
Hombre	51.8	46.0	
Edad gestacional en semanas Mediana (mín.-máx.)	39 (37-42)	39 (37-42)	0.474 ^b
Tipo de nacimiento (%): Parto	63.2	62.6	0.859 ^a
Cesárea	36.8	37.4	
Peso al nacer en gramos Media ±DE	3,252 ± 397.2	3,211 ± 383.4	0.099 ^c
Edad de la madre (%): Menor de 20 años	10.8	15.0	0.041 ^a
20 años o más	89.2	85.0	
Escolaridad de la madre (%): Primaria o menos	10.7	11.2	0.182 ^a
Secundaria	33.7	38.3	
Preparatoria	39.1	38.7	
Profesional o mas	16.5	11.8	
Trabajo madre (%): Trabajo permanente/eventual	37.7	24.9	0.000 ^a
No trabaja	62.3	75.1	
Sede (%): Zacatecas	32.8	34.8	0.000 ^a
Colima	19.2	15.0	
Mérida	20.6	12.5	
CdMx	27.4	37.7	
Nivel socioeconómico (quintiles) (%): 1 (Menor NSE)	12.1	14.1	0.405 ^a
2	33.9	36.4	
3	26.9	27.8	
4	20.8	16.9	
5 (Mayor NSE)	6.3	4.8	
Peso 1er mes en gramos Media ±DE	4,114 ± 481.8	4,062 ± 457.2	0.085 ^c
Longitud 1er mes en centímetros Media ±DE	53.0 ± 1.8	52.8 ± 1.8	0.052 ^c
Esquema suplementación profiláctica (%):			0.413 ^a
Hierro 1 semanal	26.0	23.3	
Hierro 2 semanal	23.0	27.5	
Hierro 1 mensual	25.5	24.9	
Hierro 2 mensual	25.5	24.3	

^a Prueba de homogeneidad χ^2 ; ^b Prueba U de Mann-Whitney; ^c Prueba t de Student

Con respecto a las características del niño, en cuanto al sexo no se encontraron diferencias, en la muestra analítica el 51.8% fueron hombres y en la de anemia lo fueron el 46.0%; la mediana de edad gestacional fue igual en ambas muestras; el tipo de nacimiento, parto y cesárea, presentó porcentajes similares; y la media del peso al nacer fue muy parecida.

En cuanto a las características de la madre se encontraron diferencias por edad, en la muestra analítica el 10.8% fue menor de 20 años en comparación con la muestra de anemia en la cual fue del 15.0%; también se encontraron diferencias por trabajo de la madre, en la muestra analítica el 37.7% trabajaba fuera del hogar mientras que en la muestra de niños que presentaron anemia este porcentaje fue menor (24.9%); no se encontraron diferencias con respecto a la escolaridad.

Tomando en cuenta las características demográficas y socioeconómicas, se encontraron diferencias en el porcentaje de niños que vivían en Mérida (20.6% en la muestra analítica y 12.5% en la muestra de anemia) y en Ciudad de México (27.4% y 37.7%, respectivamente); los quintiles de nivel socioeconómico tuvieron frecuencias similares en ambas muestras.

Al comparar el crecimiento del niño al 1er mes de edad, la media de peso y de longitud fueron similares en ambas muestras.

Siendo 4 esquemas de suplementación profiláctica, cada uno tuvo el 25.0% de individuos aproximadamente en ambas muestras.

En conclusión, la comparación de las características de los niños que desarrollaron anemia en alguna medición durante el seguimiento y los que no la desarrollaron, mostró que éstas son similares. Como ya se comentó anteriormente, la mayoría de la anemia que desarrollaron los niños se clasificó como anemia por otras causas y debido a que los niños que presentaron anemia recibieron suplementación terapéutica con hierro, se tomó la decisión de utilizar para este estudio los datos de los niños que no desarrollaron anemia durante el seguimiento (muestra analítica, n=1,040), además se consideró adecuado excluir las observaciones atípicas, es decir aquellas con concentración de FS mayor a 400 µg/L (14 observaciones).

11.2 PRIMERA FASE:

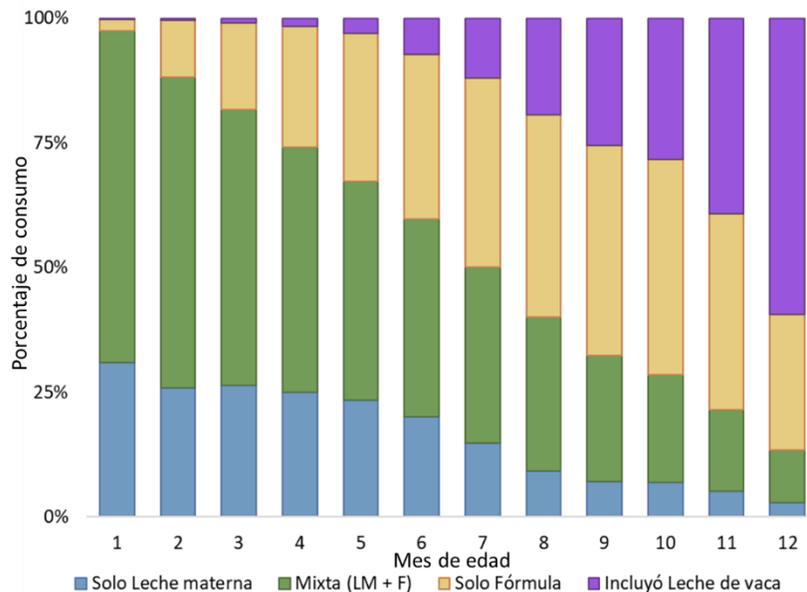
Principales patrones de asociación entre ferritina sérica durante el primer año de vida y variables explicativas

11.2.1 Características de la muestra analítica

De acuerdo al cuadro 10, el 51.8% fueron hombres; la mediana de edad gestacional fue de 39 semanas, con un mínimo de 37 y un máximo de 42; el 63.2% nacieron por parto; y la media de peso al nacer fue de $3,252 \pm 397.2$ gramos; la media de peso al mes de edad fue de $4,114 \pm 481.8$ gramos y la media de longitud al mes de edad fue de 53.0 ± 1.8 centímetros. De las madres, el 89.2% tuvo 20 años o más, el 83.5% cursó hasta preparatoria o un nivel inferior y el 62.3% reportó no trabajar fuera del hogar. El 32.8% de los participantes fueron de la sede de Zacatecas, el 19.2% de Colima, el 20.6% de Mérida y el 27.4% de Ciudad de México; el 33.9% se ubicó en el segundo quintil de nivel socioeconómico.

A continuación, se describe el tipo de alimentación láctea que recibieron los niños durante el primer año de vida. Se evaluó cualitativamente el consumo de tres tipos de leche: leche materna, fórmula y leche de vaca, se observaron las siguientes combinaciones: solo leche materna, leche materna y fórmula (mixta), solo fórmula, y el consumo de las 3 que incluyó leche de vaca.

Figura 4: Tipo de leche que consumieron los niños en el primer año de vida

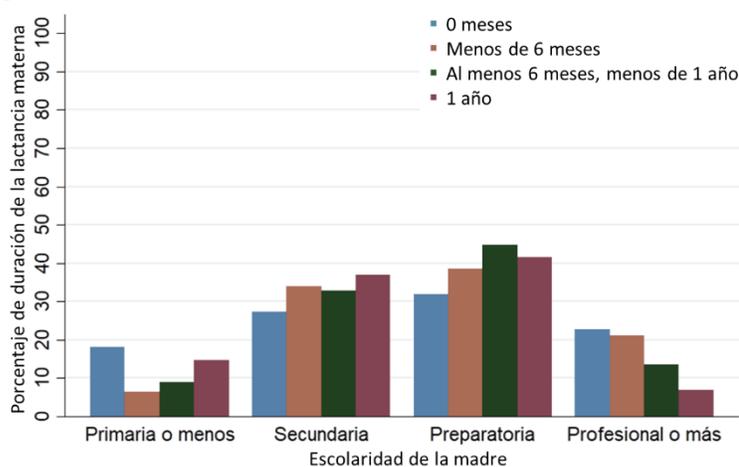


Durante el primer año el tipo de alimentación fue cambiando conforme avanzó la edad del niño (Figura 4). El consumo de “solo leche materna” en el mes 1 fue del 31%, siendo lo segundo tipo de leche más consumido hasta el mes 4 (26%, 26% y 25%, respectivamente). Desde el 1er mes hubo niños que consumieron “solo fórmula” (2.2%), además a algunos niños se les dio leche de vaca (LV), esto en

porcentajes bajos (0.3%, 0.5%, 1.0% y 1.7% en el mes 1, 2, 3 y 4, respectivamente). Del mes 1 al 6 la combinación de LM y F (“mixta”) fue la más consumida (67%, 62%, 55%, 49%, 44% y 40%, respectivamente); del mes 7 al 10, el tipo de leche más consumida fue “solo F” (38%, 41%, 42% y 43%, respectivamente); en el mes 11 la anterior se igualó con “incluyó LV” (39% en ambas); y para el último mes ésta fue la que tuvo el mayor porcentaje de consumo (59%). El consumo de “solo LM” y “mixta” fue disminuyendo conforme avanzó la edad y las dos combinaciones restantes (“solo F” e “incluyó LV”) fueron en aumento. Se pudo observar como el consumo de F y leche de vaca van desplazando el consumo de LM con el paso de los meses.

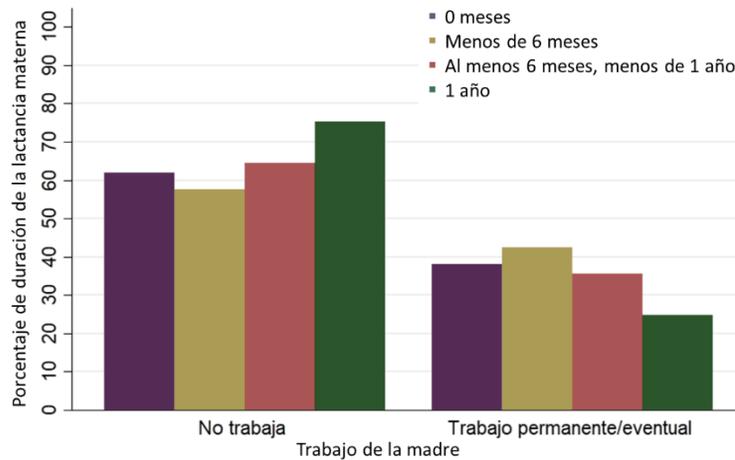
En relación a la duración de la lactancia materna, el 3% de los niños nunca recibió LM; el 33% la recibió por menos de 6 meses; el 35% al menos por 6 meses, pero menos de 1 año; y el 29% durante todo el primer año de vida. La asociación entre la duración de la LM con la escolaridad y con el trabajo de la madre se muestran en las siguientes dos figuras.

Figura 5: Duración de la lactancia materna por escolaridad de la madre



De las madres que no dieron LM a sus hijos (duración 0 meses), el 18.2% estudió primaria o menos, el 27.3% secundaria, el 31.8% preparatoria y el 22.7% profesional o más. La LM por menos de 6 meses se presentó en menor porcentaje en las madres con primaria o menos (6.5%), seguido por las madres con nivel de escolaridad profesional o más (21.0%), después las madres con secundaria (34.0%) y por último las madres con preparatoria (38.5%). De las madres que dieron LM por 6 meses, pero menos de 1 año, el mayor porcentaje (44.8%) cursó hasta la preparatoria, el 32.8% hasta la secundaria, el 13.5% hasta profesional o más y el 8.9% cursó primaria o menos. Por último, la LM durante todo el primer año de vida, se presentó en mayor porcentaje en las madres con preparatoria (41.6%), seguido por las madres que cursaron hasta secundaria (37.0%), después las madres con primaria o menos (14.6%), y las madres con profesional o más presentaron el menor porcentaje (6.9%) (Figura 5).

Figura 6: Duración de la lactancia materna por tipo de trabajo de la madre

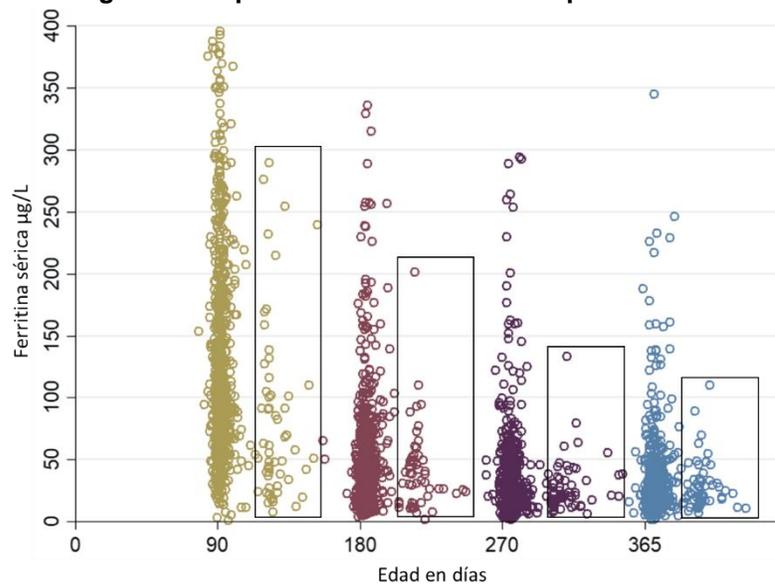


De las madres que no dieron LM en lo absoluto (0 meses), el 61.9% no trabajaba. El 57.5% de las madres que practicaron la LM por menos de 6 meses no trabajó. De las madres que dieron LM por 6 meses, pero menos de 1 año, el 35.5% trabajaba (permanentemente o eventualmente). De la misma manera, el 24.7% de las madres que dieron LM durante todo el primer año de vida trabajaron (Figura 6).

11.2.2 Comportamiento y distribución de ferritina sérica durante el primer año de vida

Como parte del análisis exploratorio, la primera fase del estudio consistió en evaluar e identificar los principales patrones de asociación simples entre ferritina sérica durante el primer año de vida y diversas variables explicativas. La dispersión de valores de FS por edad a la visita se muestra en la Figura 7.

Figura 7: Dispersión de ferritina sérica por de edad



Se observó que conforme avanza la edad del niño, la concentración de FS disminuye; al lado de cada nube de puntos, hay otra pequeña nube con valores menores en su mayoría, estos son los niños que se midieron “fuera de tiempo”, ya que acudieron a su cita en fechas posteriores a las programadas; la edad esperada por cita era de 90, 180, 270 y 365 días. Partiendo de este análisis y con fines de realizar una identificación apropiada y más precisa de la concentración de FS a los 3, 6, 9 y 12 meses y de sus posibles puntos de corte, se decidió hacer una restricción de edad, incluyendo sólo a los niños cuyas muestras fueron tomadas a la edad esperada ± 15 días; se revisó el número de niños que quedarían en cada medición y de los que quedan por fuera del análisis (cuadro 11).

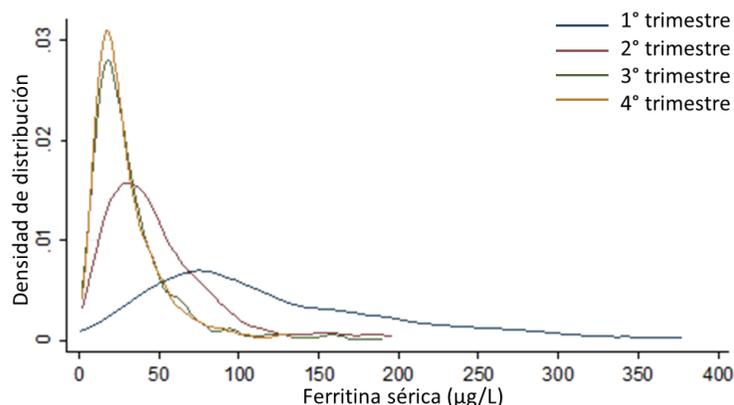
Cuadro 11: Número de observaciones de acuerdo a la edad en días en que se midió la FS

Edad esperada en días por trimestre	n	Niños medidos “fuera de tiempo”	n
90 \pm 15 días (3 meses)	749	120 \pm 15 días (4 meses)	57
		150 \pm 15 días (5 meses)	7
180 \pm 15 días (6 meses)	634	210 \pm 15 días (7 meses)	63
		240 \pm 15 días (8 meses)	6
270 \pm 15 días (9 meses)	556	300 \pm 15 días (10 meses)	66
		330 \pm 15 días (11 meses)	16
365 \pm 15 días (12 meses)	544	395 \pm 15 días (13 meses)	56
		425 \pm 15 días (14 meses)	4

El número total de los niños que fueron medidos “fuera de tiempo” en cada trimestre no fue lo suficientemente grande para intentar obtener PC también a esas edades, por lo cual se excluyen del análisis para la obtención de PC, éstos se obtendrán para la edad planeada para la toma de muestra (3, 6, 9 y 12 meses ± 15 días).

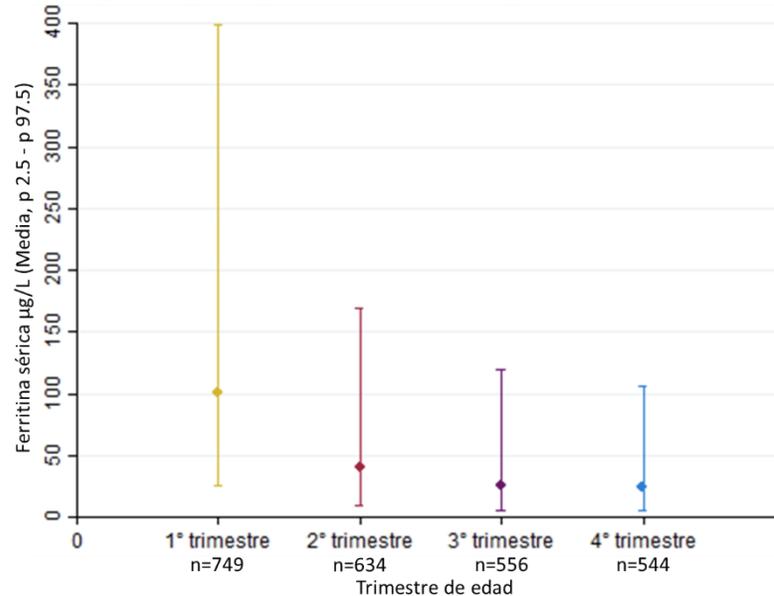
Tomando en cuenta la restricción en la edad esperada mencionada anteriormente, las siguientes dos figuras muestran la densidad de distribución, y la media y percentiles 2.5 y 97.5 de la concentración de FS.

Figura 8: Densidad de distribución de ferritina sérica por trimestre ± 15 días



Consistentemente con lo reportado en la literatura, se observó que la distribución de FS presenta sesgo positivo, además de que su distribución tiene un rango amplio y alcanzó valores muy altos en el 1er trimestre; conforme los niños aumentan de edad esta variabilidad fue disminuyendo; y la distribución en el 3er y 4to trimestre es muy similar (Figura 8).

Figura 9: Media (p 2.5 - p 97.5) de ferritina sérica por trimestre de edad esperada

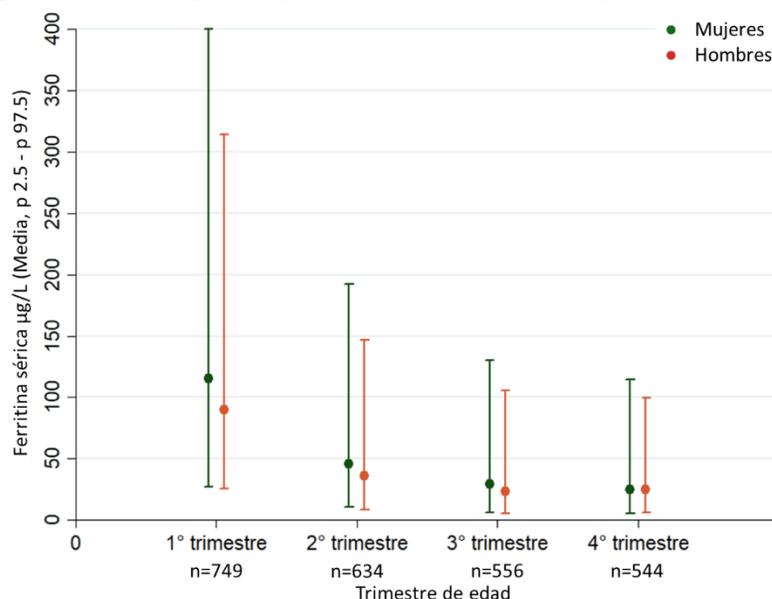


La media de la concentración de FS presentó cambios (Figura 9), mostrando un comportamiento decreciente durante el primer año de vida; en el 1er trimestre presentó valores altos y con mucha variabilidad, su media fue de 101.5 µg/L y sus valores a los percentiles 2.5 y 97.5 fueron de 25.5 a 399.4 µg/L; en el 2do trimestre tuvo un decremento importante, con una media de 40.4 µg/L y valores p 2.5 de 9.6 µg/L, y p 97.5 de 169.0 µg/L; en el 3er trimestre el valor de FS continuó en decremento, con una media de 26.0 µg/L (p 2.5 - p 97.5: 5.6 a 119.1 µg/L); como ya se mencionó, en el 4to trimestre la distribución es similar a la del 3er trimestre, presentó una media de 25.0 µg/L (p 2.5 - p 97.5: 5.8 a 106.7 µg/L).

Ferritina sérica por sexo

Se exploró si la distribución de FS fue diferente por sexo.

Figura 10: Media (p 2.5 - p 97.5) de ferritina sérica por sexo del niño



Durante el 1er trimestre la media de la concentración de FS para las mujeres fue de 115.6 µg/L, la cual fue mayor a la de los hombres (90.0 µg/L); este comportamiento continuó los siguientes dos trimestres, presentando medias de 46.0 µg/L y 35.9 µg/L a los 6 meses, en mujeres y hombres respectivamente, y de 29.0 µg/L y 23.6 µg/L a los 9 meses; en el 4to trimestre los valores de las medias son muy similares, siendo 25.0 µg/L en las mujeres y 24.8 µg/L en los hombres (Figura 10). A continuación, se presenta el estimador puntual e intervalo de confianza de la media de la FS por sexo y por trimestre (cuadro 12).

Cuadro 12: Comparación de ferritina sérica por sexo

Ferritina sérica (µg/L)	90 ±15 días	180 ±15 días	270 ±15 días	365 ±15 días
Mujeres	n=355	n=310	n=262	n=261
Media	115.6	46.0	29.0	25.0
(IC 95%)	(106.7-125.2)	(42.5-49.9)	(26.3-31.8)	(22.9-27.7)
Hombres	n=394	n=324	n=294	n=283
Media	90.0	35.9	23.6	24.8
(IC 95%)	(84.8-96.5)	(33.1-38.8)	(21.5-25.8)	(22.9-27.1)
Valor p ^a	0.000	0.000	0.001	0.705

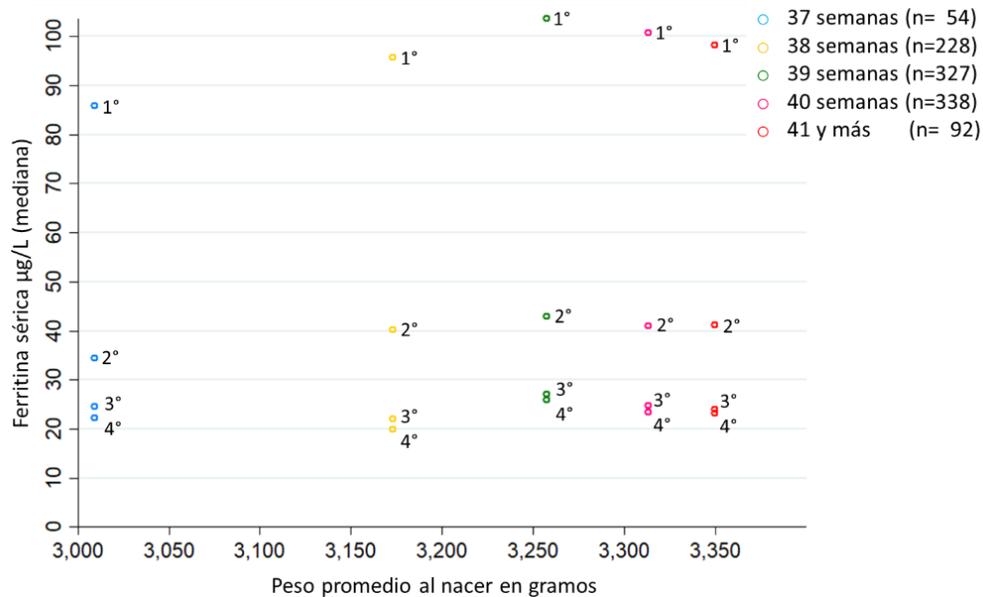
^a Prueba U de Mann-Whitney

Se observa que existen diferencias significativas por sexo en la concentración de la FS a los 3, 6 y 9 meses, esto no sucedió a los 12 meses, pues tanto la media de FS por sexo como sus intervalos de confianza son muy similares.

Ferritina sérica y peso al nacer

Se ha reportado en la literatura que el peso al nacer del niño es mayor conforme avanzan las semanas de gestación, se exploró si la concentración de FS fue mayor de acuerdo al peso al nacer por edad gestacional. El 5.2% de los niños nacieron a las 37 semanas, el 21.9% a las 38, el 31.5% a las 39, el 32.5% a las 40, y el 8.9% a las 41 y más semanas. El peso al nacer se encontró entre los 2,500 a 4,800 gramos, el promedio de éste en los niños que nacieron a las 37 semanas fue de 3,009 g; a las 38 de 3,173 g; a las 39 de 3,257 g; a las 40 de 3,313 g; y a las 41 y más semanas fue de 3,349 g.

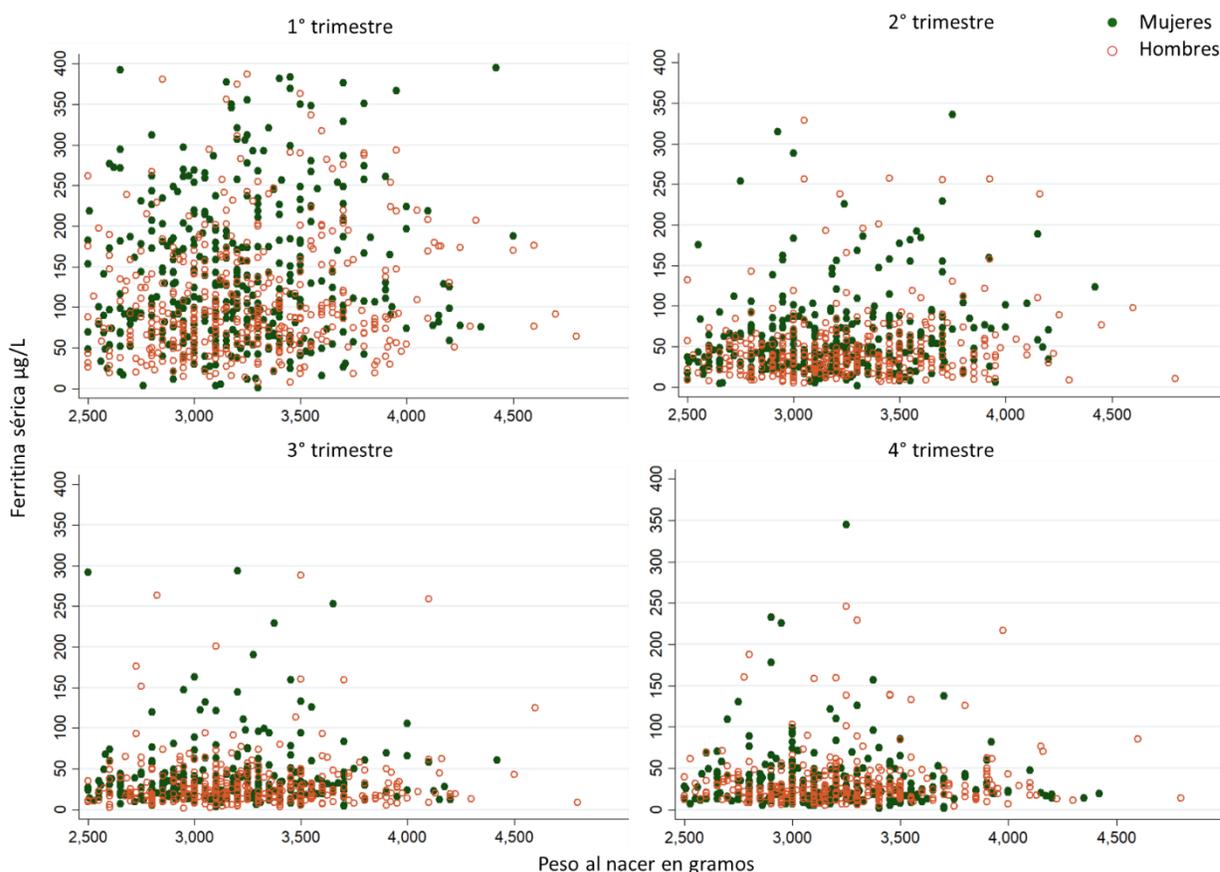
Figura 11: Ferritina sérica por peso al nacer y edad gestacional por trimestre



El promedio de peso al nacer se incrementa a mayor número de semanas de gestación, sin embargo, la FS no presentó este mismo comportamiento, la FS es mayor en niños que nacieron a las 39 semanas de gestación y fue menor en aquellos que nacieron a las 37; esta tendencia parece mantenerse a lo largo del primer año de vida. Los niños que nacieron a las 37 semanas presentaron una mediana de FS en el 1er trimestre de 85.8 µg/L, a las 38 de 95.7 µg/L, a las 39 de 103.6 µg/L, a las 40 de 100.8 µg/L, y a las 41 y más de 98.3 µg/L; estos valores fueron 34.5 µg/L, 40.2 µg/L y 42.9 µg/L, 41.1 µg/L y 41.1 µg/L, respectivamente en el 2do trimestre; los valores en el 3er y 4to trimestres fueron similares (Figura 11).

También se exploró si la concentración de FS presentó algún patrón de acuerdo al peso al nacer por sexo. La mediana de peso al nacer en las mujeres fue de 3,200 gramos (mínimo de 2,500 y máximo de 4,500) y en los hombres fue de 3,250 gramos (mínimo de 2,500 y máximo de 4,800).

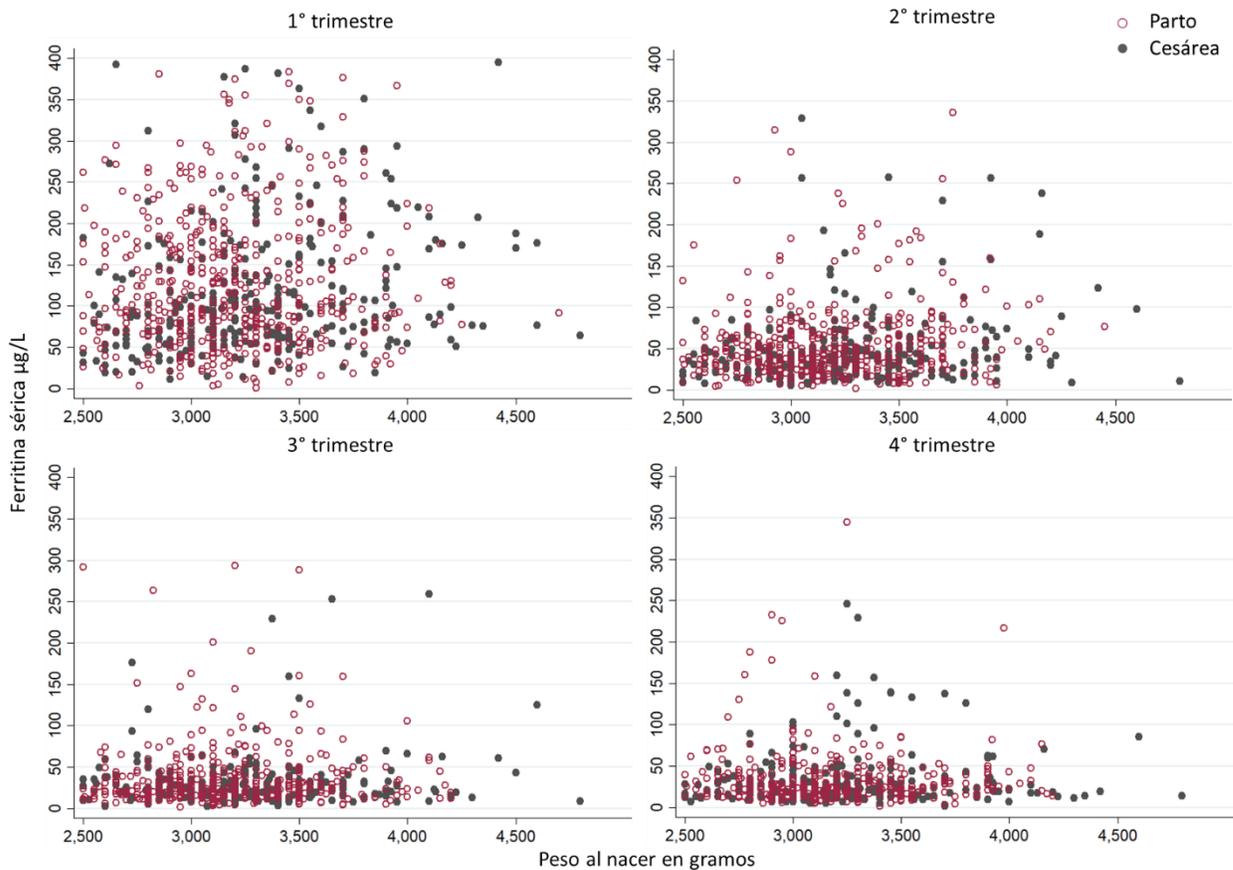
Figura 12: Ferritina sérica por peso al nacer y sexo por trimestre



Se pudo observar que la nube de puntos que representa los valores de FS de acuerdo al sexo y su relación con peso al nacer, se comportó de manera similar entre mujeres y hombres y se observa una tendencia hacia el incremento en la FS en relación al incremento en peso al nacer, especialmente en la medición de FS correspondiente al 1er trimestre (Figura 12).

Asimismo, se exploró si la concentración de FS presentó diferencias de acuerdo al peso al nacer por tipo de nacimiento. En general, el 63.2% de los niños nació por parto; el 65.5% de las mujeres nació por parto y 34.5% por cesárea; en los hombres estos porcentajes fueron 61.0% y 39.0%, respectivamente.

Figura 13: Ferritina sérica por peso al nacer y tipo de nacimiento, por trimestre

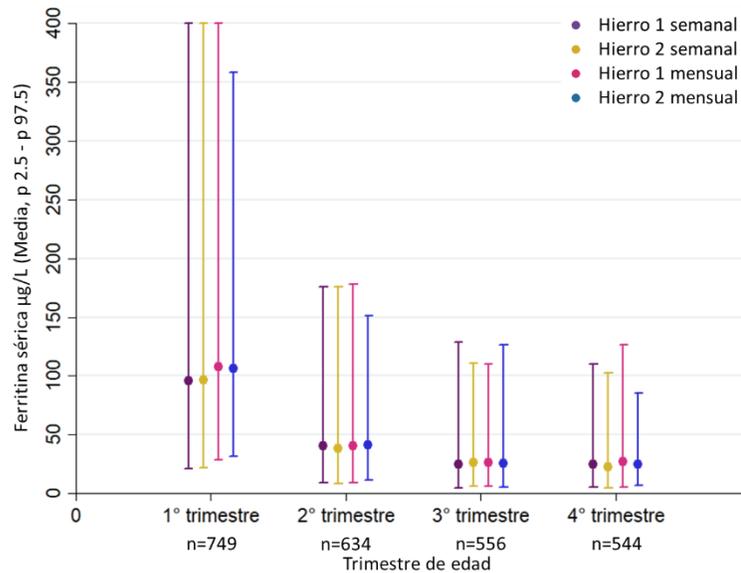


La nube de puntos de los valores de FS de acuerdo al tipo de parto en relación con peso al nacer, se comportó de manera similar entre los niños que nacieron por parto y los que nacieron por cesárea; se observa una influencia mayor del peso al nacer en la concentración de FS al 1er trimestre de edad (Figura 13).

Ferritina sérica por esquema de suplementación profiláctica

Se exploró si la distribución de FS tuvo diferente comportamiento de acuerdo al esquema de suplementación profiláctica que recibió el niño (Figura 14). Todos los niños recibieron lo equivalente a 1 mg de hierro elemento por día, de forma semanal o mensual, con dos tipos diferentes de compuesto de hierro, sulfato ferroso y hierro bis-glicino-aminoquelado, formando 4 esquemas de suplementación profiláctica: hierro 1 semanal, hierro 2 semanal, hierro 1 mensual, hierro 2 mensual.

Figura 14: Media (p 2.5 - p 97.5) de ferritina sérica por esquema de suplementación



En el 1er trimestre las medias de FS de los esquemas semanales (95.6 µg/L y 96.5 µg/L) fueron menores que las de los mensuales (107.8 µg/L y 106.7 µg/L). En el 2do y 3er trimestre las medias de los 4 esquemas fueron muy similares, 40.4 µg/L, 38.5 µg/L, 40.9 µg/L y 41.7 µg/L, a los 6 meses y 25.0 µg/L, 26.6 µg/L, 26.3 µg/L y 26.0 µg/L, a los 9 meses. En el 4to trimestre la media de mayor valor la tuvo “hierro 1 mensual” (27.1 µg/L) y la menor la tuvo “hierro 2 semanal” (22.4 µg/L), los otros esquemas tienen medias semejantes (25.3 µg/L hierro 1 semanal y 25.0 µg/L hierro 2 mensual). En todos los trimestres, los percentiles 2.5 y 97.5 se comportan de manera parecida. El cuadro 13 muestra el estimador puntual e intervalo de confianza de la media de la FS por esquema de suplementación y por trimestre.

Cuadro 13: Comparación de ferritina sérica por esquema de suplementación profiláctica

Ferritina sérica (µg/L)	90 ±15 días	180 ±15 días	270 ±15 días	365 ±15 días
Hierro 1 semanal	n=197	n=159	n=150	n=144
Media (IC 95%)	95.6 (85.6-105.6)	40.4 (36.2-45.6)	25.0 (22.0-28.8)	25.3 (22.4-28.8)
Hierro 2 semanal	n=170	n=153	n=132	n=134
Media (IC 95%)	96.5 (85.6-107.8)	38.5 (34.1-43.8)	26.6 (23.3-30.3)	22.4 (19.7-25.8)
Hierro 1 mensual	n=189	n=165	n=141	n=136
Media (IC 95%)	107.8 (97.5-119.1)	40.9 (36.6-46.1)	26.3 (23.3-29.7)	27.1 (23.6-30.9)
Hierro 2 mensual	n=193	n=157	n=133	n=130
Media (IC 95%)	106.7 (97.5-116.7)	41.7 (37.7-46.5)	26.0 (22.6-30.0)	25.0 (22.4-27.9)
Valor p ^a	0.216	0.773	0.859	0.192

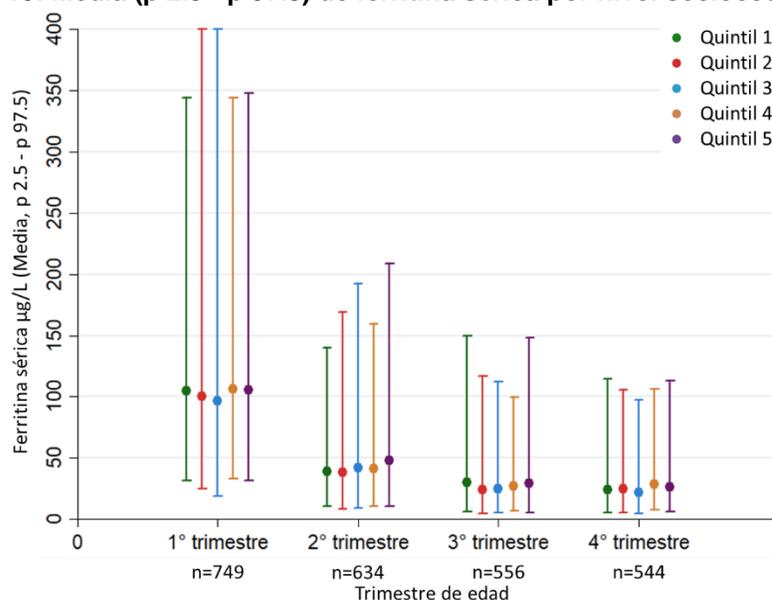
^a Prueba Kruskal-Wallis

De acuerdo a la suplementación profiláctica no se encontraron diferencias significativas en la concentración de ferritina sérica en ningún trimestre.

Ferritina sérica por nivel socioeconómico

Se exploró la distribución de FS de acuerdo a los quintiles de nivel socioeconómico al que pertenecieron los participantes (Figura 15). El puntaje obtenido del índice Hollingshead se categorizó en quintiles; este contempla el grado de escolaridad y la capacitación requerida para el trabajo del padre y madre (o solamente uno de ellos, según sea el caso), un valor inferior equivale a un menor nivel socioeconómico.

Figura 15: Media (p 2.5 - p 97.5) de ferritina sérica por nivel socioeconómico



Durante todos los trimestres el valor de la media y de los percentiles 2.5 y 97.5 fueron parecidos, ningún quintil se mantuvo con el valor más bajo o más alto en la media de FS durante el primer año. Aunque existe una ligera tendencia a presentar valores mayores en los quintiles superiores. En el cuadro 14 se presenta información sobre el estimador puntual e intervalo de confianza de la media de la FS por nivel socioeconómico y por trimestre.

Cuadro 14: Comparación de ferritina sérica por nivel socioeconómico

Ferritina sérica (µg/L)	90 ±15 días	180 ±15 días	270 ±15 días	365 ±15 días
Quintil 1	n=87	n=77	n=72	n=74
Media	104.6	39.3	30.3	24.5
(IC 95%)	(91.8-119.1)	(33.8-45.6)	(25.0-37.0)	(20.3-29.4)
Quintil 2	n=252	n=218	n=194	n=204
Media	100.5	38.5	24.0	24.8
(IC 95%)	(91.8-109.9)	(34.8-42.5)	(21.5-27.1)	(22.2-27.4)
Quintil 3	n=205	n=164	n=147	n=127
Media	96.5	42.1	25.0	22.2
(IC 95%)	(85.6-107.8)	(37.3-47.5)	(22.2-28.5)	(19.5-25.5)
Quintil 4	n=156	n=140	n=113	n=107
Media	106.7	41.3	26.8	28.8
(IC 95%)	(97.5-117.9)	(37.0-46.5)	(23.8-30.6)	(25.5-32.8)
Quintil 5	n=49	n=35	n=30	n=32
Media	105.6	47.9	29.4	26.6
(IC 95%)	(89.1-126.5)	(37.0-61.6)	(21.5-40.0)	(20.3-34.5)
Valor p^a	0.885	0.441	0.073	0.074

^a Prueba Kruskal-Wallis

En todos los trimestres el quintil superior presenta valores en la media de FS ligeramente superiores a los quintiles inferiores. Estas diferencias aparentes podrían ser más importantes en el 3er y 4to trimestre.

En conclusión, el análisis exploratorio del comportamiento y distribución de la variable dependiente mostró que la ferritina sérica tiene una distribución sesgada hacia la derecha; y sus posibles asociaciones con variables independientes son:

1. La concentración de FS depende de la edad del niño, pues presentó valores en promedio más altos a los 3 meses con una disminución importante a los 6 meses y continuó disminuyendo a los 9 meses, sin embargo, a los 12 meses su valor fue casi el mismo que a los 9.

2. Existen diferencias en los valores de la concentración de FS de acuerdo al sexo, durante los primeros tres trimestres las mujeres tienen valores mayores que los hombres y en el último trimestre estos valores son similares, esto indica que se deben buscar puntos de corte específicos por sexo.

3. No es necesario hacer una distinción entre los 4 esquemas de suplementación profiláctica que recibieron los niños, ni entre los 5 quintiles de nivel socioeconómico al que pertenecieron, pues la distribución de la concentración de FS es similar entre las diferentes categorías de esas variables.

11.3 SEGUNDA FASE:

Identificación de puntos de corte en la concentración de ferritina sérica

De acuerdo a los hallazgos del análisis anterior (distribución de la ferritina sérica, restricción por edad y diferencias con respecto al sexo), se usaron dos abordajes orientados a identificar los puntos de corte en la concentración de ferritina sérica, de manera global y por sexo: el basado en un método convencional de identificación de observaciones extremas y otro basado en el análisis de conglomerados que agrupa observaciones con respecto a un criterio.

11.3.1 Método convencional

El método convencional se basa en las propiedades de la distribución normal, en específico, en que se espera que aproximadamente el 5.0% de las observaciones de una muestra se encontrarán a más de dos desviaciones estándar de la media en valor absoluto (58, 59, 60, 61).

La distribución de la FS presenta un sesgo positivo, por lo que se optó por usar la transformación logarítmica, con dicha transformación se obtiene una distribución aproximadamente normal. En la escala transformada y después de eliminar los valores aberrantes (± 3 desviaciones estándar de la media) se identifican los percentiles 2.5 y 97.5; el percentil 2.5 identifica un umbral a partir del cual, cualquier valor por debajo de éste se puede considerar como poco probable. Al obtener el exponencial el valor de este umbral se tiene una primera propuesta de punto de corte en la escala original de FS.

En el cuadro 15 se presentan los puntos de corte (globales y por sexo) identificados mediante el proceso arriba descrito.

Cuadro 15: Puntos de corte en la concentración de ferritina sérica (método convencional)

2 DE debajo de la media	3 meses ± 15 días	6 meses ± 15 días	9 meses ± 15 días	12 meses ± 15 días
Global ($\mu\text{g/L}$)	n=751 28.8	n=633 9.5	n=555 5.6	n=485 8.2
Mujeres ($\mu\text{g/L}$)	n=353 34.5	n=309 11.0	n=262 6.2	n=230 8.1
Hombres ($\mu\text{g/L}$)	n=398 25.3	n=324 8.5	n=293 5.2	n=255 8.2

Tanto en los PC globales como en los identificados por sexo, hubo una importante disminución en el valor de estos PC a los 6 meses en comparación con el de los 3 meses, de igual manera el PC de los 9 meses fue menor que el del trimestre previo, esto concuerda con lo ya observado en puntos sugeridos por algunos autores (Domellöf y col. 2002, Wu y col. 2016). Sin embargo, el PC de los

12 meses fue mayor que el de los 9 meses de manera global y por sexo. Los PC de las mujeres fueron mayores a los de los hombres para el 1er, 2do y 3er trimestre, mientras que en el 4to trimestre fueron muy similares por sexo.

11.3.2 Análisis de conglomerados (*cluster analysis*)

El análisis de conglomerados está enfocado a agrupar un conjunto de individuos de tal manera que los miembros del mismo conjunto sean lo más similares entre sí de acuerdo a un criterio de interés. No requiere supuestos distribucionales sobre la o las variables involucradas. No existe un algoritmo único para hacer la agrupación, depende del tipo de información que se tenga y la idea de similitud que se considere. Aún en casos simples, el procedimiento para agrupar no es directo, es de tipo iterativo y considera un proceso de ensayo y error. Una de las ideas o criterios clásicos usados es el que los grupos se conformen con mínima varianza, es decir, que haya la mayor homogeneidad posible dentro de cada grupo y que haya heterogeneidad entre los grupos (62).

El análisis de conglomerados se desarrolló en forma univariada (FS) para formar 10 posibles grupos que cumplan el criterio de minimizar la varianza dentro de grupos. En este caso, los grupos corresponden a intervalos a lo largo del rango observado de FS. Se optó por este abordaje y número de intervalos con el fin de encontrar aquel intervalo que represente el 10% de la variabilidad total y que identifique aquellos valores de FS que puedan considerarse poco frecuentes (en el mismo espíritu que el abordaje convencional) en el extremo inferior. Este proceso se aplica a la información de FS en la escala original sin las observaciones aberrantes. La aplicación de este proceso se hizo de manera global y por sexo.

La identificación de los 10 grupos de FS para la muestra global y por cada trimestre se muestra en los siguientes cuadros:

Cuadro 16: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 1er trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	48	24.47	9.55	0.73	36.55
2	99	50.26	6.24	37.82	60.07
3	113	70.76	5.55	60.63	80.38
4	103	90.37	5.35	80.64	99.05
5	81	109.25	6.60	99.90	122.20
6	81	136.87	8.32	124.20	154.20
7	86	172.10	10.33	154.50	191.40
8	59	213.54	13.12	193.60	239.04
9	50	268.22	17.31	241.40	299.00
10	23	341.65	24.27	305.50	377.10
Total	743	123.90	76.60	0.73	377.10

Se observó que la desviación estándar (varianza) fue menor en cada grupo en comparación con la total (cuadro 16). Todos los puntos de corte son propuestos a partir de los dos grupos con valores más pequeños (grupo 1 y 2).

Se propone como punto de corte global para el 1er trimestre: **37 µg/L.**

Cuadro 17: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 2do trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	43	9.38	2.54	3.94	13.50
2	84	18.14	2.40	13.80	22.67
3	101	27.46	2.80	22.86	32.70
4	108	38.06	2.91	33.05	43.40
5	84	49.03	3.09	43.80	54.40
6	60	60.71	3.28	55.00	66.30
7	54	72.99	3.65	67.20	80.00
8	42	88.07	4.95	80.70	99.53
9	23	114.13	10.29	101.30	138.00
10	23	166.95	16.75	141.90	195.30
Total	622	49.32	34.57	3.94	195.30

Se propone como punto de corte global para el 2do trimestre: **13 µg/L.**

Cuadro 18: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 3° trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	50	6.74	2.17	1.60	9.80
2	79	13.02	1.56	10.06	15.80
3	103	18.68	1.81	15.90	21.90
4	86	25.36	2.05	22.10	28.80
5	74	32.58	1.92	29.00	36.70
6	51	41.63	2.67	37.30	45.90
7	37	51.81	3.64	47.10	59.50
8	41	67.83	6.78	59.87	83.30
9	18	105.25	13.94	88.92	132.20
10	12	177.88	34.26	144.90	253.20
Total	551	33.99	30.88	1.60	253.20

Se propone como punto de corte global para el 3er trimestre: **10 µg/L.**

Cuadro 19: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 4to trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	45	7.16	1.98	1.70	9.80
2	74	12.45	1.33	9.90	14.50
3	73	16.57	1.08	14.60	18.50
4	63	20.67	1.16	18.70	22.60
5	65	24.91	1.33	22.80	27.70
6	59	30.63	2.11	27.90	34.90
7	60	39.47	2.73	35.10	46.30
8	55	53.76	5.70	46.70	65.80
9	25	78.79	8.84	66.40	95.70
10	9	116.61	13.47	98.50	132.80
Total	528	29.41	21.17	1.70	132.80

Se propone como punto de corte global para el 4to trimestre: **10 µg/L.**

Los puntos de corte por sexo identificados por este procedimiento, fueron:

Mujeres

Cuadro 20: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 1er trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	16	21.76	12.85	0.73	38.24
2	50	55.07	7.53	39.40	65.40
3	47	77.41	6.84	66.99	88.70
4	55	100.08	6.35	89.54	111.20
5	31	123.87	6.62	112.52	132.71
6	32	148.74	8.36	137.24	164.34
7	40	181.00	8.66	166.47	197.40
8	33	222.79	12.55	202.40	245.50
9	32	272.79	17.04	248.60	307.10
10	15	345.68	22.19	311.70	377.10
Total	351	140.60	82.73	0.73	377.10

Se propone como punto de corte para las mujeres en el 1er trimestre: **39 µg/L.**

Cuadro 21: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 2° trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	40	14.28	4.72	3.94	20.10
2	52	26.85	3.23	21.30	32.28
3	46	38.24	2.95	33.10	43.40
4	43	48.59	3.17	43.80	53.89
5	32	60.73	3.52	55.00	66.14
6	32	72.16	2.84	67.36	77.00
7	19	85.03	2.72	80.70	91.20
8	14	98.32	4.94	92.10	105.63
9	8	117.67	9.55	109.10	138.00
10	18	165.84	15.35	141.90	191.95
Total	304	55.88	37.95	3.94	191.95

Se propone como punto de corte para las mujeres en el 2do trimestre: **21 µg/L.**

Cuadro 22: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 3er trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	16	6.70	2.20	3.30	9.80
2	33	13.00	1.50	10.10	15.60
3	43	18.70	1.70	16.30	21.50
4	42	25.20	2.10	22.20	28.70
5	47	33.30	2.70	29.40	39.30
6	32	45.70	4.40	39.60	54.30
7	25	65.70	6.30	57.10	78.20
8	10	95.20	9.20	81.40	110.70
9	9	137.30	16.70	119.60	162.70
10	3	224.10	31.90	190.00	253.20
Total	260	38.20	34.80	3.30	253.20

Se propone como punto de corte para las mujeres en el 3er trimestre: **10 µg/L.**

Cuadro 23: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 4° trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	28	7.35	2.37	1.70	10.10
2	36	12.91	1.26	10.30	15.20
3	44	17.74	1.38	15.70	20.40
4	35	23.43	1.52	20.70	26.00
5	26	29.22	1.75	26.60	32.20
6	15	35.19	1.64	32.70	37.60
7	23	40.83	2.01	38.20	45.20
8	25	53.60	4.88	47.60	61.90
9	16	75.30	7.60	65.40	91.20
10	7	110.91	15.34	94.40	130.80
Total	255	30.66	22.80	1.70	130.80

Se propone como punto de corte para las mujeres en el 4to trimestre: **10 µg/L.**

Hombres

Cuadro 24: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 1er trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	11	16.84	3.92	7.80	21.00
2	31	33.34	4.68	25.65	41.30
3	48	50.61	4.43	42.15	58.31
4	45	66.37	4.44	58.50	73.10
5	58	80.83	4.94	73.66	88.20
6	57	99.76	6.53	90.61	114.90
7	51	130.78	9.95	115.34	147.33
8	45	168.89	10.85	152.80	189.60
9	30	218.18	19.62	193.60	257.00
10	16	305.15	35.16	261.90	375.00
Total	392	108.95	67.32	7.80	375.00

Se propone como punto de corte para los hombres en el 1er trimestre: **23 µg/L.**

Cuadro 25: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 2do trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	20	8.52	1.50	4.70	10.73
2	19	13.68	1.37	11.61	16.10
3	40	18.74	1.92	16.30	22.09
4	42	25.90	2.00	22.48	29.30
5	36	33.14	2.03	29.70	36.06
6	46	40.14	2.38	36.70	45.40
7	44	51.39	3.44	45.80	57.51
8	32	65.37	4.66	59.20	73.52
9	28	86.99	9.55	76.40	111.70
10	11	144.94	29.16	116.50	195.30
Total	318	43.05	29.74	4.70	195.30

Se propone como punto de corte para los hombres en el 2do trimestre: **11 µg/L.**

Cuadro 26: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 3er trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	34	6.77	2.18	1.60	9.70
2	44	12.92	1.58	10.30	15.24
3	48	17.80	1.55	15.50	20.30
4	41	23.12	1.78	20.47	25.90
5	30	28.95	1.76	26.40	32.10
6	33	36.04	2.85	32.50	41.40
7	30	47.72	3.73	42.20	55.70
8	20	64.93	6.09	56.60	77.70
9	6	94.32	10.70	80.40	113.49
10	5	169.56	19.49	151.60	200.50
Total	291	30.25	26.36	1.60	200.50

Se propone como punto de corte para los hombres en el 3er trimestre: **10 µg/L.**

Cuadro 27: Análisis de conglomerados: ferritina sérica en el 4to trimestre

N° de grupo	n	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
1	21	7.44	1.61	4.60	9.80
2	32	12.18	1.20	10.20	14.00
3	41	15.93	1.05	14.20	18.00
4	43	20.70	1.24	18.40	22.80
5	35	25.07	1.20	23.00	27.40
6	30	30.44	1.85	27.90	34.10
7	27	38.44	2.30	34.60	42.80
8	21	48.64	2.91	43.60	53.70
9	15	63.71	6.30	56.30	76.20
10	8	101.53	18.48	84.60	132.80
Total	273	28.23	19.50	4.60	132.80

Se propone como punto de corte para los hombres en el 4to trimestre: **10 µg/L**.

En el caso global y el estratificado por sexo, el PC para el 3er y 4to trimestre es el mismo, esto derivado de que la distribución de FS fue muy parecida en estos trimestres (Figura 8). Los PC de las mujeres fueron mayores a los de los hombres en el 1er y 2do trimestre, en el 3er y 4to trimestre estos PC fueron iguales por sexo.

En el cuadro 28 se comparan PC (globales y por sexo) de ambos abordajes.

Cuadro 28: Puntos de corte en la concentración de ferritina sérica por ambos abordajes

Global (µg/L)		
Trimestre	Convencional	Conglomerados
3 meses ±15 días	<28.8	<37.0
6 meses ±15 días	<9.5	<13.0
9 meses ±15 días	<5.6	<10.0
12 meses ±15 días	<8.2	<10.0
Mujeres (µg/L)		
Trimestre	Convencional	Conglomerados
3 meses ±15 días	<34.5	<39.0
6 meses ±15 días	<11.0	<21.0
9 meses ±15 días	<6.2	<10.0
12 meses ±15 días	<8.1	<10.0
Hombres (µg/L)		
Trimestre	Convencional	Conglomerados
3 meses ±15 días	<25.3	<23.0
6 meses ±15 días	<8.5	<11.0
9 meses ±15 días	<5.2	<10.0
12 meses ±15 días	<8.2	<10.0

En conclusión, los puntos de corte identificados basados en ambos abordajes resultaron similares, aunque los del abordaje por conglomerados son ligeramente mayores. En general los PC para las mujeres fueron mayores que los de los hombres, en el análisis de conglomerados los PC globales, para hombres y para mujeres fueron los mismos en el 3er y 4to trimestres.

11.4 TERCERA FASE:

Asociación entre la deficiencia de hierro definida mediante los puntos de corte identificados en este estudio y variables relevantes en el contexto de la deficiencia de hierro

A partir de los puntos de corte que se identificaron mediante el método de análisis de conglomerados de manera global, se creó la variable de respuesta dicotómica: bajas reservas corporales de hierro por trimestre. La frecuencia de niños menores de 1 año que tuvieron bajas reservas corporales de acuerdo a los PC se presenta en el siguiente cuadro:

Cuadro 29: Bajas reservas corporales de hierro según los puntos de corte identificados

Edad en días	90 ±15 días	180 ±15 días	270 ±15 días	365 ±15 días
Puntos de corte	n=743 <37 µg/L	n=622 <13 µg/L	n=551 <10 µg/L	n=528 <10 µg/L
Bajas reservas corporales de hierro <i>n (%)</i>	48 (6.5)	39 (6.3)	50 (9.1)	46 (8.7)

Para evaluar la asociación entre las variables relevantes en el contexto de DH y bajas reservas corporales de hierro, se realizaron modelos de regresión logística por trimestre, comúnmente se usan modelos tipo *logit*; sin embargo, debido a las bajas proporciones de la variable de respuesta, se usó un módulo de regresión logística para eventos raros (*firthlogit*), que penaliza la estimación por máxima verosimilitud para reducir el sesgo en la estimación de los parámetros del modelo.

En el análisis de asociación simple se identificaron aquellas variables explicativas relacionadas con la DH; aquellas variables con un valor $p \leq 0.20$ en el modelo simple se consideran potenciales para ser incluidas en un modelo múltiple.

De acuerdo a las variables de interés para el estudio presentadas en el cuadro 6, se incluyeron dentro de este análisis: las características del niño (sexo, edad gestacional, tipo de nacimiento, categorías de peso al nacer), la madre (edad, escolaridad, trabajo) y socioeconómicas (nivel socioeconómico); la duración de la lactancia materna; la alimentación láctea y complementaria por trimestre; el aumento de peso y longitud por mes en cada trimestre; los puntaje Z de peso para

la longitud (P/L) y longitud para la edad (L/E) del mes en que finalizó cada trimestre (3, 6, 9 y 12 meses); además, considerando que el peso y longitud del niño en cada trimestre podrían estar relacionados con el crecimiento que tuvo en el trimestre anterior, se incluyeron P/L y L/E a los 3, 6 y 9 meses para exploración del crecimiento durante el 2do, 3er y 4to trimestre, respectivamente; la morbilidad por infección respiratoria aguda y por enfermedad diarreica aguda en el trimestre; y los indicadores del estado de hierro en el trimestre: hemoglobina ajustada a la altitud (g/dL), eritropoyesis deficiente de acuerdo a la protoporfirina eritrocitaria unida al zinc, baja concentración de ácido fólico, microcitosis de acuerdo al volumen corpuscular medio, hipocromía de acuerdo a la hemoglobina corpuscular media y a la concentración de hemoglobina corpuscular media y deficiencia de hierro de acuerdo a la amplitud de distribución eritrocitaria. Así mismo, considerando un posible efecto longitudinal de tener bajas reservas corporales a lo largo de los trimestres, se incluyeron los rezagos correspondientes para cada trimestre.

Para la construcción del modelo múltiple por trimestre, se utilizaron todas las variables que de manera simple se identificaron como potenciales junto con las que son relevantes según la literatura, adicionalmente se evaluó la posible interacción entre sexo y las variables de crecimiento. Se llevó a cabo una selección de variables hacia atrás eliminando una a una las variables con menor significancia en presencia de las demás. El modelo final considera como variables asociadas con la DH (medida a través de la FS) a aquellas con un valor $p < 0.10$ (63), es decir, considera tanto las variables altamente significativas como aquellas que muestran una tendencia relevante.

**Cuadro 30: Modelo de regresión logística 1er trimestre:
Variables asociadas con la deficiencia de hierro en el 1er trimestre de vida**

Variables	Modelo simple			Modelo múltiple		
	n	RM (IC 95%)	Valor p	n	RM (IC 95%)	Valor p
<i>Características del niño</i>						
<i>Sexo (ref: mujer)</i>	743			742		
<i>Hombre</i>		2.24 (1.19-4.21)	0.012		2.32 (1.23-4.39)	0.009
<i>Edad gestacional^a (ref: 37)</i>	742					
<i>38 semanas</i>		1.01 (0.29-3.45)	0.979			
<i>39 semanas</i>		0.87 (0.26-2.93)	0.832			
<i>40 semanas</i>		0.82 (0.24-2.76)	0.756			
<i>41 y más semanas</i>		0.45 (0.08-2.42)	0.352			
<i>Peso al nacer (ref: 2,500 a 2,999 g)</i>	743			742		
<i>3,000 a 3,499 g</i>		0.57 (0.30-1.07)	0.081		0.53 (0.28-1.002)	0.051
<i>≥3,500 g</i>		0.39 (0.15-0.97)	0.045		0.33 (0.13-0.83)	0.020

<i>Prácticas de alimentación</i>				
<i>Alimentación láctea</i>	743			
<i>(ref: Solo leche materna)</i>				
<i>Predomina leche materna</i>		1.65 (0.63-4.30)	0.300	
<i>Mixta</i>		1.06 (0.42-2.68)	0.893	
<i>Predomina fórmula</i>		1.72 (0.61-4.83)	0.302	
<i>Solo fórmula</i>		0.79 (0.04-14.98)	0.877	
<i>Incluye leche de vaca</i>		5.36 (1.06-26.99)	0.042	
<i>Frutas envasadas</i>	716			
<i>(ref: no consumió)</i>				
<i>Sí consumió</i>		2.84 (0.99-8.16)	0.052	
<i>Crecimiento del niño</i>				
<i>Aumento peso p/mes (terciles)</i>	741			
<i>(ref: 242.9 a 799.5 g)</i>				
<i>800.0 a 994.9 g</i>		1.27 (0.55-2.95)	0.571	
<i>995.1 a 1,713.2 g</i>		2.67 (1.28-5.60)	0.009	
<i>Aumento longitud p/mes (terciles)</i>	741			
<i>(ref: 1.0549 a 2.8571 cm)</i>				
<i>2.8634 a 3.3816 cm</i>		1.23 (0.56-2.74)	0.597	
<i>3.3831 a 5.5670 cm</i>		2.07 (1.003-4.30)	0.049	
<i>Puntaje Z de peso / longitud a los 3 meses</i>	742		742	
		1.25 (0.94-1.66)	0.111	1.32 (0.99-1.76) 0.053
<i>Morbilidad por enfermedades infecciosas agudas</i>				
<i>Infección respiratoria aguda</i>	743		742	
<i>(ref: no tuvo episodio)</i>				
<i>Tuvo episodio y no buscó atención médica</i>		2.18 (0.89-5.37)	0.088	2.74 (1.08-6.95) 0.034
<i>Tuvo episodio y atención médica</i>		0.64 (0.31-1.35)	0.252	0.70 (0.33-1.49) 0.363
<i>Indicadores del estado de hierro</i>				
<i>Hemoglobina corpuscular media</i>	742			
<i>(ref: ≥ 25 pg)</i>				
<i>Concentración <25 pg</i>		3.19 (0.78-12.95)	0.104	

^a Variable relevante según la literatura

Las variables asociadas con un valor $p \leq 0.05$ con las bajas reservas corporales de hierro en el 1er trimestre fueron: sexo, peso al nacer, puntaje Z de peso para la longitud (P/L) a los 3 meses y morbilidad por infección respiratoria aguda.

La posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro fue 2.32 ($p=0.009$) veces mayor en los hombres en comparación con las mujeres, después de ajustar por peso al nacer, puntaje Z de P/L y morbilidad por infección respiratoria aguda.

Los niños que nacieron con un peso entre 3,000-3,499 g tuvieron 0.53 ($p=0.051$) veces menor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en

comparación con los que nacieron con un peso entre 2,500-2,999 g, ajustando por sexo, puntaje Z de P/L y morbilidad por infección respiratoria aguda. Además, los niños que nacieron con un peso igual o mayor a 3,500 g tuvieron menor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en comparación con los que tuvieron un peso al nacer entre 2,500 y 2,999 g, RM=0.33 (p=0.020), al ajustar por sexo, puntaje Z de P/L y morbilidad por infección respiratoria aguda.

Por cada unidad de cambio en el puntaje Z de P/L, la posibilidad de que los niños presentaran bajas reservas corporales de hierro fue 1.32 (p=0.053) veces mayor, después de ajustar por sexo, peso al nacer y morbilidad por infección respiratoria aguda.

Si el niño presentó un episodio de infección respiratoria aguda y no recibió atención médica tuvo 2.74 (p=0.034) veces mayor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en comparación con los niños que no presentaron episodio de infección respiratoria aguda, ajustado por sexo, peso al nacer y puntaje Z de P/L.

**Cuadro 31: Modelo de regresión logística 2do trimestre:
Variables asociadas con la deficiencia de hierro en el 2do trimestre de vida**

Variables	Modelo simple			Modelo múltiple		
	n	RM (IC 95%)	Valor p	n	RM (IC 95%)	Valor p
<i>Características del niño</i>						
<i>Sexo (ref: mujer)</i>	622					
<i>Hombre</i>		1.95 (0.99-3.84)	0.051			
<i>Características socioeconómicas</i>						
<i>Nivel socioeconómico (Quintiles) (ref: nivel 1)</i>	622					
<i>Nivel 2</i>		2.44 (0.62-9.49)	0.197			
<i>Nivel 3</i>		2.47 (0.61-9.90)	0.200			
<i>Nivel 4</i>		1.67 (0.39-7.21)	0.488			
<i>Nivel 5</i>		2.19 (0.36-13.27)	0.392			
<i>Prácticas de alimentación</i>						
<i>Alimentación láctea (ref: Solo leche materna)</i>	619			469		
<i>Predomina leche materna</i>		2.81 (1.16-6.79)	0.022		2.65 (0.91-7.68)	0.072
<i>Mixta</i>		0.35 (0.12-0.98)	0.047		0.27 (0.08-0.93)	0.039
<i>Predomina fórmula</i>		0.77 (0.24-2.47)	0.662		0.64 (0.16-2.48)	0.520
<i>Solo fórmula</i>		0.37 (0.11-1.17)	0.092		0.19 (0.04-0.87)	0.033
<i>Incluye leche de vaca</i>		0.47 (0.11-1.99)	0.309		0.63 (0.13-2.92)	0.557

<i>Alimentos especiales p/niños fortificados con hierro (OMS)^a</i> (ref: 1er tercil de consumo)	583				
2do tercil de consumo		1.05 (0.47-2.31)	0.900		
3er tercil de consumo		0.94 (0.38-2.34)	0.910		
Indicadores del estado de hierro					
<i>Bajas reservas corporales de hierro a los 3 meses (ref: No)</i>	470			469	
<i>Sí presentó</i>		10.53 (4.42-25.04)	0.000	10.53 (4.13-26.85)	0.000
<i>Protoporfirina eritrocitaria unida al zinc</i> (ref: < 91 µmol/mol)	467				
<i>Concentración ≥ 91 µmol/mol</i>		2.42 (1.07-5.48)	0.033		
<i>Volumen corpuscular medio</i> (ref: ≥ 70 fl)	622				
<i>Concentración < 70 fl</i>		3.31 (0.81-13.55)	0.095		
<i>Amplitud de los eritrocitos</i> (ref: < 14.5%)	423				
<i>Porcentaje ≥ 14.5%</i>		2.85 (1.13-7.18)	0.025		

^a Variable relevante según la literatura

En el 2do trimestre, las variables que se asociaron significativamente con la presencia de bajas reservas corporales de hierro fueron: alimentación láctea y bajas reservas corporales de hierro en el 1er trimestre.

Los niños con alimentación láctea en la que predominó la leche materna tuvieron mayor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en comparación con los que recibieron solo leche materna, RM=2.65 (p=0.072); así mismo, la posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro fue 0.27 (p=0.039) veces menor en los niños con alimentación láctea mixta en comparación con los niños que recibieron solo leche materna; por otro lado, los niños que solo recibieron fórmula tuvieron 0.19 (p=0.033) veces menor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en comparación con los que recibieron solo leche materna, al ajustar por bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior en todos los casos.

Si el niño presentó bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior tuvo mayor posibilidad de presentar nuevamente bajas reservas corporales de hierro en este trimestre en comparación con los niños que no presentaron deficiencia de hierro en el primer trimestre, RM=10.53 (p=0.000), después de ajustar por la alimentación láctea.

**Cuadro 32: Modelo de regresión logística 3er trimestre:
Variables asociadas con la deficiencia de hierro en el 3er trimestre de vida**

Variables	Modelo simple			Modelo múltiple		
	n	RM (IC 95%)	Valor p	n	RM (IC 95%)	Valor p
Características del niño						
<i>Sexo (ref: mujer)</i>	551					
<i>Hombre</i>		1.98 (1.07-3.66)	0.028			
<i>Edad gestacional (ref: 37)</i>	551					
<i>38 semanas</i>		0.47 (0.14-1.58)	0.228			
<i>39 semanas</i>		0.35 (0.10-1.16)	0.087			
<i>40 semanas</i>		0.59 (0.19-1.82)	0.365			
<i>41 y más semanas</i>		1.24 (0.36-4.25)	0.725			
Características de la madre						
<i>Escolaridad (ref: primaria o menos)</i>	551					
<i>Secundaria</i>		0.78 (0.30-2.03)	0.620			
<i>Preparatoria</i>		0.84 (0.33-2.12)	0.721			
<i>Profesional o más</i>		0.36 (0.09-1.40)	0.144			
<i>Trabajo (ref: no trabaja)</i>	551					
<i>Trabajo permanente/eventual</i>		0.63 (0.32-1.23)	0.183			
Características socioeconómicas						
<i>Nivel socioeconómico (Quintiles)</i>	551					
<i>(ref: nivel 1)</i>						
<i>Nivel 2</i>		0.97 (0.39-2.36)	0.950			
<i>Nivel 3</i>		1.15 (0.46-2.85)	0.758			
<i>Nivel 4</i>		0.43 (0.13-1.36)	0.154			
<i>Nivel 5</i>		0.78 (0.17-3.50)	0.748			
Prácticas de alimentación						
<i>Alimentación láctea ^a</i>	547					
<i>(ref: Solo leche materna)</i>						
<i>Predomina leche materna</i>		0.62 (0.09-3.97)	0.620			
<i>Mixta</i>		0.88 (0.20-3.78)	0.866			
<i>Predomina fórmula</i>		1.01 (0.21-4.79)	0.987			
<i>Solo fórmula</i>		0.40 (0.08-1.83)	0.239			
<i>Incluye leche de vaca</i>		0.97 (0.24-3.92)	0.973			
<i>Alimentos especiales p/niños</i>	502					
<i>fortificados con hierro (OMS)</i>						
<i>(ref: 1er tercil de consumo)</i>						
<i>2do tercil de consumo</i>		1.57 (0.76-3.21)	0.215			
<i>3er tercil de consumo</i>		1.66 (0.79-3.50)	0.177			
<i>Cereales en papilla</i>	502					
<i>(ref: 1er tercil de consumo)</i>						
<i>2do tercil de consumo</i>		1.19 (0.57-2.50)	0.635			
<i>3er tercil de consumo</i>		1.88 (0.88-4.03)	0.101			

<i>Frutas envasadas</i>	502				
<i>(ref: no consumió)</i>					
<i>Sí consumió</i>		2.03 (0.86-4.78)	0.103		
<i>Carnes rojas ^a (ref: no consumió)</i>	502				
<i>Sí consumió</i>		0.99 (0.54-1.81)	0.987		
<i>Huevo y carnes blancas ^a</i>	502				
<i>(ref: no consumió)</i>					
<i>Sí consumió</i>		0.67 (0.23-1.90)	0.459		
<i>Leguminosas ^a (ref: no consumió)</i>	502			320	
<i>Sí consumió</i>		0.93 (0.50-1.72)	0.828	0.40 (0.17-0.91)	0.030
Crecimiento del niño					
<i>Aumento longitud p/mes (terciles)</i>	522				
<i>(ref: -0.0461 a 1.2273 cm)</i>					
<i>1.2299 a 1.5761 cm</i>		1.66 (0.82-3.36)	0.156		
<i>1.5764 a 2.8796 cm</i>		0.95 (0.43-2.09)	0.911		
Morbilidad por enfermedades infecciosas agudas					
<i>Enfermedad diarreica</i>	551				
<i>(ref: no tuvo episodio)</i>					
<i>Tuvo episodio y no buscó atención médica</i>		1.83 (0.86-3.88)	0.113		
<i>Tuvo episodio y atención médica</i>		1.16 (0.55-2.42)	0.693		
Indicadores del estado de hierro					
<i>Bajas reservas corporales de hierro a los 3 meses (ref: No)</i>	435			320	
<i>Sí presentó</i>		6.10 (2.56-14.49)	0.000	3.67 (1.10-12.17)	0.033
<i>Bajas reservas corporales de hierro a los 6 meses (ref: No)</i>	427			320	
<i>Sí presentó</i>		9.17 (4.03-20.89)	0.000	6.00 (1.90-18.91)	0.002

^a Variable relevante según la literatura

Las variables que en el 3er trimestre se asociaron con un valor $p \leq 0.05$ con las bajas reservas corporales de hierro fueron: consumo de leguminosas, presencia de bajas reservas corporales de hierro en el 1er trimestre y tener bajas reservas corporales de hierro en el 2do trimestre.

La posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro fue 0.40 ($p=0.030$) veces menor si el niño consumió leguminosas en comparación con los niños que no consumieron leguminosas en ese trimestre, ajustando por bajas reservas corporales de hierro en el 1er y 2do trimestre.

Si el niño presentó bajas reservas corporales de hierro en el 1er trimestre tuvo 3.67 ($p=0.033$) veces mayor posibilidad de presentar nuevamente bajas reservas corporales de hierro en el 3er trimestre en comparación con los niños que no

presentaron deficiencia de hierro en el primer trimestre, al ajustar por el consumo de leguminosas y bajas reservas corporales de hierro en el 2do trimestre.

Por otro lado, si el niño presentó bajas reservas corporales de hierro en el 2do trimestre tuvo mayor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en el 3er trimestre en comparación con los niños que no presentaron esta depleción en el 2do trimestre, RM=6.00 (p=0.002), después de ajustar por el consumo de leguminosas y bajas reservas corporales de hierro en el 1er trimestre.

**Cuadro 33: Modelo de regresión logística 4to trimestre:
Variables asociadas con la deficiencia del hierro en el 4to trimestre de vida**

Variables	Modelo simple			Modelo múltiple		
	n	RM (IC 95%)	Valor p	n	RM (IC 95%)	Valor p
<i>Características del niño</i>						
Sexo ^a (ref: mujer)	528					
Hombre		0.77 (0.42-1.40)	0.393			
<i>Características de la madre</i>						
Edad (ref: menor de 20 años)	528					
20 años o más		0.38 (0.18-0.79)	0.010			
Escolaridad	528					
(ref: primaria o menos)						
Secundaria		0.47 (0.19-1.19)	0.113			
Preparatoria		0.56 (0.23-1.33)	0.193			
Profesional o más		0.48 (0.16-1.43)	0.190			
Trabajo (ref: no trabaja)	528			356		
Trabajo permanente/eventual		0.28 (0.12-0.67)	0.004		0.43 (0.17-1.08)	0.074
<i>Prácticas de alimentación</i>						
Duración de la lactancia materna	491					
(ref: 0 meses)						
Menos de 6 meses		0.28 (0.04-1.87)	0.191			
6 meses, pero menos de 1 año		0.36 (0.05-2.29)	0.281			
1 año		0.74 (0.12-4.58)	0.749			
Alimentación láctea ^a	504					
(ref: Solo leche materna)						
Predomina leche materna		0.38 (0.01-11.16)	0.578			
Mixta		0.64 (0.09-4.61)	0.664			
Predomina fórmula		0.65 (0.05-7.50)	0.732			
Solo fórmula		0.30 (0.04-2.08)	0.227			
Incluye leche de vaca		0.50 (0.08-3.05)	0.459			
Cereales en papilla	470			356		
(ref: 1er tercil de consumo)						
2do tercil de consumo		0.49 (0.27-0.99)	0.050		0.46 (0.20-1.04)	0.063
3er tercil de consumo		0.35 (0.13-0.92)	0.033		0.39 (0.12-1.21)	0.104

<i>Frutas envasadas</i>	467				
<i>(ref: no consumió)</i>					
<i>Sí consumió</i>		0.60 (0.31-1.14)	0.120		
<i>Verduras envasadas</i>	467				
<i>(ref: no consumió)</i>					
<i>Sí consumió</i>		0.28 (0.05-1.48)	0.135		
<i>Carnes rojas (ref: no consumió)</i>	467			356	
<i>Sí consumió</i>		0.38 (0.18-0.82)	0.014	0.46 (0.19-1.12)	0.092
<i>Huevo y carnes blancas</i>	467				
<i>(ref: no consumió)</i>					
<i>Sí consumió</i>		0.15 (0.02-1.23)	0.079		
<i>Leguminosas ^a (ref: no consumió)</i>	467				
<i>Sí consumió</i>		1.02 (0.42-2.46)	0.955		
Crecimiento del niño					
<i>Aumento longitud p/mes (terciles)</i>	491				
<i>(ref: -0.2674 a 1.0628 cm)</i>					
<i>1.0638 a 1.3904 cm</i>		0.88 (0.44-1.75)	0.726		
<i>1.3907 a 4.0476 cm</i>		0.47 (0.21-1.06)	0.072		
<i>Puntaje Z de peso / longitud a los 9 meses</i>	511				
		1.47 (1.09-1.99)	0.012		
<i>Puntaje Z de longitud / edad a los 9 meses ^a</i>	511				
		1.16 (0.82-1.62)	0.383		
<i>Puntaje Z de peso / longitud a los 12 meses</i>	528			356	
		1.47 (1.08-1.49)	0.014	1.54 (1.03-2.31)	0.034
Morbilidad por enfermedades infecciosas agudas					
<i>Infección respiratoria</i>	528				
<i>(ref: no tuvo episodio)</i>					
<i>Tuvo episodio y no buscó atención médica</i>		0.81 (0.28-2.34)	0.705		
<i>Tuvo episodio y atención médica</i>		0.61 (0.32-1.16)	0.135		
Indicadores del estado de hierro					
<i>Bajas reservas corporales de hierro a los 3 meses (ref: No)</i>	421				
<i>Sí presentó</i>		2.78 (1.02-7.57)	0.044		
<i>Bajas reservas corporales de hierro a los 6 meses (ref: No)</i>	403				
<i>Sí presentó</i>		3.43 (1.32-8.94)	0.011		
<i>Bajas reservas corporales de hierro a los 9 meses (ref: No)</i>	391			356	
<i>Sí presentó</i>		7.93 (3.60-17.48)	0.000	7.55 (3.09-18.43)	0.000
<i>Volumen corpuscular medio (ref: ≥ 70 fl)</i>	528				
<i>Concentración < 70 fl</i>		5.89 (1.55-22.43)	0.009		

^a Variable relevante según la literatura

Por último, las variables que se asociaron significativamente con la presencia de bajas reservas corporales de hierro en el 4to trimestre fueron: trabajo de la madre, consumo de cereales en papilla, consumo de carnes rojas, puntaje Z de peso para la longitud (P/L) al año de edad y bajas reservas corporales de hierro en el 3er trimestre.

La posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro fue 0.43 ($p=0.074$) veces menor en los hijos de madres que trabajaban en comparación con los hijos de las madres que no trabajaban, ajustando por consumo de cereales en papilla, consumo de carnes rojas, puntaje Z de P/L y bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior.

En cuanto a la alimentación complementaria, los niños que se encontraron en el 2do tercil de consumo de cereales en papilla tuvieron 0.46 ($p=0.063$) veces menor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en comparación con los que se encontraron en el 1er tercil, al ajustar por trabajo de la madre, consumo de carnes rojas, puntaje Z de P/L y bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior.

Por otro lado, los niños que consumieron carnes rojas tuvieron menor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en comparación con los niños que no consumieron carnes rojas, $RM=0.46$ ($p=0.092$), después de ajustar por trabajo de la madre, consumo de cereales en papilla, puntaje Z de P/L y bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior.

Por cada unidad de cambio en el puntaje Z de P/L, la posibilidad de que los niños presentaran bajas reservas corporales de hierro fue 1.54 ($p=0.034$) veces mayor, ajustando por trabajo de la madre, consumo de cereales en papilla, consumo de carnes rojas y bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior.

Si el niño presentó bajas reservas corporales de hierro en el trimestre anterior tuvo 7.55 ($p=0.000$) veces mayor posibilidad de presentar bajas reservas corporales de hierro en el 4to trimestre en comparación con los niños que no presentaron deficiencia de hierro en el 3er trimestre, al ajustar por trabajo de la madre, consumo de cereales en papilla, consumo de carnes rojas y puntaje Z de P/L.

En resumen, las variables relevantes en el contexto de deficiencia de hierro que se encontraron asociadas con las bajas reservas corporales de hierro, o bien, con la DH definida a través de los PC propuestos en este estudio, fueron diferentes en cada trimestre con excepción del puntaje Z de peso para la longitud y la presencia previa de DH, que se asociaron de forma más consistente en los diferentes trimestres. En el 1er trimestre las variables asociadas fueron el sexo, el peso al nacer, el puntaje Z de P/L a los 3 meses y la morbilidad por infección respiratoria aguda. En el 2do trimestre fueron el tipo de leche que recibió el niño y la presencia

de DH a los 3 meses. En el 3er trimestre fueron el consumo de leguminosas y la presencia de DH a los 3 y/o 6 meses. En el 4to trimestre fueron el trabajo de la madre, el consumo de cereales en papilla, el consumo de carnes rojas, el puntaje Z de P/L al año de edad y la presencia de DH a los 9 meses.

En conclusión, la presencia previa de DH, fue un factor de riesgo consistente para seguir presentando DH posteriormente; mientras que consumir alimentos fuente de hierro (6, 9 y 12 meses) se identificó como un factor protector para presentar DH. Las variables que comúnmente se han encontrado asociadas con la DH utilizando el punto de corte sugerido por la OMS ($<10 \mu\text{g/L}$) también se asocian con la DH usando los PC identificados en este estudio. Estas variables se relacionan con la edad del niño, la calidad y variedad de su alimentación y las condiciones generales de salud al nacimiento y a lo largo del primer año de edad.

12. DISCUSIÓN

Actualmente no existe consenso sobre los puntos de corte (PC) en la concentración de ferritina sérica (FS) para detectar bajas reservas corporales de hierro en niños menores de 1 año, se considera que usar un solo PC no es adecuado pues la FS varía mucho durante el primer año de vida y los PC que se usan actualmente en niños han sido extrapolados de estudios realizados en adultos. Los resultados de este estudio indican que la concentración de FS estuvo claramente asociada con la edad del niño durante el primer año de vida, en niños sanos nacidos a término y con peso adecuado quienes recibieron suplementación profiláctica con hierro, al inicio presentó concentraciones muy altas ($101 \mu\text{g/L}$ a los 3 meses) y conforme avanzó la edad disminuyó ($40 \mu\text{g/L}$ a los 6 meses, $26 \mu\text{g/L}$ a los 9 meses y $25 \mu\text{g/L}$ a los 12 meses); además, se identificó un patrón diferencial en la FS de acuerdo al sexo, la concentración de las mujeres fue mayor a la de los hombres a los 3, 6 y 9 meses. Los PC en la concentración de FS identificados para denotar bajas reservas corporales de hierro durante el primer año de vida fueron: $<37 \mu\text{g/L}$ (3 meses), $<13 \mu\text{g/L}$ (6 meses), y $<10 \mu\text{g/L}$ (9 y 12 meses).

Ferritina sérica como indicador del estado de hierro

La mayor parte de la anemia que se presentó en la población del estudio fue por causas diferentes a la deficiencia de hierro (DH) (la concentración de FS fue superior al PC). La FS se comportó de manera diferente en los niños con anemia por otras causas (AOC) y los que tuvieron anemia por deficiencia de hierro (ADH), en los primeros disminuyó, el cual es su comportamiento esperado y en los segundos aumentó, a pesar de que ambos recibieron hierro de manera terapéutica.

Una causa probable de la AOC es que el niño haya presentado un proceso infeccioso-inflamatorio, aumentando la FS “artificialmente”, es decir, que la causa de esta anemia no es nutricional sino de tipo funcional pues en estos casos la FS se comporta como una proteína reactante de fase aguda. El aumento en la FS debido a procesos infecciosos-inflamatorios es un mecanismo de inmunología nutricional, el cual mantiene secuestrado al hierro haciéndolo menos disponible a microorganismos, esta elevación en la FS (puede ser de hasta en un 300%) podría enmascarar algunos casos de ADH y de DH sin anemia, los niños pudieron tener una concentración elevada de FS aun en presencia de DH, generando hipofeemia y riesgo de presentar DH, pues si el estímulo infeccioso-inflamatorio persiste la absorción de hierro se verá disminuida (7, 8, 23).

Desafortunadamente en este estudio no se realizó la determinación de algún indicador bioquímico que identifique un proceso infeccioso-inflamatorio, como la proteína C reactiva (PCR) o la α -1 glicoproteína (AGP) para conocer si la concentración de FS estaba elevada debido a la presencia de estos procesos (22, 37, 48, 49): por lo tanto, consideramos que fue adecuada la exclusión de los niños que desarrollaron anemia durante el seguimiento (n=313) para la identificación de PC en la concentración de FS, pues como ya se mencionó, un porcentaje alto de niños clasificados con AOC seguramente tuvo un proceso infeccioso-inflamatorio subyacente, con el que la concentración de FS (proteína reactante de fase aguda) no es un indicador útil del estado de nutrición de hierro (7, 23, 64, 65).

Se debe tomar en cuenta que FS y hemoglobina (Hb) no presentan correlación cuando el niño no tiene anemia. Un estudio en niños pretérmino (<34 semanas de gestación), no encontró una correlación entre FS y protoporfirina eritrocitaria unida al zinc (PPZn), Hb, volumen corpuscular medio (VCM) ni amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE), entre los 6-9 meses de edad; lo cual es de esperarse, pues estos indicadores y sus alteraciones representan diferentes etapas en el espectro del estado de hierro: la FS es el primer indicador en disminuir cuando las reservas corporales de hierro empiezan a depletarse, al afectarse la eritropoyesis debido a DH, la PPZn aumenta, si no se corrige esta DH, el VCM disminuye, la ADE aumenta y la Hb disminuye, indicando la presencia de anemia. Así que, en niños ADH, la FS se encuentra disminuida de una manera importante, ya que para cuando disminuye la Hb, han pasado varias etapas del espectro del estado del hierro; por otro lado, en niños con AOC la FS podría no estar reflejando el estado de hierro (6, 7, 20, 66).

Ferritina sérica durante el primer año de vida

La FS independientemente de sus limitaciones por ser una proteína reactante de fase aguda, es el indicador funcional más ampliamente usado y recomendado para diagnosticar DH a nivel individual y poblacional, debido a que es sensible ante el estado de las reservas corporales de hierro y ante los cambios en el mismo post-intervenciones (48, 58). El comportamiento fisiológico de la FS durante el primer año de vida se ha descrito por algunos autores (35, 46, 50, 51) y tal como se observó en este estudio: tiene una distribución sesgada hacia la derecha, disminuye a medida que incrementa la edad y presenta diferencias por sexo. Los primeros meses la concentración es alta debido a que durante el último trimestre de gestación se repletan las reservas corporales de hierro del niño, después del nacimiento el hierro migra hacia las reservas (FS) por la reducción en la producción de Hb en respuesta al cambio de ambiente del útero materno (medio relativamente hipóxico) a una atmósfera rica en oxígeno. La disminución en la FS refleja la utilización del hierro para el cumplimiento de sus diferentes funciones, entre ellas el rápido crecimiento en peso y longitud y el desarrollo neuromotor dado en esta etapa, por lo que los requerimientos de hierro son altos durante los primeros años de vida (7, 19, 20, 21, 30, 31, 51).

La concentración de FS de las mujeres fue mayor a los hombres a los 3, 6 y 9 meses (media fue de 115.6 µg/L vs. 90.0 µg/L a los 3 meses, 46.0 µg/L vs. 35.9 µg/L a los 6 meses, 29.0 µg/L vs. 23.6 µg/L a los 9 meses, respectivamente). A los 12 meses su concentración media entre mujeres y hombres fue muy parecida, 25.0 µg/L y 24.8 µg/L, respectivamente. Debido a esto, se buscaron PC específicos por sexo. Domellöf y col. en 2002 y Chandyo y col. en 2016, también encontraron diferencias en la FS por sexo en los primeros tres trimestres de vida, siendo la de los hombres menor a la de las mujeres; estos investigadores plantean que podrían existir diferencias hormonales entre hombres y mujeres en el metabolismo del hierro; podría ser que los hombres nazcan con reservas corporales de hierro menores a las de las mujeres y que por esto requieran mayor cantidad de hierro durante los primeros meses de vida; también que los hombres crezcan con mayor velocidad que las mujeres; o que los hombres presenten más infecciones, lo cual afecta el estado de hierro (36, 38).

Puntos de corte en la concentración de ferritina sérica durante el primer año de vida

En caso de ser posible, se debe usar el estándar de oro para el diagnóstico de una enfermedad, en DH es el aspirado de médula ósea que determina la ausencia de hierro de reserva, este proceso no es viable a nivel poblacional (muy invasivo y

costoso) por lo que se recomienda el uso de la FS, indicador sensible que refleja el estado nutricional de hierro. Existen distintos abordajes para obtener el o los PC en un indicador en salud que presenta una escala de medición continua, se debe “escoger” el PC que distinga de la mejor manera entre los individuos enfermos y sanos (58, 59, 67). Haciendo referencia a la FS en etapas en que las reservas corporales de hierro son ampliamente usadas (niños <2 años), un PC “más alto o mayor” es más adecuado para diagnosticar DH (58). En este estudio se usaron 2 abordajes en la identificación de PC: método convencional y análisis de conglomerados.

El método convencional ubica los valores 2 DE por debajo de la media o percentil 2.5, asumiendo que cualquier valor que se encuentre por debajo se considera poco probable. Los PC identificados con este método fueron parecidos a los propuestos por Domellöf en 2002, usando el mismo método: <20 µg/L para los 4 meses (<28.8 µg/L a los 3 meses en este estudio), <9 µg/L para los 6 meses (<9.5 µg/L en este estudio) y <5 µg/L para los 9 meses (<5.6 µg/L en este estudio). Por otro lado, el PC a los 12 meses no concuerda con el comportamiento observado de la FS durante el primer año de vida (similar en el 3er y 4to trimestre), este PC fue <8.2 µg/L y es mayor al de los 9 meses (<5.6 µg/L). Los PC por sexo fueron mayores en mujeres que en hombres a los 3, 6 y 9 meses. El PC a los 12 meses por sexo fue <8.1 µg/L en mujeres y <8.2 µg/L en hombres, estos PC son parecidos y concuerda con que la FS fue muy similar a los 12 meses en mujeres y hombres, sin embargo, el PC a los 12 meses es mayor al de los 9 meses (6.2 µg/L y 5.2 µg/L, respectivamente) nuevamente no coincide con la distribución de FS que fue similar en el 3er y 4to trimestre (36, 46, 58, 59, 60, 61).

En este estudio se observó una gran variabilidad en la FS durante el primer año de vida, se consideró adecuada la búsqueda de PC a través del análisis de conglomerados, este hace agrupaciones de individuos buscando similaridad entre ellos. Se consideraron 10 grupos para minimizar la variabilidad y encontrar el intervalo que identifique en el extremo inferior los valores considerados poco frecuentes. Los PC identificados con este análisis estuvieron más acorde al comportamiento observado de la FS (en el 1er trimestre tuvo concentraciones altas, conforme avanzó la edad disminuyó y en los últimos dos trimestres se comportó de manera similar); así los PC fueron: <37 µg/L a los 3 meses, <13 µg/L a los 6 meses y <10 µg/L a los 9 y 12 meses. Los PC identificados por sexo fueron mayores en mujeres que en hombres (<39 µg/L vs. <23 µg/L a los 3 meses, <21 µg/L vs. <11 µg/L a los 6 meses, y 10 µg/L en ambos sexos a los 9 y 12 meses). El PC más bajo identificado (<10 µg/L) fue igual al actualmente recomendado por la OMS para

<2 años. Cabe recalcar que el análisis de conglomerados es estadísticamente más estructurado y robusto (48, 62). Por esas razones, decidimos que estos PC se deben proponer para identificar la presencia de bajas reservas corporales de hierro durante el primer año de vida y explorar su asociación con variables relevantes en el contexto de DH.

Variables asociadas con la deficiencia de hierro durante el primer año de vida

Las variables asociadas en el 1er trimestre (FS <37 µg/L) fueron sexo, peso al nacer, puntaje Z de peso/longitud (P/L) a los 3 meses y morbilidad por infección respiratoria aguda. La posibilidad en los hombres para DH fue mayor que en las mujeres, lo que concuerda con otras investigaciones que han reportado que los hombres se encuentran en mayor riesgo que las mujeres de tener esta deficiencia (36, 37, 38). Los niños con un mayor peso al nacer (3,000-3,499 g y ≥3,500 g) tuvieron menor posibilidad de tener DH que aquellos que nacieron con menos peso (2,500-2,999 g), un estudio reportó que, en niños de 4 meses, el peso al nacer presentó un efecto positivo en las reservas corporales de hierro, sugiriendo que los niños con mayor peso al nacer tienen mayores reservas corporales de hierro (68). Por otro lado, un mayor puntaje Z de P/L se asoció con una mayor posibilidad de presentar DH, los niños que tienen un P/L elevado pueden estar en riesgo de presentar sobrepeso u obesidad y el efecto negativo que tuvo el peso en el estado de las reservas corporales de hierro en niños de 4 meses sugiere que los niños “más pesados” tienen reservas corporales más bajas, o bien, que su mayor velocidad de crecimiento agota en menor tiempo sus reservas (41, 68). Los niños con infección respiratoria aguda que no recibieron atención médica presentaron mayor posibilidad para DH que los que no la tuvieron, la presencia de enfermedad es un factor de riesgo para esta deficiencia, puede afectar la absorción y el metabolismo de nutrimentos, entre ellos la del hierro (37).

Las variables que se asociaron en el 2do trimestre (FS <13 µg/L) fueron alimentación láctea y presencia de bajas reservas corporales de hierro en el 1er trimestre. Los niños alimentados predominantemente con leche materna (LM), es decir, se alimentaron con LM los 3 meses anteriores y además con fórmula por 1 o 2 meses, tuvieron mayor posibilidad para DH que los que se alimentaron solamente con LM, además, en los niños que los 3 meses anteriores consumieron fórmula (F) solamente o en combinación con LM (mixta) la posibilidad de presentar DH fue menor que en los que consumieron solamente LM. El contenido de hierro en la LM es bajo (0.2-0.5 mg/L) pero con una biodisponibilidad hasta del 50%, aunado a esto, el niño sano cuenta con altas reservas corporales de hierro que le confirió su madre

durante el tercer trimestre de gestación, se considera así que el consumo exclusivo de LM durante los primeros 6 meses será suficiente para cubrir el requerimiento; en comparación, el contenido de hierro de la F (0-6 meses) es de 1.8-14 mg/L, mucho mayor al contenido en la LM, considerando que los niños comienzan a agotar sus reservas de hierro entre los 4 y 6 meses aproximadamente, un mayor aporte de hierro mediante la alimentación láctea (consumiendo F o en combinación con LM) podría mejorar el estado de las reservas corporales de hierro a los 6 meses, además se ha reportado que después del 1er trimestre, los niños alimentados con F tuvieron menor prevalencia de DH que los niños alimentados de manera exclusiva o predominantemente exclusiva con LM (6, 19, 20, 28). Es necesario enfatizar que estamos refiriéndonos a un solo aspecto de la salud del niño, el estado nutricional de hierro, y subrayar las numerosas investigaciones sobre las ventajas por alimentarse exclusivamente con LM durante los primeros 6 meses y por continuar con la LM junto a la alimentación complementaria (AC) durante el segundo semestre de vida, incluso es recomendable que la LM se extienda hasta los dos años, y si la madre e hijo así lo deciden por más tiempo. Por lo tanto, la promoción de la LM es importante, asimismo a partir de los 6 meses el personal de salud debe orientar a los padres para que incorporen en la dieta del niño alimentos ricos en hierro (10, 17, 28, 34). La posibilidad de tener DH en el 2do trimestre en los niños que tuvieron bajas reservas corporales de hierro a los 3 meses fue mayor que en los niños que no las tuvieron. Esto muestra la necesidad de monitoreo del estado nutricional de hierro de los niños y de brindar suplementación profiláctica o introducción temprana de alimentos ricos en hierro en aquellos casos en los que se detecte la presencia de los factores de riesgo identificados.

Las variables que se encontraron asociadas en el 3er trimestre ($FS < 10 \mu\text{g/L}$) fueron consumo de leguminosas en la AC y desarrollo de bajas reservas corporales de hierro en el 1er y/o 2do trimestre. Los niños que consumieron leguminosas tuvieron una menor posibilidad para desarrollar DH en comparación con los niños que no las consumieron. El consumo de leguminosas se recomienda en la AC para aumentar el consumo de hierro y así disminuir el riesgo de deficiencia del mismo, además del consumo de carnes rojas, carnes blancas, huevo, y cereales fortificados con hierro; se sugiere que la introducción de leguminosas a la dieta del niño sea alrededor de los 7-8 meses y su consumo se combine con alimentos ricos en vitamina C para favorecer la absorción del hierro (7, 21, 34). La posibilidad para DH en los niños que tuvieron bajas reservas corporales de hierro a los 3 y/o 6 meses fue mayor que en los niños que no las tuvieron en estos trimestres. Esta asociación indica que ciertas condiciones del niño y de su entorno están promoviendo que el niño que presenta una vez DH la siga presentando de manera consecutiva durante

su primer año de vida, por lo tanto, al identificar a un niño con DH durante el primer año de vida el personal de salud debería investigar los factores que pueden predisponer a ese niño a un estado inadecuado de hierro, con el fin de dar recomendaciones sobre alimentación adecuada y tratamiento si se considera necesario.

Las variables que estuvieron asociadas en el 4to trimestre ($FS < 10 \mu\text{g/L}$) fueron trabajo de la madre, consumo de cereales en papilla y carnes rojas, puntaje Z de P/L al año de edad y bajas reservas corporales de hierro en el 3er trimestre. Los niños cuyas madres trabajaban presentaron menor posibilidad de tener DH que los niños cuyas madres no tenían trabajo fuera del hogar, se sabe que las condiciones socioeconómicas en que las personas viven tienen un impacto importante en la salud de los individuos, cuando los padres tienen oportunidades de trabajo posiblemente tengan un mayor ingreso, lo cual puede contribuir a que el niño tenga acceso a una dieta de mejor calidad y un ambiente propicio para un mejor desarrollo (69). En niños que consumieron cereales fortificados con hierro y los que consumieron carnes rojas la posibilidad de presentar DH fue menor que en los que no consumieron estos alimentos. La introducción de cereales fortificados y carnes se recomienda desde el inicio de la AC (6 meses), y es en etapas posteriores cuando el niño consume una cantidad importante de los mismos. Se ha reportado que niños que incluyeron cereales fortificados con hierro en su AC tuvieron niveles más altos de FS a los 12 meses en comparación con el grupo control (70). Un estudio reportó que el riesgo de presentar DH aumentó cuando hubo un bajo consumo de carnes rojas en niños de 1 a 3 años (71). En niños que recibieron LM de manera exclusiva los primeros 4 meses, a los 10 meses el hierro consumido mediante la AC solamente aumentó con la introducción de carnes rojas y cereales fortificados con hierro, además, un ensayo clínico aleatorizado mostró que en niños de 9 meses, un mayor consumo de carnes rojas tuvo un efecto similar en su estado de hierro que el consumo de cereales fortificados con hierro, aun cuando el contenido de hierro en estos cereales es cinco veces mayor que en las carnes rojas, sin embargo, se conoce que el hierro se absorbe en mayor porcentaje cuando este es hemínico (19, 72). Un mayor puntaje Z de P/L al año se relacionó con una mayor posibilidad de desarrollar DH, como ya se mencionó, los niños que presentan sobrepeso tienen mayor riesgo de tener DH que los niños con un peso normal, se ha reportado que el peso se asoció negativamente con la concentración de FS en niños de los 6 a 12 meses y de los 0 a 24 meses, esto debido a su rápido crecimiento, los niños con un P/L elevado “crecen más” y esto hace que agoten sus reservas corporales de hierro más rápido (19, 41); también es posible que la calidad de la dieta de estos niños sea menor y contenga más hidratos de carbono que proteínas y vitaminas.

De manera consistente, la posibilidad de tener DH en los niños que tuvieron bajas reservas corporales de hierro a los 9 meses fue mayor que en los niños que no las tuvieron. Ciertas características pudieron contribuir a que el niño se encontrara por debajo de los PC identificados en este estudio en repetidas ocasiones, como el nivel socioeconómico, la alimentación inadecuada o una frecuencia de infecciones elevada, es necesario monitorear los factores de riesgo que contribuyen a la DH en esta población con el fin de dar orientación oportuna y si es necesario tratamiento.

Consideraciones finales

Contar con puntos de corte en la concentración de ferritina sérica “más altos” para los primeros meses (<37 µg/L a los 3 meses y <13 µg/L a los 6 meses) que la recomendación actual (<10 µg/L para menores de 2 años), implicaría que la prevalencia de bajas reservas corporales de hierro en esta edad aumente, sin embargo, dadas las repercusiones que este estado puede tener en la salud y desarrollo de los niños es necesario identificarlo con mayor precisión. Al detectar una baja concentración de FS se deben identificar las causas y realizar acciones encaminadas a la prevención de DH y ADH, como asesorar e informar a la madre y el padre sobre las ventajas de la LM y sobre la AC adecuada, qué alimentos y cuándo se deben incluir, el modo de preparación, consistencia, cantidad y frecuencia, qué alimentos son “mejores” y con cuáles sería ideal combinarlos, además de cuáles alimentos no se recomiendan según la edad del niño.

Sin embargo, el profesional de la salud enfrenta como problema que, para poder detectar bajas reservas corporales de hierro o DH, es impredecible contar con la determinación de FS, la cual no se realiza en el primer nivel de atención. Es importante entender que cuando se hace una vigilancia en busca de anemia a través de la concentración de hemoglobina en el niño menor de 1 año, ya se llegó “tarde”, pues esta anemia se pudo haber evitado al llevar a cabo una evaluación rutinaria de las reservas corporales de hierro (FS) y realizar acciones de promoción de la salud y tratamiento en caso necesario. Por lo cual es necesario identificar las variables que se asocian con mayor o menor riesgo de presentar bajas reservas corporales de hierro con el fin de llevar a cabo una vigilancia de las mismas.

Se requieren más estudios para la identificación de PC en niños menores de 1 año (23, 46, 50, 58) y para corroborar los identificados en este estudio. No solo se requieren estudios para identificar PC que denoten bajas reservas corporales de hierro en el primer año de vida, sino también en otros indicadores clínicos y funcionales que se utilizan para evaluar el estado de hierro, cada indicador refleja una etapa diferente del mismo (como Hb, protoporfirina eritrocitaria unida al zinc,

volumen corpuscular medio, receptor soluble de transferrina, hepcidina, entre otros), ya que como en el caso de la FS, los PC que actualmente se utilizan para estos indicadores también se han extrapolado a los niños a partir de estudios realizados en población adulta, sin tomar en cuenta varias diferencias que hay en este grupo de edad, especialmente rápido crecimiento y desarrollo, alta frecuencia de infecciones, además de cambios específicos y rápidos en la dieta (23, 58).

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de los análisis secundarios de datos es la falta de información-medición y calidad en la misma de variables relevantes para el objetivo del análisis secundario. Sin embargo, como el estudio principal fue sobre el efecto de suplementación profiláctica con hierro sobre el estado nutricional de hierro, se contó con la información necesaria y su medición fue cuidadosa y confiable, ya que también eran variables importantes para el estudio original.

Hubiera sido adecuado haber contado con la determinación de alguna de las proteínas reactantes de fase aguda (PCR y/o AGP). Al no contar con la determinación de un indicador bioquímico para descartar inflamación, no fue posible identificar cuando la concentración de FS estuvo elevada por algún proceso infeccioso-inflamatorio y en tal caso excluir del análisis esas observaciones. Sin embargo, como ya se comentó, se excluyó del análisis a los niños que tuvieron anemia, de los cuales un alto porcentaje se clasificó como anemia por otras causas que posiblemente estuvo relacionada con procesos infecciosos-inflamatorios. Además, estas otras causas que determinan el desarrollo de anemia en menores de 1 año deben investigarse, de la misma manera debería investigarse si los PC en la concentración de hemoglobina que se han propuesto para identificar anemia durante el primer año de vida son los adecuados. Se tuvo la precaución de no tomar la muestra de sangre cuando el niño presentaba signos clínicos de infección o si habían sido vacunados en la semana de la cita, en estos casos la cita era reprogramada. Por estas razones, esperamos que el número de niños con FS elevada debido a procesos infecciosos-inflamatorios no sea alto y que los PC obtenidos no estén sesgados.

Otra limitación del estudio es que para este análisis no contamos con la estimación cuantitativa de la alimentación de los niños, es decir, de los gramos o mililitros de consumo de los diferentes alimentos, de tal forma que no se cuenta con el porcentaje de adecuación del consumo de hierro, esta información hubiera sido útil en el análisis de los factores asociados a DH en cada trimestre.

El estudio principal del cual se obtuvieron los datos contó con 1,699 participantes, de estos se eliminó a los niños que tuvieron falta de información de dos visitas o más en la mayoría de las variables (n=346). Del total de observaciones que conformaron la muestra analítica (n=1,040), el 6.5% no tuvo determinación de FS en ninguna ocasión. Por su diseño longitudinal, el estudio principal tuvo pérdidas en el seguimiento, estas no se relacionan con características sociodemográficas ni con otras variables de interés en el estudio, las madres argumentaban dificultad para acudir a las citas mensuales. El trabajo de las madres pudo influir ya que un mayor porcentaje de niños cuya madre trabajaba que no tuvieron el seguimiento completo, por el contrario, un mayor porcentaje de niños cuya madre no trabajó contó con tres o con las cuatro determinaciones de FS.

Fortalezas del estudio

El presente estudio permitió describir los cambios que ocurren durante el primer año de vida en la concentración de ferritina sérica y de hemoglobina. De igual manera, permitió confirmar que las niñas presentan una concentración mayor de FS en los primeros dos trimestres de vida en comparación con los niños.

El abordaje de análisis por conglomerados para la identificación de puntos de corte en la concentración de ferritina sérica, permitió sugerir PC dinámicos para identificar deficiencia de hierro durante el primer año de vida, de manera general para ambos sexos, para niñas y para niños.

Además, se identificó que la presencia de anemia en el primer año de vida, desde el primer trimestre, no está predominantemente relacionado con la carencia de hierro, sino que está relacionada con otras causas no nutricionales.

13. REFERENCIAS

1. Bailey, R, West Jr., K, Black, R. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015; 66(2), pp.22-33.
2. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. Geneva. 2015.
3. De la Cruz-Góngora V, Villalpando S, Shamah-Levy T. Prevalence of anemia and consumption of iron-rich food groups in Mexican children and adolescents: Ensanut MC 2016. *Salud Pública de México*. 2018;60 (3, may-jun):291.
4. Duque X, Flores-Hernández S, Flores-Huerta S, Méndez-Ramírez I, Muñoz S, Turnbull B et al. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid, and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health*. 2007;7(1).
5. Global Burden of Disease. United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2017. [Fecha de acceso: Agosto 2017]. URL disponible en: <http://www.healthdata.org/mexico>
6. Domellöf M, Lönnerdal B, Abrams S, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements and complementary foods. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76: 198-204.
7. Baker R, Greer F. 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.
8. Lönnerdal B, Georgieff M, Hernell O. Developmental Physiology of Iron Absorption, Homeostasis, and Metabolism in the Healthy Term Infant. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(4): S8-S14.
9. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2005; 39 (3): 301-14
10. Uyoga M, Karanja S, Paganini D, Cercamondi C, Zimmermann S, Ngugi B et al. Duration of exclusive breastfeeding is a positive predictor of iron status in 6- to 10-month-old infants in rural Kenya. *Maternal & Child Nutrition*. 2016;13(4):e12386.
11. Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz F. J., Vaquero M.^a P. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*. 2010; 25 (3): pp. 350-365
12. Aggett P, Agostoni C, Axelsson I, Bresson J, Goulet O, Hernell O et al. Iron Metabolism and Requirements in Early Childhood: Do We Know Enough? A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;34(4):337-345.
13. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Research*. 2013;48(1):10.
14. Peng Y, Uprichard J. Ferritin and iron studies in anaemia and chronic disease. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017;54(1):43-48.
15. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M et al. Iron Requirements of Infants and Toddlers. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(1):119-129.
16. McCarthy E, ní Chaoimh C, Kenny L, Hourihane J, Irvine A, Murray D et al. Iron status, body size, and growth in the first 2 years of life. *Maternal & Child Nutrition*. 2017;;e12458.
17. Faldella G, Corvaglia L, Lanari M, Salvioli G. Iron balance and iron nutrition in infancy. *Acta Paediatrica*. 2007;92:82-85.
18. Martínez H, Flores-Huerta S, Garduño J, Duque X, Martínez-Andrade G, Ramos R y col. Prevención de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en los niños menores de un año de edad (*Protocolo*). 2005.
19. Dube K, Schwartz J, Mueller M, Kalhoff H, Kersting M. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clinical Nutrition*. 2010;29(6):773-778.
20. Hernell O, Fewtrell M, Georgieff M, Krebs N, Lönnerdal B. Summary of Current Recommendations on Iron Provision and Monitoring of Iron Status for Breastfed and Formula-Fed Infants in Resource-Rich and Resource-Constrained Countries. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(4): S40-S47.
21. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. *American Academy of Family Physicians*. 2016;93(4):270-278.

22. Secretaria de Salud. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en <5 años de edad. *Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: SS-221-09*. 2016.
23. Garcia-Casal M, Pasricha S, Martinez R, Lopez-Perez L, Peña-Rosas J. Are Current Serum and Plasma Ferritin Cut-offs for Iron Deficiency and Overload Accurate and Reflecting Iron Status? A Systematic Review. *Archives of Medical Research*. 2018;49(6):405-417.
24. Brugnara C: Reference values in Infancy and Childhood. In Hematology of Infancy and Childhood Volume 1. 5th edition. *Edited by: Oski FA, Brugnara C, Nathan D*. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1993: i-xxviii.
25. World Health Organization: Report of WHO/UNICEF/UNU Consultation on indicators and strategies for iron deficiency and anemia programs. In WHO/UNICEF/UNU CONSULTATION Geneva, WHO; 1994.
26. Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H. Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños menores de 2 años en México atendidos por el IMSS. *Instituto Mexicano del Seguro Social*. México 2004; 103-138.
27. Instituto Nacional de Salud Pública, UNICEF México. Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres 2015, *Informe Final*. Ciudad de México, México. 2016.
28. Clark K, 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. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:56-61.
29. Dewey K. The Challenge of Meeting Nutrient Needs of Infants and Young Children during the Period of Complementary Feeding: An Evolutionary Perspective. *Journal of Nutrition*. 2013;143(12):2050-2054.
30. Dewey K, Adu-Afarwah S. Systematic review of the efficacy and effectiveness of complementary feeding interventions in developing countries. *Maternal & Child Nutrition*. 2008;4(s1):24-85.
31. Lynch S, Pfeiffer C, Georgieff M, Brittenham G, Fairweather-Tait S, Hurrell R et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Iron Review. *The Journal of Nutrition*. 2018;148(suppl_1):1001S-1067S.
32. INAG Sympium. Strategies to eliminate iron deficiency in children less than two years of age by 2008. Marrakech, Morocco. February 2003.
33. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana, NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. *Diario Oficial de la Federación*. 2013.
34. Bonvecchio A, Fernández-Gaxiola A, Plazas M, Kaufer-Horwitz M, Pérez A, Rivera J. Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana. 1st ed. Ciudad de México: *Intersistemas S.A. de C.V.*; 2015.
35. Reinbott A, Jordan I, Herrmann J, Kuchenbecker J, Kevanna O, Krawinkel M. Role of Breastfeeding and Complementary Food on Hemoglobin and Ferritin Levels in a Cambodian Cross-Sectional Sample of Children Aged 3 to 24 Months. *PLOS ONE*. 2016;11(3): e0150750.
36. Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey K, Cohen R, Rivera L, Hernell O. Sex Differences in Iron Status During Infancy. *PEDIATRICS*. 2002;110(3):545-552.
37. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. Geneva. 2017.
38. Chandyo R, Henjum S, Ulak M, Thorne-Lyman A, Ulvik R, Shrestha P et al. The prevalence of anemia and iron deficiency is more common in breastfed infants than their mothers in Bhaktapur, Nepal. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;70(4):456-462.
39. Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*. 2007; 95:76-85.
40. De Onis M, Garza C, Victora C, Onyango A, Frongillo E, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: Planning, Study Design, and Methodology. *Food and Nutrition Bulletin*. 2004;25(1_suppl1): S15-S26.
41. Organización Mundial de la Salud. Curso de Capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. *Biblioteca de OMS - datos de catalogación en publicación*. Ginebra. 2008.
42. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli M, Jacobson S, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Human Development*. 2008;84(7):479-485.

43. Booth I, Aukett M, LOGAN S. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. Commentary. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;76(6):549-554.
44. Beard J. Why Iron Deficiency Is Important in Infant Development? Symposium: Infant and Young Child Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Developing Countries-The Critical Role of Research to Guide Policy and Programs. San Diego, California; American Society of Nutrition. *The Journal of Nutrition*; 2008, 138: 2534–2536.
45. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy*. 2003;28(1):51-75.
46. Domellöf M, Dewey K, Lönnerdal B, Cohen R, Hernell O. The Diagnostic Criteria for Iron Deficiency in Infants Should Be Reevaluated. *The Journal of Nutrition*. 2002; 132: 3680–3686.
47. Siddappa A., Raob R., Longc J., Widness J., Georgieff M. The Assessment of Newborn Iron Stores at Birth: A Review of the Literature and Standards for Ferritin Concentrations. *Neonatology*. 2007; 92(2): 73-82.
48. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. Suiza. 2001.
49. World Health Organization. Assessing the Iron Status of Populations. Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention. Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. Geneva. 2004.
50. Wu Q, Ren J, Yang L, Liu J, Wei J, Zhang W et al. Cut-off Values of Diagnostic Indices to Detect Iron Deficiency in Chinese Breast-fed Infants. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2016; 29(11): 829-833
51. Miller M, Humphrey J, Iliff P, Malaba L, Mbuya N, Stoltzfus R. Neonatal erythropoiesis and subsequent anemia in HIV-positive and HIV-negative Zimbabwean babies during the first year of life: a longitudinal study. *BMC Infectious Diseases*. 2006;6(1).
52. Dary O. México continúa justificando con evidencia las intervenciones en nutrición. *Salud Pública de México*. 2015; 57 (5), pp. 368-371.
53. Cirino P, Chin C, Sevcik R, Wolf M, Lovett M, Morris R. Measuring Socioeconomic Status. *Assessment*. 2002;9(2):145-155.
54. Hinchliffe R, Bellamy G, Bell F, Finn A, Vora A, Lennard L. Reference intervals for red cell variables and platelet counts in infants at 2, 5 and 13 months of age: a cohort study. *Journal of Clinical Pathology*. 2013;66(11):962-966.
55. Villalpando S, Montalvo-Velarde I, Zambrano N, García-Guerra A, Ramírez-Silva CI, Shamah-Levy T, Rivera JA: Vitamins A, and C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey. *Salud Publica Mex* 2003, 45(suppl 4): S508-519
56. Kim S, Jun Y, Choi J, Son B. Red Blood Cell Indices and Iron Status According to Feeding Practices Infants and Young Children. 621. *Pediatric Research*. 1996; 39:106-106
57. López-Santiago N. La biometría hemática. *Acta Pediátrica de México*. 2016;37(4):246.
58. Daru J, Colman K, Stanworth S, De La Salle B, Wood E, Pasricha S. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017.
59. Sharma B, Jain R. Right choice of a method for determination of cut-off values: A statistical tool for a diagnostic test. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2014;5(3):30-34.
60. Martínez M, Sánchez A, Toledo E, Faulin J. Bioestadística amigable (3a. ed.). *Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain*. 2014.
61. Fuentes L. Methodology for the selection of optimal cutoff point to dichotomize continuous covariates. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2013.
62. Análisis de Cluster y Arboles de Clasificación [Internet]. Halweb.uc3m.es. 2019 [cited 10 June 2019]. Available from: <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/jmmarin/esp/DM/tema6dm.pdf>
63. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-307.
64. Olivares M, Walter T, Llaguno S, Osorio M, Chadud P, Velozo L. [Changes in the hemogram and in the laboratory parameters indicative of iron metabolism in mild viral infections]. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 1 July 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211547>
65. Northrop-Clewes C. Interpreting indicators of iron status during an acute phase response – lessons from malaria and human immunodeficiency virus. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2008;45(1):18-32.

66. Griffin I, Reid M, McCormick K, Cooke R. Zinc protoporphyrin/haem ratio and plasma ferritin in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2002;87(1):49F-51.
67. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochemia Medica*. 2016; 297-307.
68. Wharf S, Fox T, Fairweather-Tait S, Cook J. Factors affecting iron stores in infants 4–18 months of age. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997;51(8):504-509.
69. Cotta R, Carvalho Oliveira F, Magalhães K, Ribeiro A, Sant'Ana L, Priore S et al. Social and biological determinants of iron deficiency anemia. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27(suppl 2): s309-s320.
70. Obbagy J, English L, Psota T, Wong Y, Butte N, Dewey K et al. Complementary feeding and micronutrient status: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;109(Supplement_1):852S-871S.
71. Cox K, Parkin P, Anderson L, Chen Y, Birken C, Maguire J et al. Association Between Meat and Meat-Alternative Consumption and Iron Stores in Early Childhood. *Academic Pediatrics*. 2016;16(8):783-791.
72. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N et al. Complementary Feeding. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(1):119-132.