

Correlación entre ferritina sérica, índices eritrocitarios y hemoglobina en lactantes que viven a 3400 m de altitud

Correlation between serum ferritin, erythrocyte and hemoglobin indices in infants living at 3400 m altitude

Wilfredo Villamonte-Calanche^{a,b}, David Orccosupa-Quispe^b, Fiorella Mendoza-Cabrera^b, Erick Flores-Gonzales^{b,c}, Lynda Cari-Avalos^b, Ronny Breibat-Timpo^{b,d,e}

^aCentro de Investigación de Medicina Materno Perinatal, Instituto de Investigación de la Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

^bAsociación Científica de Estudiantes de Medicina Humana (ACIEMH-Andina), Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú

^cEstudiante de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú

^dDepartamento de Pediatría, Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de ESSALUD de Cusco. Cusco, Perú

^eDepartamento de Medicina Humana, Facultad de Medicina Humana, Universidad San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Perú

Recibido: 2 de agosto de 2022; Aceptado: 17 de agosto de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La prevalencia de anemia en el Perú es un problema de salud pública. Alrededor del 50% de lactantes sufren esta condición, siendo la causa principal la deficiencia de hierro. La Organización Mundial de la Salud, recomienda para su diagnóstico la medición de hemoglobina. Alrededor de 11 millones de peruanos viven en ciudades de altura, donde se aplica un factor de corrección al valor de hemoglobina obtenido, incrementando consecuentemente los umbrales de diagnóstico y prevalencia de anemia. Es discutible el uso de este factor de corrección de la hemoglobina según altura para el diagnóstico de anemia.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En este estudio mostramos que los índices eritrocitarios, volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media, son los que tienen mejor correlación con los niveles de ferritina sérica en comparación con la hemoglobina. Por otro lado, el punto de corte de 12,15 g/dL de la hemoglobina predice mejor la deficiencia de hierro en lactantes de 6 meses a 3.400 m de altura.

Resumen

La anemia (An) es un problema de salud pública en Sudamérica, siendo su principal causa la deficiencia de hierro (DH). En las ciudades de altura, la hipoxia hipobárica condiciona un aumento en el nivel de hemoglobina (Hb) en sus residentes. Para el diagnóstico de An se mide la Hb, la cual se modifica después de los índices eritrocitarios (IE). Hay evidencia de que existe una sobrestimación de la prevalencia de An en altura. **Objetivo:** Correlacionar la ferritina sérica (FS) con la Hb e IE, y determinar el punto de corte de Hb para predecir DH en lactantes de 6 meses a 3400 m de altitud.

Palabras clave:

Ferritina;
Índices de Eritrocitos;
Lactante;
Altitud;
Hipoxia

Sujetos y Método: Se evaluaron 128 lactantes de 6 meses a 3.400 m de altitud. Se consideró variable independiente a la FS. Los IE y la Hb fueron las variables dependientes. La An en el lactante fue definida con una Hb < 13,4 g/dL. La DH se definió por FS < 12 ug/dL. Los datos se procesaron en el programa SPSS® versión 25. Se usó la correlación Spearman para el análisis bivariado. Se construyó la curva ROC para determinar el punto de corte de Hb para DH. **Resultados:** La mayor correlación de FS se observó con la hemoglobina corpuscular media (HCM), $\rho = 0,449$ ($p < 0,001$) y el volumen corpuscular medio (VCM) $\rho = 0,423$ ($p < 0,001$). El punto de corte de la Hb, según la FS, que define DH fue de 12,15 g/dL (curva ROC: 0,704; IC 95%: 0,597-0,811; $p < 0,001$). **Conclusión:** El VCM y la HCM presentaron mejor correlación con la FS. El modelo cúbico y logarítmico son los que representaron mejor estas relaciones respectivamente. La Hb < 12,15 g/dL permite diagnosticar DH en lactantes de 6 meses a 3400 m de altura.

Abstract

Anemia (An) is a public health problem in South America, with iron deficiency (ID) as the main cause. In high-altitude cities, hypobaric hypoxia causes an increase in hemoglobin (Hb) levels in residents. For the diagnosis of An, Hb is measured, which is modified after erythrocyte indices (EI) measurements. There is evidence that there is an overestimation of the prevalence of An at high altitudes. **Objective:** To correlate serum ferritin (SF) with Hb and EI, and to determine the Hb cut-off point for predicting ID in 6-month-old infants at 3400 m of altitude. **Subjects and Method:** 128 infants aged 6 months at 3400 m altitude were evaluated. The SF was considered an independent variable. IE and Hb were the dependent variables. The An in the infant was defined with an Hb < 13.4 g/dL. The DH was defined by FS < 12 ug/dL. Data were processed in SPSS® version 25. Spearman correlation was used for bivariate analysis. The ROC curve was constructed to determine the Hb cut-off point for ID. **Results:** The highest correlation of SF was observed with mean corpuscular hemoglobin (MCH), $\rho = 0.449$ ($p < 0.001$), and mean corpuscular volume (MCV) $\rho = 0.423$ ($p < 0.001$). The Hb cut-off point according to SF, defining ID was 12.15 g/dL (ROC curve: 0.704; 95% CI: 0.597-0.811; $p < 0.001$). **Conclusion:** MCV and MCH showed a better correlation with SF. The cubic and logarithmic models were the ones that best represented these relationships, respectively. Hb < 12.15 g/dL allows diagnosing ID in 6-month-old infants at 3400 m altitude.

Keywords:

Ferritin;
Erythrocyte Indices;
Infant;
Altitude;
Hypoxia

Introducción

En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió An como Hb < 11 g/dL en lactantes ≥ 6 meses de edad a < 1.000 m de altitud^{1,2}. La An es un problema de salud pública en Asia, África y Sudamérica³, siendo su prevalencia en niños peruanos de 43,6%⁴. Su principal causa es la DH^{5,6}, el cual genera deficiencias cognitivas y alteraciones conductuales en niños⁷. En el Perú, la prevalencia de An no ha cambiado en la última década, a pesar de las diversas estrategias de suplementación de hierro (Fe) implementadas⁸.

La Hb es una molécula compuesta por 4 cadenas de globina (2 alfa y 2 beta) unidas al grupo hemo⁹. Transporta oxígeno y dióxido de carbono: el grupo hemo se une al oxígeno a través del hierro (oxihemoglobina) y es conducido desde los pulmones a los tejidos. A este nivel, se une al dióxido de carbono para retornar a los pulmones donde se libera, favoreciendo la unión al oxígeno.

La ferritina es una proteína que se encarga de almacenar Fe en el cuerpo humano. Se halla en el citosol celular y en la sangre. La FS es un marcador indirecto

de la cantidad total de hierro almacenado⁽¹⁰⁾. Concentraciones de FS < 12 ug/dL permiten el diagnóstico de DH^{8,11}, con una sensibilidad del 82% y especificidad del 95%¹². Los procesos inflamatorios pueden afectar sus niveles, por lo que es adecuado medir reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o hepcidina simultáneamente, para poder descartar estos procesos^{13,14}.

La hipoxia hipobárica (HH) es una condición de las ciudades de altura, que genera una respuesta en las personas que viven en ella, como el incremento del número de eritrocitos y Hb como consecuencia de un aumento en la eritropoyetina^{15,16}, mientras que en poblaciones adaptadas (gente que ha sufrido cambios por procesos epigenéticos a través del tiempo en respuesta a la HH)¹⁷ no se evidencia ello¹⁸. Por esta razón, la OMS recomienda usar la Hb con factor de corrección para la altura (FCA), el cual se determinó a través de la fórmula propuesta por el Center of Disease Control and Prevention (CDC)¹⁹. El FCA se debe sumar a los 11 g/dL que es umbral de anemia a nivel del mar. Para una población que habita a 3.400 m de altitud el FCA de Hb recomendado es de 2,4 g/dL, consecuentemente para los 6 me-

ses de edad el punto de corte establecido para definir An es $< 13,4$ g/dL⁸. Existe controversia respecto a este punto de corte, debido a que la Hb presenta variaciones fisiológicas durante los primeros tres años de vida²⁰, así como no hay evidencia clínica que lo respalde²¹, lo cual generaría un sobrediagnóstico de An.

Los índices eritrocitarios (IE) incluyen el volumen corpuscular medio (VCM), que es la media del tamaño de cada eritrocito; la concentración de Hb corpuscular media (CHCM), que es la cantidad de Hb en un volumen determinado de glóbulos rojos; Hb corpuscular media (HCM), que es el promedio de la cantidad de Hb contenida en cada hematíe. La disminución de cada uno de ellos se relaciona con niveles disminuidos de FS^{22,23}. Finalmente, la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), mide la variabilidad del tamaño de los glóbulos rojos. No hay información sobre la correlación entre FS y los IE en lactantes residentes de altura, aunque se ha observado una correlación positiva de 21% con la CHCM y una correlación negativa de 25% con la ADE en gestantes de altura²⁴. El objetivo principal de este estudio fue establecer la correlación entre la FS y los IE, así como con la Hb. Secundariamente, se determinó el punto de corte de Hb para FS que define DH en lactantes de 6 meses a 3.400 m de altitud.

Sujetos y Método

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico, desde junio del 2021 a febrero del 2022 en los establecimientos de atención primaria (EAP) “Centro Médico Metropolitano”, “Policlínico San Sebastián” y “Centro Médico Santiago” de la Red Asistencial del Seguro Social de Salud (EsSalud), en la ciudad de Cusco a 3400 m de altitud e incluyó 128 lactantes de 6 meses de edad. La muestra se calculó utilizando el paquete estadístico EPIDAT 4,2 (desarrollado por la Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud y Universidad CES de Colombia). Para ello se usó la información publicada por McCarthy y col.²⁵, con un nivel de confianza al 95% y potencia al 80%, con lo cual finalmente se obtuvo un tamaño muestral de 123 lactantes.

Participantes

Se incluyeron en el estudio los lactantes atendidos en los EAP de EsSalud, cuyos padres hayan aceptado participar en el estudio y cumplieron con los criterios de inclusión: lactantes sin patología o anomalías, provenientes de gestación única, nacido a término a 3400 m de altitud. Se excluyeron a aquellos lactantes con antecedente de asfixia perinatal o puntaje de Apgar < 7 puntos a los 5 minutos, niños con malformacio-

nes congénitas, clínicamente enfermos, peso al nacer < 2.500 g y con un nivel de PCR > 5 mg/dL.

Variables

Se consideró variable independiente a la FS. Los IE y la Hb fueron las variables dependientes. La An fue definida cuando la Hb del lactante fue $< 13,4$ g/dL²⁶. La DH se definió por FS < 12 ug/dL².

Procedimiento

A los lactantes seleccionados se les realizó una extracción de sangre por punción venosa de 4 mL. Para evaluar FS se recolectó 3 mL de sangre en un tubo con citrato de sodio y se procesó en el equipo Tosoh Bioscience AIA 900. Para determinar la Hb y los IE se colocó un 1 mL de sangre en un tubo con anticoagulante EDTA y se procesó en el equipo Mindray-BC5300. El procesamiento de las muestras fue realizado dentro de las 2 horas de la toma de la muestra. El resto de variables descriptivas del niño: sexo, peso actual, edad gestacional al nacer, vía del parto, peso y talla de nacimiento; se obtuvieron de la historia clínica del lactante. Toda la información se registró en una ficha de recolección de datos.

Procesamiento de datos

Para el análisis de datos se usó el paquete estadístico SPSS® versión 25 de IBM®. Se determinó la normalidad de estos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, es así que, se aplicó la media y la desviación estándar (DS) a las variables con una distribución normal (peso y Hb actual además de peso, talla y edad gestacional al nacimiento), así como mediana y rangos intercuartílicos (RIC) para aquellas con distribución no normal (edad del lactante, VCM, CHCM, HCM, ADE, FS). Por esta razón, se empleó la correlación de Spearman, con un $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo, para ver relación de las variables y luego se determinó el mejor modelo matemático para la mejor función de distribución de datos. Utilizando el programa estadístico G*Power 3.1 se obtuvo el tamaño del efecto a través de la prueba chi cuadrado, así como la potencia estadística. Se elaboró la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) y se estableció el punto de corte de Hb para FS que define DH a través del mayor índice de Youden.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Red Asistencial EsSalud Cusco (Nota No 34-CE-GRACU-ESSALUD-2021) y refrendado con la resolución de gerencia N°364-GRACU-ESSALUD-2021. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres del lactante estudiado. La información de cada caso fue manejada de forma anónima.

Resultados

De un total de 1453 nacimientos registrados de enero a agosto del año 2021 en la Red Asistencial de EsSalud de Cusco, se eligieron 176 niños bajo los criterios de inclusión y solo 138 padres de familia aceptaron participar firmando las autorizaciones correspondien-

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	69 (53,9)
Femenino	59 (46,1)
Vía de parto	
Vaginal	61 (47,7)
Cesárea	67 (52,3)
Estado de hierro	
Sin deficiencia de hierro	92 (71,9)
Con deficiencia de hierro	36 (28,1)
Prevalencia de anemia	89 (69,5)
Edad (días)	199 (191-205,5)
Peso actual (g)	8.024,8 (781,3)
Peso de nacimiento (g)	3.246,2 (363,3)
Talla de nacimiento (cm)	49,3 (1,6)
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	39 (38-40)

Tabla 2. Ferritina, hemoglobina e índices eritrocitarios

Variable	Media (DS)
Hemoglobina (g/dL)	12,7 (1,1)
	Mediana (RIC)
Volumen corpuscular medio (fL)	77,2 (74,6 - 78,9)
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	34,2 (33,3 - 34,9)
Hemoglobina corpuscular media (pg)	26,5 (25,3 - 27,3)
Amplitud de eritrocitos (%)	12,3 (11,9 - 13,1)
Ferritina sérica (ng/mL)	56,5 (27,5 - 86,5)
Amplitud de eritrocitos (%)	12,3 (11,9 - 13,1)

tes. Finalmente, el estudio se desarrolló con 128 participantes (figura 1).

La mediana de la edad de los lactantes fue de 199 días (RIC:191-205,5); el sexo masculino fue predominante (53,9%); la media de peso el día de la evaluación fue de 8024,8 g y el 52% de los lactantes estudiados nacieron a través de cesárea. El 28,1% tuvo DH y la prevalencia de An fue de 69,5% (tabla 1).

La media de la Hb observada fue de 12,76 g/dL (DS: 1,1). La mediana de la HCM fue de 26,5 pg/dL (RIC: 25,3-27,2), y la FS fue de 56,5 ng/mL (RIC: 27,5-86,5) (tabla 2). La correlación de FS con la HCM y VCM fueron positivas moderadas $\rho = 0,449$, $p < 0,001$ y $\rho = 0,423$, $p < 0,001$ respectivamente. Con la Hb, fue positiva débil $\rho = 0,299$, $p = 0,001$. En todos los casos el tamaño del efecto fue grande y la potencia estadística mayor del 80% (tabla 3) y los modelos que mejor se ajustaron fueron el logarítmico y cúbico respectivamente (gráfico 1).

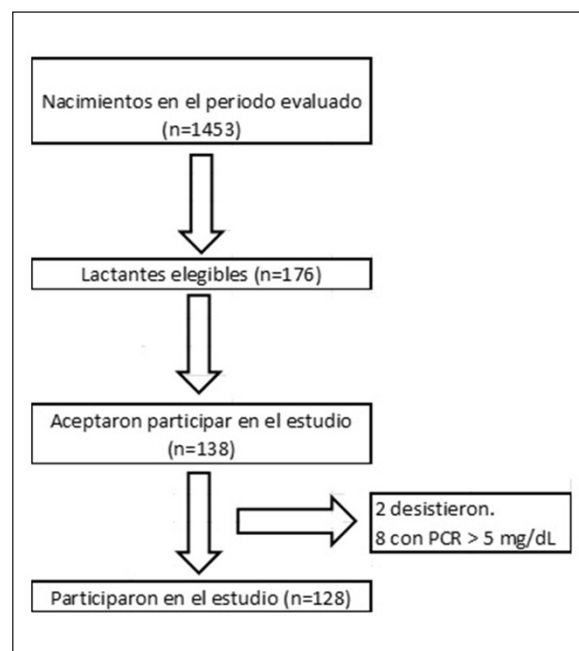


Figura 1. Flujograma de inclusión de participantes.

Tabla 3. Correlación de ferritina sérica con hemoglobina e índices eritrocitarios (n = 128)

Coeficiente de correlación de Spearman (ρ)				
Ferritina sérica (ng/mL)	Coeficiente ρ	Valor p	Tamaño del efecto	Potencia estadística
Hemoglobina (g/dL)	0,299	< 0,001	0,547	0,999
Volumen corpuscular medio (fL)	0,423	< 0,001	0,650	1
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	0,397	< 0,001	0,630	1
Hemoglobina corpuscular media (pg)	0,449	< 0,001	0,670	1
Amplitud de distribución eritrocitaria (%)	-0,373	< 0,001	0,611	1

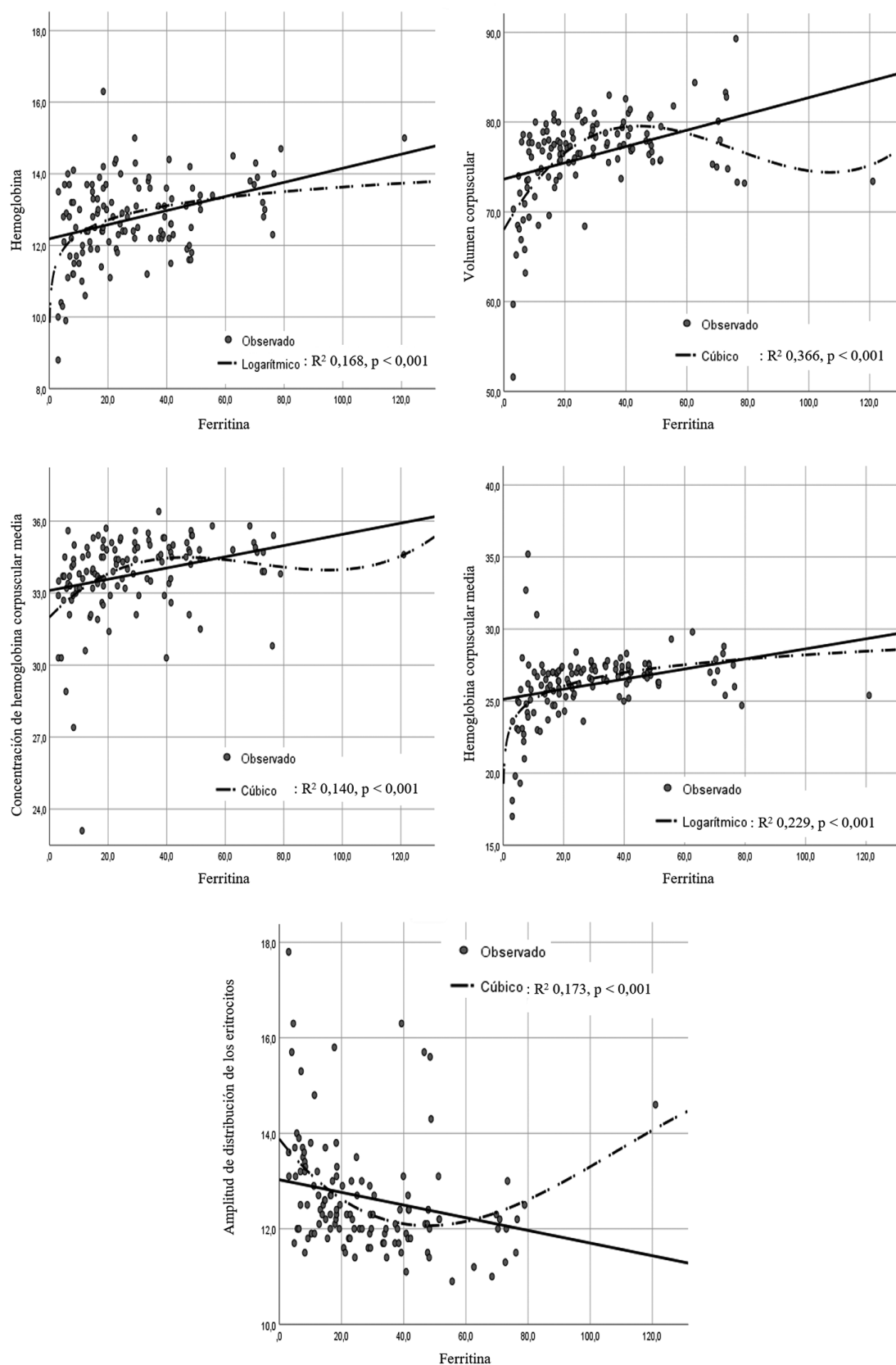


Gráfico 1. Gráficos de dispersión de los índices eritrocitarios y hemoglobina con la ferritina sérica.

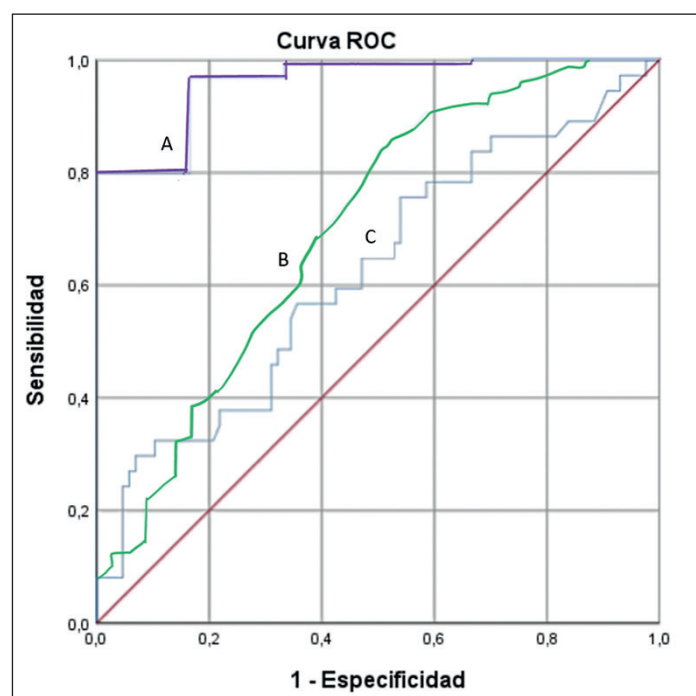


Gráfico 2. Curva ROC para la determinación del punto de corte de hemoglobina que para detectar el valor de ferritina sérica. **A:** Hb de 11 g/dL que detectó ferritina sérica de 5,7 ug/dL (0,958(0,896-1)). **B:** Hb de 12,15 g/dL que detectó ferritina sérica 12 ug/dL (0,704(0,597-0,811)). **C:** Hb de 13,4 g/dL que detectó ferritina sérica 48,65 ug/dL (0,634(0,514-0,735)).

El punto de corte de la Hb para FS que define DH fue 12,15 g/dL, con una curva ROC: 0,704; IC 95%: 0,597-0,811; $p < 0,001$, sensibilidad de 87% y especificidad de 47,2% (gráfico 2).

Discusión

En los niños de 6 meses a 3400 m de altitud existió una mejor correlación entre la FS y la HCM, así como el VCM, comparados con la Hb. Del mismo modo, se determinó el umbral de Hb (12,15 g/dL) para diagnosticar DH en esta población.

La correlación entre el VCM y la HCM así como el modelo cúbico y logarítmico que relacionan estos con la FS, en lactantes de 6 meses de edad a 3400 m de altitud, se explican por una disminución en la producción de cadenas de globinas en el glóbulo rojo debido a la DH, por lo que hay una menor síntesis de Hb consecuentemente, un menor volumen celular²⁴ por lo que HCM es un indicador temprano y más sensible de DH²³. En la fase inicial de la An por DH, los eritrocitos son de diferentes tamaños, entre normales y pequeños, consecuentemente se incrementa el ADE²⁷ y explica la correlación negativa que se halló en nuestro estudio. Por otro lado, McCarthy y col.²⁵ hallaron una menor

correlación utilizando el test de Pearson, entre la FS y el VCM ($r = 0,282$, $p < 0,001$) en niños de 2 años a nivel del mar, lo que podría ser explicado por una mayor frecuencia de patología inflamatoria en esta población, los cuales no fueron excluidos en este estudio y que habrían condicionado una mayor DH e incremento de FS²⁰.

Se determinó una correlación positiva débil y el modelo que mejor coeficiente de determinación generó ($R^2 = 0,168$), fue el modelo logarítmico entre la FS y la Hb. Estos hallazgos son semejantes a lo hallado por Ahmad y col.²⁸ ($\rho = 0,170$, $p = 0,003$) en una población con edad media de 67 meses, pero diferente a lo determinado por Kusumastuti y col.⁽²⁹⁾ ($\rho = -0,222$, $p = 0,043$) quienes tampoco discriminaron población infantil (6-59 meses) con un proceso inflamatorio que pudo incrementar la FS. La correlación débil observada, podría ser explicada por una menor frecuencia de An (4,7%) en la población de estudio, si es que no usamos el FCA. Así mismo, la DH es una condición que podría existir en un niño antes que los niveles de Hb se afecten, ya que este es un marcador tardío de esta patología^{14,23}.

La frecuencia de An fue 69,5% y la DH fue 28,1% en los lactantes evaluados, lo cual no es coherente, sobre todo cuando las condiciones de ferropenia son la principal causa de An³. Por esta razón, pareciera que el uso del FCA en lactantes a 3.400 m de altura, no mostraría una prevalencia real de An por DH^{20,30}, como lo reportado por el Ministerio de Salud de Perú, donde la frecuencia de An (usando el FCA) en niños de 6 a 35 meses edad es de 43,6%, siendo mayor en los departamentos ubicados por encima de los 3000 m de altura, como Puno (75,9%), Cusco (56,6%), entre otros⁴. Por esta razón, sería recomendable establecer puntos de corte propios de Hb para cada población, debido a que este no tiene el mismo comportamiento a diferentes edades, niveles de altura, embarazo, entre otros factores^{30h}. Además, la forma como se obtuvo el FCA proviene de un modelo matemático^{21,31}.

El punto de corte de 12,15 g/dL de Hb para determinar DH en lactantes de 6 meses a 3400 m de altura, a pesar de existir una correlación débil entre ambos que conlleva a una sensibilidad de 87% y especificidad de 47,2%, permitiría prescribir mejor el tratamiento con Fe y evitar sus efectos adversos cuando se administra a niños sin DH, como son la disminución de la ganancia ponderal y crecimiento lineal^{5,32}, disminución de la absorción de otros oligoelementos³³, aumento y duración de enfermedades diarreicas³⁴, alteración de la microbiota³⁵ y del desarrollo cognitivo³⁶, entre otros. Por otro lado, una Hb de 13,4 g/dL (umbral para el diagnóstico de An en una población a 3.400 m de altura)⁸ corresponde, de acuerdo a la curva de ROC que se determinó, un nivel de FS de 48,65 ug/dL, lo que

evidencia que muchos niños con este valor o menos, no tienen DH y no ameritan tratamiento con Fe. Contrario a ello, sucede con una Hb de 11 g/dL (umbral para An a nivel del mar) que se relaciona con una FS de 5,7 ug/dL.

La fortaleza de nuestro estudio es haberlo realizado en una población socioeconómicamente intermedia y homogénea a 3.400 m de altura. Por otro lado, una limitante fue el no haber determinado IL-6, IL-8 y hepcidina que nos hubiera permitido evaluar de mejor manera el cuadro inflamatorio en los lactantes, así como no contar con la información de la Hb materna al final de la gestación, tiempo de clampaje de cordón umbilical al nacimiento, entre otros factores.

Concluimos que el VCM y la HCM presentaron la mejor correlación con la FS así como el modelo cúbico y logarítmico son los que representaron mejor estas relaciones respectivamente. Un nivel de Hb <12,15 g/dL permite diagnosticar DH en lactantes de 6 meses a 3400 m de altura.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Universidad Andina del Cusco, Dirección de Gestión de la Investigación y Producción Intelectual. Resolución No 041-CU-2020-UAC.

Agradecimientos

Se agradece a M.C. Wilber Silva Cáceres, M.C. Martin Hilares Luna, M.C. Jorge Alberto Soto La Serna Peralta, M.C. Charles Augusto Huamani Saldaña, Lic. Zaida Quispe Merma, Lic. Lily Aslla Sullca, Lic. Angelica Marroquin Urquiza, Lic. Mery Peña Flores, Lic. Alejandra Mora Quispe, Lic. Maritza Umeres Florez y Lic. Dannia Gutierrez Zevallos por el apoyo y las facilidades para la recolección de datos.

Referencias

- World Health Organization. El Uso clínico de la sangre en medicina, obstetricia, pediatria y neonatologia, cirugia y anestesia, trauma y quemaduras [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2002 [citado 11 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42431>.
- Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.
- Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. Expert Rev Hematol. 2017;10(11):1023-8. doi: 10.1080/17474086.2017.1354696.
- Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Plan Nacional para la reducción y control de la Anemia materno infantil y la desnutrición crónica infantil en el Perú. 2017-2021. 1ª ed; 2017.
- Pasricha SR, Tyne-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. Lancet. 2021;397(10270):233-48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0.
- Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R; SPOG Pediatric Hematology Working Group. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. Eur J Pediatr. 2020;179(4):527-545. doi: 10.1007/s00431-020-03597-5.
- McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr. 2007;85(4):931-45. doi: 10.1093/ajcn/85.4.931.
- Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica-Manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puerperas [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/280854-norma-tecnica>
- manejo-terapeutico-y-preventivo-de-la-anemia-en-ninos-adolescentes-mujeres-gestantes-y-puerperas.
- Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allosteric. Subcell Biochem. 2020;94:345-82. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_14.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. Biochim Biophys Acta. 2010;1800(8):760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
- World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado 2 de julio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>.
- World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level (2004: Geneva S. Assessing the iron status of populations: including literature

- reviews: 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, Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004 [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2007 [citado 2 de julio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75368>.
13. Burke RM, Rebolledo PA, Fabiszewski de Aceituno AM, et al. Early deterioration of iron status among a cohort of Bolivian infants. *Matern Child Nutr*. 2017;13(4):e12404. doi: 10.1111/mcn.12404.
 14. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50. doi: 10.1542/peds.2010-2576.
 15. Muckenthaler MU, Mairbäurl H, Gassmann M. Iron metabolism in high-altitude residents. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(4):920-5. doi: 10.1152/jappphysiol.00019.2020 . 2020;129(4):920-5.
 16. Trompetero-González AC, Cristancho E, Benavides W, Soto E, Caballero D. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev Fac Med*. 2015;63:717-25.
 17. Julian CG. Epigenomics and human adaptation to high altitude. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1362-70. doi: 10.1152/jappphysiol.00351.2017
 18. Simonson TS, Wei G, Wagner HE, et al. Low haemoglobin concentration in Tibetan males is associated with greater high-altitude exercise capacity. *J Physiol*. 2015;593(14):3207-18. doi: 10.1111/JP27051.
 19. Centers for Disease Control (CDC). CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38(22):400-4.
 20. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):699-708.
 21. Villamonte-Calanche W, Lam-Figueroa N, Jerí-Palomino M, De-La-Torre C, Villamonte-Jerí AA. Maternal Altitude-Corrected Hemoglobin and at Term Neonatal Anthropometry at 3400 m of Altitude. *High Alt Med Biol*. 2020;21(3):287-91. doi: 10.1089/ham.2019.0127.
 22. Campuzano Maya G. Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. *Med Lab*. 2013;11-68.
 23. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(5):256-72. doi: 10.3109/10408363.2015.1038744.
 24. Han AP, Yu C, Lu L, et al. Heme-regulated eIF2alpha kinase (HRI) is required for translational regulation and survival of erythroid precursors in iron deficiency. *EMBO J*. 2001 Dec 3;20(23):6909-18. doi: 10.1093/emboj/20.23.6909
 25. McCarthy EK, Ni Chaoimh C, Kenny LC, et al. Iron status, body size, and growth in the first 2 years of life. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1):e12458. doi: 10.1111/mcn.12458
 26. Imeri F, Herklotz R, Risch L, et al. Stability of hematological analytes depends on the hematology analyser used: a stability study with Bayer Advia 120, Beckman Coulter LH 750 and Sysmex XE 2100. *Clin Chim Acta*. 2008;397(1-2):68-71. doi: 10.1016/j.cca.2008.07.018.
 27. Dugdale AE. Predicting iron and folate deficiency anaemias from standard blood testing: the mechanism and implications for clinical medicine and public health in developing countries. *Theor Biol Med Model*. 2006;3:34. doi: 10.1186/1742-4682-3-34.
 28. Ahmad MS, Fatima R, Farooq H, Maham SN. Hemoglobin, Ferritin levels and RBC Indices among children entering school and study of their correlation with one another. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(9):1582-6. doi: 10.5455/JPMA.15046.
 29. Tri Kusumastuti F, Sutaryo S, Mulatsih S. Correlations between hemoglobin, serum ferritin, and soluble transferrin receptor levels in children aged 6-59 months. *PI [Internet]*. 30Apr.2014 [cited 5 Sep. 2023];54(2):122.
 30. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. Age and altitude of residence determine anemia prevalence in Peruvian 6 to 35 months old children. *PLoS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0226846. doi: 10.1371/journal.pone.0226846
 31. WHO | Assessing the iron status of populations [Internet]. WHO. World Health Organization; 2007 [citado 5 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/
 32. Dewey KG, Domellöf M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lönnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002;132(11):3249-55. doi: 10.1093/jn/132.11.3249.
 33. Domellöf M, Dewey KG, Cohen RJ, Lönnerdal B, Hernell O. Iron supplements reduce erythrocyte copper-zinc superoxide dismutase activity in term, breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2005;94(11):1578-82. doi: 10.1080/08035250500252674.
 34. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9886):29-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60437-7.
 35. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1688S-1693S. doi: 10.3945/ajcn.117.156067.
 36. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1681S-1687S. doi: 10.3945/ajcn.117.156042.