

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“EFECTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA GESTACIONAL
SOBRE EL ESTATUS DE HIERRO EN LACTANTES MENORES
DE 6 MESES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS,
ÚLTIMOS 15 AÑOS”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTOR:

BACH. ANTHONY WALTHER VÁSQUEZ CUBAS

ASESOR:

M.C WILDER ANDRÉS GUEVARA ORTIZ

CAJAMARCA – PERÚ

2021

ASESOR:

Dr. Wilder Guevara Ortiz

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Nacional de Cajamarca

Médico Asistente del Servicio de Otorrinolaringología del
Hospital Regional de Cajamarca

Magister en Educación - Mención Docencia e Investigación en
Educación Superior

AGRADECIMIENTO

Agradezco al Dr. Wilder A. Guevara Ortiz por el valioso apoyo para la realización de este trabajo, además del apoyo incondicional del personal de salud y administrativo del establecimiento Baños de Inca Cajamarca.

DEDICATORIA

A mis padres Walther Vásquez Idrogo y María Cubas Diaz, por la fortaleza espiritual que me transmiten, su apoyo absoluto con mis decisiones y por sus consejos para ser una mejor persona cada día y un excelente profesional, y a Dios por darme la sabiduría y el coraje para seguir adelante.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

1	CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
1.1	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.2	JUSTIFICACIÓN.....	11
1.3	PROPÓSITO	11
1.4	OBJETIVOS.....	11
1.5	LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
2	CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	14
2.1	ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	14
2.1.1	INTERNACIONALES	14
2.1.2	NACIONALES	16
2.2	BASE TEÓRICA	17
2.2.1	EPIDEMIOLOGÍA.....	17
2.2.2	DEFINICIONES CONCEPTUALES	17
2.2.3	ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	18
2.2.4	CLASIFICACIÓN	20
2.2.5	CLÍNICA	20
2.2.6	DIAGNÓSTICO	20
2.2.7	TRATAMIENTO Y MANEJO.....	21
2.2.8	PROFILAXIS	22
3	CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	23
3.1.1	HIPÓTESIS ALTERNA.....	23
3.1.2	HIPÓTESIS NULA	23
3.2	VARIABLES DE INVESTIGACIÓN	23
3.2.1	VARIABLE INDEPENDIENTE.....	23
3.2.2	VARIABLE DEPENDIENTE	24
3.3	DELIMITACIÓN DE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN.....	25
4	CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	27
4.1	DISEÑO METODOLÓGICO	27
4.1.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN	27
4.1.2	NIVEL DE INVESTIGACIÓN	27
4.2	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	27

4.2.1	POBLACIÓN.....	27
4.2.2	MUESTRA	28
4.3	BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LITERATURA.....	28
4.3.1	BUSQUEDA.....	28
4.3.2	SELECCIÓN.....	29
4.3.3	ALGORITMO DE SELECCIÓN	31
4.4	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	34
4.5	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	35
5	CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	36
5.1	ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	36
5.2	CARACTERÍSTICAS Y CALIDAD DE ESTUDIOS.....	36
5.3	ANEMIA GESTACIONAL Y ANEMIA EN LACTANTE.....	37
5.4	METAANÁLISIS	46
6	CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN	47
7	CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	50
8	CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES	51
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	52
10	ANEXOS	57

RESUMEN

Introducción: la anemia ferropénica gestacional es un problema de salud con resultados clínicos importantes en madres e infantes con una alta prevalencia a en nuestro país.

Objetivo: determinar el efecto de la anemia ferropénica gestacional sobre el estatus de hierro del lactante menor de 6 meses.

Metodología: Revisión sistemática de literatura siguiendo los protocolos PRISMA en bases de datos indexadas PubMed, Science Direct y Cochrane Library de los últimos 15 años, sobre la relación anemia materna y anemia en lactante menor de 6 meses a término sin comorbilidades o relación entre parámetros de hierro materno y correlación con hierro en infante hasta los 6 meses y además un metaanálisis de efectos aleatorios.

Resultados: de 9634 registros en primera instancia fueron seleccionados 27 artículos (9 transversales, 16 de cohorte y 2 ensayos clínicos controlados) para la revisión sistemática y 7 estudios de alta calidad seleccionados para el metaanálisis con resultado de riesgo relativo de efectos aleatorios arrojó $RR = 1.72$ con IC al 95% (1.50 – 1.98) para anemia ferropénica gestacional sobre anemia del lactante menor de 6 meses.

Conclusión: la anemia ferropénica gestacional tiene un impacto perjudicial sobre el estado de hierro del lactante menor de 6 meses.

Palabras clave: anemia, deficiencia, hierro, gestación, hierro, infantil.

ABSTRACT

Introduction: gestational iron deficiency anemia is a health problem with important clinical results in mothers and infants with a high prevalence in our country.

Objective: to determine the effect of gestational iron deficiency anemia on the iron status of infants under 6 months of age.

Methodology: Systematic literature review following the PRISMA protocols in PubMed, Science Direct and Cochrane Library indexed databases the last 15 years, on the relationship between maternal anemia and anemia in an infant under 6 months at term without comorbidities or relationship between maternal iron parameters and correlation with iron in infants up to 6 months and also a random effects meta-analysis.

Results: out of 9634 records in the first instance, 27 articles (9 cross-sectional, 16 cohort and 2 controlled clinical trials) were selected for the systematic review and 7 high-quality studies selected for the meta-analysis with a relative risk result of random effects, which showed $RR = 1.72$ with 95% CI (1.50 - 1.98) for gestational iron deficiency anemia on anemia of the infant under 6 months.

Conclusion: gestational iron deficiency anemia has a detrimental impact on the iron status of the infant under 6 months.

Key words: anemia, deficiency, iron, pregnancy, iron, infant.

INTRODUCCIÓN

La anemia por deficiencia de hierro representa un problema de salud pública tanto para gestantes como población infantil a nivel mundial.(1)

Perú aun con las medidas adoptadas y los esfuerzos enfocados en guías de prevención y tratamiento de anemia, no ha logrado una resolución completa de este problema siendo uno de los objetivos hacia el 2021 propuesta por la presidencia del consejo de ministros como indicadores emblemáticos. (2)

Incluso algunas de sus características y efectos a largo plazo aún se encuentran inexplorados o poco comprendidos y el enigma es mayor cuando se habla de la población menor a 6 meses de edad.(3)

La presente tesis tiene por objeto estudiar y analizar el impacto de la anemia ferropénica gestacional sobre el estado de hierro en el lactante menor de 6 meses, realizando una revisión sistemática de la literatura científica de los últimos 15 años sobre el tema en cuestión y un metaanálisis de los resultados con mejor calidad. De esta manera resumir el conocimiento medico con la finalidad de ayudar en la toma de decisiones clínicas y establecer medidas o protocolos con mejor evidencia científica para el manejo de la anemia ferropénica materno infantil.

En este trabajo de investigación empezamos con la descripción, formulación y justificación del problema además del propósito y objetivos del estudio. En la segunda parte se describe la hipótesis, el campo de estudio y se determinan las variables a considerar. Para la tercera parte se presentan antecedentes de investigaciones similares y las bases teóricas generales sobre el tema de anemia. En cuarto plano se describe la metodología de la selección, inclusión y exclusión de artículos siguiendo estrictamente las directrices en base a los protocolos PRISMA para revisiones sistemáticas y la estadística implicada en el metaanálisis. En el capítulo 5 se exponen los resultados de los artículos seleccionados con un análisis sistemático y sus implicaciones frente a los objetivos del estudio y se presenta el resumen de los resultados de mejor calidad en el metaanálisis. En la fase 6 del trabajo se realiza la discusión y critica pertinente sobre

los hallazgos de la revisión sistemática y metaanálisis. Se expresan conclusiones y recomendaciones en los capítulos 7 y 8 respectivamente. El capítulo 9 es referente al cronograma, presupuesto y financiamiento. Finalmente se presentan los anexos concernientes.

1 CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el efecto de la anemia ferropénica gestacional sobre el estatus de hierro en los lactantes menores de 6 meses?

1.2 JUSTIFICACIÓN

La anemia gestacional representa un problema de salud pública latente en nuestro país con importancia no solo hematológica sino también a nivel del desarrollo neurológico temprano en los niños lo que vuelve primordial reenfocar los esfuerzos hacia un estudio concienzudo de esta patología y sus implicaciones, así como sus factores causales.

Por ello se considera importante la realización de una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura científica en este tema y sentar bases para una posterior investigación de mayor complejidad que permita establecer aun mejores medidas de prevención y control de anemia infantil que puedan establecerse en una guía de práctica clínica a nivel local, regional o nacional, así como brindar un estudio científico de consulta bibliográfica que pueda ser utilizado para sumar mayores y mejores evidencias y unificar criterios.

1.3 PROPÓSITO

Contribuir a la comprensión de los efectos perjudiciales que tiene la anemia ferropénica gestacional sobre el estatus de hierro en los lactantes menores de 6 meses y aplicar este conocimiento en aras de perfeccionar las estrategias de prevención y tratamiento que se emplean en el contexto local y nacional frente a este problema de salud pública.

1.4 OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar el efecto de la anemia ferropénica gestacional sobre el estatus de hierro en los lactantes menores de 6 meses.

Objetivos específicos:

- Describir los resultados en el estado de hierro de los lactantes menores de 6 meses nacidos de madres con anemia ferropénica.
- Describir factores asociados y su efecto en el estado de hierro de los lactantes menores de 6 meses nacidos de madres con anemia ferropénica o incluidos en la población descrita por los estudios incluidos en esta investigación.
- Describir el efecto de alguna intervención sobre estado de hierro de los lactantes menores de 6 meses en los artículos seleccionados.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La búsqueda de artículos e información en inglés fue compleja e imprecisa sin la asistencia de un hablante nativo de ese idioma además la evaluación y comprensión precisa de los artículos que resultaron de la búsqueda bibliográfica en idiomas diferentes al español fue compleja ya que no hubo colaboración de un hablante nativo de ese idioma.

Algunos artículos que podrían haber contenido resultados relevantes para la investigación, tenían censura que requería suscripción pagada a la revista perteneciente.

La falta de estudios de asociación estadística de tipo intervención (con suplementos de hierro en gestantes) sobre el impacto de estos en el estatus de hierro de los lactantes menores de 6 meses, impidió la generación de una valoración estadística compleja que resulte en un metaanálisis del estudio en proceso.

La mayoría de estudios no usaron el Gold estándar para el diagnóstico de anemia ferropénica, que es la tinción de hierro en la medula ósea, por ser un estudio costoso e

invasivo solo asociación de múltiples parámetros de laboratorio que evidencian deficiencia de hierro.

2 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1.1 INTERNACIONALES

Haider et al (4), realizó una revisión sistemática y metaanálisis con 48 ensayos aleatorizados y 44 estudios de cohorte donde evalúa los resultados de la suplementación de hierro en la gestante sobre los resultados perinatales concluyendo que existe relación directa de la dosis de hierro diaria con los valores finales de la hemoglobina materna, que probablemente conducen a un riesgo disminuido de bajo peso al nacer.

Lumbaraja et al (5), realizó un estudio de correlación realizando una cohorte de 200 mujeres entre la hemoglobina materna y el resultado materno neonatal, encontrando que existía una correlación entre la primera toma de hemoglobina en pacientes con suplemento de hierro y la toma ante parto ambas seguían manteniendo los valores cuando se iniciaba con anemia. No encontró una diferencia significativa con respecto a la prematuridad, bajo peso al nacer considerado menor a 2500g o puntaje de APGAR, concluye que deberían ampliarse los estudios multicéntricos en este campo.

Chen et al (6), realizó un estudio correlacional retrospectivo del valor de hemoglobina en la gestante y el peso del recién nacido, encontró que un aumento de 1g/dl del valor de hemoglobina se relacionaba con un aumento en el peso del producto de aproximadamente 17.61g cuando el diagnóstico se produce en el primer trimestre. De manera contraria si el aumento de hemoglobina se produce en el tercer trimestre, se relacionó con una disminución del peso del producto en 19,61g.

Young et al (7), realizó una revisión sistemática y un metaanálisis acerca de los valores de hemoglobina asociados con diversos resultados materno infantiles y plantea una probable hipótesis de reestablecer los valores generales de hemoglobina hacia unos valores que disminuyan el riesgo de resultados como bajo peso al nacer, parto prematuro o pequeño para edad gestacional pues estos se encontraron elevados con un valor de hemoglobina menor a 11/dl y una hemoglobina mayor a 13g/dl con mayor

riesgo de PEG, preclamsia y diabetes gestacional. Aclara que existen insuficientes datos para establecer relaciones con resultados de salud infantil a largo plazo. Los análisis de datos agrupados de alta calidad a nivel individual, así como los estudios de cohortes prospectivos, serían valiosos para informar la reevaluación de los límites de Hb concluye.

Jung et al (8), en otra revisión sistemática y metaanálisis evalúa los efectos de los niveles de hemoglobina también sobre resultados materno infantiles La anemia materna aumentó el riesgo de bajo peso al nacer (razón de probabilidades (OR), 1,65; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,45-1,87), parto prematuro (PT) (OR, 2,11; IC del 95%: 1,76-2,53). La evaluación de la Hb como una variable continua es importante para determinar el riesgo asociado de resultados adversos con niveles decrecientes o crecientes concluyó.

El-Farrash et al (9), realizó un estudio transversal de correlación con casos y controles entre el perfil de hierro de la sangre de cordón y micronutrientes de la leche materna en la anemia por deficiencia de hierro materna, agrupando el grupo de los casos en hijos de madres con anemia leve y el otro moderada a severa, encontrando relación en la disminución de los parámetros de hierro en los recién nacidos de madres anémicas proporcionalmente a el valor de hemoglobina de la madre con una relación directa sobre la ferritina, la hemoglobina neonatal y la concentración de hierro en la leche materna a los 15 días, ninguna de estas paciente había recibido tratamiento para sus grados de anemia y practicaban la lactancia materna exclusiva.

De Sá et al (10), realizo un estudio para evaluar la frecuencia de anemia gestacional materna en recién nacidos y su relación con el estado nutricional del niño al nacer, no encontrando diferencias significativas entre grupo de recién nacidos con anemia de madres anémicas o madres sin anemia, pues el 50 % de los recién nacidos con anemia por evaluación de los parámetros de hierro del cordón umbilical, fueron de madres con anemia y la otra mitad de madres sin anemia anteparto.

Abioye et al (11), evaluó la etiología de la anemia materna y su asociación con en el estado de hierro durante la infancia, realizo un estudio en un grupo general de gestantes en las que midió los parámetros de laboratorio a las 32 semanas y de los productos,

seguimiento por 12 meses, y encontró que el porcentaje de lactantes con anemia a los 6 meses hijos de madres con anemia ferropénica era mayor que lactantes producto de anemia por otra causa.

Shao et al (12), realizó un estudio correlacional de ferritina baja al final del embarazo con la hipótesis que el recién nacido también tendría ferritina baja, evaluó a 3702 mujeres gestantes a término en el sureste de china y de la sangre de cordón de sus recién nacidos, y sus resultados fueron que la anemia materna fue de 25,7 % de prevalencia y que la ferritina sérica no se correlaciono con el valor de la ferritina de cordón umbilical salvo en aquellos hijos de madres con una ferritina por debajo de 13.6 ug/l determinando como valor umbral por el cual pareció haber una correlación donde el recién nacido de madre anémica por debajo de este umbral de ferritina presento un valor de ferritina en cordón umbilical de 1 desviación estándar menor en comparación a la media, El impacto del valor de ferritina sérica del cordón algo más bajo sobre el estado del hierro más adelante en la infancia merece un estudio adicional concluye.

2.1.2 NACIONALES

Blouin et al (13), estudió el efecto de la anemia en el parto la asociación entre el momento del pinzamiento de cordón y la anemia infantil a los 4 y 8 meses usando un estudio de cohorte, encontró que no había una diferencia significativa de la media de hemoglobina entre los hijos de madres anémicas y las no anémicas al momento del parto, pero hubo una disminución de riesgo de anemia infantil con el clampaje tardío en el grupo de madres anémicas, concluyó con evidencia que apoya el beneficio del clampaje tardío de cordón sobre la anemia infantil.

J.L. et al (14), evaluó la relación de la exposición a los suplementos de hierro sobre los resultados en los parámetros de crecimiento y estado de hierro en los lactantes de 2 y 5 meses con un estudio de cohorte , la prevalencia de anemia materna anteparto fue del 20%, un 40% de las pacientes habían recibido hierro durante el último mes y el otro 60 % lo había recibido durante los últimos 5 a 6 meses, y fueron sus grupos de estudios, encontró que no había diferencia significativa en los valores de hemoglobina ni absorción del hierro en los infantes con mayor exposición al hierro antenatal sobre los

del otro grupo, pero encontró una variación significativa del tamaño en el grupo expuesto por mayor tiempo al hierro antenatal, encontró que el porcentaje de lactantes anémicos en ambos grupos fue del 20 % pero encontró que la depleción de las reservas de ferritina a los 5 meses eran mayores al 70% de todos los lactantes, por ende concluye que los bebés pequeños pueden regular al alza la absorción de hierro cuando se agotan las reservas de hierro, a los 2-5 meses de edad, pero esto puede no ser adecuado para satisfacer las demandas de hierro.

2.2 BASE TEÓRICA

2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La anemia afecta al 40 % de las mujeres embarazadas a nivel mundial lo que se transcribe a aproximadamente 56 millones de mujeres embarazadas afectadas.(1)

La estadística de Perú según la OMS en su último reporte sobre anemia en gestación indica que la prevalencia ha disminuido de 30% a 25% promedio de gestantes afectadas por anemia en los últimos 10 años sin embargo la prevalencia de anemia infantil (parámetro estadístico en menores de 5 años) aún se mantiene en un 31%. En resumen, aun 1 de cada 4 gestantes en el Perú padece anemia, y 1 de cada 3 menores de 3 años padece anemia. (1)

La anemia ferropénica en todos los casos representa aproximadamente entre el 50 al 70% de las causas de anemia.(2)

2.2.2 DEFINICIONES CONCEPTUALES

Anemia gestacional: según la OMS define como valores de hemoglobina menores a 11g/dl durante el primer o tercer trimestre del embarazo y como hemoglobina menor a 10.5 g/dl en el segundo trimestre.(15)

Deficiencia de hierro: se define como depleción de los niveles de hierro que no llegan a producir una disminución de la hemoglobina, se puede evaluar con los valores de ferritina (<30ug/l o <30ng/ml), hierro sérico o saturación de transferrina.(16)

Anemia ferropénica: anemia con hemoglobina por debajo del valor establecido según estándar general a causa de la deficiencia de hierro.(17)

Anemia infantil: valores de hemoglobina menores a 11g/dl en niños entre 6 a 36 meses en ambos géneros y en menores de 6 meses de 0 a 1 mes 13.4, 1-2 meses 10.7, 2-3 meses 9, 3-6 meses 9.5 g/dl.(15)

Bajo peso al nacer: se define como peso menor a 2500g en un recién nacido a término (37-41 6/7 semanas).(18)

Recién nacido prematuro: se define como recién nacido menor a 37 semanas de gestación.(18)

Pequeño para edad gestacional: se refiere a un producto que tiene un peso menor al percentil 10 para su edad gestacional.(18)

2.2.3 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Durante la gestación ocurre una disminución importante de los valores de hemoglobina fisiológicos a expensas del aumento del volumen plasmático no proporcional al aumento de la masa eritrocitaria con la finalidad de disminuir la viscosidad de la sangre y tener mayor eficiencia para oxigenar al feto, estos valores alcanzan su nadir hacia la semana 24 de la gestación, después de esta pseudoanemia fisiológica la siguiente causa en frecuencia que produce disminución de la hemoglobina en el embarazo es la anemia ferropénica, luego de ello se encuentra en menor porcentaje la anemia por enfermedades crónicas, parasitosis, u hemoglobinopatías.(19)

La anemia infantil también tiene como etiología más frecuente a la anemia por deficiencia de hierro, durante la etapa de 0 a 6 meses existe la suposición que la

sobrecarga de hierro recibida del nacimiento cubre la necesidad de hierro, sobrecarga recibida durante el tercer trimestre del embarazo y un clampaje tardío de cordón en las condiciones aplicables, y aunque durante esta etapa existen muchas hipótesis, no existen estudios suficientes para dilucidar la evolución de la carga de hierro del lactante menor de 6 meses pero se asume que la destrucción de la carga de hemoglobina que se destruye se almacena como hierro que cubre la funciones fisiológicas durante este periodo pues descontado las formas patológicas que incluyan (infecciones, inflamaciones o defectos congénitos) la única forma de eliminar el hierro es por pérdida celular por el tracto digestivo, piel y aparato urogenital principalmente (pues estos procesos están poco activos), así que al no haber balance negativo la única forma de presentar anemia durante este periodo sería un exceso del consumo de hierro corporal por los procesos fisiológicos como el crecimiento y desarrollo. (18) (2)

Además de la función hematológica del hierro, este elemento también actúa en la formación de la mielina, sinaptogénesis y neurotransmisión en general formación cerebral que es más activa durante los primeros 24 meses de vida donde el cerebro pasa de 200g al nacimiento a 1200g a los 24 meses hasta alcanzar hasta los 5 años de vida su peso adulto de aproximadamente 1400g, sin embargo la deficiencia de hierro generalmente esta infravalorada por el parámetro de laboratorio de evaluación para su diagnóstico, pues la hemoglobina dentro de la fisiopatología de la anemia ferropénica es el último parámetro en afectarse, el cuerpo tiende a mantener su valor como parte de la transmisión de moléculas de oxígeno hasta que el valor de hierro no permite sustentar la formación de hemoglobina, habiendo dejado de lado las otras funciones de este ion antes de afectar a dicha molécula. (3)

Por otro lado, el valor de hierro aportado por el seno materno es de aproximadamente 0.35- 0.70mg/l, pero con alto porcentaje de absorción, los requerimientos de hierro durante esta primera etapa de 0 a 6 meses son de aproximadamente 0.27mg/día. (18)

Se estima que desde los 6 meses a los 12 meses el requerimiento diario de hierro del lactante es de 11mg/día, pues las pérdidas intestinales al haber introducción de alimentos empiezan a tomar importancia como pérdida de hierro, y durante esta etapa se produce mayor crecimiento corporal. Desde los 12 meses hasta los 3 años el requerimiento diario se estabiliza a 7 mg/día. (18)(2)

El caso de los prematuros los requerimientos de hierro durante los primeros 6 meses se encuentran en aproximadamente 2 a 4mg /kg/día, pues hay muchos factores que afectan sus valores, recurrentes infecciones, flebotomías constantes, etc., al llegar a los 6 meses en adelante sus requerimientos se igualan a los de lactantes a término.(18)(2)

2.2.4 CLASIFICACIÓN

Anemia gestacional se puede clasificar en leve moderada y severa según los rangos de hemoglobina: 10.9-10; 9.9-7; <7 g/dl respectivamente.(2)

Anemia infantil se puede clasificar en leve moderada y severa también según los rangos de hemoglobina: 10.9-10; 9.9-7; <7 g/dl respectivamente. (18):(2)

2.2.5 CLÍNICA

La anemia ferropénica según el grado de deficiencia y la rapidez en la que se instaura, se ha asociado con síntomas y signos como :astenia, hiporexia, anorexia, sueño incrementado, irritabilidad, rendimiento físico disminuido, vértigos, mareos cefaleas y el niños, alteraciones de crecimiento, alteraciones digestivas como glositis o queilitis angular, piel y membranas mucosas pálidas con pelo ralo y uñas quebradizas, pica(tendencia a comer hielo, tierra), taquicardia y disnea de esfuerzo especialmente cuando la hemoglobina se encuentra por valores menores a 5g/dl, defectos en la inmunidad celular y capacidad bactericida de los neutrófilos(predispone a infecciones), altera la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos y serotoninérgicos implicados en el control del movimiento los ciclos de sueño funciones como memoria y aprendizaje.(18)(17) (2)

2.2.6 DIAGNÓSTICO

Anemia gestacional: según la norma técnica peruana se realiza un dosaje de hemoglobina al captar a la gestante, con un valor de hemoglobina menor a 11 g/dl se realiza el diagnostico. (2)

Anemia infantil: con un valor de hemoglobina en gramos por decilitro menor a 13.5 en nacido a término menor de 2 meses, menor a 9.5 en lactantes de 2 a 5 meses, y menor a 11 en infantes de 6 meses a 5 años se realiza el diagnóstico de anemia.(2)

La anemia ferropénica: se diagnostica evaluando los parámetros de hierro sérico, ferritina y saturación de transferrina, cuyos valores están disminuidos. Un valor de ferritina por debajo de 30ng/ml se relaciona con deficiencia de hierro y un valor por debajo de 12ng/ml se relaciona con disminución de la hemoglobina en la mayoría de casos.(16)

Se pueden realizar otras pruebas para diagnosticar o diferenciar otros tipos de anemia y/o estadios de la anemia: entre ellos recuento de reticulocitos, extendido de lámina periférica para ver microcitosis en ferropenia, aspirado de medula ósea para evaluar las reservas de hierro.(2)

La ferritina puede elevarse en procesos inflamatorios infecciosos lo que puede generar confusión cuando se sospecha de anemia ferropénica, un dosaje de saturación de transferrina con resultado de saturación por debajo del 20% solidifica el diagnóstico.(17)

2.2.7 TRATAMIENTO Y MANEJO

Para gestantes con anemia según el grado de anemia para leve y moderada: hierro oral 120mg de hierro elemental evaluación de resultados a los 3 meses más reiteración en dieta de alimentos con alta proporción de hierro, anemia severa tratamiento hospitalaria.(2)

Para menores de 6 meses, tratamiento con hierro oral en gotas 3mg/kg/día evaluar a los 2 a 3 meses, si anemia severa, tratamiento hospitalario.(2)

Para edad entre 6 meses a 3 años, tratamiento con 3mg/kg/día como sobres de multivitamínicos 1 diario y si anemia moderada incluir una dosis de entre 12.5 a 25mg

hierro elemental en jarabe o cualquier presentación, evaluar a los 3 meses en moderada y a los 6 meses en leve. Si anemia severa tratamiento hospitalario.(2)

El tratamiento hospitalario de la anemia puede incluir hierro parenteral, bajo un control estricto por el riesgo de presentar reacciones anafilactoides graves, además de evaluación completa de la causa de anemia si se sospecha de otra etiología de la anemia. (17):(2)

2.2.8 PROFILAXIS

La prevención de la anemia ferropénica se realiza en Perú con medidas como:

En gestantes suplemento de hierro oral a partir de las 14 semanas con 60mg de hierro elemental al día hasta 2 meses posparto e intervención nutricional.(2)

En recién nacidos hasta los 4-6 meses a término sin bajo peso: con clampaje tardío de cordón umbilical(2-3min), lactancia materna exclusiva y evitación de introducción de leches no humanas se considera suficiente. (18): (2)

De los 4-6 meses en adelante para este grupo de lactantes producto de parto a término sin bajo peso al nacer se indica un sobre multivitamínico diario que contiene 12.5 mg de hierro elemental hasta los 3 años más intervención nutricional. (2)

En prematuros o bajo peso al nacer hierro oral en dosis de 2-4mg/kg/día desde los 30 días hasta los 6 meses, posterior a ello un sobre multivitamínico diario con 12.5mg hierro elemental hasta los 3 años más intervención nutricional. (2)

3 CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

3.1.1 HIPÓTESIS ALTERNA

La anemia ferropénica gestacional tiene un efecto perjudicial sobre el estatus de hierro en lactantes menores de 6 meses.

3.1.2 HIPÓTESIS NULA

La anemia ferropénica gestacional no tiene efecto perjudicial sobre el estatus de hierro en los lactantes menores de 6 meses.

3.2 VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

3.2.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

La variable independiente en esta revisión sistemática, se considera la anemia ferropénica gestacional.

Definición conceptual: se define como anemia causada por una deficiencia de hierro durante la gestación.

Definición operacional: se define por parámetros como hemoglobina materna menor a 11g/dl, que se asocia con valores de parámetros laboratoriales que determinan una deficiencia de hierro como ferritina sérica menor o igual a 30 ng/ml, elevación de la transferrina, disminución de la saturación de transferrina o aumento de los niveles séricos del receptor soluble de transferrina. Todos los valores laboratoriales utilizados en los estudios son dependientes de la definición que adopta el autor del estudio en cuestión que ha sido incluido en los artículos seleccionados.

El tipo de variable que representa y la medición también es dependiente de la operacionalización admitida por el investigador del estudio seleccionado por decir anemia (con y sin anemia) como variable cualitativa nominal, o anemia graduada según el nivel de hemoglobina (leve, moderada y severa) como variable cualitativa ordinal, o valores de hierro sérico, ferritina, hemoglobina o transferrina como variables cuantitativas continuas o discretas según la escala considerada por los autores correspondientes.

3.2.2 VARIABLE DEPENDIENTE

La variable dependiente en esta revisión sistemática, se considera al estatus de hierro en lactantes menores de 6 meses.

Definición conceptual: se define como estatus de hierro a todos los parámetros laboratoriales factibles de ser medidos y que se correlacionan con el nivel de hierro corporal, tomados de los lactantes menores de 6 meses.

Definición operacional: se define como parámetros laboratoriales correlacionados con el estado de hierro del lactante menor de 6 meses como hemoglobina, ferritina, transferrina, saturación de transferrina o hierro sérico, tomada en el cordón umbilical del recién nacido, neonato, o lactante menor de 6 meses.

El tipo de variable que representa en cada caso está determinada por la operacionalización adquirida por el investigador de cada artículo incluido en la revisión sistemática como anemia (con o sin anemia) como variable cualitativa nominal, según niveles de hemoglobina (leve, moderada y severa) como variable cualitativa ordinal, o parámetros laboratoriales medidos como hierro sérico, ferritina, hemoglobina o transferrina como variables cuantitativas continuas o discretas según la escala considerada por los autores correspondientes.

	Def.conceptual	Def. operacional	Instrumento de medición	Valores	Tipo de variable
Independiente	Anemia gestacional causada por deficiencia de hierro	Hemoglobina sérica menor o igual a 11g/dl	Medición automatizada de valores de hemoglobina o ferritina sérica por artefactos electromecánicos	> 11 g/dl sin anemia, < o igual a 11 g/dl con anemia	Cualitativa nominal
		Ferritina sérica menor o igual a 30ng/ml		>30 ng/ml Sin anemia por deficiencia de hierro, < o igual 30 anemia por deficiencia de hierro	Cualitativa nominal
Dependiente	Estatus de hierro del lactante menor de 6 meses	Hemoglobina sérica menor o igual a 1 DS de la media correspondiente para edad	Medición automatizada de valores de hemoglobina o ferritina sérica por artefactos electromecánicos	anemia infantil Hb igual o < a 1DS de la media correspondiente para edad, sin anemia infantil Hb > a 1DS de la media correspondiente para edad	Cualitativa nominal
		Ferritina sérica menor o igual a 30ng/ml		>30 ng/ml Sin anemia por deficiencia de hierro, < o igual 30 anemia por deficiencia de hierro	Cualitativa nominal

3.3 DELIMITACIÓN DE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

El área de investigación clínica del presente trabajo comprende las áreas clínicas de pediatría y neonatología, relacionado directamente al área de ginecología y obstetricia y con implicancias de resultados sobre el área de salud pública.

La determinación espacial es dependiente de los estudios finalmente seleccionados para la revisión, y sus respectivos campos geográficos, sociales, culturales, económicos y políticos donde hayan realizado sus investigaciones.

El tiempo determinado para aceptar artículos que puedan ser incluidos en la investigación será tomada de artículos que hayan sido publicadas desde el 1 de enero del 2005 en adelante y se actualizarán con artículos publicados hasta febrero del 2021.

La población objetivo son los hijos de madres diagnosticadas con anemia ferropénica gestacional, considerados hasta que cumplan los 6 meses de edad.

4 CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo es una revisión sistemática cualitativa y Metaanálisis, que se realizó acorde a las directrices del protocolo registrado en Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols (PRISMA) con su lista de verificación. (Anexo S1)

Al no tener influencia sobre la variable de estudio se considera observacional, al ser una síntesis de otros artículos se considera descriptivo (aun cuando los artículos recolectados sean analíticos). Y por la forma en la que se recogieron los datos se considera retrospectiva.

4.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Se considera el nivel más alto dentro de la pirámide de la evidencia científica junto al metaanálisis (que es la traducción estadística de los resultados de la revisión sistemática), pues son resúmenes analíticos, con un orden determinado, de estudios observacionales o experimentales que sintetizan la evidencia con respecto a un tema específico.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1 POBLACIÓN

Todos los hijos de madres con diagnóstico de anemia ferropénica gestacional a quienes se les haya realizado un seguimiento durante los primeros 6 meses de vida extrauterina, enfocado en valorar su estatus de hierro corporal.

4.2.2 MUESTRA

Está representada por los lactantes menores de 6 meses, hijos de madres con diagnóstico de anemia ferropénica gestacional, descritos en las investigaciones de los artículos que finalmente cumplieron con todas las características de selección de esta revisión sistemática y que serán seleccionados según el algoritmo y la fórmula de búsqueda que se detallan a continuación.

4.3 BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LITERATURA

4.3.1 BUSQUEDA

La búsqueda se ha realizado en las principales bases de artículos científicos de acceso gratuito como (PubMed, Science Direct y Cochrane Library).

Se usaron para la búsqueda electrónica automatizada en las diferentes bases de datos, términos específicos (palabras clave) o términos MeSH (Medical Subject Headings), resultados de la combinación según operadores booleanos como “AND”, “OR”, en idioma inglés y sus variantes relacionadas de “anemia” con “ferropenia” o “déficit hierro” con “gestación” o “madre” AND “hierro” o “déficit hierro” o “anemia” con “infante” o “neonato” o “menor 6 meses”. También se añadieron artículos de búsqueda en Google scholar para incrementar la sensibilidad.

La fórmula de búsqueda inicial empleada en Pubmed, Science Direct y Cochrane Library fue según la siguiente formula enunciativa adaptada a los límites de enunciados para cada base de datos:

Búsqueda	Consulta
#6 (fórmula de búsqueda final)	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5)
#5	Search All Fields (Newborn OR infant OR cord blood OR neonate OR baby OR infant under six months)
#4	Search All Fields (Anaemia OR anemia OR haemoglobin OR iron deficiency OR ferropenic OR lack of iron OR ferritin OR iron deficiency anaemia OR iron)
#3	Search All Fields (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective studies OR Case–Control Studies OR Retrospective Studies OR cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR incidence studies OR follow up OR case control OR effect OR impact OR risk factor)
#2	Search All Fields (Pregnant Women OR Women OR mother OR pregnant OR gravid OR obstetric OR antenatal OR antepartum OR gestation OR maternal)
#1	Search All Fields (Anaemia OR anemia OR haemoglobin OR Deficiency Iron OR ferropenic OR lack of iron OR iron supplements OR iron deficiency anaemia)

Se complementó la búsqueda electrónica de manera manual pesquisando artículos de la lista de referencias de cada artículo primario o revisión sistemática que puedan ser relevantes para la investigación.

No se usaron restricciones de idioma o lugar de publicación para los artículos que resultaron de la búsqueda, pero si se acoto la fecha de búsqueda a estudios publicados del 1 de enero del 2005 en adelante.

4.3.2 SELECCIÓN

Se establecieron para la selección de los artículos criterios de inclusión y de exclusión según:

4.3.2.1 Tipo de estudios:

Se incluyeron los estudios de tipo cohorte prospectivo o retrospectivo, casos y controles y transversales sobre anemia gestacional, anemia ferropénica gestacional y sus

resultados en infantes o recién nacidos centrando la búsqueda principalmente en asociación con el estado de hierro del menor de 6 meses incluyendo el sexto mes de vida pues la mayoría de estudios enfocan resultados en ese punto, también se incluyeron ensayos clínicos con intervención de suplementos o tratamiento de anemia gestacional y resultados de impacto sobre infantes prestando especial atención a resultados sobre el estado de hierro, también estudios de correlación entre anemia o deficiencia de hierro en menores de 6 meses y asociación retrospectiva con anemia gestacional o ferropenia gestacional, se incluyen artículos que hayan sido publicadas desde el 1 de enero del 2005 en adelante y se actualizarán con artículos publicados hasta febrero del 2021 .

Se excluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis, artículos de ponencias, cartas, encuestas, notas, se excluyeron estudios que no tengan resultados de asociación entre estado de hierro del lactante menor de 6 meses y la anemia ferropénica materna o anemia materna, se excluyeron artículos a los que no se puede acceder o no son gratuitos o presenten conflictos de interés.

4.3.2.2 Tipo de participantes:

Se incluyeron estudios que tomen grupos de seguimiento de madres con anemia y/o ferropenia, y se evalúen sus efectos sobre el lactante menor de 6 meses tomando especial atención al estado de hierro de este último. La investigación en su máxima especificidad se centra en encontrar resultados de la anemia ferropénica materna sobre el estado de hierro en el lactante menor de 6 meses que fue producto de un parto a término y que presentó un peso adecuado para edad gestacional, de no detallar resultados de tal especificidad en los estudios se tomarán los resultados más cercanos a los ideales a considerar como resultados en el recién nacido, parámetros de hierro del cordón umbilical, seguimiento de hierro en los meses posteriores al nacimiento hasta el séptimo mes, anemia infantil u otras características que puedan resolver los objetivos que persigue la investigación.

Se excluyeron estudios que solo reportaron resultados sobre efectos adversos en la madre o sobre la leche materna, también se excluyen estudios sobre efectos de otras patologías maternas como obesidad, preclamsia, diabetes, etc. O reporten resultados de

seguimiento o incluyan infantes con patologías diagnosticadas como prematuridad o bajo peso u otra patología, también se excluyeron estudios in vitro o en animales.

4.3.2.3 Tipo de intervención:

Se incluyeron estudios que evaluaron el impacto de los suplementos de hierro o tratamiento con hierro en gestantes sobre los resultados en el infante menor de 6 meses o resultados relacionados a este, prestando especial importancia al estado de hierro del infante.

Se excluyeron estudios que evalúen resultados de la intervención con suplementos solo frente a la madre o la leche materna y no sobre el infante.

4.3.2.4 Tipo de resultados medibles:

Se incluyeron estudios donde se describen variables cuantitativas o cualitativas como la hemoglobina, anemia como variable categórica, ferritina, hierro sérico, transferrina o saturación de transferrina en la madre o gestante y en el lactante o en sangre de cordón umbilical.

Se excluyeron estudios donde se describen resultados con escalas de medida no cuantificables o reproductibles a nivel general o que solo describen resultados no relacionados con el estado de hierro del infante.

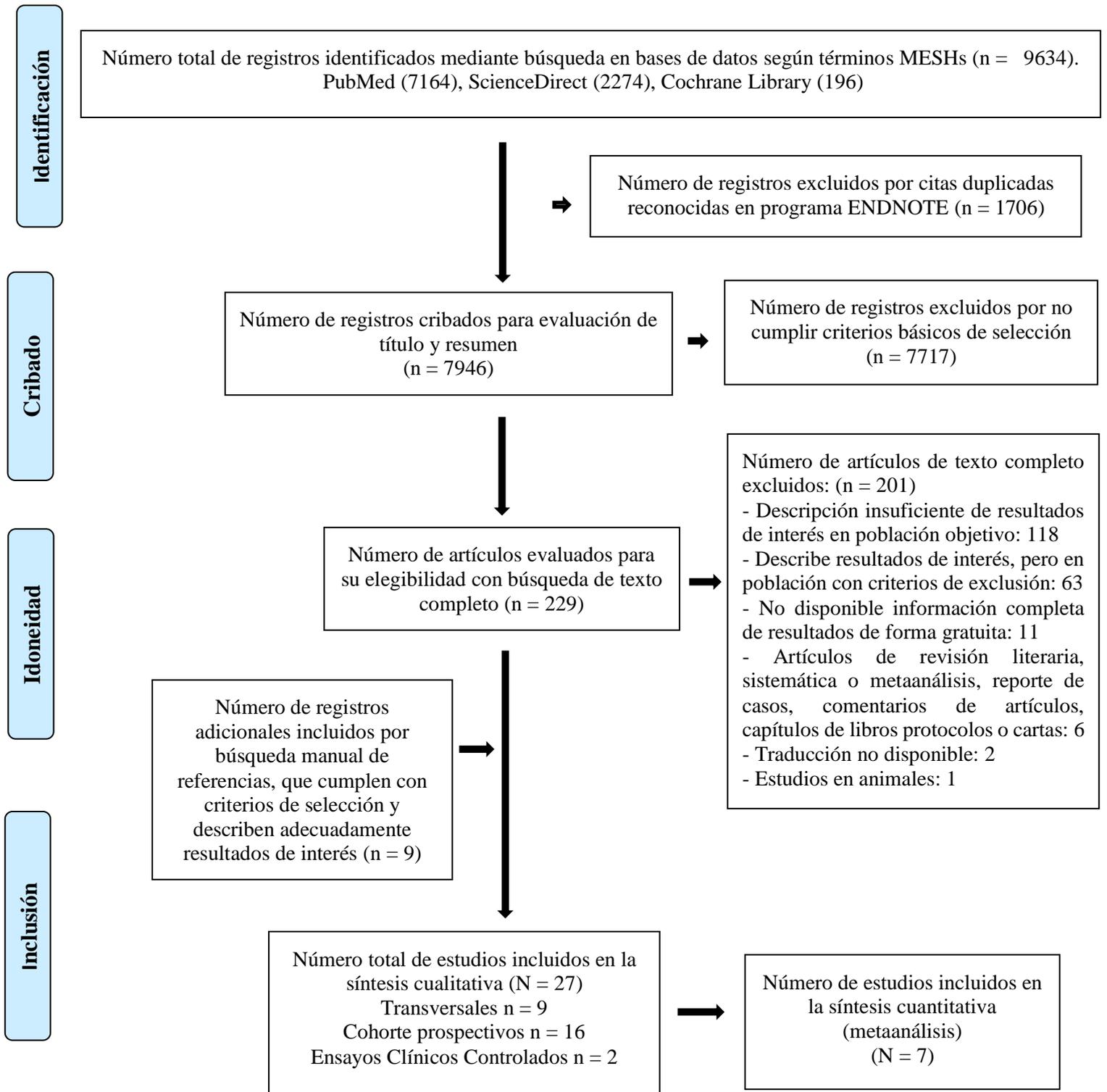
4.3.3 ALGORITMO DE SELECCIÓN

La selección de artículos se realizó de manera independiente por el tesista y dos revisores independientes (AMQ, DMC), cuando se presentaron dudas sobre la inclusión o exclusión se evaluó y discutió, si no se llegó a algún resultado definitivo si incluir o excluir algún artículo en el último nivel de cribado después de leer el artículo completo, se definió con un asesor experimentado de la facultad, reportamos no hubo cegamiento de autoría ni de resultados en la selección.

Algunos estudios no fueron diseñados con el objetivo principal de evaluar la asociación de anemia ferropénica materna y los resultados adversos en el infante menor de 6 meses o su estado de hierro durante este periodo, pero si en los resultados del artículo hay datos relevantes que abarcan respuesta a la pregunta de investigación y se describieron suficientemente fueron incluidos. Para toda la definición de casos y resultados, utilizamos las definiciones proporcionadas por los investigadores.

El orden de la selección se describe a continuación siguiendo el protocolo PRISMA con su algoritmo detallado en:

- Cribado de primera etapa, procesamiento de la contingencia total de artículos para detectar duplicados con el software EndNote, resultados de la búsqueda con términos MESH en las diferentes bases de datos.
- Se revisaron los títulos y se excluyeron aquellos no cumplan con criterios de inclusión básicos ya descritos.
- Se revisaron los resúmenes de los artículos y se evaluaron resultados que pueden cubrir objetivos de la investigación y se excluyeron aquellos que no tenían relación o no describían resultados buscados.
- Se evaluaron los artículos en texto completo para llegar a ser considerados como estudios para la investigación y o den referencias importantes sobre el tema en curso.
- Se excluyeron los artículos que no presentaban datos de importancia referente a la población objetivo de esta investigación o no describían sus resultados de manera completa.
- Finalmente se incluyeron de las referencias de artículos, algunos estudios que cumplieron con todos los criterios de inclusión y presentaban resultados de importancia para los objetivos de esta investigación.



4.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Para la evaluación de la calidad y el riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la investigación se utilizó la Newcastle-Ottawa Scale para cada artículo incluido y se definió a los artículos según el puntaje en los ítems de la escala como de baja, media o alta calidad con puntajes de 0-3, 4 o 5 y mayor o igual a 6, para cada artículo incluido en la selección final respectivamente. (Anexo S2)

4.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al ser una revisión sistemática la tabla resumen de cada artículo se realizó de manera manual en cuadros de Microsoft Excel, los ítems recogidos de los estudios incluidos son:

- Autor, año, lugar
- Diseño de estudio
- Características de participantes
- Metodología
- Sesgos o factores confusores
- Resultados
- Conclusiones
- Puntaje de valoración de calidad del estudio

Para el análisis estadístico en el metaanálisis se utilizó el software Review Manager 5.4, sugerido y descargado en la página oficial de Cochrane Library. Con ayuda de un estadista se procesaron los datos recogidos de los artículos de cohorte con alta calidad para ser incluidos en el análisis.

La técnica de procesamiento fue el RR (riesgo relativo) sobre la base de un intervalo de confianza al 95% por el método de Mantel y Hansen con efectos aleatorios, el resultado fue expresado en un diagrama de Forrest plot, de manera automatizada.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Durante el desarrollo del presente trabajo no se transgredirá ningún principio ético pues es un estudio secundario. El procesamiento de los datos recolectados se hizo de manera objetiva y veraz.

El presente estudio contó con la aprobación por parte de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

5 CAPÍTULO V: RESULTADOS

5.1 ESTUDIOS SELECCIONADOS

De la búsqueda general de artículos en las diferentes bases de datos se obtuvieron un total de 9634 los cuales fueron ingresados a la base automatizada de EndNote 9 que reconoció las citas duplicadas quedando 7946 registros después de este primer paso.

Como segundo el análisis de los títulos y resumen excluyeron otros 7717 registros por no cumplir con criterios básicos, quedaron 224 registros que requerían un tercer paso analizar texto completo si había disponibilidad para incluirlos o excluirlas

En esta revisión de los 224 registros y artículos se escogieron 18 artículos con acceso a texto completo para incluir en el trabajo final, sin embargo, las revisiones de estos citaban o hacían referencias a artículos que al buscarlos también contenían resultados referentes a esta investigación y que cumplieron con los criterios necesarios, de esta manera por búsqueda manual se incluyeron 9 artículos más a los 18 previamente seleccionados.

Finalmente se obtuvieron 27 artículos para la síntesis Cualitativa la revisión sistemática con resumen en el (cuadro 1) y de estos los artículos con mejor calidad y con participantes y tipo de estudios similares fueron incluidos para realizar una síntesis cualitativa metaanálisis (figura 1).

5.2 CARACTERÍSTICAS Y CALIDAD DE ESTUDIOS

De los 27 artículos seleccionados su calidad fue evaluada por la Escala modificada de Newcastle Ottawa según el tipo de estudio cuyo resultado para cada uno se resume en (anexo S2).

Del total de artículos: 9 fueron transversales con calidad (Baja 5, media 2, alta 2), 16 fueron cohortes prospectivas con calidad (Baja 3, media 6, alta 7), y 2 Ensayos clínicos controlados con calidad (Media).

Todos los estudios habían sido realizados en poblaciones entre el año 2000-2018, en Países como Perú 1, México 1, Brasil 2, Noruega 1, Finlandia 1, China 4, Egipto 2, Australia 2, USA 2, India 7, Francia 2 y Vietnam 1.

5.3 ANEMIA GESTACIONAL Y ANEMIA EN LACTANTE

De todos los artículos seleccionados por normativa sistemática en esta tesis, 3 no poseen significancia estadística en sus resultados y el ECA de suplementos hace referencia a que suplementos de hierro no mejoran el status de hierro del infante, todos los demás describen una relación positiva a favor de correlación entre anemia materna y anemia en lactante hasta los 6 meses.

Algunos de los valores de referencia para las variables gestacionales tomadas en los diferentes artículos son:

Hemoglobina que se ha medido como estándar para definir anemia cuando presenta un valor menor a 11 g/dl o 110 g/L, tomada como variable categórica con anemia y sin anemia en algunos resultados o dividiéndola por estratos en leve de 10.9 a 9.1 moderada de 9 a 7.1 o severa de 7 o menor y en otros casos describiéndola como variable continua con su valor numeral total.

La ferritina fue otro parámetro considerado en muchos de los resultados y puntos de corte los valores para determinar deficiencia de hierro en gestantes fueron 30ug/L o menos para definir deficiencia de hierro, y si se asociaba a hemoglobina menor de 11g/dl se consideró anemia por deficiencia de hierro, pero algunos estudios se consideró su valor numeral total.

Para los neonatos la Hemoglobina de corte fue considerada 14 g/dl en sangre de cordón umbilical para definir anemia neonatal.

Para los neonatos el valor de corte en la ferritina fue 75ug/L en sangre de cordón umbilical o también considerando su valor numeral completo. Un valor de ferritina >

300 ug /L en esta población fue indicadora de inflamación y exclusión de la muestra en estudio para la mayoría de autores.

Todos los resultados descritos en los artículos seleccionados usaron maquinaria automatizada específica para describir datos de laboratorio.

Cuadro 1. Resumen sistemático de estudios seleccionados enfocados al objetivo de investigación.

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
Jaime-Perez et al. (20), 2005, México	Transversal	N=201 neonatos ¹ y madres ² clasificadas por SF ⁺ (L, M, S).	Relacionar SF materno anteparto con SF cordón umbilical.	No analizados	SF materna media en cada grupo fue 7.1, 19.9, 92.0 µg/L respectivamente. p<0.05	Diferencia de SF de Cordón y SF Materno en los 3 grupos estadísticamente significativa, no hubo contraste con los valores de Hb ^{**} .	Baja
Hay et al. (21), 2007, Noruega	Transversal	N=336 neonatos y sus madres y 287 neonatos a los 6 meses	Correlacionar SF materno en embarazo temprano con hierro en cordón umbilical y a los 6 meses.	80% de las madres incluidas consumió Suplementos hierro De manera irregular	Correlación entre Hb materna y SF de cordón (p=0.11, P=0.04). Suplementos hierro se correlacionaron con SF cordón (p=0.18, P<0.001) Correlación SF cordón y SF a los 6 meses (p=0.45, P<0.001)	Correlación no significativa entre SF de cordón y SF materna. Correlación positiva significativa SF cordón con ingesta suplementos hierro. Correlación positiva SF de cordón y SF a 6 meses.	Baja
De Azevedo Paiva et al. (22), 2007, Brasil	Transversal	N=95 madres y neonatos, madre IDA, madre ID, madre no anémica	Asociar Hierro cordón con anemia materna	No describe	SF materna SF cordón (0.08, p=0.08)	Correlación positiva débil no significativa parámetros Cordón con maternos	Baja

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
Ervasti et al.(23), 2009, Finlandia	Transversal	N=192 madres y neonatos con IDA y no IDA	Relacionar hierro cordón con hierro materno anteparto	Pareados para estadística ³	SF cordón hijos madre ferritina baja vs madre ferritina normal (175vs 203 µg/L. p=0.036)	Existe correlación significativa el hierro materno con hierro neonatal	Media
Shao et al. (24), 2012, China	Transversal	N=3891 madres y neonatos, hierro anteparto y cordón umbilical	Correlacionar hierro anteparto y hierro en cordón	Pareados para estadística	SF materna correlaciona con SF cordón (R = 2.4 P=0.001)	SF de cordón fue más bajo en madres que tenía el SF anteparto bajo	Media
Rania Ali El-Farrash et al. (9), 2012, Egipto	Transversal	N=80 madres y neonatos, 50 madres anemia 30 sin anemia	Correlacionar hierro materno con hierro en cordón	No describe	Correlación para SF ng/ml y hierro mg/dl materno con los mismos parámetros en cordón umbilical (r=0,467 y r= 0.449)	Anemia materna afecta de manera adversa al hierro en cordón umbilical	Baja
De Sá et al.(10), 2015, Brasil	Transversal	N=50 pares madre neonato	Correlación anemia materna SF o Hb cordón	No describe	Hb de cordón en madres anemias vs no anémicas (13.8 vs 14.4) p=0.17	No correlación estadísticamente significativa entre anemia materna y Hb cordón umbilical	Baja

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
Hansen et al. (25), 2020, Australia	Transversal	N=170 madres (IDA no IDA 3er T) y sus hijos	Anemia Hb a los 6 meses y correlación con Hb materna	Controlados o pareados para estadística ³	Hb en madre III T y Hb infante a los 6 meses (R2 = 0.46, p < 0.001) madre IDA en IDA infante 6 meses (OR 4.42, 95% CI 2.08–9.36)	Correlación positiva estadísticamente significativa para anemia materna sobre anemia en lactante 6 meses	Alta
Leslie et al. (26), 2020, USA	Transversal	N=21246 parejas madre anemia (no, L, M-S) hijo anemia infantil (6 meses)	Correlacionar anemia materna con anemia infantil	Factores confusores incluidos en regresión logística multinomial	Comparación infante Madre IDA vs no IDA (RRR) [95% CI] de 1.35 [1.21–1.50] para IDA L 1.40 [1.14–1.73] para M-S.) P<0.01	Fuerte evidencia de relación anemia materna con anemia infantil	Alta
Zhou et al. (27), 2007, Australia	Cohorte prospectiva	N=336 madres y lactante a los 6 meses madre IDA ⁺⁺ o ID* o No anémica al anteparto	Relación SF a 6 meses con hierro profiláctico 20mg en embarazo IR=hierro PL=placebo	Controlados o pareados para estadística	SF en µg/L 6 meses madre no anémica IR o PL (32.5; 30.8 P=0.48) ID madre (33.7;30.6 P=0.23), IDA madre (32.4;32.0 P=0.94)	Suplementos de hierro embarazo no mejoran significativamente estado de hierro en el lactante a los 6 meses	Media
Kumar et al. (28), 2008, India	Cohorte prospectiva	N=75 madres con IDA (L, M, S)& y no anemia, y neonatos	Relacionar hierro materno anteparto con hierro en cordón umbilical	No describe	SF y hierro materno con cordón (r=0.48.8 P<0.01); (r=0, 764 P<0.01) respectivamente	Anemia materna tiene efecto adverso en estado hierro de cordón umbilical	Baja

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
Koura et al.(29), 2012, Francia	Cohorte prospectiva	N=580 madres (IDA Hb<11 no IDA >11g/dl) e infantes (IDA Hb<15g/dl cordón)	Relacionar anemia materna con anemia neonatal	Controlados o pareados para estadística	Anemia materna sobre anemia en neonato OR = 1.8 (1.2–2.5) P<0.001	Existe relación de efecto de la anemia materna sobre la anemia neonatal	Alta
Blouin et al.(13), 2013, Perú	Cohorte prospectiva	N=207 madres anemia y no anemia anteparto, infante Hb a los 4 meses	Correlacionar anemia materna con anemia a los 4 meses	Controlados o pareados para estadística	Clampaje tardío hijos de madre anémica (aOR) = 0.55, 95% CI 0.31–0.98	Clampaje tardío cordón tiene impacto positivo en estado hierro hijos de madres anémicas	Media
Choudhury et al. (30), 2015, India	Cohorte prospectiva	N=90 madres con DI y no DI anteparto y sus neonatos (SF cordón)	Correlación entre SF materno y SF Cordón umbilical	No describe	Correlación SF materna y SF en cordón umbilical; r = 0.42, P < 0.001	Existe una correlación positiva entre SF materno y Neonatal	Baja
Basu et al. (31), 2015, India	Cohorte prospectiva	N=284 madres mitad anemia (Lev, Mod, Sev) anteparto y sus neonatos	Correlación Hb, SF, hierro en madre y cordón de neonato	Controlados o pareados para estadística	SF materna de cordón en Control, anemia LyM y anemia S (22.8-138.4;10.4-98.7;4.2-42.2) P<0.001	Correlaciones significativas entre parámetros hierro madre y neonato	Alta

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
M Najeeba C et al. (32), 2015, India	Cohorte prospectiva	N=50 madres y sus neonatos 29 no anémicas	Correlación anemia materna y Hb cordón umbilical	No describe	Valor Hb cordón en hijos de madres con anemia L, M, S respectivamente (15.5,15.35,13) p>0.05	Correlación débil de Hb y anemia materna no estadísticamente significativa	Baja
Tran et al. (33), 2015, Vietnam	Cohorte prospectiva	N=1400 madres con suplemento hierro (2/3) sin hierro (1/3) y sus lactantes a los 6 meses	Evaluar efecto de suplementos hierro sobre hierro lactante a los 6 meses	Controlados o pareados para estadística	Hb lactante 6 meses Con suplementos vs sin suplementos (11.03 vs 10.22) p<0.001	Existe efecto positivo de suplementos de hierro embarazadas sobre Hb lactante a los 6 meses	Alta
Zhang et al. (34), 2016, China	Cohorte prospectiva	N=17193 madres y sus lactantes análisis secundario a ECA de suplementos	Anemia materna o Hb (24semanas) y anemia o Hb lactante a 6 meses	Controlados o pareados para estadística	Hb materna 24 semanas riesgo anemia 6 meses (aOR =1.95 IC 1.59-2.4 P<0.05) Hb 24 semanas correlación con Hb 6 meses (r=0.14 P<0.001)	Baja Hb materna a 24 semanas asociado con riesgo incrementado anemia infantil	Alta
Lee et al. (35), 2016, USA	Cohorte prospectiva	N=193 madres y neonatos	SF a la mitad del embarazo y SF de cordón umbilical	No analizados	SF materno a la mitad del embarazo correlación con SF cordón (R=0.11, p<0.001)	SF materna correlaciona positivamente con SF en cordón estadísticamente significativa	Media

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
Mireku et al. (36), 2016, Francia	Cohorte prospectiva	N=636 madres y neonatos	IDA materna y SF cordón	Controlados o pareados para estadística	Madres con IDA anteparto CBSF -0.2 (-4 -0) p<0.05	Anemia materna anteparto correlaciona negativamente con SF cordón estadísticamente significativo	Alta
Abioye et al. (37), 2018, Filipinas	Cohorte prospectiva	N=358 madres y neonatos	IDA y SF en cordón umbilical	ECA prazicuantel	SF cordón más bajo en madres IDA que en no anémica 22.6 ug/L; p=0.038, positiva significativa	Correlación negativa de la anemia materna con SF en Cordón estadísticamente significativa	Media
Basu et al. (38), 2018, India	Cohorte prospectiva	N=90 madres y neonatos	Medida hierro Materno (IDA y No IDA) y Hierro de cordón	No describe	Val Hb, hierro y SF en cordón madre IDA vs madre no IDA (142; 14,5; 68,5 vs 166; 21; 161) p<0.001	Hierro de cordón se ve afectado por hierro materno anteparto con significancia estadística	Media
Hua et al. (39), 2018, China	Cohorte prospectiva	N=751 madres y neonatos	SF cordón en madre ID o no ID	Controlados o pareados para estadística ³	SF cordón en ID madres No ID madres 96.3 [95% CI: 91.3–101.6] µg/L vs. 115.9 [95% CI: 105.0–127.8] µg/L P<0.005	Correlación con significancia estadística entre ID materna y SF en cordón umbilical	Alta

Autor, año, lugar	Diseño del estudio	Características participantes	Metodología	Factores confusión o sesgo	Resultados	Conclusión	Calidad del estudio
ElAlfy et al. (40), 2020, Egipto	Cohorte prospectiva	N=100 madres (mitad con IDA) y sus neonatos	Medir HB, SF y hierro correlacionar con anemia materna	Controlados o pareados para estadística	Correlación positiva entre parámetros hematológicos hierro en cordón con anemia materna p<0.05	Correlación estadística significativa entre anemia materna y hierro neonatal	Media
Kohli et al.(41), 2021, India	Cohorte prospectiva	N=408 madres y neonatos	Correlación parámetros hierro materno anteparto y neonatal cordón	Controlados o pareados para estadística	Parámetros maternos y neonatales Hb vs Hb, Hierro vs Hierro, SF vs SF correlación R=(0.328; 0.431; 0.382) P<0.001	Correlación estadística positiva entre hierro materno y neonatal	Alta
Zhao et al. (42), 2015, China	ECA	N=1632 madres (mitad suplemento hierro o placebo) y cordón hierro neonatos	Evaluar efecto suplemento hierro cordón umbilical	Población madres con bajo porcentaje de anemia no controlado	SF y Hb cordón placebo vs hierro (103vs 105; 152vs153) p= 0.43 y p=0.14 respectivamente	No efecto significativo suplemento hierro VS placebo en hierro neonatal de población con bajo % IDA materna	Media
Bora et al. (43), 2015, India	ECA	N=200 madres (anémicas y no anémicas anteparto) y sus lactantes a los 6 meses.	Efecto del ordeño de cordón umbilical sobre hierro a los 6 meses	Ordeño cordón umbilical pareado	SF cordón IDA madre vs no IDA madre en grupos controles (116.7 vs 77.3) y a los 6 meses (75.2vs 66,3) p<0.05	IDA materna afecta SF en cordón umbilical y 6 meses; ordeñar cordón puede mejorar estado hierro a los 6 meses	Media

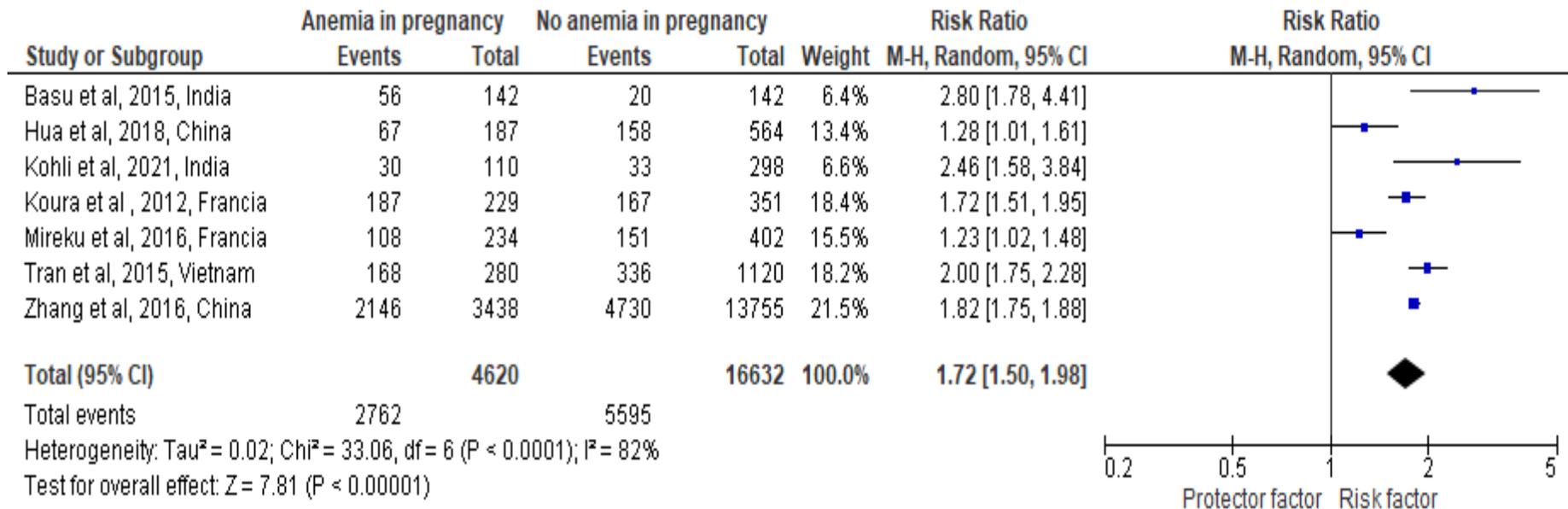
⁺ SF=Ferritina sérica ug/L; ⁺⁺ IDA=Anemia por deficiencia de hierro (Hb =<11 g/dl + SF<30 ug/L en gestantes y Hb=<14 + SF<75 ug/L en cordón umbilical); ^{*}DI=Deficiencia de hierro; ^{**}Hb=Hemoglobina g/dl o g/L; [#]ECA= Ensayo clínico controlado; [&]L, M, S=leve, moderado, severo. ¹Neonatos cumplen criterios inclusión, únicos, a término, sin otras patologías ni complicaciones perinatales en todos los estudios seleccionados.

²Gestantes cumplen criterios inclusión sin HIG, diabetes, ERC u otra patología todos los estudios seleccionados. ³Los factores confusores más comunes que fueron pareados, son edad, etnia, hábitos nutricionales, educación, IMC, ocupación, en algunos estudios utilizaron regresión por efectos variables donde consideraron estos factores.

5.4 METAANÁLISIS

Artículos incluidos en metaanálisis fueron estudios de cohorte prospectivos con calidad alta que tienen metodología de estudio, resultados similares y una población en seguimiento con características clínicas epidemiológicas comparables entre sí y pareables con significancia estadística.

(Figura 1) Metaanálisis de riesgo relativo método de Mantel y Hansen con efectos aleatorios.



6 CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

En consecuencia, de los resultados mostrados en esta investigación con respecto al efecto de la anemia gestacional sobre el estado de hierro del lactante menor de 6 meses, se evidencia un efecto perjudicial de la anemia gestacional especialmente diagnosticada entre las 24 semanas en adelante sobre el estatus de hierro del lactante menor de 6 meses.

En contraste de la evidencia científica recogida de manera sistemática para esta investigación, solo hubieron 5 de 27 estudios que no mostraron una relación significativa entre el parámetro hematológico de hierro materno y los parámetros de hierro del lactante correspondiente, de estos 5 estudios 3 no llegaron a una significancia estadística optima (22)(10)(32), quizá debido a la cantidad reducida de sus participantes.

Sin embargo como lo muestran tanto Zhou et al.(27) como Zhao et al.(42) ambos de nacionalidad China, en sus estudios con suplemento de hierro, no encuentran un efecto positivo significativo de los suplementos de hierro en la gestación frente a no tener suplementos de hierro en el embarazo sin embargo en su metodología explican que la población ingresada en su estudio solo tuvo anemia leve con Hb mayor a 10g/dl y al observar su prevalencia general de anemia por deficiencia de hierro en el embarazo en su población estudiada se observa que es menor al 18% lo que puede llevar a un sesgo al tener las gestantes unas reservas de hierro en niveles por sobre los cuales no se observa una diferencia significativa en el hierro del lactante o recién nacido y por ello no se evidencia una mejora de los suplementos maternos de hierro sobre el hierro del lactante.

Por lo demás cabe resaltar el ECA de Bora et al. (43) en el que estudia el efecto del ordeño de cordón umbilical largo sobre la mejoría de estado de hierro en el lactante encontrando un efecto positivo de esta intervención a la misma vez que describe los parámetros de hierro en el lactante desde los grupos de madre con anemia por deficiencia de hierro y las que no tenían anemia por deficiencia de hierro encontrando un resultado significativo de mejora sobre el valor de Hemoglobina en ambos grupos pero aún más notorio en el valor de la ferritina sérica.

Otro resultado de importancia a resaltar es el que muestra Shao et al.(24) en su estudio transversal de correlación con 3891 parejas madre neonato, en el cual encuentra que existe un umbral en el valor de la ferritina materna por debajo del cual se establecía una relación casi lineal de correlación entre la ferritina materna y la ferritina encontrada en cordón umbilical, describen ese umbral como una ferritina de 13.6 ug/L por debajo de la cual por cada unidad de ferritina que disminuya la ferritina materna, la ferritina de cordón disminuye 2.4 en las mismas unidades.

Tanto Hansen et al.(25) como Leslie et al.(26) en sus estudios transversales encontraron una correlación importante entre anemia materna y anemia a los 6 meses.

Finalmente de los estudios de alta calidad incluidos en el metaanálisis (31,33,34,36,39,41,44), podemos conocer que con un análisis de una población total de aproximadamente 21352 madres y sus hijos estudiados en cohorte longitudinal se ha llegado a una coherente realidad y es que la anemia por deficiencia de hierro en la gestación impacta perjudicialmente en el estado de hierro del lactante menor de 6 meses y según los estudios aun durante más tiempo en sus vidas con un RR de 1.72 con IC al 95% (1.50-1.98) la anemia gestacional representa un factor de riesgo importante a tener en cuenta al hablar de anemia en la infancia temprana, siendo probablemente uno de los factores con mayor peso a considerar.

Aun con mayor interés los efectos de la anemia gestacional sobre el hierro del infante temprano ya que está asociado no solo con bajo peso al nacer, parto pretérmino y otras complicaciones perinatales, como describen Young et al.(7) y Rahman et al.(45) en sus revisiones sistemáticas y metaanálisis si no también con el neurodesarrollo y parece tener una especial importancia el hierro en el periodo comprendido entre el nacimiento y el primer año de vida sobre resultados cognitivos, psicomotores y emocionales que aún se encuentran en investigaciones como expresan McCann et al.(46) y Janbek et al (47) también en sus respectivas revisiones sistemáticas y metaanálisis.

El presente estudio difiere con lo encontrado por Sanni et al.(48) y su revisión sistemática con metaanálisis del 2020 en el que concluye en la falta de correlaciones fuertes entre los índices hematológicos y biomarcadores de hierro entre la madre y el recién nacido, a diferencia de esta

investigación, sus estudios recolectados datan desde 1950. Mientras que en esta investigación se recoje datos de los últimos 15 años.

Sobre el sesgo de los estudios seleccionados en esta investigación referimos que los artículos calificados según la escala de Newcastle como estudios de baja calidad no toman en cuenta a los factores confusores para sus análisis estadísticos, en contraste los estudios de alta calidad y que fueron escogidos para el metaanálisis describen sus factores confusores y de sesgo de manera adecuada y fueron corregidos según los límites estadísticos para su análisis, teniendo entre algunos de los factores más complejos de correlacionar el estado nutricional materno y sus hábitos alimenticios, mientras que otros factores como el tipo de parto, la presencia de madres fumadoras o con bajo peso fueron factores que pudieron ser pareado para sus resultados correspondientes.

Adicionalmente algunas de las limitaciones de esta investigación fueron: la limitación del idioma para artículos que no podían ser completamente traducidos ya que la traducción usando el internet puede no ser completa, también la limitación de suscripción a revistas que solo permitían acceso a miembros y requerían un plan mensual para acceder a su información.

7 CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES

Como resultado de este trabajo de investigación se puede concluir que la Anemia ferropénica gestacional tiene un efecto perjudicial en el estatus de hierro del lactante menor de 6 meses.

Que la anemia gestacional no solo tiene influencia en el estado de hierro del recién nacido, sino también a lo largo de sus primeros meses de vida.

Se puede concluir que la hemoglobina no es el mejor parámetro para evaluar el estado de hierro del neonato ni del infante pues se encontraron correlaciones significativas en mayor medida con la ferritina sérica o el hierro sérico que con los valores de hemoglobina.

Se puede concluir que la anemia ferropénica sigue siendo un problema de salud pública que no solo acarrea problemas en la madre si no a lo largo de la primera etapa de vida de los niños y que puede generar o acarrear problemas en el futuro de estos.

Se puede concluir que se necesitan mejores investigaciones para evaluar los resultados de la anemia gestacional y sus resultados y mejores índices predictores de riesgo.

8 CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES

Como recomendaciones iniciales se colocarían evaluar y mejorar el conocimiento y las políticas referentes al cuidado materno y la preocupación sobre su nutrición y estado de hierro tanto por parte de la misma gestante como del personal a su cuidado durante el embarazo e inclusive antes.

Aperturar e incentivar la investigación en este campo que aún sigue siendo un gran problema de salud mundial y aún más a nivel nacional, y se debe calar en todo el periodo de lactancia temprana pues muchos resultados adversos neurológicos son producto de una deficiencia de hierro en esta etapa del desarrollo.

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Global Health Observatory Data Repository [Internet]. 2016. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.ANAEMIAWOMENPWREG>
2. Niños EN, Gestantes M, Puérperas Y. Norma Técnica-Manejo Terapéutico Y Preventivo De La Anemia. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/>
3. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2019;68(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01276-1>
4. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(7916):1–19.
5. Lumbanraja SN, Yaznil MR, Siregar DIS, Sakina A. The correlation between hemoglobin concentration during pregnancy with the maternal and neonatal outcome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(4):594–8.
6. Chen Jiehua, Guo Xuefeng, Liu Shun et al. Impact and changes of maternal hemoglobin on birth weight in pregnant women of Zhuang Nationality, in Guangxi. *Chinese J Epidemiol*. 2017;38((2)):154–7.
7. Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450:47–68.
8. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450:69–82.
9. Rania Ali El-Farrash, MD Eman Abdel Rahman Ismail M, * and Ahmed Shafik Nada M. Cord Blood Iron Profile and Breast Milk Micronutrients in Maternal Iron Deficiency Anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;50(5):1018–25.
10. De Sá SA, Willner E, Pereira TAD, De Souza VR, Boaventura GT, De Azeredo VB. Anemia in pregnancy: Impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2071–9.
11. Abioye AI, McDonald EA, Park S, Ripp K, Bennett B, Wu HW, et al. Maternal anemia type during pregnancy is associated with anemia risk among offspring during infancy. *Pediatr Res* [Internet]. 2019;86(3):396–402. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/s41390-019-0433-5>

12. Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in Late Pregnancy¹⁻³. *J Nutr*. 2012;142(11):2004–9.
13. Blouin B, Penny ME, Maheu-Giroux M, Casapía M, Aguilar E, Silva H, et al. Timing of umbilical cord-clamping and infant anaemia: The role of maternal anaemia. *Paediatr Int Child Health*. 2013;33(2):79–85.
14. J.L. F, K.O. O, S.A. A, N. Z. Infant iron status affects iron absorption in Peruvian breastfed infants at 2 and 5 mo of age^{<1-3<}. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013;98(6):1475–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370336211%0Ahttp://ajcn.nutrition.org/content/98/6/1475.full.pdf+html%0Ahttp://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.056945>
15. Who, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switz World Heal Organ [Internet]. 2011;1–6. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Haemoglobin+concentrations+for+the+diagnosis+of+anaemia+and+assessment+of+severity#1>
16. Auerbach M, Abernathy J, Juul S, Short V, Derman R. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2021;34(6):1002–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1619690>
17. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(2):319–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.004>
18. Baker RD, Greer FR, Bhatia JJS, Abrams SA, Daniels SR, Schneider MB, et al. Clinical report - 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.
19. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):1–16.
20. Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res*. 2005;36(5):598–602.
21. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borch-Iohnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):64–73.

22. de Azevedo Paiva A, Rondó PHC, Pagliusi RA, Latorre M do RDO, Cardoso MAA, Gondim SSR. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saude Publica*. 2007;41(3):321–7.
23. Ervasti M, Sankilampi U, Heinonen S, Punnonen K. Early signs of maternal iron deficiency do not influence the iron status of the newborn, but are associated with higher infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(1):83–90.
24. Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in Late Pregnancy1-3. *J Nutr*. 2012;142(11):2004–9.
25. Hansen M, Singh G, Barzi F, Brunette R, Howarth T, Morris P, et al. Maternal Anaemia in Pregnancy: A Significantly Greater Risk Factor for Anaemia in Australian Aboriginal Children than Low Birth Weight or Prematurity. *Matern Child Health J* [Internet]. 2020;24(8):979–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10995-020-02913-7>
26. Leslie MS, Park J, Briggs LA, El-Banna MM, Greene J. Is Anemia in Low Income Pregnant Women Related to Their Infants' Having Anemia? A Cohort Study of Pregnant Women-Infant Pairs in the United States. *Matern Child Health J* [Internet]. 2020;24(6):768–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10995-020-02912-8>
27. Zhou SJ, Gibson RA, Makrides M. Routine Iron Supplementation in Pregnancy Has No Effect on Iron Status of Children at Six Months and Four Years of Age. *J Pediatr*. 2007;151(4):438–40.
28. Kumar A, Rai AK, Basu S, Dash D, Singh JS. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. *Pediatrics*. 2008;121(3).
29. Koura KG, Ouédraogo S, Cottrell G, Le Port A, Massougbojji A, Garcia A. Maternal Anaemia at Delivery and Haemoglobin Evolution in Children during Their First 18 Months of Life Using Latent Class Analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):1–8.
30. Choudhury V, Amin SB, Agarwal A, Srivastava L, Soni A, Saluja S. Latent iron deficiency at birth influences auditory neural maturation in late preterm and term infants. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1030–4.
31. Basu S, Kumar N, Srivastava R, Kumar A. Effect of Severe Maternal Iron Deficiency Anemia on Neonatal Platelet Indices. *Indian J Pediatr*. 2015;82(12):1091–6.
32. M NC, Prabhu AS, Saldanha PRM. Maternal Anemia and Its Effect on Cord Blood Hemoglobin And Newborn Birth Weight. *IOSR J Dent Med Sci Ver II* [Internet]. 2015;14(7):2279–861. Available from: www.iosrjournals.org
33. Tran TD, Fisher J, Hanieh S, Tran T, Simpson JA, Tran H, et al. Antenatal iron

- supplementation regimens for pregnant women in rural Vietnam and subsequent haemoglobin concentration and anaemia among their infants. *PLoS One*. 2015;10(4):1–11.
34. Zhang Y, Jin L, Liu J meng, Ye R, Ren A. Maternal Hemoglobin Concentration during Gestation and Risk of Anemia in Infancy: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* [Internet]. 2016;175:106-110.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.011>
 35. Lee S, Guillet R, Cooper EM, Westerman M, Orlando M, Kent T, et al. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents. *Pediatr Res*. 2016;79(1):42–8.
 36. Mireku MO, Davidson LL, Boivin MJ, Zoumenou R, Massougbodji A, Cot M, et al. Prenatal iron deficiency, neonatal ferritin, and infant cognitive function. *Pediatrics*. 2016;138(6).
 37. Abioye AI, Park S, Ripp K, McDonald EA, Kurtis JD, Wu H, et al. Anemia of inflammation during human pregnancy does not affect newborn iron endowment. *J Nutr*. 2018;148(3):427–36.
 38. Basu S, Kumar D, Anupurba S, Verma A, Kumar A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. *J Perinatol* [Internet]. 2018;38(3):233–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-017-0023-5>
 39. Hua Y, Kaciroti N, Jiang Y, Li X, Xu G, Richards B, et al. Inadequate iron stores in early term neonates. *J Perinatol* [Internet]. 2018;38(8):1017–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-018-0140-9>
 40. ElAlfy MS, Ali El-Farrash R, Mohammed Taha H, Abdel Rahman Ismail E, Ahmed Mokhtar N. Auditory brainstem response in full-term neonates born to mothers with iron deficiency anemia: relation to disease severity. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(11):1881–8.
 41. Kohli UA, Rajput M, Venkatesan S. Association of maternal hemoglobin and iron stores with neonatal hemoglobin and iron stores. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2021;77(2):158–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.11.002>
 42. Zhao G, Xu G, Zhou M, Jiang Y, Richards B, Clark KM, et al. Prenatal iron supplementation reduces maternal anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in a randomized clinical trial in rural China, but iron deficiency remains widespread in mothers and neonates. *J Nutr*. 2015;145(8):1916–23.
 43. Bora R, Akhtar SS, Venkatasubramaniam A, Wolfson J, Rao R. Effect of 40-cm segment

- umbilical cord milking on hemoglobin and serum ferritin at 6 months of age in full-term infants of anemic and non-anemic mothers. *J Perinatol* [Internet]. 2015;35(10):832–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2015.92>
44. Koura GK, Ouedraogo S, Le Port A, Watier L, Cottrell G, Guerra J, et al. Anaemia during pregnancy: Impact on birth outcome and infant haemoglobin level during the first 18 months of life. *Trop Med Int Heal*. 2012;17(3):283–91.
 45. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495–504.
 46. McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(7):1–23.
 47. Janbek J, Sarki M, Specht IO, Heitmann BL. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2019;73(12):1561–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-019-0400-6>
 48. Sanni OB, Chambers T, Li JH, Rowe S, Woodman AG, Ospina MB, et al. A systematic review and meta-analysis of the correlation between maternal and neonatal iron status and haematologic indices. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;27:100555. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100555>

10 ANEXOS

Anexo S1. PRISMA checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	8
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	11
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	27
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	28
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	28
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	34
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	34

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	34
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	35
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	34
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	35
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	35
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	35
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	34

RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	36
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	36
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	37
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	38 – 45
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	46
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	47
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	47
DISCUSSION			

Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	47
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	48
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	50
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	51

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Koura et al	SI	(9) Alta								
Blouin et al	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	(5) Media
Choudhury et al	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	(4) Baja
Basu et al	SI	(9) Alta								
M Najeeba C et al	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	(4) Baja
Tran et al	SI	(9) Alta								
Zhang et al.	SI	(9) Alta								
Lee et al.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	(6) Media
Mireku et al.	SI	NO	(8) Alta							
Abioye et al.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	(6) Media
Basu et al.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	(6) Media
Hua et al.	SI	(9) Alta								
ElAlfy et al.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	(6) Media
Kohli et al	SI	(9) Alta								

Newcastle-Ottawa scale assessment of interventional study quality

	Selection				Comparability		Outcome			
	1	2	3	4	5A	5B	6	7	8	
Autor	Cohorte expuesta a intervencion verdaderamente representativa	Cohorte no expuesta a intervención extraída de la misma comunidad	Comprobación de la intervencion	Resultado de interés no presente al inicio	Grupos comparables según la edad	Grupos comparables en otros factores	Calidad de la evaluación de resultados	Seguimiento lo suficientemente largo para que ocurran los resultados	Contabilidad completa de grupos de seguimiento	Study quality
Zhao et al.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	(6)Media
Bora et al.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	(6) Media