

Impacto de la nueva definición de anemia por parte de la Organización Mundial de la Salud: el rol en investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Impact of the new definition of anemia by the World Health Organization: The research role of the Universidad Peruana Cayetano Heredia

GUSTAVO F. GONZALES¹

Universidad Peruana Cayetano Heredia
ORCID: 0000-0003-1611-2894

© Los autores. Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.



DOI: <https://doi.org/10.20453/ah.v67i1.5388>

VALERIA M. PAZ-APARICIO²

Universidad Peruana Cayetano Heredia
ORCID: 0000-0002-7821-1612

El buen investigador científico es el que ve más allá de lo que otros ven.

Gustavo F. Gonzales

Se debe valorar el esfuerzo y la capacidad de un investigador de cuestionar temas de salud pública con sustento científico, lo que representa un honor al mérito.

Ciro Maguiña, pastvicerector de investigación de la UPCH

LA ANEMIA: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Uno de los problemas que aflige a la humanidad es la anemia, en particular la que ocurre en la población

infantil y en las gestantes, dos grupos altamente vulnerables. En 1958, se reunió un grupo de expertos convocados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, Suiza, para abordar la anemia por deficiencia de hierro y cuyo reporte se hizo público en 1959 (WHO, 1959). En ella se establecía la necesidad de suplementar con hierro a las poblaciones donde prevalecía la anemia, como eran los países del trópico y aquellos de ingresos medios y bajos. También informaba que el consumo de ácido ascórbico en la alimentación favorecía la absorción de hierro en el intestino delgado.

Se destacó en esta reunión que la mayor causa de anemia en estas poblaciones de bajos recursos económicos era por causa inflamatoria producto de infecciones principalmente parasitarias que implicaban pérdida de sangre por las heces y mala absorción del hierro. En dicha oportunidad se planteó de manera arbitraria los puntos de corte de la hemoglobina (Hb) para definir anemia. Ahí se establecía que para niños de 6-59 meses era de 10,8 g/dL, y para gestantes sería de 10 g/dL.

¹ Biólogo (UPCH) y médico (UNMSM). Maestro en Fisiología y doctor en Ciencias y en Medicina (UPCH). Postdoctorado (U. Monash, Melbourne, Australia). Jefe del laboratorio de Endocrinología y Reproducción (UPCH). Presidente de la Academia Nacional de Medicina. Investigador distinguido de RENACYT.

² Bióloga (UPCH). Maestra en Ciencias Ambientales con mención en Salud Ambiental (UPCH). Doctoranda en Ciencias en Investigación Epidemiológica (UPCH).

Casi una década después, en 1967, se reunió en Ginebra otro grupo de expertos para discutir sobre las anemias nutricionales, entendiendo que la causa de anemia no solo era por deficiencia de hierro, sino por deficiencia de vitamina B12 y de folatos. Aquí se modificó el punto de corte de la Hb para definir anemia en niños de 6 a 59 meses de 10,8 g/dL (propuesto en 1958) a 11 g/dL (que ha permanecido invariable hasta 2024). Igualmente, para gestantes se cambió de 10 g/dL a 11 g/dL (que ha permanecido hasta 2016, donde se modifica en el segundo trimestre a 10,5 g/dL). Estos cambios se basan en cuatro estudios publicados (De Leeuw et al., 1966; Kilpatrick y Hardisty, 1961; Natvig, 1966; Sturgeon, 1959) y uno no publicado y que tampoco aparece publicado después. El análisis crítico de estos artículos no da sustento para los puntos de corte establecidos en 1967.

En efecto, los datos del estudio en gestantes muestran que los valores de Hb disminuyen normalmente con el avance de la gestación, lo que los autores denominan «anemia fisiológica» (De Leeuw et al., 1966). Estos datos no dan sustento para un valor de Hb de 11 g/dL para toda la gestación. Igualmente, el estudio en infantes (Sturgeon, 1959) muestra que la Hb cae muy por debajo de 11 g/dL y, más bien, en su estudio no dieron suplemento de hierro hasta no tener valores por debajo de 10 g/dL.

Hasta la fecha se suplementa con hierro no solo a niños con Hb menor de 11 g/dL, sino también a aquellos no anémicos. Es evidente que los expertos de la OMS que en aquel entonces usaron como sustento esta publicación no lo hicieron considerando los resultados de la misma.

El reporte de 1959 también indica la necesidad de ajustar la Hb por la altura y arbitrariamente se utiliza un ajuste de 1 g/dL de Hb debido a que en ese momento estaban analizando datos de México, cuyo distrito federal se encuentra a 2240 m s. n. m. (WHO, 1968). Posteriormente, en 1989, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta (Georgia) recomienda usar una ecuación para ajustar la Hb según el nivel de altitud (CDC, 1989). Por ello, la OMS, en sus guías de 2001 y 2011, recomienda ajustar los niveles de Hb por la altura a partir de 1000 m s. n. m. (WHO, 2001, 2011). Así, por ejemplo, para el caso de Puno se usaba un ajuste de 3,1 g/dL.

Numerosas investigaciones han cuestionado el uso de un solo valor de la Hb para definir anemia en niños entre 6 y 59 meses, debido a que ello no corresponde a los cambios fisiológicos en que se desenvuelve la Hb en dicho período etario. Ello eleva la anemia de manera no real a edades más tempranas (6-35 meses) que a edades más tardías (36-59 meses), ya que la Hb ontogénicamente disminuye a los 6 primeros meses de vida hasta los 35 meses y luego su concentración aumenta gradualmente (figura 1).

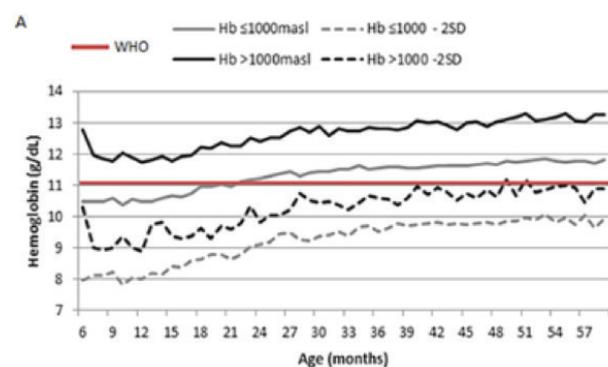


Figura 1. Valores promedio y -2SD para la concentración de hemoglobina según la edad en niños de 6 a 59 meses en Perú. Línea negra: poblaciones a más de 1000 metros de altura. Línea clara: poblaciones a menos o a 1000 metros de altura. Fuente: Gonzales et al., 2021 (con permiso de la revista *ANYAS*).

LA ANEMIA SE REDUCE POR LAS NUEVAS GUÍAS ESTABLECIDAS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Finalmente, el 8 de marzo de 2024, la OMS ha publicado las nuevas guías con los nuevos puntos de corte de la Hb para definir anemia, en donde esta afección se diagnostica en niños de 6 a 23 meses ya no con valores de Hb < 11, sino con Hb < 10,5 g/dL.

Estas modificaciones, que consideramos aún insuficientes basados en nuestras investigaciones científicas (figura 1), permiten reducir la prevalencia de anemia en aproximadamente 20 puntos porcentuales en infantes de 6 a 23 meses, lo que indicaría que la magnitud de anemia que se describe en el mundo de aproximadamente 1900 millones de personas debe reducirse luego de recalcular las bases de datos de Hb utilizando las guías actuales.

Por otro lado, hay que recordar que el ajuste de la Hb por la altura busca reducir el sobrediagnóstico de anemia en regiones por encima de 3500 m s. n. m. Múltiples investigaciones han sugerido no ajustar Hb por la altura (Sarna et al., 2018; Sarna et al., 2020; Gonzales et al., 2009; Gonzales et al., 2018). Aun así, los nuevos criterios recomendados por la OMS (WHO, 2024) sugieren ajustes a partir de los 500 m s. n. m cuando antes el ajuste iniciaba a los 1000 m s. n. m., y se vuelven más sutiles a partir de los 3500 m s. n. m.

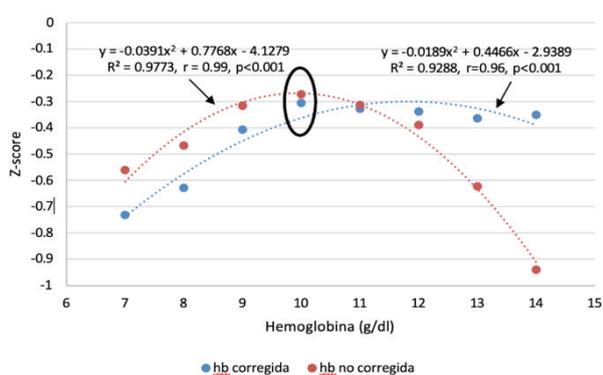


Figura 2. Hb no corregida y corregida (g/dL) y z-score en niños de 6 a 59 meses. Población total: 235 643 niños Fuente: Paz-Aparicio (2019).

Una de las limitaciones de los modelos de puntos de corte para definir la anemia es que se basa en modelos matemáticos y la normalidad se establece por ecuaciones que muchas veces no reflejan la fisiología de los seres humanos. Eso es claro cuando se estableció un valor único de Hb para definir anemia en niños de 6 a 59 meses cuando las investigaciones indicaban que debería tenerse puntos de corte diferentes según la edad de dicho grupo etario.

Por otro lado, adicionalmente al uso de criterios matemáticos, se ha demostrado que desde que se formularon los primeros valores referenciales de normalidad en 1959, es necesario generar patrones de referencia basados en marcadores biológicos y/o funcionales que nos permitan determinar a partir de qué valor de Hb se encuentran alteraciones en la biología o fisiología de una persona o de una población.

Como se aprecia en la figura 2, el Z-score talla por edad en niños de 6 a 59 meses en el Perú tiene su más

alto valor con una Hb de 10 g/dL, que, de acuerdo con la OMS, sería considerado como anemia leve.

CUESTIONANDO TEMAS DE SALUD PÚBLICA CON SUSTENTO CIENTÍFICO

El uso exclusivo de marcadores matemáticos para definir la anemia como un estado de anormalidad estaría llevando a más cantidad de personas que viven entre 500 y 3500 m s. n. m. a tener valores de Hb corregidos que podrían estar por debajo de los nuevos puntos de corte, manteniendo en estos lugares las prevalencias de anemia elevadas e indirectamente fomentando la suplementación de hierro. Es necesario, por lo tanto, demostrar si estos niños considerados anémicos, con el nuevo ajuste de la Hb por altura, se asocian a algún trastorno funcional o biológico.

Sin menoscabar la utilidad de los criterios matemáticos, es fundamental la contribución tanto de la fisiología como de la fisiopatología para entender qué rol juega la anemia. Por ejemplo, la anemia leve en gestantes no resulta en alteraciones en el desarrollo fetal del niño; en cambio, la anemia moderada y la anemia grave sí se asocian a efectos adversos en el embarazo y neonato (Col Madendag et al., 2019). Lo mismo se observa cuando se evalúan los resultados en las zonas altas del Nepal (Cho et al., 2017) o en las grandes alturas del Perú (Gonzales et al., 2009).

El impacto del nuevo ajuste de la Hb por la altura será favorable en países donde gran parte de su población vive en alturas sobre los 3500 m, pues el ajuste de la Hb es menor en la actual guía que con la anterior. Esto reduce de manera importante las prevalencias de anemia en estas zonas. Así, en Puno (3800 m s. n. m.), cuyo ajuste anterior era de 3,1 g/dL de Hb, con la actual guía se reduce a 2,5 g/dL.

Así, en la región Puno, con las nuevas guías de OMS (WHO, 2024), la prevalencia de anemia en infantes de 6 a 23 meses se reduce 18 puntos porcentuales (Vásquez-Velásquez et al., 2024).

Considerando que muchos países han implementado la suplementación de hierro como estrategia universal para combatir la anemia, aunque no necesariamente la causa de toda la anemia diagnosticada sea de origen

ferropénico, es muy probable que el exceso de hierro que consumen los niños y las gestantes en el mundo puede ser potencialmente dañino a los órganos como se ha visto en múltiples investigaciones.

Como primer impacto de estas nuevas guías de la OMS, se encuentra que ya el Ministerio de Salud (Minsa), el 8 de abril de 2024, ha emitido la Norma Técnica de Salud: Prevención y control de la anemia por deficiencia de hierro en el niño y la niña, adolescentes, mujeres en edad fértil, gestantes y puérperas (Minsa, 2024). A continuación, el Instituto Nacional de Salud debería modificar la calculadora de ajuste de Hb por altura, y la calculadora de cálculo de suplemento de hierro basado en los valores de la edad, peso, Hb actual y ajuste de Hb por altura. Finalmente, deben implementarse criterios diagnósticos costo-efectivos para la anemia inflamatoria que no es infrecuente en países como el Perú y evitar el uso masivo no justificado de suplemento de hierro.

El 26 de abril de 2024, el Minsa ha reunido a las sociedades científicas e institutos de investigación para discutir la «Directriz sobre límite de Hb para definir la anemia en individuos y poblaciones», lo que constituye señales positivas de parte del gobierno de basar las políticas públicas en evidencias científicas.

ROL DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

La Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), fundada el 22 de septiembre de 1961, junto con su Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA), la institución de investigación en biología y medicina de altura de más alto nivel en el Perú, cumplen un rol importante en la investigación científica y es reconocida a nivel nacional e internacional por la calidad de sus investigadores e investigaciones.

La UPCH, a través del IIA y del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción de la Facultad de Ciencias e Ingeniería, desarrolla investigación sobre anemia en gestantes desde 2009 y anemia en niños de 6 a 59 meses desde 2015 a nivel nacional, con énfasis en las poblaciones de altura. Sus investigadores cuestionan los ajustes de la Hb por la altura aplicadas desde 1989 (CDC, 1989) que elevan innecesariamente las prevalencias de anemia en estas zonas altitudinales.

IMPACTO A NIVEL INTERNACIONAL DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE ANEMIA DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Una de las primeras reacciones positivas sobre nuestro trabajo en anemia en la UPCH fue la publicación de Dewey y Oaks (2017) en la revista *The American Journal of Clinical Nutrition*, donde, con base en un artículo nuestro publicado en el *American Journal of Physiology* (Gonzales et al., 2009), incluyen tres de nuestras figuras que muestran que la relación de la concentración de Hb con la muerte fetal, partos pretérminos y nacidos pequeños para edad gestacional tiene un forma de U (*U Shape*), lo que equivale a que valores muy bajos de Hb y valores altos de Hb tienen efectos adversos en la salud.

Ello determinó que dichos autores desarrollen su postulado sobre la asociación hierro-Hb con la salud en forma de U (figura 3), lo que rompía el antiguo esquema de una relación lineal que predominó en la mente no solo de la gente de la sociedad civil, sino incluso en profesionales de la salud donde se pensaba que a mayor nivel de Hb mejor el estado de salud. Y que mientras más hierro se consuma será mejor para la salud. La ciencia ha demostrado que estos criterios son falsos.



Figura 3. Curva en forma de U de la relación entre estado de salud y niveles de hierro-hemoglobina. Fuentes: Dewey y Oak, 2017; Paz-Aparicio, 2019; Gonzales et al., 2009).

Entender el esquema U-Shape es importante, pues se ha demostrado en niños de 6 a 59 meses que niveles más altos de Hb como niveles muy bajos se asocian a un retardo en el crecimiento de los niños, conocido como

desnutrición crónica infantil (Paz-Aparicio, 2019), y, en gestantes, que los niveles altos de Hb se asocian a un resultado adverso del embarazo y del recién nacido (Becerra et al., 1998; Gonzales et al., 2009; Gonzales, 2012; Gonzales et al., 2014). Estos estudios, además, demostraron que valores considerados como anemia leve (10-11 g/dL) se asocian a mejor peso al nacer, lo cual contrastaba con las ideas iniciales de que toda anemia producía daño a la gestante y al recién nacido. Nuestros resultados sirvieron para que otros investigadores demostraran en otras zonas altitudinales, como en las mujeres de etnia tibetana que residen en las alturas del Nepal (3000-4100 m s. n. m.), que el mejor peso al nacer ocurría en valores bajos de Hb definidas como anemia leve, en tanto que las mujeres perdieron todos sus embarazos o todos sus nacidos vivos tenían concentraciones de Hb significativamente más altas que la media de la muestra (Cho et al., 2017).

La concepción del impacto negativo de valores altos de Hb en la salud es una contribución peruana al mundo entero. En efecto, en 1925, el eminente indigenista y hombre preocupado por la salud de las personas, don Carlos Monge Medrano, presentó ante la Asamblea de la Academia Nacional de Medicina del Perú el primer caso de mal de montaña crónico científicamente estudiado y que motivó que posteriormente en Francia se acuñara esta patología como «enfermedad de Monge».

Esta enfermedad se caracteriza por los niveles elevados de Hb (> 21 g/dL en varones y > 19 g/dL en mujeres), que hace que la sangre tenga tal viscosidad que afecta el flujo de oxígeno a los tejidos. Ahora sabemos que también a nivel del mar la presencia de niveles moderadamente altos, como Hb > 13 g/dL, en gestantes sean negativos para la salud materna y fetal. La concentración elevada de Hb se asoció con una menor probabilidad de que un embarazo progresara a un nacido vivo en las gestantes tibetanas del Nepal (Cho et al., 2017). Igualmente, en el Perú, se ha demostrado que niveles altos de Hb se asocian a nacidos vivos pequeños para edad gestacional (PEG), así como a tasas más altas de preeclampsia (Gonzales, 2012).

Estos resultados demuestran la importancia de la contribución peruana a la ciencia médica para el mayor conocimiento de lo que ocurre a nivel global.

Cuando se publicaron, en la *American Journal of Hematology*, los resultados de nuestros estudios, se demostró que la nueva comprensión de la regulación del hierro revela que la concentración de Hb para diagnosticar anemia puede ser muy engañosa en las poblaciones de gran altitud. Por lo tanto, las recomendaciones de la OMS para corregir la Hb para la altitud conducen a una sobrecorrección en el Perú. En la población andina, la corrección de la Hb por altitud favorece la clasificación errónea de anemia, eritrocitosis (concentración de Hb elevada) y eritrocitosis excesiva (concentración de Hb muy elevada). Por ello, es necesario utilizar las medidas adecuadas para identificar la deficiencia de hierro en la altura, y que la medición de solo Hb como se hace en el Perú y en todo el mundo hace imposible identificar los casos de deficiencia de hierro en las zonas altitudinales (Gonzales et al., 2018).

Cynthia M. Beall, afamada investigadora norteamericana y experta por sus investigaciones sobre adaptación de las poblaciones humanas a grandes alturas, como Etiopía, Tíbet, Bolivia y Perú, realiza un comentario sobre nuestros hallazgos, lo cual le permite, a su vez, escribir dos artículos (Sarna et al., 2018; Sarna et al., 2021) para demostrar que no se debe ajustar la Hb a la altura:

Gonzales et al., en “Corrección del punto de corte de la Hb a gran altitud favorece la clasificación errónea de anemia, eritrocitosis y eritrocitosis excesiva”, informan sobre las consecuencias de aplicar los valores de corte de la concentración de Hb de la OMS para la anemia, ajustados por edad, sexo y altitud de residencia, a muestras peruanas de gran altitud. Debido a que la OMS ha iniciado un proyecto de 4 años para revisar sus directrices globales para los umbrales de Hb utilizados para definir la anemia a nivel individual y poblacional, escribimos para ampliar los hallazgos de Gonzales et al. a los montañeses de África Oriental. Mostramos que el grado de clasificación errónea depende del grado de respuesta hematológica a la hipoxia de altura de cada población.

En una comunicación personal, Cynthia M. Beall hace notar que el problema discutido involucra tres continentes y que en realidad el uso de una corrección de la Hb por la altura es innecesaria, y que más bien

tratar con hierro a personas que no la necesitan puede estar produciendo daño con las recomendaciones bien intencionadas de OMS:

Gracias por la carta al editor del «American Journal of Hematology» que ilustra algunos problemas con el ajuste de altitud recomendado por la OMS para las clasificaciones de anemia. Lo acabo de ver porque estaba buscando literatura reciente sobre el tema para una carta similar al editor que estamos a punto de escribir sobre las dos poblaciones etíopes. Esta cuestión requiere un trabajo cuidadoso en tres continentes y a múltiples altitudes. Ciertamente estamos desperdiciando recursos y podemos estar perjudicando a las personas con estas recomendaciones bien intencionadas.

PROGRAMAS DE LOS GOBIERNOS DE SUPLEMENTACIÓN Y/O FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS CON HIERRO

Los programas estatales con buen criterio basados en las guías anteriores de la OMS han buscado y buscan controlar la anemia por medio de la suplementación con hierro. La realidad ha demostrado que estos programas son ineficaces, especialmente para las poblaciones de gran altitud. Por lo tanto, la ocurrencia de deficiencia de hierro en altitudes elevadas es controvertida. Las nuevas guías de la OMS en algo ayudan a corregir estas altas prevalencias. Aunque lo más importante es que no se cierran a que puedan ocurrir nuevos cambios (WHO, 2024). Ello solo podrá realizarse si las investigaciones reportan datos que den certidumbre para estos cambios.

Los investigadores de la UPCH siguen trabajando en esta línea no solo de manera aislada, sino también formando equipos de investigación con investigadores de otras universidades, con la Escuela Nacional de Salud Pública del Ministerio de Salud y con la Academia Nacional de Medicina.

El uso de las nuevas guías para diagnóstico de anemia recomendadas por la OMS permitirá reducir en 20 puntos porcentuales la prevalencia de anemia en infantes de 6 a 23 meses (Vásquez-Velásquez et al., 2024). Igualmente, se debería reducir las prevalencias de anemia en poblaciones a altitudes por encima de 3500 m s. n. m.; sin embargo, es probable que las prevalencias de anemia entre 500 y 3499 m pueden

haber aumentado por la naturaleza de la ecuación que usa la OMS (WHO, 2024).

Los resultados de nuestras investigaciones y las del equipo de Cynthia M. Beall en EE. UU., en conjunto para tres continentes, nos demuestran que no se requiere ajustar la Hb por la altura. Las futuras investigaciones con un mayor número poblacional podrán corroborar estos planteamientos.

Mientras tanto, con las nuevas guías de la OMS se puede concluir que es imperativo realizar una reestructuración de las políticas públicas, las cuales deben considerar la evidencia reportada, así como un mecanismo extenso de abordaje a nivel de atención integral de la salud y promoción de la salud, y que ante un diagnóstico de anemia no se debe intervenir únicamente con hierro, lo cual, a largo plazo, puede traer más efectos secundarios perjudiciales.

Es necesario tener presente que las causas de la anemia son variadas y, en países como el Perú, puede ser importante considerar las prevalencias de la anemia inflamatoria que debe estar ocurriendo en las zonas más pobres, donde hay escasez de agua potable y desagüe, y en zonas como la selva, donde endémicamente se desarrolla problemas infecciosos y parasitarios que son causa importante de anemia.

Finalmente, es necesario destacar que las recomendaciones de la OMS desde 1959 hasta la actualidad, en 2024, se basan en modelos matemáticos, por lo que no es posible concluir que un determinado valor de Hb que puede indicar anemia (leve, moderada o grave) se asocian a una alteración funcional o a una patología.

Una investigación en 235 643 niños, de edades entre 6 a 59 meses, en Perú, muestra la relación que hay entre los diferentes niveles de Hb con el Z-score de la talla para edad (Paz-Aparicio, 2019)³.

En niños de 6 a 59 meses, la asociación entre el Z-score talla para edad y la concentración de Hb no corregida por la altura evidencia una perfecta campana donde

³ Z score se basa en determinar cuántas desviaciones estándar se mueve una población determinada en función de los valores medios de la talla por edad y sexo.

los mejores valores de talla por edad se observan con valores de Hb de 10 g/dL (indicador de anemia leve) (figura 2). Igualmente, luego de la corrección de la Hb por la altura (puntos de corte antiguo), el mejor valor de Z-score talla para edad es de 10 g/dL, un valor de Hb que diagnostica anemia leve según los criterios de la OMS de ese entonces.

Cuando se analizan ambas curvas, se encuentra que la curva de Hb corregida tiene hacia el lado izquierdo valores de Z-score mejores que sin corregir, lo cual es incongruente, pues indicaría que con baja Hb tendrían mejor valoración nutricional.

Estos hallazgos no son inesperados, ya que Gonzales et al. (2018) encontraron los mismos resultados en un estudio de 2018 realizado en Arequipa. En ese estudio, los valores de Z-score de talla para edad más altos se encontraron en la anemia leve, mientras que la prevalencia de desnutrición crónica infantil (DCI) aumenta en la anemia moderada/grave y es del tipo U-shape.

Es necesario que las investigaciones futuras enfoquen el diagnóstico de anemia a una falla en marcadores biológicos o funcionales; y, como dispone la OMS, se debe hacer una evaluación y manejo integral de la anemia en el mundo (WHO, 2023).

REFERENCIAS

- Becerra, C., Gonzales, G. F., Villena, A., de la Cruz, D. y Florián, A. (1998). Prevalencia de anemia en gestantes, Hospital Regional de Pucallpa, Perú. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 3(5), 285-292. <https://doi.org/10.1590/s1020-49891998000500001>
- Centers for Disease Control (1989). CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 38(22), 400-404. <https://www.jstor.org/stable/24248226>
- Cho, J. I., Basnyat, B., Jeong, C., Di Rienzo, A., Childs, G., Craig, S. R., Sun, J. y Beall, C. M. (2017). Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes. *Evolution, Medicine, & Public Health*, 2017(1), 82-96. <https://doi.org/10.1093/emph/eox008>
- Col Madendag, I., Eraslan Sahin, M., Madendag, Y., Sahin, E., Demir, M. B., Acmaz, B., Acmaz, G. y Muderris, I. I. (2019). The effect of iron deficiency anemia early in the third trimester on small for gestational age and birth weight: a retrospective cohort study on iron deficiency anemia and fetal weight. *BioMed Research International*, 2019, 7613868. <https://doi.org/10.1155/2019/7613868>
- De Leeuw, N. K., Lowenstein, L. y Hsieh, Y. S. (1966). Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine*, 45(4), 291-315. <https://doi.org/10.1097/00005792-196607000-00002>
- Dewey, K. G. y Oaks, B. M. (2017). U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Supl. 6), 1694S-1702S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156075>
- Gonzales, G. F. (2012). Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29(2), 242-249. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2012.292.349>
- Gonzales, G. F., Rubín de Celis, V., Begazo, J., Del Rosario, M., Yucra, S., Zevallos-Concha, A. y Tapia, V. (2018). Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *American Journal of Hematology*, 93(1), E12-E16. <https://doi.org/10.1002/ajh.24932>
- Gonzales, G. F., Steenland, K. y Tapia, V. (2009). Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(5), R1477-R1485. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00275.2009>
- Gonzales, G. F., Tapia, V. y Fort, A. L. (2012). Maternal and perinatal outcomes in second hemoglobin measurement in nonanemic women at first booking: effect of altitude of residence in Peru. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, 2012, 368571. <https://doi.org/10.5402/2012/368571>
- Gonzales, G. F., Tapia, V. y Gasco, M. (2014). Correcting haemoglobin cut-offs to define anaemia in high-altitude pregnant women in Peru reduces adverse perinatal outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(1), 65-74. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3182-z>
- Gonzales, G. F., Tapia, V., Vásquez-Velásquez, C. (2021). Changes in hemoglobin levels with age and altitude in preschool-aged children in Peru: the assessment of two individual-based national databases. *Annals*

- of the New York Academy of Sciences*, 1488(1), 67-82. <https://doi.org/10.1111/nyas.14520>
- Kilpatrick, G. S. y Hardisty, R. M. (1961). The prevalence of anaemia in the community. A survey of a random sample of the population. *British Medical Journal*, 1, 778-782. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5228.778>
- Ministerio de Salud (2024). NTS N.º 213-MINSA/DGIESP-2024, Norma Técnica de Salud: Prevención y control de la anemia por deficiencia de hierro en el niño y la niña, adolescentes, mujeres en edad fértil, gestantes y puérperas. Lima: 8 de abril de 2024. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6166763/5440166-resolucion-ministerial-n-251-2024-minsa.pdf?v=1712758346>
- Natvig, K. (1966). Studies on hemoglobin values in Norway. V. Hemoglobin concentration and hematocrit in men aged 15-21 years. *Acta Medica Scandinavica*, 180(5), 613-620. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1966.tb02877.x>
- Paz-Aparicio, V. M. (2019). *Relación entre la desnutrición crónica y anemia infantil (corregida y no corregida por altura) en niños menores de 60 meses en la región de Lima y Callao atendidos por los sistemas públicos de salud* [tesis de licenciatura, Universidad Peruana Cayetano Heredia]. Repositorio UPCH. <https://hdl.handle.net/20.500.12866/7711>
- Sarna, K., Brittenham, G. M. y Beall, C. M. (2020). Current WHO hemoglobin thresholds for altitude and misdiagnosis of anemia among Tibetan highlanders. *American Journal of Hematology*, 95(6), E134-E136. <https://doi.org/10.1002/ajh.25765>
- Sarna, K., Gebremedin, A., Brittenham, G. M., Beall, C. M. (2018). WHO hemoglobin thresholds for altitude increase the prevalence of anemia among Ethiopian highlanders. *American Journal of Hematology*, 93(9): E229-E231. <https://doi.org/10.1002/ajh.25194>
- Sturgeon, P. (1959). Studies of iron requirements in infants. III. Influence of supplemental iron during normal pregnancy on mother and infant. B. The infant. *British Journal of Haematology*, 5(1), 45-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1959.tb04012.x>
- Vásquez-Velásquez, C., Tapia, V. y Gonzales, G. F. (2024). La nueva guía sobre los puntos de corte de la hemoglobina para definir anemia en individuos y poblaciones. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 37(1), 15-20. <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i1.844>
- World Health Organization (1959). *Iron Deficiency Anaemia. Report of a Study Group*. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/40447/WHO_TRS_182.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- World Health Organization (1968). *Nutritional anemias. Report of a WHO Scientific Group*. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- World Health Organization (2001). *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control*. <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>
- World Health Organization (2011). *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control> <https://iris.who.int/handle/10665/85839>
- World Health Organization. (2023). *Accelerating anaemia reduction: a comprehensive framework for action*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074033>
- World Health Organization (2024). *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations*. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542>