

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Estado de vitamina A y composición corporal en mujeres en etapa de puerperio de partos pretérmino atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora

TESIS

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta

Darinka Mladosich Muñoz

Hermosillo, Sonora

Enero de 2019

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada, impulsando así mi desarrollo profesional.

A la Universidad de Sonora (UNISON) por abrirme las puertas para seguir con mis estudios y brindarme las herramientas profesionales para conseguirlo.

Al Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES) por abrirme las puertas de su institución y por el apoyo otorgado. Así mismo, al Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela, Dra. Guadalupe Pérez Borbón y al Dr. Ricardo Montes por su apoyo dentro de las instalaciones del hospital.

A las mujeres participantes por la confianza y apoyo proporcionado.

A mi asesora, Dra. Verónica López Teros, mi más amplio agradecimiento por la confianza depositada en mí y por permitirme participar en este proyecto, por su valiosa dirección, por haber compartido sus conocimientos conmigo, tenerme paciencia y el tiempo otorgado.

Al Dr. Mauro Valencia Juillerat por las asesorías brindadas, así como recomendaciones que ayudaron a la realización de este proyecto.

Al Dr. Humberto Astiazarán García y la Dra. Michelle Haby por su tiempo y dar otra perspectiva al proyecto.

A la M. en C. Lesley Antunez y M. en C. Luz Anaíz Caraveo por su apoyo y las facilidades que me otorgaron en el Laboratorio de Nutrición para la realización de este proyecto.

A la M. en C. Rosa Consuelo Villegas por su asesoría en el análisis estadístico.

Al M. en C. Orlando Tortoledo, por su apoyo en la realización del análisis por HPLC.

A mis compañeros y amigos por el apoyo otorgado en el proceso, Andrea, Lilián, pero sobre todo a José Carlos por ayudarme en los análisis estadísticos, por su disposición siempre a escuchar, paciencia y por los consejos brindados.

Y a aquellas personas que de alguna manera intervinieron en este proceso.

A todos ustedes, mi mayor reconocimiento y gratitud.

DEDICATORIA

A mis papás por su apoyo, confianza y amor incondicional, por mostrarme el camino hacia la superación.

A mis hermanos por compartir siempre los momentos más importantes de mi vida.

ÍNDICE

APROBACIÓN	1
AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA.....	4
ÍNDICE	5
LISTA DE TABLAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
OBJETIVOS	9
Objetivos Específicos.....	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
INTRODUCCIÓN	12
ANTECEDENTES	15
Vitamina A	15
Metabolismo.....	15
Fuentes de Vitamina A en la Dieta.....	18
Deficiencia de Vitamina A Como Problema de Salud Pública.....	19
Evaluación del Estado de Vitamina A: Biomarcadores.....	21
Lactancia Materna	23
Aspectos Fisiológicos de la Lactancia Materna.....	23
Lactogénesis	24
Leche Materna, Estado de vitamina A y el Nacimiento Prematuro	27
Lactancia, Estado de Vitamina A y Composición Corporal.....	28

MATERIALES Y MÉTODOS	31
Diseño de estudio	31
Consideraciones éticas.....	31
Sujetos.....	31
Antropometría	32
Composición corporal	33
Determinación del Estado de Vitamina A.....	35
Retinol Sérico	36
Clasificación del Estado de vitamina A.....	36
Análisis Estadístico	37
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIÓN	57
REFERENCIAS	59

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Características físicas y antropométricas de las mujeres en período de lactancia (n=28).....	41
Tabla II. Composición corporal de mujeres en puerperio y en período de lactancia (n=28).....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo de vitamina A	17
Figura 2. Diagrama de inclusión de mujeres en período de lactancia de acuerdo a los criterios de participación.	40
Figura 3. Correlación entre retinol en suero y retinol en calostro	53
Figura 4. Asociación entre retinol en calostro e IMG	55
Figura 5. Asociación entre retinol en calostro e IMG ajustado por edad	57

OBJETIVOS

Evaluar la asociación entre el estado de vitamina A y la composición corporal en mujeres en etapa de puerperio de partos pretérmino atendidas en el HIMES.

Objetivos Específicos

- Evaluar el estado de vitamina A en mujeres en etapa de puerperio de partos pretérmino (suero) y el posible efecto sobre el estado de vitamina A del lactante (retinol en calostro).
- Determinar la composición corporal de las mujeres evaluadas por un modelo de dos compartimentos (masa grasa y masa libre de grasa).
- Evaluar la asociación de las variables bioquímicas y de composición corporal en las participantes.

RESUMEN

La deficiencia de vitamina A (DVA) durante el embarazo es un problema global, perdura postparto y es un reto mayor en los nacimientos pretérmino. En Sonora, la DVA durante la lactancia es cercana al 50%. Adicionalmente, la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad (SO) en mujeres en edad reproductiva es de 75.6%. El incremento en la masa grasa se ha asociado con la reducción del retinol circulante en mujeres no embarazadas y no en lactancia, pero se desconoce el efecto sobre la concentración de VA en calostro. El objetivo consistió en evaluar la asociación entre el estado de vitamina A y la composición corporal de mujeres en puerperio con partos pretérmino atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora. Se evaluó la concentración de retinol en suero y calostro, así como la composición corporal (indicadores antropométricos). Los datos se analizaron empleando estadística descriptiva y análisis de regresión lineal y logística. Participaron 28 mujeres en período puerperal con partos <37 semanas. La concentración media de retinol en suero y calostro fue de $1.35 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$ y $2.01 \pm 1.16 \mu\text{mol/L}$, respectivamente y el 20% de las mujeres presentó concentraciones bajas de retinol (suero y calostro). La prevalencia combinada de SO fue de 53.6%. El riesgo de padecer DVA (suero) aumentó 1.27 veces por cada unidad de incremento en el índice de masa grasa (IMG) (RM \approx 1.27; IC: 95% [0.83, 1.94]; p= 0.27). Sin embargo, en calostro la grasa corporal actuó como factor protector contra el riesgo de DVA (RM \approx 0.95; IC: 95% [0.79, 1.13]; p= 0.55). Asimismo, se observó que al aumentar el IMG aumenta también la concentración de retinol en calostro ($\mu\text{mol/L}$) (r= 0.39; p= 0.05). El tamaño muestral fue un factor limitante para el presente estudio. En este grupo, la DVA se considera un problema de salud pública y nuestros resultados sugieren que el tejido graso es una variable a considerar al evaluar el estado de vitamina A, particularmente en mujeres en período de lactancia.

ABSTRACT

Vitamin A deficiency (VAD) during pregnancy is a global problem, it lasts postpartum, and is a major challenge in preterm births. In Sonora, VAD in breastfeeding women is close to 50%. Additionally, the combined prevalence of overweight and obesity in Mexican women of reproductive age is 75.6%. Studies have shown that the increase in fat mass is associated with a reduction in circulating retinol concentration, but the effect of body fat on the concentration of VA in colostrum is not known. The aim of this project was to evaluate the association between vitamin A status and body composition of women in puerperium with preterm deliveries, attended at the Women's Hospital of the State of Sonora. Retinol concentration in serum and colostrum was evaluated, and body composition was assessed using anthropometric indicators. Statistical analysis included descriptive statistics, and linear and logistic regression analysis. Twenty-eight women in puerperal period with deliveries <37 weeks were enrolled. Mean serum and retinol concentration were $1.35 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$ and $2.01 \pm 1.16 \mu\text{mol/L}$, respectively and 20% of participant women were VAD (serum and colostrum). The combined prevalence of overweight and obesity was 53.6%. The risk of VAD (serum) increases 1.27 times for each unit of increase in the fat mass index (FMI) ($\text{OR} \approx 1.27$; IC: 95% [0.83, 1.94]; $p = 0.27$). However, for retinol in colostrum, the increase in body fat reduced the risk of VAD ($\text{OR} \approx 0.95$; IC: 95% [0.79, 1.13]; $p = 0.55$). Additionally, the increase in FMI was associated with an increase in retinol concentration (colostrum) ($r = 0.39$; $p = 0.05$). The sample size was a limiting factor in this study. VAD is still of public health concern in breastfeeding women with preterm deliveries. Our results suggest that fat tissue is a variable to consider when assessing vitamin A status, particularly in breastfeeding women.

INTRODUCCIÓN

La vitamina A (VA) es un nutriente indispensable que participa en el funcionamiento del sistema visual, mantenimiento de la función y diferenciación celular, inmunidad, integridad epitelial y reproducción. Una baja ingesta de este nutriente durante los períodos nutricionalmente más demandantes como la infancia, embarazo y lactancia incrementa los riesgos a la salud (OMS, 2009).

La Organización Mundial de la Salud describe que la deficiencia de vitamina A (DVA) es uno de los principales problemas nutricionales en el mundo, la cual afecta alrededor de 19 millones de mujeres embarazadas y a 190 millones de niños menores de 5 años (OMS, 2009). El problema es aún mayor en los neonatos pretérmino, debido a la interrupción temprana de transferencia de retinol placentario al feto, lo cual tiene como resultado una concentración circulante de vitamina A significativamente más baja en neonatos pretérmino (Lima y col., 2017; Fares y col., 2015). Un porcentaje importante de las mujeres en edad reproductiva de los países en desarrollo vive en condiciones de escasos recursos y con inseguridad alimentaria, por lo que son vulnerables a la DVA.

Posterior al nacimiento, la vitamina A en leche materna es la única fuente dietaria para el lactante durante los primeros 6 meses de vida (aporta ~435 – 500 µg de VA) y su contenido depende de las reservas de VA de la madre, así como de su reciente ingesta dietaria (Tanumihardjo y col., 2016). Así, en las mujeres en período de lactancia, la determinación de la concentración de retinol en leche materna es un biomarcador único a través del cual indirectamente se puede estimar un riesgo de deficiencia en los menores alimentados al seno materno. Además, este biomarcador es sensible para evaluar la respuesta a intervenciones con VA (Engle-Stone y col., 2013).

La acumulación de grasa corporal durante las etapas finales del embarazo es una respuesta fisiológica para soportar la producción de leche materna, ya que se requieren aproximadamente 640 kcal adicionales a su requerimiento energético (NRC, 1989). Sin embargo, cuando el estado nutricional de la madre no es el óptimo previo o durante el embarazo (sobrepeso u obesidad), el exceso de peso se asocia con riesgo materno de diabetes gestacional y preeclampsia, mientras que aumenta el riesgo de mortinato y anomalías congénitas. En etapas posteriores, se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria e hipertensión y los niños presentan riesgo de obesidad y enfermedad coronaria (Leddy y col., 2008). Adicionalmente, la acumulación excesiva de grasa puede representar un riesgo para la producción y calidad de la leche materna (Li y col., 2003).

México se encuentra en una transición epidemiológica y nutricional que se caracteriza por un incremento en la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad, pero además se mantienen las enfermedades infecciosas y el hambre oculta, es decir, carencias de micronutrientes como hierro, yodo, zinc y vitamina A. Además, resultados de la ENSANUT 2012 muestran que la DVA sigue siendo de importancia en los menores de 2 años (Gutiérrez y col., 2012; Rivera-Dommarco y col., 2001). Ejemplo de lo anterior es un estudio de tipo transversal realizado en la región noroeste del país, en mujeres en período de lactancia (n=50), donde la concentración de retinol en leche materna fue similar a la que se observa en regiones donde la DVA es común y por ende limita la acumulación de reservas de VA por el lactante (Duarte, 2013; López-Teros y col., 2017; Wallingford y Underwood, 1987; Underwood, 1994). En la misma región, se observó que la concentración de retinol en leche materna tendía a asociarse negativamente con el porcentaje de grasa corporal ($r = -0.251$; $P = 0.055$) (comunicación personal, López-Teros).

Dado el doble reto de la inadecuada nutrición en nuestro país y los cambios en la composición corporal que ocurren en el embarazo y la lactancia

materna, el objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre el estado de vitamina A y la composición corporal en mujeres en etapa de puerperio de partos pretérmino del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

ANTECEDENTES

Vitamina A

Vitamina A, es un término que abarca un grupo de compuestos orgánicos insaturados, que incluyen: retinol, retinal y ácido retinoico; es un nutriente indispensable porque no puede ser producido por los seres humanos y debe obtenerse a partir de la dieta. Los carotenoides provitamina A, son componentes que se producen en las plantas y son además de los retinoides, una fuente dietética primaria de VA posterior a su escisión enzimática. La VA es necesaria para la regulación de numerosos procesos biológicos como: visión, mantenimiento de la superficie epitelial, mantenimiento de la inmunidad, reproducción, crecimiento y desarrollo embrionario, etc. Cuando la dieta no aporta cantidades suficientes de VA, se presenta la deficiencia de este nutriente, contribuyendo significativamente a la carga de la enfermedad y afectando principalmente a los países en desarrollo. Los trastornos clínicos por deficiencia de vitamina A incluyen xeroftalmia, queratomalacia y ceguera, además de un aumento en el riesgo de muerte por enfermedades infecciosas, especialmente en niños menores de 5 años (Tanumihardjo y col., 2016).

Metabolismo

El metabolismo retinoide dentro del tracto gastrointestinal se produce predominantemente dentro de la parte proximal del intestino delgado e involucra eventos metabólicos que ocurren tanto en el lumen, así como dentro del enterocito. Al ser la VA un componente liposoluble, se requiere que la dieta contenga además grasa para que exista una mejor absorción de estos

(D'Ambrosio y col., 2011). En la Figura 1, se presenta un diagrama del metabolismo de vitamina A.

Antes del proceso de absorción de la VA preformada o los carotenoides, las proteasas en el estómago y en intestino delgado deben hidrolizar a las proteínas que forman complejos con estos compuestos (Mahan y col., 2013). Tras el procesamiento de los ésteres de retinilo, las sales biliares ayudan a formar micelas dónde estos junto a otros lípidos se solubilizan e hidrolizan a retinol y productos de la lipólisis. Los carotenoides provitamina A, también se solubilizan en micelas en el lumen intestinal, desde donde son absorbidos en las células de la mucosa duodenal por difusión pasiva. Una vez en las células, el retinol se une a una proteína celular de unión a retinol (CRBP) y se reesterifica a ésteres de retinilo. Los ésteres de retinilo recién sintetizados y los carotenoides no hidrolizados se transportan al hígado en forma de quilomicrones y remanentes de quilomicrón (Mahan y col., 2013; Reilly, 2006).

En el hígado, los ésteres de retinol nuevamente se hidrolizan para formar retinol y ácidos grasos libres. El retinol del hígado tiene tres destinos metabólicos principales: se puede unir a la CRBP para evitar concentraciones de retinol libre que puedan ser tóxicas en la célula, en la cual se reesterifica para formar ésteres de retinilo para su almacenamiento en las células estelares del hígado (en personas con un estado de vitamina A adecuado $\geq 95\%$ del retinol se almacena en el hígado, principalmente como palmitato de retinilo y estearato). El tejido adiposo, pulmones y riñones también son sitios de almacenamiento de esta vitamina (Tanumihardjo y col., 2016; Mahan y col., 2013).

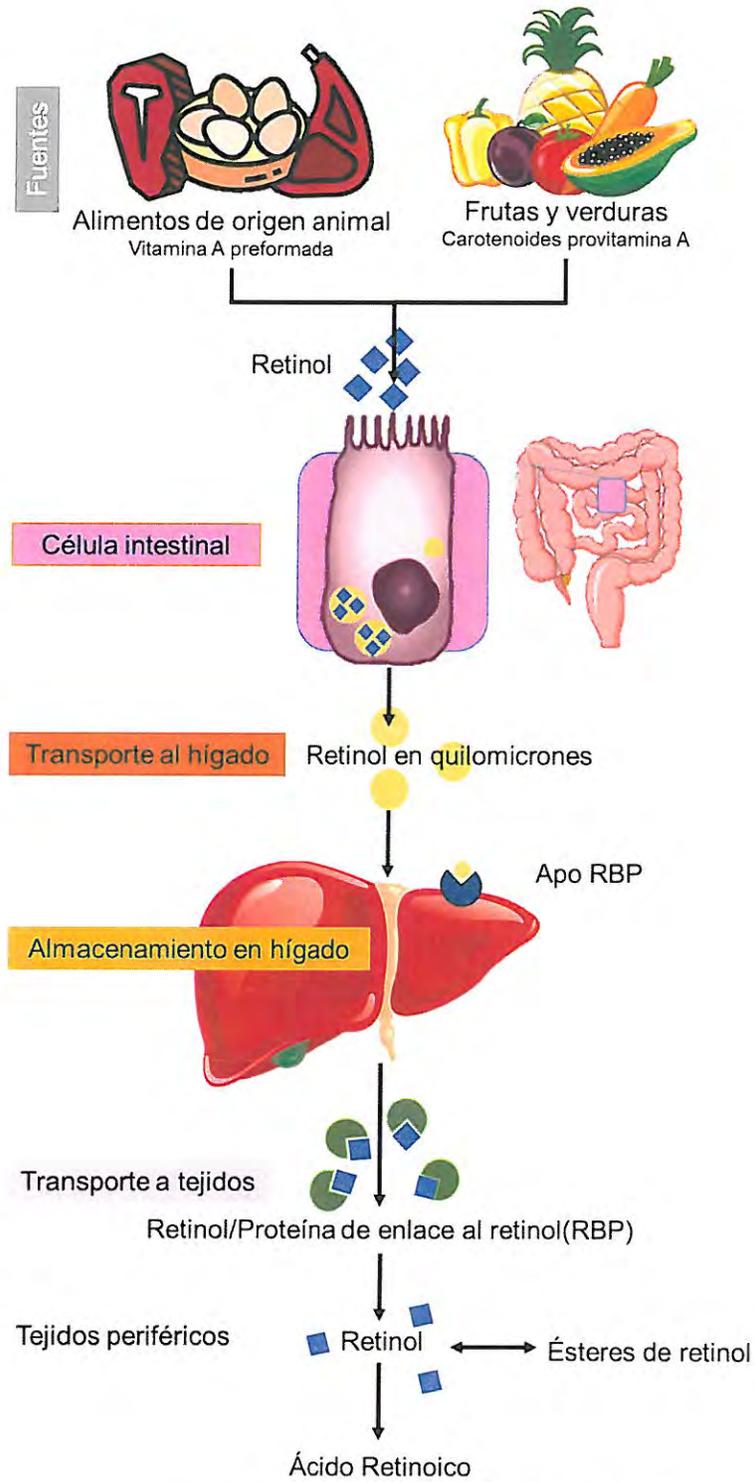


Figura 1. Metabolismo de vitamina A

Finalmente, para su distribución hacia el resto de los tejidos el retinol se une a la proteína de enlace a retinol (RBP), una vez fuera del hígado y para su transporte por la sangre hasta los tejidos periféricos, el complejo RBP-retinol se une a otra proteína (Transtiretina, TTR), formando un complejo de mayor peso molecular para evitar la filtración glomerular. El retinol que no necesita ser liberado a la circulación se almacena en el hígado hasta que se necesite (Mahan y col., 2013).

El retinol se transfiere desde el complejo la RBP-retinol-TTR, hasta una CRBP, con la consiguiente hidrólisis de apoproteínas de unión a retinol (Apo RBP) y la liberación a la sangre de la proteína de unión y a TTR. La Apo RBP se degrada y se filtra a nivel renal (Smith y Goodman, 1971). La forma celular activa de la VA es el retinal y el ácido retinoico; sin embargo, también se puede conjugar para dar glucurónido o fosfato de retinilo. Después de la formación de ácido retinoico, se convierte en formas que se excretan fácilmente (Mahan y col., 2013).

Fuentes de Vitamina A en la Dieta

La vitamina A se obtiene en la dieta a partir de vitamina A preformada (ésteres de retinilo de los alimentos de origen animal, alimentos fortificados y suplementos farmacéuticos), así como de carotenoides provitamina A de fuentes vegetales (Tanumihardjo y col., 2016). La vitamina A preformada es eficientemente absorbida y utilizada por los seres humanos con una absorción de 70-90%, lo cual es altamente eficiente y ésta se limita sólo cuando existe una condición patológica asociada con el metabolismo de este nutriente (Penniston y Tanumihardjo, 2006). Sin embargo, en países en desarrollo del 70-90% de la vitamina A dietaria se obtiene a partir de los carotenoides provitamina A de alimentos de origen vegetal. Estos se absorben con menor eficacia del 20-50% dependiendo del estado de VA de cada persona y de otros factores dietarios y no dietarios (Reboul, 2013; Mahan y col., 2013; Penniston y Tanumihardjo, 2006).

La conversión de carotenoides provitamina A hacia retinol es un paso altamente regulado, y la toxicidad de VA a partir de fuentes provitamina A no se ha documentado.

Durante la infancia, el calostro y la leche humana madura son fuentes ricas de VA preformada y de carotenoides provitamina A, especialmente cuando la madre tiene una ingesta dietaria adecuada (Tanumihardjo y col., 2016).

Deficiencia de Vitamina A Como Problema de Salud Pública

La causa principal de la DVA como un problema de salud pública es una dieta crónicamente insuficiente en VA, lo que tiene como consecuencia bajas reservas corporales que no permiten satisfacer las necesidades fisiológicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que la DVA clínica (ceguera nocturna) afectó a 5.2 millones de niños en edad preescolar y 9.8 millones de mujeres embarazadas (OMS, 2009). Aunque la reserva corporal de VA aumenta durante la infancia cuando el aporte dietario es adecuado, en lactantes que presentaron DVA y estuvieron expuestos a procesos infecciosos durante la infancia, es común que la DVA se extienda hasta la adolescencia ya que las reservas permanecen bajas (Tanumihardjo y col., 2016).

Al considerar la deficiencia subclínica de VA, los números de personas afectadas alrededor del mundo se incrementan a 190 millones de menores de 5 años y 19 millones de mujeres embarazadas (OMS, 2009). En México, los datos a nivel nacional con respecto al estado de vitamina A de mujeres embarazadas o en período de lactancia son limitados. Sin embargo, en un estudio de tipo transversal, realizado por Sámano y col., (2017), donde participaron mujeres con

embarazo de alto riesgo (n=95) y mujeres con embarazo normal (n=32), observaron que, en mujeres con partos pretérmino, la concentración de VA en calostro fue significativamente menor que aquellas mujeres con parto a término (>37 semanas). Adicionalmente, un estudio transversal realizado en Sonora, donde participaron 62 mujeres en periodo de lactancia de zona urbana (n=32) y zona rural (n=32), en el cual la DVA fue del 57% (López Teros y col., 2017).

De acuerdo con la OMS, se define un problema de salud pública moderado cuando la DVA de un grupo poblacional es mayor al 20% (OMS, 2009), situación similar a la observada en la región donde nuestro estudio se llevó a cabo.

En México, existen diversas estrategias para combatir la DVA en distintos grupos etarios. Sin embargo, la mayoría se centran en la atención de menores de cinco años. Ejemplo de lo anterior es la suplementación con megadosis de VA (100,000-200,000 UI; 30-60mg; palmitato de retinilo) en niños de 6 a 48 meses de edad a través de las campañas nacionales de vacunación, la cual se asocia con una reducción en el riesgo de mortalidad y una menor incidencia de diarrea en la población infantil. El suministro de altas dosis de vitamina A cada seis meses hasta la edad de cinco años se basó en el principio de que una sola dosis alta de vitamina A se absorbe bien y se almacena en el hígado y luego se moviliza, según sea necesario, durante un período prolongado de tiempo (OMS, 2011b). A pesar de que la mayoría de los niños <5 años la megadosis se tolera bien, se han notificado efectos secundarios transitorios como dolor de cabeza, inflamación de la fontanela, náuseas o vómitos y diarrea en 3-7% de estos niños. (Tanumihardjo y col., 2016; OMS, 2011b).

Si bien existen esfuerzos para reducir la deficiencia de vitamina A en la población infantil, en México no se implementa la suplementación con vitamina A postparto, así como tampoco existen intervenciones que permitan incrementar el aporte dietario de este nutrimento para así enriquecer además el aporte a través de la leche materna y ayudar al lactante a incrementar sus reservas.

Evaluación del Estado de Vitamina A: Biomarcadores

Se pueden utilizar diversos indicadores en la evaluación del estado de vitamina A, ya sea a nivel individual o poblacional. La deficiencia de vitamina A se puede identificar por signos clínicos cuando esta es severa y empleando indicadores bioquímicos que permiten detectar la deficiencia de forma temprana. La xeroftalmia es un conjunto de signos clínicos como las manchas de Bitot, xerosis de la conjuntiva y córnea, queratomalacia, ceguera nocturna y retinopatías. La evaluación de la ceguera nocturna sirve como indicador funcional de la DVA (OMS, 1996).

Para detectar DVA de forma temprana, es decir previo al desarrollo de los signos clínicos descritos anteriormente (subclínica), se utilizan biomarcadores, los más empleados para evaluar el estado de vitamina A son: la determinación de la concentración de retinol sérico y en leche materna (OMS, 1996). Un biomarcador es una característica que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de un proceso biológico normal, procesos patogénicos o respuestas a intervenciones (terapéuticas, farmacológicas, nutricionales) (Downing, 2001). Así, el retinol sérico es el biomarcador poblacional más utilizado para evaluar el estado de VA a nivel mundial (Palmer y col., 2012). Además del retinol sérico, en las mujeres en período de lactancia es posible evaluar la concentración de retinol en leche materna, biomarcador que además de proporcionar información sobre el estado de vitamina A de la madre, nos permite de forma indirecta conocer la adecuación de la ingesta de vitamina A por el lactante (OMS, 1996).

La concentración de vitamina A en la leche materna se relaciona directamente con la reserva corporal de VA en la madre, es un indicador sensible a las intervenciones nutrimentales, ya que la concentración de VA en leche materna se modifica en proporción con la ingesta dietaria y además puede ser

un reflejo indirecto del estado de VA del lactante (Stoltzfus y Underwood, 1995; De Pee y Dary, 2002; Tanumihardjo y Penniston, 2002; Surles y col., 2006; OMS, 1996).

El contenido de vitamina A en la leche es más elevado en el calostro (la leche segregada en los primeros 4-6 días postparto) y sigue siendo alto en la leche de transición (días 7-21 postparto), ambos en comparación con la leche madura (OMS, 1996). La concentración de VA se estabiliza en la leche madura (aproximadamente 3 semanas postparto) y, por lo tanto, las concentraciones de leche después del primer mes posparto son los más útiles para estimar el estado de vitamina A de la madre y el lactante.

De acuerdo a la OMS, la deficiencia de vitamina A se define cuando la concentración de retinol sérico se encuentra por debajo de $0.7 \mu\text{mol/L}$. Sin embargo, Palmer (2012) propone el intervalo $0.7 - 1.05 \mu\text{mol/L}$ para definir un estado bajo de VA. Con respecto a la concentración de retinol en leche materna, además de considerar la concentración por volumen (deficiencia $\leq 1.05 \mu\text{mol/L}$), es importante evaluar la concentración de grasa en leche materna para posteriormente ajustar la concentración de VA por el contenido de grasa en la leche materna y la DVA se define cuando el retinol en leche $\leq 8 \mu\text{g/g}$ de grasa (Penniston y Tanumihardjo, 2006; OMS, 2009).

A pesar de que se reconoce la leche materna como biomarcador del estado de vitamina A de la madre y reflejo indirecto del estado de vitamina A en el lactante, se desconoce la asociación entre este y la composición corporal de las mujeres en período de lactancia, situación crítica sobre todo en países como México donde coexiste la doble carga de la malnutrición.

Lactancia Materna

Los beneficios de la alimentación al seno materno son incuestionables, es el mejor alimento para los recién nacidos, prematuros y enfermos. La leche materna debe consumirse de manera exclusiva los primeros seis meses de vida y posteriormente con alimentos complementarios por dos años o más (Brown y col., 2014). Se estima que la adopción universal de esta práctica con alimentación continua al seno materno por un período de seis meses podría prevenir el 13% de la mortalidad infantil en menores de cinco años de edad (Jones y col., 2003).

Dentro de sus ventajas se incluye protección contra deficiencia de hierro, aumento de capacidad cognitiva, disminución de enfermedades respiratorias y gastrointestinales agudas, menor riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad celiaca, enteropatía inflamatoria, neuroblastoma, alergias y asma (Brown y col., 2014).

La lactancia es exigente desde el punto de vista nutricional, especialmente en aquellas mujeres que amamantan exclusivamente. Se recomienda un incremento en la ingesta de la mayor parte de los nutrientes. Aunado a esto la producción de leche se ve afectada por la frecuencia de succión e hidratación de la madre. No obstante, la composición de la leche varía en función de la dieta materna; se ha demostrado que la leche de las madres con una inadecuada nutrición presenta concentraciones bajas de diversos nutrientes y refleja los nutrientes a los que tienen acceso (Mahan y col., 2013).

Aspectos Fisiológicos de la Lactancia Materna

Los alveolos son las unidades funcionales de la glándula mamaria, cada alveolo está compuesto por un racimo de células secretoras y un ducto ubicado en el

centro con función de secretar leche. Los conductos están distribuidos como las ramas de un árbol y cada conducto pequeño se comunica con uno más grande; dichos conductos terminan en el pezón. Las células secretoras están rodeadas por células mioepiteliales, que pueden contraerse por la acción de la oxitocina, lo que provoca expulsión de leche hacia los conductos (Brown y col., 2014)

Lactogénesis

La producción de la leche materna o lactogénesis se divide en tres etapas: lactogénesis I, II y III, las cuales se describen a continuación.

- a) Lactogénesis I. Comienza durante el último trimestre del embarazo. En esta primera etapa se comienza a formar la leche y aumenta su contenido de lactosa y proteínas, se extiende hasta los primeros días postparto. Es posible que el parto prematuro, el método de parto y otros factores influyan en esta etapa. Estos factores podrían explicar por qué las madres con bebés prematuros frecuentemente presentan problemas para lograr el volumen promedio de producción de leche (740-1035mL/día) (Brown y col., 2014).
- b) Lactogénesis II. Esta etapa se inicia dos a cinco días postparto y se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo a la glándula mamaria. Se considera el inicio de la secreción copiosa de leche. Durante los primeros diez días de vida del recién nacido ocurren cambios en la composición y cantidad de leche que se produce (Brown y col., 2014).
- c) Lactogénesis III. La producción de leche de esta etapa inicia alrededor de los 10 días postparto y constituye el momento en que la composición de la leche se estabiliza (Brown y col., 2014).

Como se mencionó anteriormente, la leche materna presenta modificaciones en su composición dependiendo de la etapa de maduración y la

hora en la cual se colecta, por su composición la leche se clasifica en: precalostro, calostro, leche de transición y leche madura (García-López R, 2011; Herrera y col., 2013).

- a) El precalostro es un exudado del plasma que se produce en la glándula mamaria a partir de la semana 16 de embarazo. Cuando el nacimiento ocurre antes de las 35 semanas de gestación, la leche producida tiene mayor cantidad de proteínas que la leche madura, nitrógeno total, inmunoglobulinas, ácidos grasos, magnesio, hierro, sodio y cloro. Tiene bajas concentraciones de lactosa en comparación a la leche madura, ya que un recién nacido prematuro tiene poca actividad de lactasa. Esta combinación de nutrientes es más apropiada para el prematuro (García-López R, 2011; Herrera y col., 2013).
- b) El calostro se secreta a lo largo de los primeros cinco a siete días después del parto, aunque en las mujeres multíparas puede presentarse al momento del nacimiento del bebé. Tiene una consistencia pegajosa y es de color amarillento por la presencia de β -carotenos (García-López R, 2011; Herrera y col., 2013). Tiene el doble de la concentración de vitamina A en comparación con la leche madura (Brown y col., 2014). Su volumen puede variar de 2 a 20 mL/día en los tres primeros días; a medida que el bebé succiona, aumenta hasta 580 mL/día hacia el sexto día. Esta cantidad es suficiente para cubrir las necesidades del recién nacido por lo que no es necesario complementar con fórmulas lácteas (García-López R, 2011). Tiene mayor cantidad de proteínas (97% en forma de inmunoglobulina A), vitaminas liposolubles, lactoferrina, factor de crecimiento, lactobacilos bifidus, sodio y zinc (García-López R, 2011; Herrera y col., 2013).

En concentraciones menores se encuentran las grasas, la lactosa y las vitaminas hidrosolubles. El calostro protege contra infecciones y alergias ya que transfiere inmunidad pasiva al recién nacido por absorción intestinal de

inmunoglobulinas. Por su contenido de motilina, tiene efectos laxantes que ayudan a la expulsión del meconio (García-López R, 2011).

c) La producción de la leche de transición inicia después del calostro y dura entre cinco y diez días. Progresivamente se elevan sus concentraciones de lactosa; grasas por aumento de colesterol y fosfolípidos y vitaminas hidrosolubles; disminuyen las proteínas, las inmunoglobulinas y las vitaminas liposolubles debido a que se diluyen por el incremento en el volumen de producción, que puede alcanzar 660 mL/día hacia el día 15 postparto. Su color blanco se debe a la emulsificación de grasas y a la presencia de caseinato de calcio (García-López R, 2011; Herrera y col., 2013).

d) La leche materna madura inicia su producción a partir del día 15 postparto y puede continuar por más de 15 meses. Su volumen promedio es de 750 mL/día, pero puede llegar hasta 1200 mL/día en madres con embarazo múltiple. Tiene un perfil estable de sus diferentes componentes: agua representa el 87% del total de sus componentes y cubre satisfactoriamente los requerimientos del bebé, aún en circunstancias extremas de calor, por lo que no se requieren líquidos suplementarios. Tiene adecuados niveles de osmolaridad, energía, hidratos de carbono principalmente en forma de lactosa; el volumen de lípidos difiere entre mujeres (1 a 7 g/dL), dependiendo de variables como el momento del día, de la tetada, variaciones individuales como ingesta de grasas por parte de la madre, mujeres con mayor ganancia de peso durante el embarazo, volumen de leche. La leche humana aporta ácidos grasos de cadena larga cuyos precursores son el ácido linolénico y el ácido linoléico. Además, contiene lipasa, una enzima que mejora la digestión de las grasas por el lactante. También contiene proteínas (α -lactoalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulina A secretora, caseína y compuestos nitrogenados),

vitaminas, minerales y oligoelementos (García-López R, 2011; Herrera y col., 2013).

Leche Materna, Estado de vitamina A y el Nacimiento Prematuro

La vitamina A es indispensable en la embriogénesis, para el crecimiento y diferenciación celular y tisular, así como para el funcionamiento visual e inmune y mantenimiento de la integridad epitelial; lo cual le confiere vital importancia en la salud de la madre y también para el desarrollo sano del feto y el recién nacido (Strobel y col., 2007; D'Ambrosio y col., 2011). Lo anterior sustenta la interacción entre la deficiencia de vitamina A en la madre y las complicaciones neonatales como malformación ocular, estrés respiratorio, inmunodeficiencia y alteraciones en la integridad epitelial del sistema gastrointestinal que se describen en la literatura (D'Ambrosio y col., 2011). Además, si lo anterior se conjuga con un parto pretérmino, aumenta el riesgo de muerte neonatal por otras causas, especialmente infecciones. Aquellos neonatos que sobreviven requieren especial cuidado y soporte nutricional, siendo la leche materna la mejor opción (Lima y col., 2017). Se estima que la adopción universal de la lactancia materna predominante por un período de seis meses podría prevenir el 13% de la mortalidad infantil en menores de cinco años (Jones y col., 2003).

Los recién nacidos y las mujeres en período de lactancia son grupos considerados en riesgo de deficiencia de VA, siendo el problema mayor en los neonatos pretérmino, debido a la interrupción temprana de transferencia de retinol placentario al feto. Estos bebés muestran niveles bajos de proteína de enlace al retinol (necesaria para el transporte en circulación) al nacimiento en comparación con los niños nacidos a término (Lima y col., 2017). Por lo anterior, la concentración circulante de vitamina A es significativamente más baja al nacer en neonatos pretérmino de bajo peso comparados con aquellos de bajo peso o

peso adecuado en nacimiento a término (Lima y col., 2017; Fares y col., 2015). Aunado a esto, el lactante prematuro tiene una menor capacidad de digestión y absorción de lípidos debido a la deficiencia de lipasa pancreática, lo que da como resultado una disminución en la absorción de las vitaminas liposolubles incluida la VA (Melo y col., 2004).

Así, el consumo de leche materna desde el nacimiento representa la mejor fuente de este nutriente para el lactante, especialmente para el lactante nacido pretérmino. Por lo anterior, es necesario identificar cuál es la concentración de vitamina A desde el inicio de la lactancia y definir estrategias distintas en el combate a la DVA.

Lactancia, Estado de Vitamina A y Composición Corporal

Estudios en mujeres en período de lactancia de países en desarrollo muestran que en promedio la leche materna proporciona 38 g/L de grasa (Dewey, 2003; López-Teros y col., 2017).

La lactancia materna exclusiva es capaz de satisfacer los requerimientos de vitamina A para los lactantes, siempre y cuando la leche materna tenga la concentración y volumen adecuado (Souza y col., 2015); al incrementar el requerimiento dietario de vitamina A durante la lactancia para sostener la salud de la madre y del lactante, el riesgo de déficit de VA en ambos grupos aumenta. En países en desarrollo, la leche materna es la única fuente confiable de VA durante los primeros seis meses de vida y puede proveer al bebé alimentado al seno materno con 435 – 500 µg de VA, cantidad adecuada de VA durante la infancia. Incluso si la leche materna contiene la mitad de esta cantidad, en entornos donde la desnutrición es frecuente, puede proporcionar cantidades clínicamente protectoras para bebés y niños pequeños (Tanumihardjo y col., 2016). Así, el consumo de leche materna desde el nacimiento representa la mejor

fuerza de este nutriente para el lactante, especialmente para el lactante nacido pretérmino. Estudios muestran que el retinol en calostro de las madres de prematuros es menor a la observada en las madres de bebés a término en esta fase (D'Ambrosio y col., 2011), en nuestra región la deficiencia de vitamina A (DVA) es un problema de salud pública (López-Teros y col., 2017).

Por otro lado, las bajas concentraciones de VA en la leche materna puede resultar en el bajo mantenimiento de la reserva hepática de la madre y del recién nacido, aumentando así la susceptibilidad a las infecciones respiratorias agudas, neumonía y diarrea, lo que contribuye al aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad infantil (Souza y col., 2015).

Una problemática adicional que existe en México, es el sobrepeso y la obesidad, cuya prevalencia combinada es del 75.6% en mujeres adultas, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de medio camino de 2016 (Shamah- Levy y col, 2016).

Si bien durante las etapas finales del embarazo la acumulación de grasa corporal es una respuesta fisiológica para soportar el gasto energético asociado a la producción de leche materna (se requieren aproximadamente 640 kcal adicionales a su requerimiento energético pre-embarazo) (NRC, 1989), se desconoce cuál es la ganancia saludable de este componente en las mujeres en período de lactancia y se carece de valores de referencia.

Evidencia reciente sugiere que deficiencias de algunos micronutrientes se relacionan a la obesidad y a la deposición de grasa (García y col., 2012). Además, la literatura indica que el tejido adiposo puede ser un sitio de almacenamiento de VA, especialmente en aquellos sujetos con un adecuado estado de VA y en individuos con obesidad las concentraciones séricas de RBP parecen ser afectadas por el tejido adiposo. En estudios realizados en adolescentes y adultos, la RBP sérica se correlacionó con el índice de masa corporal, adiposidad visceral e incluso marcadores inflamatorios (Tanumihardjo

y col., 2016). Aunado a esto, Gannon y Tanumihardjo (2015) refieren que probablemente el tejido adiposo sea un gran sitio de almacenamiento de vitamina A en individuos con obesidad, señalando que, si una persona con obesidad de 120 kg tiene un 40% de grasa corporal, este depósito podría representar 1 μmol de vitamina A adicional a la que se encuentra en reserva hepática.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios relacionados con la obesidad se realizaron en países desarrollados, donde el riesgo de deficiencia de vitamina A es muy bajo. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la obesidad puede coexistir con la deficiencia de VA, y no está claro cómo se desempeñaría la RBP como un indicador de retinol sérico en estas poblaciones. Por ejemplo, si la RBP derivada de adipocitos tiende a ser Apo RBP no unida a retinol, podría producir resultados falsos negativos, indicando concentraciones de retinol sérico adecuadas en sujetos con obesidad cuando, de hecho, las concentraciones deficientes de vitamina A están presentes (Tanumihardjo y col., 2016).

Como se mencionó anteriormente, México es un país de dualidad nutricional donde coexisten problemas asociados con el exceso en el consumo de alimentos densamente energéticos (sobrepeso, obesidad) y el hambre oculta (carencia de micronutrientes como hierro, zinc, vitamina A, entre otros), por lo cual es necesario identificar posibles grupos de riesgo donde la combinación de la doble carga de la mala nutrición pueda traer consecuencias no sólo para el individuo, sino también para futuras generaciones (García y col., 2012; Villalpando y col., 2015).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

El diseño del presente trabajo fue un estudio transversal analítico. La inclusión de las participantes se realizó a través de un muestreo aleatorio de acuerdo a su ingreso en el hospital.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio contó con la aprobación por el Comité de Bioética e Investigación del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora (oficio no. DMCS/CBIDMCS/D-98 bis). Asimismo, el protocolo del proyecto se encuentra registrado ante la Dirección General de Enseñanza y Calidad de la Secretaría de Salud del Estado de Sonora (oficio no. SSS-SSS-DGEC-2017-1309).

Sujetos

La población del estudio fueron mujeres en período puerperal (durante su estancia hospitalaria; aproximadamente 48 horas) cuyos hijos nacieron entre la semana 28 y <37 de gestación y que acudieron al Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES). Se invitó a participar a todas las mujeres que tuvieron partos durante los meses de julio y agosto de 2018. Participando únicamente aquellas que cumplieron con los criterios de participación y que aceptaron firmar el consentimiento informado. Cuando las participantes eran

menores de edad, se solicitó autorización por escrito de los padres o de su responsable legal.

El grado de prematurez se definió de acuerdo a los puntos de corte propuestos por la OMS (2018): Prematuros extremos (menos de 28 semanas), muy prematuros (28 a 32 semanas) y prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas).

A continuación, se enlistan los criterios de inclusión de las participantes:

- Mujeres que hayan tenido su parto en HIMES, dentro del período de selección de muestra (julio y agosto, 2018).
- Firma de consentimiento informado.
- Mujeres en puerperio con partos pretérmino (28 a <37 semanas de gestación).

Como criterios de exclusión:

- Fiebre y/o diarrea durante la última semana.
- Partos múltiples.
- Partos menores a 28 semanas de gestación.
- Antecedentes de hepatopatías.
- Preeclampsia severa, eclampsia.
- Antecedentes de toxicomanías.
- Neonatos pretérmino que no hayan sido hospitalizados.

Antropometría

Las mediciones antropométricas se realizaron de acuerdo a lo descrito por Cameron (1978). Se registró el peso de la madre empleando una balanza electrónica SECA®-876 y la talla empleando un estadímetro portátil SECA®-217 (Hamburgo, Alemania). A partir de ambas mediciones se calculó el índice de

masa corporal [peso kg/ (talla m)²] y se contrastó con respecto a los puntos de corte establecidos por la OMS (OMS, 1997). El perímetro del punto medio braquial se midió adoptando una posición relajada, de pie, con los brazos a los lados del cuerpo, la cinta métrica (Lufkin, 200cm) se coloca a nivel del punto acromiale-radiale medio, perpendicular al eje longitudinal del brazo (ISAK, 2001).

Composición corporal

Se realizó la evaluación de la composición corporal empleando un modelo de dos compartimentos (masa grasa y masa libre de grasa), lo anterior a partir de un pliculo adiposo (tricipital), utilizando un plicómetro Harpenden HSB-BI (Baty International Ltd, West Sussex, UK, rango 80.00 ± 0.20 mm) y siguiendo las recomendaciones de la normativa ISAK (ISAK, 2001). Las mediciones se realizaron por duplicado y se tomó la media de cada una de ellas. La composición corporal se evaluó mediante la estimación de la densidad corporal a partir de la ecuación de Durnin y Womersley (Ecuación 1; 1974)

$$D \left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3} \right) = c - (m) \times (\log T) \quad \text{Ecuación 1}$$

Dónde: **D** representa la densidad corporal, **c** y **m** son valores que cambian por grupo y edad y **T** representa el pliegue tricipital (mm). Posteriormente se calculó el porcentaje de grasa con la ecuación de Siri (1956):

$$\text{Porcentaje de grasa} = \frac{495}{D} - 450 \quad \text{Ecuación 2}$$

Dado que, para las mujeres en período de lactancia, no existen puntos de corte establecidos para definir normalidad o exceso de grasa, se tomaron como

referencia los puntos de corte recomendados por Gallagher y col., (2000) y McCarthy y col., (2006), ambos para población de mujeres no embarazadas o en lactancia, en combinación con el índice de masa corporal de las participantes (IMC <18: delgadez; 18–24.9: normal; ≥25-29.9: sobrepeso y ≥30: obesidad).

El área muscular braquial (AMB) se calculó con la siguiente fórmula de Hemysfield (1982):

$$AMB \text{ cm}^2 = \frac{[\text{Perímetro brazo relajado (cm)} - (\pi \text{ Pliegue tricipital})]^2}{4\pi} - 6.5 \quad \text{Ecuación 3}$$

Adicional al IMC y el porcentaje de grasa, se utilizó el Índice de Masa Grasa (IMG), ya que Peltz y col., (2010) lo refieren como un mejor estimador en el diagnóstico de la obesidad en comparación con los indicadores mencionados anteriormente. Se estratificó a las participantes según su IMG, utilizando la clasificación de Kelly y col. (2009). El IMG se calculó con la siguiente ecuación:

$$IMG = \frac{\text{Grasa corporal (kg)}}{\text{Talla}^2(\text{m})} \quad \text{Ecuación 4}$$

Las variables primarias porcentaje de grasa e IMG, se clasificaron como variables independientes dentro del presente estudio.

Determinación del Estado de Vitamina A

Leche Materna (Calostro). La toma de muestra de calostro se realizó por personal del Lactario del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Para estandarizar la colección de nuestro proyecto, se tomaron ~2 mL de calostro a partir de una muestra casual que la madre proporcionó por la mañana. Las muestras se congelaron a -70°C hasta el momento de su determinación empleando HPLC. Previo al análisis, las muestras se descongelaron y se colocaron durante 10 min en un baño de agua a 36°C para su homogenización. Posteriormente, se tomó una alícuota de 500 μL y se saponificó. Brevemente, se le adicionó 750 μL de etanol, se agitó por 15 segundos en un vórtex y posteriormente se adicionó 400 μL de KOH-HOH (50:50 P/V), se agitó por 15 segundos y se colocó 60 min en un baño de agua a 45°C agitando la muestra cada 15 min. (Tanumihardjo y Penniston, 2002). Después de la reacción, se adicionó 1 mL de hexano, se agitó por 30 seg y se centrifugó por 10 min a 4°C y 3000 rpm, se repitió la operación dos veces más. En cada ocasión se colectó la capa orgánica superior y se colocó en un tubo de ensayo para su posterior evaporación bajo una corriente suave de nitrógeno. El residuo se reconstituyó en 100 μL de etanol y se inyectó al HPLC empleando una columna C18 fase reversa (3 μm , 10 x 4.6 mm). El equipo utilizado fue un HPLC-Agilent VL modelo 1220 con detector de arreglo de diodos DAD 1260 infinity (Agilent Technologies). Para asegurar la calidad en el procesamiento de la muestra se empleó 3,4-didehidroretinol acetato como estándar interno y el cálculo de la concentración de retinol se realizó contra una curva de un estándar comercial de retinol (Sigma).

Concentración de grasa en leche materna. Ya que la concentración de VA en leche materna depende de la concentración de grasa en la misma, se determinó la grasa en las muestras de leche materna empleando el método de crematocrito, el cual consiste en colocar la leche materna en un capilar y posterior a la

centrifugación, medir la división de la longitud de la capa de grasa entre la longitud total de leche en el capilar; el resultado se expresa en porcentaje de grasa y este se relaciona linealmente con el contenido graso de la leche (Lucas y col., 1978).

Retinol Sérico

Para la determinación de retinol en suero de las participantes, se tomó una muestra de 5 mL de sangre por punción de la vena antecubital del antebrazo empleando jeringa o el sistema vacutainer. La sangre total se centrifugó para la obtención del suero y éste se congeló a -70°C para su posterior análisis por HPLC. Esta metodología consistió en extraer la vitamina A del suero (alícuota 200 μL), para lo cual se adicionó solución salina 0.85%. El retinol y carotenoides provitamina A se extrajeron con una mezcla de cloroformo:metanol (2:1 vol/vol) y posteriormente con hexano, ambos extractos se integraron y evaporaron bajo una corriente suave de nitrógeno. Posteriormente, el residuo se reconstituyó en etanol en un vial de cristal, se sonicó y finalmente se analizó por HPLC (Yeum y col., 1996). Para verificar la eficiencia en la extracción, se utilizó acetato de retinilo y equinona como estándares internos. Todos los solventes empleados en el proceso son grado HPLC. Adicionalmente, se empleó un suero estándar de referencia como control de calidad del proceso (Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de Materiales de Referencia Estándar[®] 968d, Gaithersburg, MD), donde el coeficiente de variabilidad deberá ser $<5\%$ de lo descrito en las especificaciones técnicas del producto.

Clasificación del Estado de vitamina A

En las mujeres en período de lactancia además del uso del retinol sérico como biomarcador para evaluar el estado de vitamina A, es posible emplear la

concentración de retinol en leche materna como un indicador único de este estado fisiológico. De acuerdo a la Organización mundial de la salud el estado de VA en suero clasifica a los valores por debajo de 0.70 $\mu\text{mol/L}$ como deficiencia de esta vitamina y por debajo de 0.35 $\mu\text{mol/L}$ como deficiencia severa de vitamina A. La concentración de retinol sérico por debajo de 1.05 $\mu\text{mol/L}$ se cataloga como niveles leves de deficiencia de VA en mujeres embarazadas y en período de lactancia (OMS, 2009). Además, las concentraciones de retinol en leche materna $\leq 1.05 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 8 \mu\text{g/g}$ de grasa en leche materna se consideran como inadecuados y dependiendo de la prevalencia se considera como problema de salud público (OMS, 2009). Se utilizaron como medidas primarias dependientes la concentración de $\leq 1.05 \mu\text{mol/L}$ de retinol en calostro y en suero $\leq 0.70 \mu\text{mol/L}$.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables. Asimismo, se evaluó la asociación entre la concentración de retinol sérico y en calostro empleando un análisis de correlación, se emplearon proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas continuas. Las diferencias se examinaron mediante pruebas de t de Student y ANOVAS de una vía. En el caso de las variables continuas se realizaron pruebas de hipótesis de dos colas. Se consideraron diferencias significativas cuando $P < 0.05$. Se evaluaron las correlaciones entre las variables de interés mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson de acuerdo con el comportamiento de las distribuciones, así como análisis de regresión lineal (continuas) y logística (categórica estado vitamina A) para evaluar el efecto de otras variables sobre la asociación. Se exploraron variables de ajuste como el uso de suplementos dietarios con contenido de vitamina A, consumo de alcohol y/o tabaco, edad, número de partos. Se incluyó en el análisis final únicamente la variable edad como variable de ajuste puesto que fue la única que tuvo un efecto debido al

tamaño de muestra. Todos los análisis presentados son sin ajustar a menos que se indique en el texto dicho ajuste. Para el análisis de datos se empleó el paquete estadístico NCSST 2007® (versión 10; Kaysville, UT, USA). (Lista operacional de variables en Apéndice I).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del total de partos registrados en el período de julio a agosto de 2018 en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES), 120 fue el total de partos pretérmino (28 a <37 SDG). Sin embargo, sólo 36 mujeres cumplieron con los criterios de participación y aceptaron participar en el proyecto (firma de consentimiento informado) (Razón de respuesta 50%; 36 de 72 elegibles). El flujo de la selección y permanencia de las participantes se muestra en la Figura 2. Del total de mujeres que aceptaron, ocho no completaron las mediciones y/o no hubo muestra suficiente para el análisis bioquímico (suero y/o calostro).

Las mujeres en período de lactancia que participaron en el estudio tuvieron las siguientes características: el 57.1% (n= 16) fueron primíparas y el 67.8% (n= 19) de los partos fue por cesárea; 21.2% (n=6) eran menores de 18 años de edad, 78.6% (n=22) vivía con su pareja y 53.6% (n=15) únicamente completó los estudios de secundaria. Del total de la muestra sólo 24 respondieron si habían consumido tabaco o alcohol durante el embarazo (n=4 sin respuesta), de estas, el 12.5% (n=3) consumió tabaco al inicio del embarazo y el 8.3% (n=2) consumió alcohol. El nivel de rezago social se estableció como un proxy del nivel socioeconómico de las participantes. Sin embargo, sólo se cuenta con los datos de 25 participantes (n=3 sin datos), de las cuales el 92% (n=23) presentaron un nivel de rezago social de bajo a muy bajo según el CONEVAL (www.coneval.gob.mx).

Las características físicas y antropométricas de las mujeres participantes se muestran en la Tabla I.

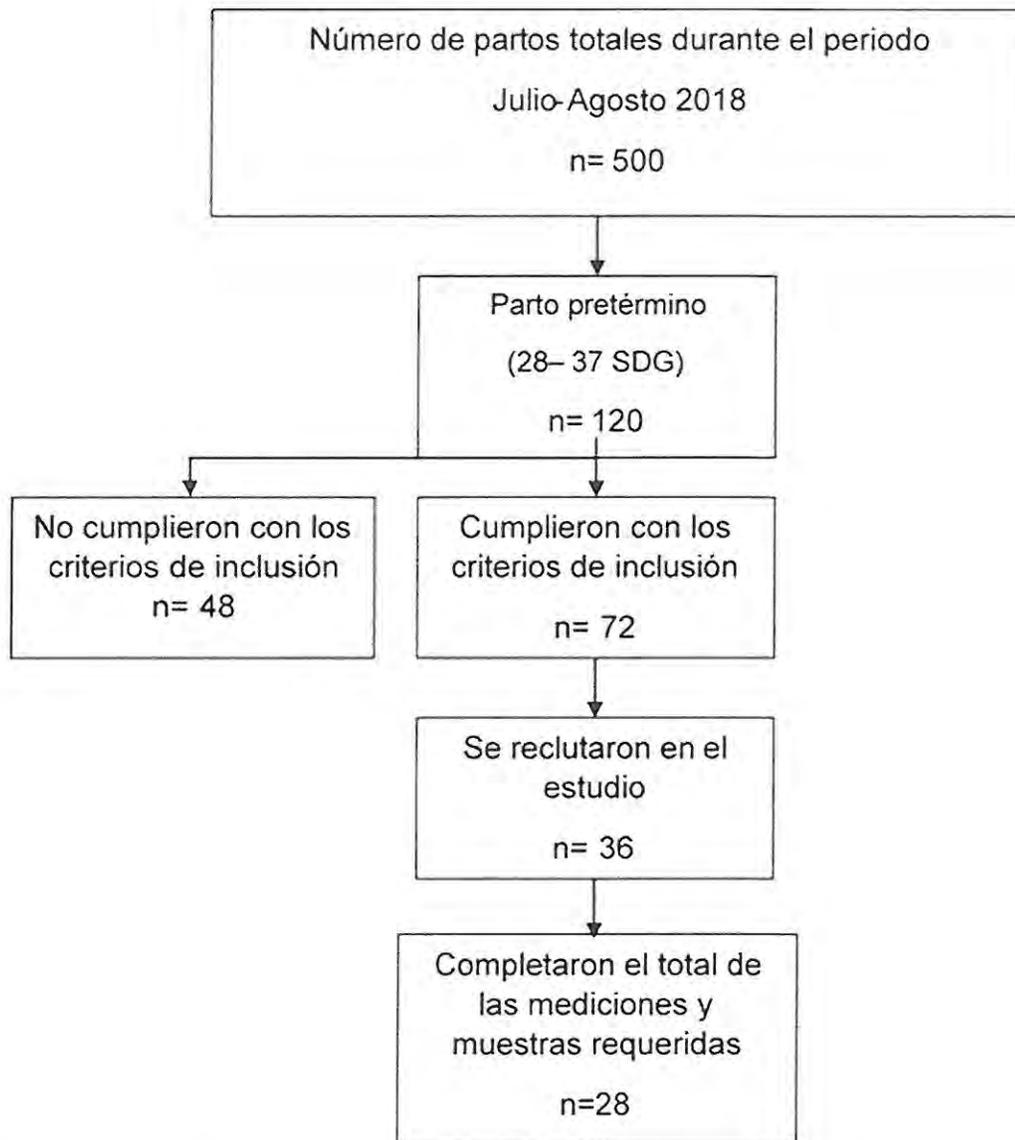


Figura 2. Diagrama de inclusión de mujeres en período de lactancia de acuerdo a los criterios de participación.

Tabla I. Características físicas y antropométricas de las mujeres en período de lactancia (n=28).

Variables	Mediana (Percentil 25, 75)
Edad (Años)	20 (18-26.8)
Número de partos	1 (1-2)
Peso materno antes del parto, kg	66.6 (56.6- 85.3)
Peso previo al embarazo, kg (n=25)	53 (49-72.1)
Peso actual, kg	64.1 (53.1-81)
Talla, m	1.57 (1.53-1.62)
IMC, kg/m ²	25.4 (21.9- 30.8)
Pliegue tricipital, mm	19.5 (14.9-24.6)
Circunferencia brazo relajado, cm	29 (25-33)

IMC = índice de masa corporal

Al utilizar los puntos de corte de IMC establecidos por la OMS para población adulta, se observó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 53.6%, lo cual puede deberse al aumento de peso durante la etapa final del embarazo, principalmente asociado al incremento en el porcentaje de grasa, ya que es una respuesta fisiológica para compensar el incremento en el gasto energético de la madre para la producción de leche materna (Heude y col., 2012; López-Teros y col., 2017). Adicional a las evaluaciones antropométricas generales, se evaluó la composición corporal de las mujeres. Sin embargo, debido a que no existen puntos de corte establecidos para definir exceso de grasa en la lactancia, se utilizó una combinación entre IMC y el porcentaje de grasa para caracterizar parcialmente la composición corporal de las participantes. Los resultados se muestran en la

Tabla II, donde el 46.4% (n=13) de las mujeres se encontró dentro del intervalo de normalidad (IMC 18 a <25 kg/m²), mientras que el 21.4% (n= 6) presentó sobrepeso (IMC ≥25 kg/m² a <29.9 kg/m²) y el 32.1% (n=9) presentó algún grado de obesidad (IMC ≥30 kg/m²).

Con base en las limitaciones arriba descritas y ya que el IMG es un mejor estimador en el diagnóstico de la obesidad en comparación con el IMC y el porcentaje de grasa corporal (Peltz y col., 2010). Al clasificar el IMG de acuerdo a lo propuesto por Kelly y col., (2009), se observó una mediana de 5.3 (3.8 y 7.5, percentil 25 y 75 respectivamente). Asimismo, se observó que el 53.6% (n=15) de las participantes se clasificaron dentro del intervalo de IMG normal, el 17.85% (n=5) presentó un déficit severo, 10.71% (n=3) déficit moderado, el 10.71% (n=3) déficit leve y 7.14% (n=2) presentaron exceso de grasa.

Adicionalmente, se evaluó el área muscular del brazo de las participantes, encontrándose una mediana de 169% (127% y 202%, percentil 25 y 75, respectivamente). Además, al analizar de manera individual a las participantes, en ninguna se presentó un porcentaje menor a 90% el cual refiere algún grado de depleción según Ledesma J. y Palafox M. (2006) basado en el percentil 50 de Frisancho. Los resultados también se agruparon de acuerdo a los puntos de corte del IMC y se muestran en la

Tabla II.

Tabla II. Composición corporal de mujeres en puerperio y en período de lactancia (n=28).

IMC (Kg/m ²)	n	Mediana (Percentil 25, 75)	
		% Grasa	%AMB
< 18	-	-	-
18 <25	13	17.7 (14.1, 19.3)	127 (111, 137)
≥25	15	24.3 (21.1, 25.6)	199 (180, 230)

IMC = índice de masa corporal; n= muestra; %AMB= % Área Media Braquial

Evaluación del estado de vitamina A

El estado de vitamina A se evaluó empleando la concentración de retinol en suero y en calostro como biomarcadores. Los resultados se presentan en la **Tabla III**.

Al evaluar el contenido de retinol en suero, la concentración media fue de $1.35 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$ lo cual es similar a lo observado en mujeres en período de lactancia en un estudio transversal ($n=50$) de la misma región de $1.37 \pm 0.32 \mu\text{mol/L}$ (Duarte, 2013) así como la observada en Brasil por da Silva Ribeiro y col., (2010) $1.3 \pm 0.51 \mu\text{mol/L}$ en un estudio transversal, para 86 mujeres con 16 horas postparto a término de 18-40 años de edad. Así como en un estudio transversal en mujeres en periodo de lactancia ($n=103$) en Brasil por Queiroz de Lira y col, (2011a) de $1.49 \mu\text{mol/L}$ y por Grilo y col., (2015) de $37.3 \mu\text{g/dL}$ ($1.3 \mu\text{mol/L}$) en un estudio cuasi-experimental en mujeres posparto ($n=33$) de 18-35 años y en un estudio transversal realizado en Túnez en mujeres con partos pretérmino ($n=105$) por Fares y col., (2015) $1.8 \pm 0.7 \mu\text{mol/L}$. Sin embargo, es menor a la media ($2.06 \mu\text{mol/L}$) reportada por Casanueva y col., (1999) en un estudio prospectivo en mujeres mexicanas urbanas en período de lactancia ($n=47$) con 16 o menos semanas de gestación. Al categorizar la concentración de vitamina A en suero de acuerdo a los puntos de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud, el 10.71% ($n=3$) de las participantes presentaron deficiencia en esta vitamina, dos se categorizaron como DVA moderada (retinol sérico $0.35\text{-}0.70\mu\text{mol/L}$) y una más como DVA severa (retinol sérico $<0.35\mu\text{mol/L}$). La prevalencia de inadecuación en nuestra población fue similar al 9% encontrado por da Silva Ribeiro y col., (2010). Al categorizar a las participantes por duración de la gestación (muy prematuros de 28 a 32 semanas y prematuros moderados a tardíos de ≥ 32 a 37 semanas, según la OMS, 2018), se utilizó una prueba de Kruskal Wallis y no se observó diferencia en la concentración retinol sérico ($p=0.19$). Al evaluar la asociación entre la concentración sérica de retinol de la

madre con el peso al nacer, utilizando una prueba de Kruskal-Wallis se observó que aquellas cuyos bebés presentaban bajo peso severo (puntaje z Peso/Edad < -3 DE) presentaron concentraciones de retinol sérico significativamente menores ($p=0.018$) que aquellas cuyos bebés se encontraban con bajo peso (puntaje z Peso/Edad < -2 DE) o normales.

Tabla III. Estado de vitamina A en las mujeres en período de lactancia (n=28).

Estado de VA		Mediana (25, 75)
Retinol sérico	N	µmol/L
DVA < 0.70 µmol/L	3	0.56 (0.33, 0.61)
Normal: >0.70 µmol/L	25	1.38 (1.02, 1.87)
Retinol en Calostro		
Normal: >1.05 µmol/L	23	2.41 (1.44, 3.88)
Deficiente: <1.05 µmol/L	5	0.76 (0.72, 0.84)

VA= Vitamina A; DVA= Deficiencia de vitamina A

Dado que el intervalo de edad de nuestra población era amplio (16-34 años), se optó por categorizar por grupos de edad (menores y mayores de 21 años de edad), evaluar la relación entre esta variable y la concentración de retinol en suero, así como se realizó en el estudio de Mello-Neto (2009), en 136 mujeres de 20-60 días postparto. Se realizó una prueba t para analizar diferencias entre grupos, se encontró que las mujeres menores de 21 años presentaron menor concentración de retinol sérico ($1.16\mu\text{mol/L}$) comparadas con aquellas ≥ 21 años ($1.61\mu\text{mol/L}$) ($p < 0.01$). Estos resultados son similares a lo reportado por Mello-Neto y col., (2009), donde encontraron una asociación positiva entre el contenido de retinol en leche materna y la edad materna.

Aunado a lo anterior, la media de retinol sérico observada en este estudio es mayor a $1.05\mu\text{mol/L}$, punto de corte establecido por la Organización Mundial de la Salud para identificar población en riesgo de presentar deficiencia de vitamina A (OMS, 1996). Adicionalmente, las mujeres embarazadas o en período de lactancia, tienen un riesgo mayor de desarrollar deficiencias nutricionales, especialmente aquellas que residen en países en desarrollo; durante la lactancia se requiere de un mayor aporte de vitamina A, no obstante, la literatura muestra que en los grupos bajo estas condiciones fisiológicas frecuentemente presentan baja ingesta de vitamina A dietaria (Underwood, 1994; da Silva Ribeiro, 2010).

Al evaluar la concentración de retinol en calostro, la media fue de $2.01 \pm 1.16\mu\text{mol/L}$, lo cual es similar a los resultados obtenidos en estudios realizados en mujeres ($n=105$) con partos pretérmino de Túnez ($2.01\mu\text{mol/L}$; $57.5\mu\text{g/dL}$) (Fares y col., 2015) y Brasil por Queiroz de Lira y col., (2011a) ($2.18\mu\text{mol/L}$; $62.4\mu\text{g/dL}$) en 97 mujeres en puerperio, Grilo y col., (2015) en mujeres de Brasil (18 a 35 años de edad) con partos a término ($1.63\mu\text{mol/L}$; $46.8\mu\text{g/dL}$) y por Melo y col., (2004) ($1.94\mu\text{mol/L}$; $55.6\mu\text{g/dL}$) en 78 mujeres a las 72 horas de puerperio (los resultados anteriormente descritos corresponden a 39 mujeres con partos pretérmino). Sin embargo, al analizar más detalladamente los resultados obtenidos en el estudio de Melo y col., (2004) las concentraciones de retinol en

calostro de los partos pretérmino ($n= 39$; $55.6 \pm 27.7 \mu\text{g/dL}$) fueron menores a las observadas en los nacimientos a término ($n=39$; $89.4 \pm 46.1 \mu\text{g/dL}$). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

A pesar de que en 1996 la OMS estableció como adecuada una concentración $\geq 1.05 \mu\text{mol/L}$ en leche materna, con base en los requerimientos diarios para proporcionar al lactante la cantidad adecuada de esta vitamina y así prevenir la deficiencia durante los primeros 6 meses de vida, esta concentración permite poco o nulo almacenamiento hepático de vitamina A (de Vries y col., 2018). A pesar de que la concentración promedio de retinol en calostro observada en el presente estudio fue de $2.01 \mu\text{mol/L}$, el 17.8% de las mujeres presentó concentraciones bajas de VA ($n=5$) en calostro ($< 1.05 \mu\text{mol/L}$).

Lo anterior es un reflejo de que la reserva hepática de VA en las mujeres se encuentra disminuida (Tanumihardjo y col., 2016) y que a pesar del mecanismo alternativo de transporte mediado por quilomicrones de retinol a la glándula mamaria durante la calostrogénesis, se siguen observado concentraciones bajas de retinol en calostro, lo cual podría indicar que la ingesta dietaria de VA es inadecuada, ya que el retinol en leche materna es reflejo inmediato de la alimentación de la madre y el calostro altamente sensible a la ingesta dietaria de vitamina A (da Silva Ribeiro y Dimenstein, 2004; de Vries y col., 2018).

Adicionalmente, el 17.85% de la población evaluada presentó DVA, lo cual representa un problema moderado de salud pública al encontrarse en un intervalo ≥ 10 a $< 25\%$ de la población (retinol en leche materna $\leq 1.05 \mu\text{mol/L}$) (OMS, 1996), y si bien sólo se evaluó la concentración de retinol en calostro de las madres y a pesar de estar ligado directamente con su reserva corporal a nivel individual, este tiene mayor influencia por parte del consumo dietario, ofreciendo información que puede ser utilizada como un buen indicador a nivel grupal o poblacional del estado de VA del binomio madre-hijo (Haskell y Brown, 1999).

Al realizar un ajuste del contenido de retinol en calostro por cada gramo de grasa, se observó que en ninguna de las participantes se presentó DVA ($< 8\mu\text{g/g}$ de grasa), lo cual es similar a lo presentado por da Silva Ribeiro y col., (2010). Sin embargo, se debe considerar el momento de obtención de la muestra, ya que estas fueron tomadas en la primera expresión de calostro, lo que podría verse reflejado en la cantidad de grasa encontrada en las muestras. La literatura refiere que existen diferencias en el contenido de retinol en leche materna dependiendo del momento de succión, ya sea al inicio y final de la tetada, siendo significativamente menor el contenido de éste al inicio (da Silva Ribeiro y col., 2004). Se encontró que la concentración promedio de retinol por cada gramo de grasa en calostro fue de $33.20 \pm 17.43 \mu\text{g/g}$ que es mayor al punto de corte para DVA según la OMS ($< 8\mu\text{g/g}$ de grasa), siendo este ligeramente menor a lo reportado por da Silva Ribeiro y col., (2010) de $37.6 \pm 20.2\mu\text{g/g}$. Además, se obtuvo una media de $23.35 \pm 20.13 \text{ g}$ de grasa por cada litro de calostro, lo cual es similar a lo observado por López-Teros y col., (2017) de $23 \pm 14 \text{ g/L}$, en leche madura de mujeres con lactancia materna establecida (≥ 3 meses).

Al igual que con el retinol sérico, se estratificó la concentración de retinol en calostro de acuerdo con las semanas de gestación (muy prematuros y prematuros moderados a tardíos; OMS, 2018). Sin embargo, al analizar con la prueba de Kruskal Wallis no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.84$).

Al emplear ambos biomarcadores (retinol en suero y calostro) en conjunto como indicadores del estado de vitamina A de las mujeres participantes, se observó que el 20% de las participantes que cursaron con DVA en suero presentaron concentraciones de retinol disminuidas también en calostro, lo cual es reflejo de la depleción de la reserva hepática de este micronutriente (Stoltzfus y Underwood, 1995). Sin embargo, no se observó una correlación entre la concentración de retinol en suero y calostro ($r= 0.11$; $p>0.05$) al utilizar análisis

de correlación por Pearson (Figura 3) situación semejante a lo observado en mujeres con partos pretérmino de Brasil (Lima y col., 2017). Lo anterior puede deberse a que el retinol sérico se encuentra bajo estricto control homeostático y la concentración de retinol en calostro es reflejo directo del consumo dietario de la madre, ya que existe un mecanismo alternativo de transporte de retinol en la mama (da Silva Ribeiro y Dimenstein, 2004; de Vries y col., 2018).

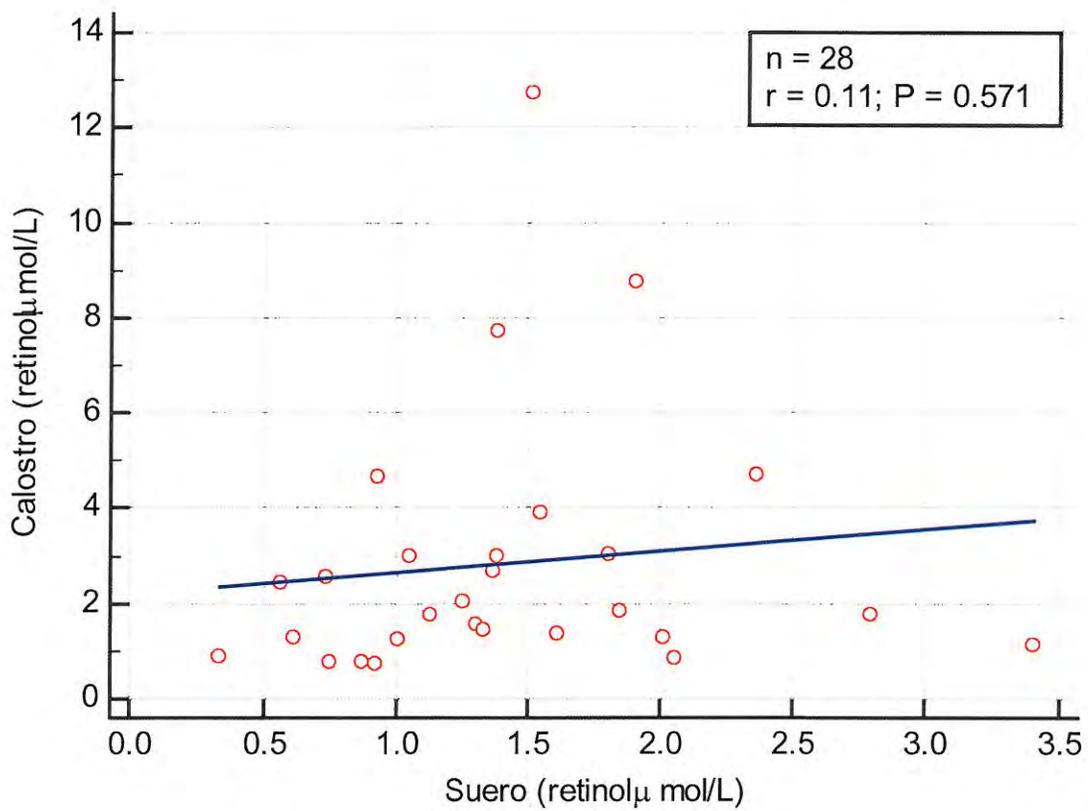


Figura 3. Correlación entre retinol en suero y retinol en calostro

Uno de los objetivos del presente estudio consistió en evaluar la asociación entre la composición corporal y el estado de vitamina A en las mujeres participantes. Al analizar mediante la prueba de análisis de correlación de Pearson entre el retinol en suero con el porcentaje de grasa corporal, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas variables ($r=0.6$; $p=0.26$), lo cual es contrario de lo observado por Ettyang y col., (2003) en Kenia para población de mujeres en período de lactancia ($r=-0.40$; $p=0.05$). Sin embargo, al evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina A y el índice de masa grasa, mediante una regresión logística se observó que el riesgo de padecer DVA aumenta 1.27 veces por cada unidad de incremento en el índice de masa grasa ($RM\approx 1.27$; $p=0.27$; IC: 95% [0.83, 1.94]). Aunado a esto, al evaluar DVA en suero con los kilogramos de grasa corporal, dio como resultado que el riesgo de presentar DVA incrementa 1.10 veces por cada kilogramo de grasa aumentado ($RM\approx 1.10$; $p=0.21$; IC: 95% [0.94, 1.3]).

Al examinar la relación entre el retinol en calostro y el índice de masa grasa para este estudio, se utilizó el análisis de correlación de Pearson, donde se encontró una correlación positiva, no significativa entre el calostro ($\mu\text{mol/L}$) y el índice de masa grasa ($r=0.39$; $p=0.05$) (Figura 4). Aun así, es posible apreciar en el análisis una tendencia en el aumento del índice de masa grasa es un factor contribuyente en la modificación de los valores de retinol.

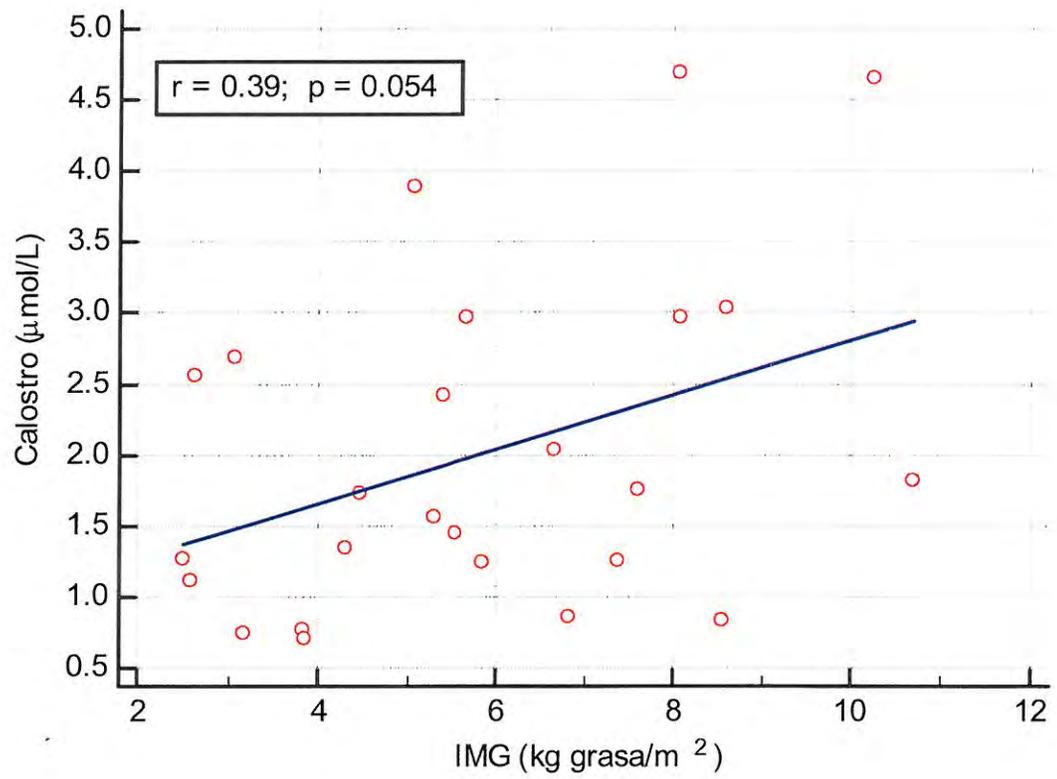


Figura 4. Asociación entre retinol en calostro e IMG

Debido a que la edad puede tener un papel central, se evaluó la asociación entre la concentración de retinol en calostro con el índice de masa grasa ajustando por la variable edad, se observó una correlación positiva, no significativa ($r= 0.36$; $p= 0.07$) (Figura 5). Aunado a lo anterior, al evaluar la relación de la concentración de retinol en calostro con los kilogramos de grasa corporal se encontró que, al aumentar los kilogramos de grasa corporal, disminuye 0.95 veces el riesgo de presentar DVA en calostro (RM \approx 0.95; IC: 95% [0.79, 1.13]; $p= 0.55$).

Es importante mencionar que existieron limitaciones dentro del proyecto, como son algunos factores metodológicos como: tamaño de muestra y representatividad, el diseño de estudio no permite mostrar relación temporal entre las variables de interés. Momento de toma de calostro, tiempo transcurrido entre la colecta de calostro y la última comida. Otra limitación es que, si bien se reconoce que el incremento en el porcentaje de grasa corporal es un mecanismo de compensación para cubrir la demanda energética de la producción de leche materna, no existen valores de referencia para el porcentaje de grasa corporal en mujeres en puerperio o en período de lactancia.

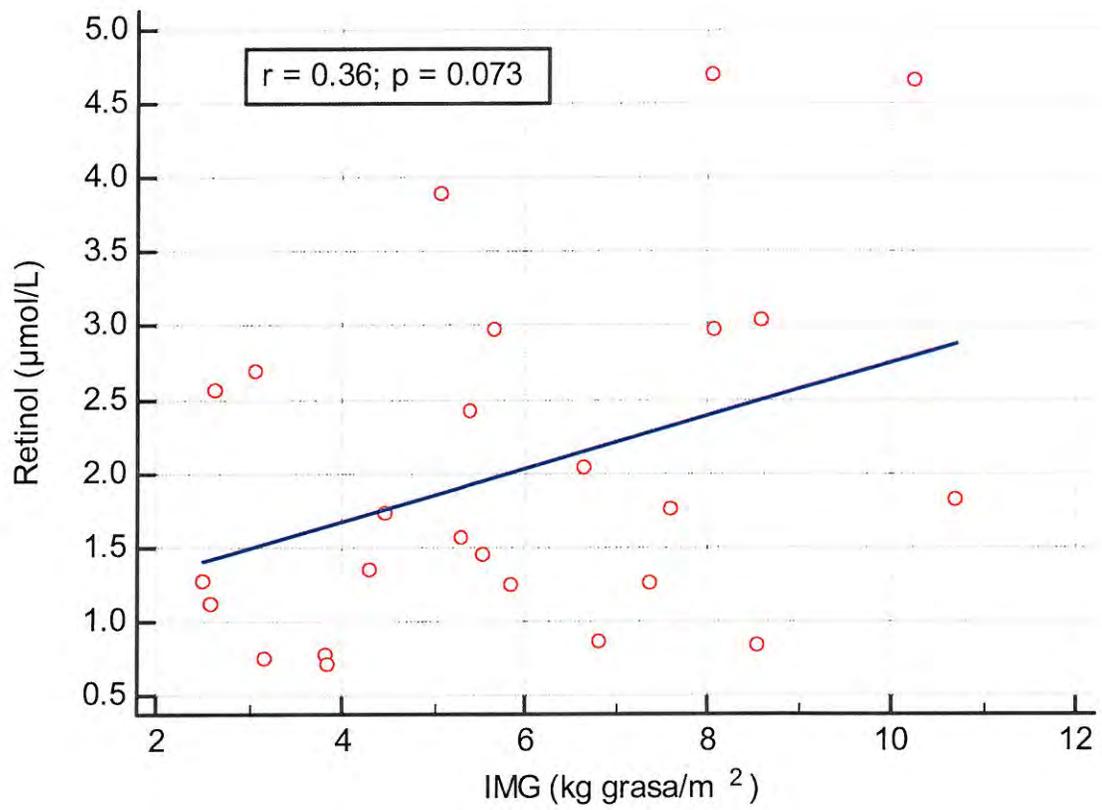


Figura 5. Asociación entre retinol en calostro e IMG ajustado por edad

CONCLUSIÓN

Si bien en promedio la población evaluada presentó concentraciones normales de retinol tanto en suero como en calostro, al clasificar empelando los puntos de corte de la OMS, se observó que la DVA continúa siendo un problema de salud pública (moderado). Debido a que nuestro tamaño de muestra fue limitado, nuestros resultados sólo sugieren que existe una tendencia a la asociación entre la concentración de retinol y la composición corporal (IMG) y que ésta es dependiente del indicador empleado (suero o calostro). Sin embargo, se necesita mayor investigación en esta área para esclarecer la posible influencia de la composición corporal en el estado de vitamina A en las mujeres en puerperio y en lactancia, además de establecer valores de referencia para niveles adecuados de grasa corporal en esta población.

REFERENCIAS

- Brown, J.E., Isaacs, J.S., Krinke, U.B., Lechtenberg, E., Murtaugh, M.A., Sharbaugh, C., Splett, P.T., Stang, J., Wooldridge, N.H. 2014. Nutrición durante la lactancia. En *Nutrición en las diferentes etapas de la vida*. Mc Graw Hill, p. 165-172.
- Cameron, N. 1978. The Methods of Auxological Anthropometry. In: Falkner F, Tanner JM, editors. *Human Growth: 2 Postnatal Growth*. Boston, MA: Springer US; p. 35-90
- Casanueva, E., Valdés-Ramos, R., Pfeffer, F., Ricalde-Moreno, A., García-Villegas, E., Meza, C. 1999. Retinol sérico en mujeres mexicanas urbanas durante el periodo perinatal. *Salud Publi Mex.* 41:317-321.
- [CONEVAL] Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Disponible en: www.coneval.gob.mx.
- D'Ambrosio, D.N., Clugston, R., Blaner, W. 2011. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients.* 3:63–103.
- da Silva Ribeiro, K.D., Dimenstein, R. 2004. Níveis de retinol no leite materno ao início e final da mamada. *Rev Panam Salud Publica.* 16(1):19–22.
- da Silva Ribeiro, K.D., de Araujo, K.F., de Souza, H.H.B., Soares, F.B., da Costa Pereira, M., Dimenstein, R. 2010. Nutritional vitamin A status in northeast Brazilian lactating mothers. *J Hum Nutr Diet.* 23: 154–161.
- De Pee, S.; Dary, O. 2002. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: Serum retinol and serum retinol binding protein. *J. Nutr.* 132(9):2895S–2901S.

de Vries, J.Y., Pundir, S., Mckenzie, E., Keijer, J., Kussmann, M. 2018. Maternal Circulating Vitamin Status and Colostrum Vitamin Composition in Healthy Lactating Women—A Systematic Approach. *Nutrients*. 10(6):687.

Dewey, K. 2003. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. Pan American Health Organization; World Health Organization. Washington, D.C. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/752>

Downing, G. 2001. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints. *Clin Pharmacol Ther*. 69:89-95. Disponible en: DOI 67/mcp.2001.1139891996.

Duarte, M.E. 2013. Retinol en suero y leche materna y su asociación con la ingesta dietaria de vitamina A en mujeres en periodo de lactancia que acuden al Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES). Tesis de maestría. Hermosillo, Mexico: Universidad de Sonora.

Durnin, J.V., Womersley, J. 1974. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 32(1):77-97.

Engle-Stone, R., Haskell, M.J., Nankap, M., Ndjebayi, A.O., Brown, K.H. 2013. Breast milk retinol and plasma retinol-binding protein concentrations provide similar estimates of vitamin A deficiency prevalence and identify similar risk groups among women in Cameroon but breast milk retinol underestimates the prevalence of deficiency among young children. *J Nutr*. 144(2):209-17. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/content/suppl/2014/01/10/jn.113.17978>

Ettayang, G.A., van Marken Lichtenbelt, W.D., Oloob, A., Saris, W.H.M. 2003. Serum Retinol, Iron Status and Body Composition of Lactating Women in Nandi, Kenya. *Ann Nutr Metab* 47:276–283

Fares, S., Marouane Sethom, M., Kacem, S., Ksibi, E., Feki, M., Jebnoun, S., Kaabachi, N. 2015. Retinol and alpha-tocopherol in the colostrum of lactating tunisian women delivering prematurely: associations with maternal characteristics, *Pediatr Neonatol.*57:120-6.

Gallagher, D., Heymsfield, SB., Heo, M., Jebb, SA., Murgatroyd, PR., Sakamoto, Y. 2000. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 72(3):694-701.

Gannon, B.M., Tanumihardjo, S. A. 2015. Comparisons among equations used for retinol isotope dilution in the assessment of total body stores and total liver reserves. *J Nutr.* 145:847–54.

García, OP., Ronquillo, D., Caamaño, MC., Camacho, M., Long, KZ., Rosado, JL. 2012. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *J Nutr Metab.* 9(1):59.

García-López R. Composición e inmunología de la leche humana. 2011. *Acta Pediatr Mex.* 32(4):223-230

Grilo C, E., Lima, M.S.R., Cunha, L.R.F., Gurgel, C.S.S., Clemente, H.A., Dimentein, R. 2015. Effect of maternal A supplementation on retinol concentration in colostrum. *J Pediatr (Rio J).* 91(1):81-86

Gutierrez, J.P., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 1-196.

Haskell, M.J., Brown, K.H. 1999. Maternal vitamin A nutriture and the vitamin A content of human milk. *J Mammary Gland Biol.* 4 (3): 243.

- Heymsfield S., MacManus C., Smith J., Stevens V., Nixon D. 1982. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* 36: 680-90.
- Herrera H, M, Machado, L, Villalobos, D. 2013. Nutrición en recién nacidos a término y en niños de 1 a 6 meses. *Arch. Venez. Pueric. Pediatr.* 76(3):119-127.
- Heude, B., Thiebaugeorges, O., Goua, V., Forhan, A., Kaminski, M., Foliguet, B., Schweitzer, M., Magnin, G., Charles, M.A. 2012. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J.* 16:355–363.
- [ISAK] International Society for Advancement of Kinanthropometry. 2001. International standards for anthropometric assessment. Potchefstroom, South Africa.
- Jones, G., Steketee R. W., Black, R. E., Bhutta, Z. A., Morris, S.S., Bellagio, G. 2003. "Child Survival Study, How Many Child Deaths Can We Prevent This Year?" *Lancet.* 362 (9377): 65-71.
- Kelly, T.L., Wilson, K.E., Heymsfield, S.B. 2009. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLoS ONE* 4(9): e7038.
- Leddy, M.A., Power, M.L., Schulkin, J. 2008. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol.* 1(4):170-8.
- Ledesma J.A., Palafox M.E. 2006. Manual de fórmulas antropométricas: evaluación del estado de nutrición. Mc Graw Hill. p. 123.
- Li, R., Jewell, S., Grummer-Strawn, L. 2003. Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr.* 77(4):931-6.
- Lima, M.S., da Silva Ribeiro, KD., Franco Pires, J., Fernandes Bezerra, D., Nunes Ribeiro Bellot, P.E., de Oliveira Weigert L.P., Dimenstein, R. 2017. Breast milk

retinol concentration in mothers of preterm newborns. *Early Hum Dev.* 106-107:41-45.

López-Teros, V., Limon-Miro, A.T., Astiazaran-Garcia, H., Tanumihardjo, S.A., Tortoledo-Ortiz, O., Valencia, M.E. 2017. 'Dose-to-Mother' Deuterium Oxide Dilution Technique: An Accurate Strategy to Measure Vitamin A Intake in Breastfed Infants. *Nutrients.* 9(2):169.

Lucas, A., Gibbs, J., Lyster, R., Baum, J. 1978. Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. *Br Med J.* 1(6119):1018-20.

Mahan, LK. Escott-Stump, S. Raymond, JL. 2013. *Nutrición durante el embarazo y la lactancia.* Krause Dietoterapia. Elsevier España, p. 366-367. Barcelona, España.

McCarthy, HD., Cole, T.J., Fry, T., Jebb, SA., Prentice, AM. 2006. Body fat reference curves for children. *Int J Obs.* 30: 598–602

Melo, I.L.P., da Silva Ribeiro, K.D., Dimenstein, R. 2004. Estudo das variações dos níveis de retinol no colostro humano de parturientes a termo e pré-termo. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 4(3): 249-252.

Mello-Neto, J., Rondo P.H.C., Oshiiwa, M., Morgano, M.A., Zacari, C.Z., Domingues, S. 2009. The influence of maternal factor on the concentration of vitamin A in mature breast milk. *Eur J Clin Nutr.* 28: 178-181.

[NRC] National Research Council. 1989. *Recommended Dietary Allowances, 10th ed.;* Report of the Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences; National Academy Press: Washington, DC, USA. p. 284

Nazlee, N., Bilal, R., Latif, Z., Bluck, L. 2011. Maternal body composition and its relationship to infant breast milk intake in rural Pakistan. *Food Nutr Sci.* 2(9): 932–937.

[OMS] World Health Organization. 1996. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes (No. WHO/NUT/96.10). Geneva: World Health Organization.

[OMS] World Health Organization. 1997. Report of a WHO consultation on obesity. Preventing and managing the global epidemic. Ginebra: World Health Organization. ISBN: 92 4 120894 5.

[OMS] World Health Organization. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization.

[OMS] World Health Organization. 2009. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva, World Health Organization.

[OMS] Organización Mundial de Salud. 2011a. Concentraciones en suero de retinol para establecer la prevalencia de la carencia de vitamina A a escala poblacional. Ginebra. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol/es/>

[OMS] World Health Organization. 2011b. Guideline: vitamin A supplementation in infants and children 6-59 months of age: Geneva: World Health Organization.

[OMS] Organización Mundial de Salud. 2018. Nacimientos prematuros. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

Palmer, A.C., West, K.P., Dalmiya, N., Schultink, W. 2012. The use and interpretation of serum retinol distributions in evaluating the public health impact of vitamin A programmes. *Public Health Nutr.* 15 (7):1201–15.

Peltz, G., Aguirre, M.T., Sanderson, M., Fadden, M.K. 2010. The role of fat mass index in determining obesity *Am J Hum Biol.* 22(5): 639–647

Penniston, K.L., Tanumihardjo, S.A. 2006. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* 83(2):191-201.

- Queiroz de Lira, L., Lima, M.S.R., Soares de Medeiros, J.M., Ferreira da Silva, I., Dimenstein, R. 2011a. Correlation of vitamin A nutritional status on alphatocopherol in the colostrum of lactating women. *Matern Child Nutr* 9 (1):31-40
- Queiroz de Lira, L., Ribeiro Penha, P.C., Camara Grilo, E., Freitas, J.K.C.O., Dimenstein, R. 2011b. Perfil de retinol no soro e colostro de puérperas atendidas em maternidade pública brasileira e sua associação com características maternas e obstétricas. *Rev Paul Pediatr*. 29(4):515-520.
- Reboul, E. 2013. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients*. 5(9):3563-3581.
- Reilly, M.L. 2006. Vitamin A status of lactating women in Southern Ethiopia. Master Thesis. Stillwater, United States of America. Oklahoma State University.
- Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., González de Cossio, T., Hernández-Prado, B., Sepulveda, J. 2001. Encuesta nacional de nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 103-23.
- Sámano, R., Martínez-Rojano, H, Hernández R.M, Ramírez, C., Flores Quijano, M.E., Espíndola-Polis, J.M., Veruete, D. 2017. Retinol and α -Tocopherol in the breast milk of women after a high-risk in pregnancy. *Nutrients*.9 (1):14.
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Rivera-Dommarco, J., & Hernández-Ávila, M. (2016). Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. Recuperado de <https://www.insp.mx/ensanut/medio-camino-16.html>.
- Siri, WE. 1956. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys*, 4(239-279), 513.
- Smith, F.R., Goodman, D.S. 1971. The effects of diseases of the liver, thyroid, and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest*. 50: 2426–2436.

- Souza, G., Dolinsky, M., Matos, A., Chagas, C., Ramalho, A. 2015. Vitamin A concentration in human milk and its relationship with liver reserve formation and compliance with the recommended daily intake of vitamin A in pre-term and term infants in exclusive breastfeeding. *Arch Gynecol Obstet.* 291:319–325
- Stoltzfus R.J., Underwood, B.A. 1995. Breast-milk vitamin A as an indicator of the vitamin A status of women and infants. *Bulletin of the World Health Organization.* 73 (5): 703-711.
- Strobel, M., Tinz, J., Biesalski, H.K. 2007. The importance of β -carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr.* 46(9):1-20.
- Surles, R.L.; Li, J.; Tanumihardjo, S.A. 2006. The modified-relative-dose-response value in serum and milk are positively correlated over time in lactating sows with adequate vitamin A status. *J. Nutr.*136(4):939–945.
- Tanumihardjo, SA., Penniston, KL. 2002. Simplified methodology to determine breast milk retinol concentrations *J Lipid Res.* 43(2):350-5.
- Tanumihardjo, S.A., Russell, R.M., Stephensen, C.B., Gannon, B.M., Craft, N.E., Haskell, M.J. 2016. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Vitamin A Review. *J Nutr.* 146(9):1816S-48S.
- Underwood, BA. 1994. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 59(2):517S-22S.
- Villalpando, S., Cruz, V., Shamah-Levy, T., Rebollar, R., Contreras-Manzano, A. 2015. Estado nutricional de hierro, vitamina B12, folato, retinol y anemia en niños de 1 a 11 años: Resultados de la Ensanut 2012. *Salud Publ Mex.* 57(5):372-84.
- Wallingford, JC., Underwood, BA. 1987. Vitamin A status needed to maintain vitamin A concentrations in nonhepatic tissues of the pregnant rat. *J Nutr.* 117(8):1410-1415. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/117.8.1410>

Yeum, KJ., Booth, SL., Sadowski, JA., Liu, C., Tang, G., Krinsky, N. 1996. Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr.* 64(4):594-602.

APÉNDICE I

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Vitamina A	Término que abarca un grupo de compuestos orgánicos insaturados, que incluyen, retinol, retinal y ácido retinoico	Retinol	μmol/L Continua
Deficiencia de Vitamina A	Clasificación del nivel de deficiencia de retinol en suero	Deficiencia severa: <0.35 Deficiencia Moderada:0.35-0.70 Normal: >0.70	mmol/L Categórica
Deficiencia de Vitamina A en leche materna	Concentración de retinol en leche	Deficiencia ≤1.05 Deficiencia ≤ 8	mmol/L μg/g de grasa Categórica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha actual	Encuesta directa	Años Cuantitativa continua

Talla	Medida de una persona de los pies a la cabeza	Estadímetro portátil SECA®-217	Metros Cuantitativa continua
Peso	Masa y volumen corporal	Balanza electrónica SECA®-876	Kilogramos Cuantitativa continua
Índice de Masa Corporal	Indicador de la relación entre el peso y la talla	Bajo peso: < 18.5 Normal: 18.5 – 24.9 Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad I: 30 – 34.9 Obesidad II: 35 – 39.9 Obesidad III: ≥ 40	kg/m ² Categoría
Porcentaje de grasa	Cantidad de masa grasa en relación a la masa libre de grasa corporal	Edad: 20 -39 años Bajo 5- 20 Recomendado 21–33 Alto 34-38 Muy alto ≥38 Edad: 40 -59 años Bajo 5- 22 Recomendado 23–34 Alto 35-40 Muy alto ≥40	Porcentajes Categoría

APÉNDICE II

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- 1. Título del Proyecto:** Estado de vitamina A y composición corporal en mujeres en etapa de puerperio de partos pretérmino atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.
- 2. Número de registro ante SSA:** SSS-SSS-DGEC-2017-1309.
- 3. Equipo de investigadores:** Dra. Verónica López Teros de la Universidad de Sonora. Dr. Humberto Francisco Astiazarán García, M.C. Orlando Tortoledo Ortiz, Q.B. Bertha Isabel Pacheco Moreno, del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela, Dra. Guadalupe Pérez Borbón, del Hospital Infantil del estado de Sonora, Dr. Mauro Eduardo Fernando Valencia Juillerat, Dra. Michelle Haby, M.C. Lesley E. Antúnez Román, M.C. Luz Anaiz Caraveo Gutiérrez, L.C.N. Darinka Mladovich Muñoz.
Sede donde se realizará el estudio: Universidad de Sonora, Hermosillo Sonora, México.
- 4. Introducción/Propósitos:** Se le invita a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo evaluar el estado de vitamina A y la composición corporal (masa grasa y masa libre de grasa), en mujeres en etapa de puerperio con partos pretérmino (<37 semanas), que residan en la ciudad de Hermosillo, Sonora.
- 5. Procedimientos/intervenciones que se llevaran a cabo:**
Al participar en el estudio se me realizará una entrevista para conocer mi patrón de alimentación (cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos), además me medirán el peso, talla, circunferencia de cintura y composición corporal. Se tomará una muestra de sangre venosa (~5mL) proveniente del laboratorio del hospital (tomada en mi ingreso hospitalario) y una muestra de calostro (~2 mL) colectada dentro del lactario o bien, en caso de no existir muestra en el lactario, se me realizará la toma de muestra in situ empleando una bomba eléctrica de leche materna por personal del lactario.
- 6. Declaración:**
Entiendo que el estudio requerirá de mi participación durante un período de 2 horas dentro de los cuales se colectará sangre venosa para la obtención de suero, así como calostro y se harán las mediciones antropométricas y de composición corporal.
Todos los procedimientos le llevarán a cabo por profesionales con amplia experiencia (no practicantes).

7. Riesgos e incomodidades que puede experimentar los participantes:

- Todos los procedimientos a seguir han sido utilizados y aprobados por comités de ética a nivel internacional en población pediátrica, adultos y adultos mayores.
- Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de la vena antecubital del antebrazo (sangre del brazo), puede sentir alguna molestia o dolor ligero. Sin embargo, con las precauciones debidas y siguiendo los protocolos de la Organización Mundial de la Salud, la incomodidad y el riesgo es mínimo.
- Ninguna de las mediciones representa un riesgo de salud para los participantes más allá de lo previamente explicado.

8. Beneficios previsible

A cada participante se proporcionarán los resultados de sus evaluaciones SIN COSTO ALGUNO. Dentro de las cuales se incluyen estudios que no son de rutina clínica. En caso necesario se canalizará con un especialista en el área. Los resultados potenciales del presente proyecto permitirán comprender mejor la interacción entre la constitución de nuestro cuerpo y el impacto en el estado de micronutrientes como la vitamina A. Asimismo, esta metodología permitirá identificar posibles riesgos en población vulnerable (mujeres en lactancia e infantes alimentados al seno materno). La información generada se entregará del informe técnico a los hospitales involucrados, así como a la Secretaría de Salud.

Compensación: Mi participación en el proyecto es totalmente voluntaria y no se me brindará compensación económica. El día de la toma de muestra de sangre se me proporcionará un desayuno.

9. Confidencialidad de la información:

Toda información obtenida de las participantes y los resultados que se generen se manejarán con confidencialidad y para tal efecto los análisis se realizarán empleando sólo CLAVES NUMÉRICAS. La información que se genere se utilizará sólo en el presente proyecto y no se proporcionará a terceras personas. Las muestras no se utilizarán ahora o en el futuro para ninguna prueba genética o de otro tipo y se descartarán con protocolos de seguridad para muestras biológicas al finalizar los análisis.

10. Problemas o preguntas

Tengo el derecho de pedir que se aclare cualquier duda o aspecto del proyecto, y por igual retirarme de esta investigación si así lo deseo, ocasionando la eliminación de mis datos e información, para seguir con la mayor confidencialidad posible.

Para cualquier duda o pregunta que usted tenga, puede comunicarse a los siguientes teléfonos:

Investigador	Teléfono oficina	Teléfono celular	Correo electrónico
Dra. Verónica López Teros	(52) 662 259 2121	(52) 662 122 4955	veronica.lopez@unison.mx
Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela	(52) 662 289 0600		jaimeghurtadov@gmail.com
LCN. Darinka Mladosich Muñoz		(52) 662 139 1115	darinkamladosich@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de esta **forma de consentimiento** declaro que se me han explicado claramente los objetivos y mediciones de esta investigación, así como los beneficios de mi participación.

Entiendo que los procedimientos a utilizar no representan incomodidades ni riesgos para mi salud, más allá de lo previamente explicado. Asimismo, acepto voluntariamente y me doy por enterada de los procedimientos, tomas de muestras y análisis que se realizarán en este estudio.

Reconozco que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, si así lo deseo.

Fecha de aceptación:

_____ / _____ / _____ / _____
Día Mes Año Hora

Nombre de la voluntaria participante:

Nombre: _____

Firma de autorización (personal o responsable legal):

Firma de testigo: _____

Firma de testigo: _____

APÉNDICE III



UNIVERSIDAD DE SONORA División de Ciencias Biológicas y de la Salud Maestría en Ciencias (Químico Biológicas y de la Salud)



Proyecto: Asociación entre el estado de vitamina A y la composición corporal de mujeres en puerperio que acuden a hospitales de Hermosillo, Sonora.

Celular: _____ Otro contacto: _____
Estado civil: _____ Ocupación: _____ Escolaridad: _____
Dirección: _____
Fecha de ingreso: _____

HISTORIA PERSONAL

Número de parto: _____ Tipo de parto: _____
Peso materno antes del parto: _____ Semanas de gestación: _____
Peso previo al embarazo: _____
Peso del lactante al nacer: _____ Longitud del lactante: _____

ANTROPOMETRÍA:

Peso actual (Kg): _____
Estatura (cm): _____
Panículus Medición 1 Medición 2 Medición 3 Media
Tríceps: _____
Subescapular: _____

Consumo de Alcohol: _____
Consumo de tabaco: _____
Consumo de multivitamínicos: _____