

## DEFICIENCIA DE HIERRO Y ANEMIA EN ESCOLARES RESIDENTES DE GRAN ALTITUD: ASOCIACIÓN CON INFECCIÓN

*IRON DEFICIENCY AND ANEMIA IN HIGH ALTITUDE SCHOOL CHILDREN: ASSOCIATION WITH INFECTION.*

Dr. José Luis San Miguel Simbrón, (1) Lic. Maruska Muñoz Vera, (2), Dra. Noelia Urteaga Mamani, (3) Dra. Elva Espejo Aliaga (4)

1 Especialista Médico Pediatra Inmunólogo, Docente investigador Titular Emérito, IINSAD, Jefe de La Unidad de Crecimiento y Desarrollo, UCREDE-IINSAD, Facultad de Medicina, UMSA.

2 Lic. Laboratorio Clínico, Encargada del Laboratorio de Biología Atómica, Asistente titular de investigación, UCREDE-IINSAD, Facultad de Medicina, UMSA.

3 Médico Cirujano, Tesista de maestría de La UCREDE-IINSAD, Facultad de Medicina, UMSA.

4 Médico Cirujano, Docente investigadora Interina, UCREDE-IINSAD, Facultad de Medicina, UMSA.

Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infanto-Juvenil, Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Av. Saavedra 2246. La Paz, Bolivia.

El estudio ha recibido el apoyo de la Agencia Internacional de Energía Atómica- IAEA, proyecto RLA-6064.

**Autor para correspondencia:** José Luis San Miguel Simbrón, josanto10@yahoo.es

### RESUMEN

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál será la asociación entre la deficiencia de hierro y anemia, e infecciones en niños escolares de zona periférica de La Paz, Bolivia, residentes de altitud, en la gestión 2011?

**Objetivo:** Establecer la asociación entre la deficiencia de hierro y anemia, e infecciones en niños escolares de zona periférica de La Paz, Bolivia, residentes de altitud, en la gestión 2011.

**Material y métodos:** Fue un estudio descriptivo transversal, en 84 escolares de 6 a 13 años de edad. Fue realizado en una zona periurbana y otra no periurbana de la ciudad de La Paz, a 3700 metros de altitud. Se ejecutaron, un examen clínico pediátrico; medidas de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{talla}^2$ ), pliegues tricípital, subescapular, supraíliaco; perímetro de la cintura, análisis de hemoglobina, ferritina sérica, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible e interleucina-6 y cuestionario sobre infecciones.

**Resultados:** Se encontró por  $\text{IMC-Z} > 2$  (índice de masa corporal según puntaje Z), obesidad, en 8 % de escolares, retraso del crecimiento en 12 % (talla/edad  $< - 2$  DE), circunferencia de cintura, por edad y género, incrementada en 24 escolares (28.5 %), a predominio de varones. La hemoglobina, acorde a umbrales para gran altitud, mostró anemia en 52.4 %. La ferritina sérica (identifica reservas de hierro), mostró deficiencia de hierro del 95.2 %, siendo casi el doble de la anemia definida por hemoglobina. Hubo incremento de IL-6 ( $\geq 10$  pg/mL), en los 84 escolares (100%), a predominio de varones, asociado por examen pediátrico a procesos inflamatorios en 86.9 % de casos. A su vez, hubo correlación entre la ferritina sérica y la PCR ultrasensible ( $r=0.372$ ,  $p < 0.001$ ). Las infecciones subclínicas se presentaron, a un predominio de caries ( $n=25$ ); 2 infecciones conjuntas (caries, otitis,  $n=37$ ); y 3 infecciones conjuntas (caries, infección respiratoria aguda, conjuntivitis u dermatitis,  $n=12$ ).

**Conclusiones:** La deficiencia de hierro, la anemia y las infecciones subclínicas coexisten en gran proporción. Existe anemia en más de la mitad de los escolares, con una deficiencia de hierro que alcanza casi al 100 %. Se mostró un incremento en la IL-6 en todos los escolares, este mensajero inmunológico

principal de la respuesta inmune, apoya la presencia de una respuesta inmune incrementada en estos escolares, debido a la infección subclínica demostrada por examen físico pediátrico. A su vez, se verificó una correlación entre la ferritina y la PCR.

**Palabras claves:** deficiencia de hierro, anemia, infección subclínica, marcadores de infección, escolares, gran altitud.

### ABSTRACT

**Research Question:** *What is the association between iron deficiency, anemia and infections in high altitude residents school children in peripheral areas of La Paz city, Bolivia, 2011?*

**Objective:** *To determinate the association between iron deficiency, anemia and infections in high altitude residents school children in peripheral areas of La Paz city, Bolivia, 2011.*

**Methods:** *A descriptive, transversal study was conducted in urban and periurban areas of La Paz city at 3700 meters over sea level. The study included 84 school children between 6 to 13 year's old. A pediatric clinic examination and anthropometric measurements was performed, hemoglobin, serum ferritin, ultrasensitive PCR and Interleukin-6 was determined by conventional methods. Finally a hidden infections survey was applied.*

**Results:** *We found obesity in 8% of school children defined by BMI-Z score > 2 SD, stunting in 12 % (Height for age Z-score < -2 SD), waist circumference by age and sex was elevated in 24 school children (28,5%) with male predominance. According to high altitude hemoglobin cutoff, we found 52.4% of anemia. Serum ferritin levels (iron reservations) demonstrate iron deficiency in 95.2%, being twice as anemia defined by hemoglobin. We found high levels of IL-6 ( $\Rightarrow$  10 pg/mL) in 84 cases (100%) with male predominance, associated through pediatric examination with inflammatory process in 86.9% of the cases. There was correlation between serum ferritin and ultrasensitive PCR ( $r = 0,372$ ,  $p < 0,001$ ). Subclinical infection was decay in 25 cases, 2 infections (decay and otitis) in 37 cases and 3 infections (decay, acute respiratory infections, conjunctivitis or dermatitis) in 12 cases.*

**Conclusions:** *In our environment, the anemia iron deficiency and subclinical infections coexist in high proportion. Exist anemia in a half of all school children, and iron deficiency nearly 100%. IL-6 was higher in all school children, showing a immune response increased by subclinical infection. We verified a correlation between ferritin and PCR.*

**Keyword:** *Iron deficiency, anemia, high altitude, school children, infection markers and subclinical infection.*

## INTRODUCCIÓN

En los países en desarrollo la deficiencia de hierro se mantiene, encontrándose que alrededor de un 50 por ciento presentan anemia por deficiencia de hierro.<sup>1</sup>

La importancia mundial que representa la anemia nutricional por deficiencia de hierro debe ser retomada y tenida muy en cuenta en retrospectiva, para así lograr una mejor visión de futuro. En el mundo existen alrededor de 2300 millones de sujetos deficientes en hierro, y de ellos 1200 millones presentan un grado severo de esta deficiencia de hierro denominada anemia ferropénica, situación que ha merecido varios estudios<sup>2-6</sup>.

En nuestro país, alrededor del año 2000, en zonas urbanas de altitud, de cada 10 niños escolares 7 eran anémicos. Las consecuencias identificadas por la anemia, son disminución de la capacidad física para el trabajo, de la capacidad cognitiva y aumento de la susceptibilidad a las infecciones cuyo resultado es el aumento de la mortalidad infantil. Estos pocos argumentos tienen la suficiente validez para resaltar el peligro en que se encuentra nuestra población escolar y el deterioro al que se somete el desarrollo de nuestro país<sup>7</sup>.

Se afirma que la deficiencia de hierro en niños es un problema de salud de nuestra población, y genera una necesidad imperiosa de realizar investigación científica que permita su solución más o menos inmediata, debiendo ser publicados

sus resultados y ser aplicados en corto o mediano plazo. Estas investigaciones han respondido y responden a necesidades prioritarias y concretas de salud pública de nuestra población. (ENDSA, 2003) <sup>8</sup>.

Los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado (n= 180), estudio de fortificación con hierro, en escolares de altitud (ciudad de La Paz y El Alto), mostraron que posterior a 24 semanas de recibir api enriquecido con hierro, las concentraciones de hemoglobina de los dos grupos de tratamiento eran significativamente mayores que a tiempo cero. Este incremento fue debido al aporte de hierro, ya que la hemoglobina del grupo placebo no experimentó cambio significativo alguno, confirmando que en escolares de altitud la anemia es de tipo ferropénica <sup>9</sup>.

Por otro lado, estudios transversales realizados en una muestra de 790 escolares de zonas rurales del altiplano del departamento de La Paz, como la provincia Camacho, muestran prevalencias de anemia nutricional de 38.9 % en el año 2006, habiendo disminuido a un 21.9 % en el año 2009, en esos años los intervalos de confianza de las prevalencias de anemia fueron de 33.6 – 44.1 % en 2006 y de 17.5 – 26.4 % en 2009. En la provincia Ingavi, se mostraron prevalencias de anemia nutricional de 37.9 % en el año 2007, habiendo disminuido a un 30.6 % en el año 2009, con intervalos de confianza de las prevalencias de anemia de 31.8 – 44.0 % en 2007 y de 23.0 – 38.0 % en 2009. De la misma forma, en la provincia Murillo, se mostraron prevalencias de anemia nutricional de 28.4 % en el año 2007, habiendo disminuido a un 14.6 % en el año 2009, con intervalos de confianza de las prevalencias de anemia de 23.7 – 32.9 % en 2007 y de 10.4 – 18.7 % en 2009. La disminución de la prevalencia de anemia en las tres provincias se debía a la implementación del complemento alimentario escolar dirigido por una institución no gubernamental <sup>10</sup>.

Los procesos de infección, junto a procesos inflamatorios crónicos y específicamente a infecciones subclínicas, inaparentes, que se mantienen en forma crónica en el sujeto se acompañan de anemia, aunque menos se conoce sobre las alteraciones por infecciones agudas leves, siendo estas muy frecuentes y

principalmente las infecciones virales. Acompaña a estos procesos un incremento de la proteína C reactiva (PCR) <sup>11</sup>. En los años 30, se descubre a la PCR, denominada así porque esta proteína reacciona con el polisacárido C del neumococo en el plasma de pacientes durante la fase aguda de una neumonía por neumococo. Ante estos eventos un fenómeno fisiopatológico importante es la respuesta de fase aguda, como mecanismo de defensa, en el cual se asocian citoquinas inflamatorias, de todas ellas la interleucina-6 (IL-6), estimula la producción de estas proteínas de fase aguda, siendo que esta respuesta difiere acorde a las diferentes condiciones de inflamación <sup>12-13</sup>. Aun así, en la actualidad el rol fisiológico de la PCR aún no es conocida, y se estima que su función se asocia a la inmunidad innata, siendo de gran importancia para la supervivencia <sup>14</sup>.

El Propósito del presente trabajo fue establecer la asociación entre la deficiencia de hierro y anemia, e infecciones en niños escolares de zonas periféricas de La Paz, Bolivia, residentes de altitud, en la gestión 2011.

## **METODOLOGÍA.**

Se ha realizado el trabajo en una zona periurbana, en Las Lomas, distrito Sur-Oeste, en una escuela del sistema público, en la ciudad de La Paz, a 3700 metros sobre el nivel del mar.

El trabajo de investigación realizado fue de tipo descriptivo transversal. Las muestras estuvieron constituidas, por escolares, con edades comprendidas entre los 6 a 13 años de una zona periurbana de nivel socioeconómica bajo y otro grupo de escolares de zona no periférica de nivel socioeconómico medio.

Los escolares fueron seleccionados de forma no probabilística, por conveniencia. Se incluyeron a todos los escolares que asistían a su escuela de Las Lomas y cuyos padres firmaron el consentimiento informado para ser parte de la evaluación. El otro grupo fue convocado de diferentes grupos escolares de la ciudad, cuyos padres también firmaron el consentimiento informado para ser parte de la evaluación.

Previo al inicio del estudio se ha obtenido el aval ético de la Comisión de Ética de la Investigación, del Comité Nacional de Bioética (CEI-CNB).

Los escolares debieron ser residentes permanentes de altitud. Fueron excluidos del estudio si presentaban infección aguda o crónica, enfermedades crónicas y/o metabólicas, como también en caso de presentar deficiencia física o motora, o desnutrición severa, o estar medicados con tratamiento de radioterapia, citostáticos y otros inmunosupresores.

### **Procedimientos y técnicas.**

Los datos fueron obtenidos en los escolares mediante entrevista directa. Toda la información, identificación de los escolares, datos generales, variables antropométricas, el examen clínico pediátrico, el cuestionario de infecciones, la toma de muestras de sangre, se registraron en una ficha de evaluación individual.

Para la obtención de las variables antropométricas, se adoptó lo propuesto en el Manual de Antropometría Infanto-Juvenil (San Miguel, 2009)<sup>15</sup>. Así se midió el peso, talla, para obtener el índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{talla}^2$ ); el pliegue tricaptal, subescapular, supraíliaco; el perímetro de la cintura. La limitante supera más importante fue la toma de muestra de sangre venosa con jeringa de una vena superficial del antebrazo del escolar, que rechazada en forma sistemática en nuestro medio por aspectos culturales, de costumbres y hábitos. Se obtuvieron datos sobre hemoglobina, ferritina sérica, PCR ultrasensible e interleucina, analizados por técnicas estándar en nuestro medio y a nivel internacional (Laboratorio Hormobiolab, La Paz, Bolivia).

### **Medidas antropométricas.**

La masa corporal (kg), se midió con una balanza de piso, digital, de marca Seca, Japón, con precisión de 100 g y una escala de 0 a 120 kg.

La talla (m), se midió mediante un estadiómetro de aluminio, marca Seca, Japón, graduado en milímetros con una escala de 0 a 2.2 m. La antropometría fue ejecutada por personal de investigación entrenado.

Al combinar el peso y la talla, se pudo establecer el índice de Quetelet:  $\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$ . El mismo permitió establecer el estado nutricional. Se adoptaron los puntos de corte acorde a edad y sexo de las referencias de WHO ANTHRO 2.0, 2007, y WHO ANTHRO PLUS.

Los pliegues subcutáneos corporales fueron medidos con un plicómetro y ha permitido evaluar el tejido adiposo a nivel subcutáneo. Se usaron plicómetros marca Lange, Inglaterra, con una precisión de 1 mm y una escala de 0 a 60 mm.

### **Extracción de sangre y métodos bioquímicos.**

En los escolares participantes se realizó la extracción de 5 mL de sangre de vena periférica (región antecubital) previa limpieza y antisepsia de la zona dérmica. La muestra sanguínea se la dividió en dos alícuotas y se las trasladó a un congelador, para mantenerlas a  $-70\text{ C}$ . Dentro de las 24 horas posteriores a la extracción se midió la concentración de hemoglobina, en el Laboratorio de Análisis Hormonales y Clínicos (Hormobiolab s.r.l.), posteriormente el mismo laboratorio realizó el análisis bioquímico de las restantes variables.

La concentración de hemoglobina fue determinada por el método fotocolorimétrico de cianmetahemoglobina. Los valores de referencia de hemoglobina para gran altitud se tomaron de San Miguel, 2008<sup>16</sup>. La ferritina sérica, se determinó mediante el método de quimioluminiscencia. La proteína C reactiva se determinó mediante el principio de fase sólida Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), por determinación cuantitativa de la proteína C reactiva en suero humano (valores esperados en neonatos 0.01-0.35 mg/L, adultos 0.068-8.2 mg/L, según catálogo). Los reactivos fueron de Reactivos DRG Diagnostic Internacional. Inc, USA. La interleucina-6 se determinó en una fase sólida Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay (ELISA) por determinación cuantitativa de la IL-6 en suero. Reactivos DRG Diagnostic Internacional. Inc. USA (valores esperados sujetos adultos sanos 0-50 pg/mL ( $n=34$ , por catálogo) y valores menores a 17 pg/mL ( $n=31$ )). Se definió déficit de hierro si la ferritina sérica fue  $< 30\text{ ug/L}$  (Cesni, 1997)<sup>17</sup>. Se definió anemia ferropénica, acorde a umbrales definidos para gran altitud, con poblaciones de nuestro medio, a través de análisis de regresión múltiple), si la hemoglobina era  $= < 14.4\text{ g/dL}$ , (San Miguel, 2007). Los bioquímicos que realizaron las determinaciones de laboratorio no tuvieron información acerca de la identidad de los escolares involucrados en el estudio. En el aspecto ético, los padres

firmaron el consentimiento informado escrito, estando presentes sea padre, madre o tutor, en el momento de la extracción sanguínea. También se informó verbalmente y se solicitó el asentimiento a los escolares para participar. Todos los escolares anémicos, recibieron hierro, como sulfato ferroso por vía oral entre 3 a 4 mg/kg/día, con una dosis máxima de 60 mg diarios, este suplemento se lo dio para 2 a 3 meses.

### Tratamiento estadístico.

Los resultados se analizaron a través de la estadística descriptiva, usando la media aritmética, la desviación estándar, frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre escolares de zona periférica y no periférica se verificaron a través del test de ANOVA. Otras diferencias se verificaron a través del test "t". La asociación entre variables fue verificada por medio de la correlación y sus grados de significación. En todo el análisis estadístico, se adoptó una  $p < 0.05$ . Se utilizaron software estadísticos como el SPSS, versión 17.0, y el NCSS, 2007.

### RESULTADOS.

Se ha logrado trabajar con 93 escolares, habiendo sido necesario excluir por diferentes razones a 9 escolares y finalmente se han analizado a 84 escolares, de los cuales 60 correspondían a una escuela pública de Las Lomas, una zona periférica de La Paz, de nivel socioeconómico bajo y 24 escolares de otras escuelas fuera de la zona periférica de La Paz, de nivel socioeconómico medio, el rango de edad fue de 6 a 13 años de edad. La totalidad de los padres firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Según el cuadro N° 1, se muestra las características generales de los escolares en la que no existen diferencias significativas en las variables medidas entre ambos grupos.

En la zona periférica de la ciudad, se encontró a 2 escolares enflaquecidos ( $< 2 Z$ , ZIMC), representa el 3.3 %, y por otro lado se identificó a 5 escolares con obesidad ( $> 2 Z$ , ZIMC), representa el 8.3 %. En este mismo grupo hubo 8 escolares que presentaron retraso del crecimiento ( $< 2 Z$ , ZTE), representa el 13.3 %. Por otro lado, 1 escolar presentaba peso aumentado para la edad. En los

escolares de zona no periférica, se encontró a 2 escolares enflaquecidos ( $< 2 Z$ , ZIMC), siendo el 8 %, y en este mismo nivel se identificó a 2 escolares con obesidad ( $> 2 Z$ , ZIMC), representa el 8 %. En este mismo grupo 1 escolar presentó retraso del crecimiento ( $< 2 Z$ , ZTE), representa el 4 %.

El análisis de ambos grupos demuestra que son similares en sus características generales.

**Cuadro N° 1. Características físicas de la población de estudio, según nivel socioeconómico. <sup>a</sup>**

	Escuela Periférica	Escuela no periférica
N	60	24
Edad (años) <sup>a</sup>	9.9 ± 1.2	10.1 ± 1.2
Peso (kg)	32.4 ± 8.8	33.0 ± 9.2
Talla (cm)	133.4 ± 10.0	136.0 ± 7.1
PCT (mm) <sup>b</sup>	12.0 ± 3.8	12.1 ± 5.3
PCS (mm) <sup>c</sup>	10.9 ± 6.2	11.2 ± 8.7
PCSup (mm) <sup>d</sup>	11.5 ± 6.9	11.9 ± 8.8
CC (cm) <sup>e</sup>	65.2 ± 8.1	66.4 ± 10.1
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>f</sup>	17.9 ± 2.9	17.6 ± 3.3
Puntaje Z I.M.C	0.35 ± 1.1	0.15 ± 1.5
Puntaje Z T/E	-0.77 ± 1.1	-0.42 ± 0.95
Puntaje Z P/E	-0.13 ± 1.1	0.43 ± 1.4

<sup>a</sup> Valores expresados en promedio y desvío estándar. <sup>b</sup> Pliegue cutáneo tricipital; <sup>c</sup> Pliegue cutáneo subescapular; <sup>d</sup> Pliegue cutáneo supraíliaco; <sup>e</sup> Circunferencia cintura; <sup>f</sup> Índice masa corporal.

En la Cuadro N° 2, de muestra las características de los escolares según género. En las mujeres, 1 escolar estaba enflaquecida ( $< 2 Z$ , ZIMC), (2 %), y en este mismo nivel se identificó a 3 escolares con obesidad ( $> 2 Z$ , ZIMC), (6 %). En este mismo grupo 8 escolares estaban con retraso del crecimiento ( $< 2 Z$ , ZTE), (17 %). Una escolar presentó peso aumentado para su edad. En los varones, 3 estaban enflaquecidos ( $< 2 Z$ , ZIMC), (8 %), y en este mismo nivel se identificó a 4 escolares con obesidad ( $> 2 Z$ , ZIMC), (10.8 %). En este grupo 2 escolares estaban con retraso del crecimiento ( $< 2 Z$ , ZTE), (5 %).

El análisis de la frecuencia de diferentes variables, en el total de los escolares estudiados es el siguiente: **Índice de masa corporal (IMC) en puntaje Z**, según OMS-2006 (ANTHRO-PLUS-2007), determina que por encima de 2 Z, se considera obesidad, tanto para varones y mujeres.

En el total de la población 7 escolares presentaban obesidad, acorde a edad y sexo,

es el 8.3 %, a predominio de los varones 4 (57 %). **Circunferencia de la cintura**, 24 escolares, presentaron incremento en la circunferencia de su cintura, acorde a su edad y sexo, es el 28.5 %, a predominio de las mujeres 17 (70.8 %).

**Cuadro N° 2. Características físicas de la población de estudio según género. <sup>a</sup>**

	Varones	Mujeres
N	37	47
Edad (años) <sup>a</sup>	9.9 ± 1.3	10.0 ± 1.2
Peso (kg)	31.4 ± 8.8	33.5 ± 8.9
Talla (cm)	133.8 ± 8.5	134.4 ± 10.0
PCT (mm) <sup>b</sup>	10.6 ± 4.3	13.2 ± 3.8 *
PCS (mm) <sup>c</sup>	9.0 ± 7.1	12.5 ± 6.6 *
PCSup (mm) <sup>d</sup>	9.8 ± 8.0	13.0 ± 6.7 *
CC (cm) <sup>e</sup>	64.8 ± 9.6	66.1 ± 8.0
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>f</sup>	17.2 ± 3.2	18.2 ± 2.8
Puntaje Z I.M.C	0.07 ± 1.4	0.47 ± 1.1
Puntaje Z T/E	-0.59 ± 0.95 *	-0.73 ± 1.2
Puntaje Z P/E	0.07 ± 1.3	-0.03 ± 1.0

<sup>a</sup> Valores expresados en promedio y desvío estándar. <sup>b</sup> Pliegue cutáneo tricipital; <sup>c</sup> Pliegue cutáneo subescapular; <sup>d</sup> Pliegue cutáneo suprailíaco; <sup>e</sup> Circunferencia cintura; <sup>f</sup> Índice masa corporal.

\* p : diferencia significativa entre mujeres y varones, p = 0.05

En la Cuadro N° 3, se muestra el promedio de hemoglobina; los escolares de zona periférica registraron un promedio de hemoglobina de 14.3 g/dL comparado con 13.9 g/dL en el grupo de escolares de zona no periférica, no existiendo diferencia significativa entre grupos. La ferritina sérica presenta diferencia significativa a favor de los escolares de zona periférica. Los marcadores inmunológicos no presentan diferencias entre grupos.

**Cuadro N° 3. Características hematológicas, y marcadores de infección en la población de estudio, según nivel socioeconómico. <sup>a</sup>**

	Escuela Periférica	Escuela no periférica
N	60	24
Hemoglobina (g/dL) <sup>a</sup>	14.3 ± 0.9	13.9 ± 0.9
Ferritina (ug/L)	18.37 ± 11.7 <sup>b</sup>	13.0 ± 4.0
PCRs (mg/L)	0.020 ± 0.02	0.016 ± 0.02
IL-6 (pg/mL)	23.01 ± 11.0	24.63 ± 12.9

<sup>a</sup> Valores expresados en promedio y desvío estándar.

<sup>b</sup> p : diferencia significativa entre los grupos NSE (+) y NSE (-), p = 0.05

En la Cuadro N° 4, los valores de las variables indicadas no presentan diferencias significativas según género. Se encontraron valores bajos de

ferritina sérica (< 30 ug/L), en 80 sujetos, que representan el 95.2 %, siendo a predominio en varones. Por otro lado, se obtuvieron valores incrementados de IL-6 ( $\Rightarrow$  10 pg/mL) <sup>18,19</sup>, en los 84 sujetos (100%), siendo el predominio en varones. La proteína C reactiva ultrasensible no muestra valores extremos en ninguno de los grupos de escolares y tampoco según el género, acorde a valores de Elshorbagy, 2012 <sup>19</sup>.

**Cuadro N° 4. Características hematológicas, marcadores de infección, frecuencia de anemia y deficiencia de hierro de la población de estudio, según género. <sup>a</sup>**

	Varones	Mujeres
N	37	47
Hemoglobina (g/dL) <sup>a</sup>	14.0 ± 0.9	14.4 ± 1.0
Ferritina (ug/L)	15.4 ± 13.4	17.9 ± 7.2
PCRs (mg/L)	0.018 ± 0.02	0.019 ± 0.026
IL-6 (pg/mL)	24.3 ± 11.5	22.82 ± 11.6

<sup>a</sup> Valores expresados en promedio y desvío estándar.

<sup>b</sup> p : diferencia significativa entre mujeres y varones, p = 0.05

### Anemia y deficiencia de hierro.

En el grupo estudiado, se ha verificado un total de 44 escolares con Anemia, representando un 52.4 % de la población escolar (Se definió anemia ferropénica si la hemoglobina era  $\leq$  14.4 g/dL).

La deficiencia de hierro, es identificada ante valores de ferritina sérica que se encuentran por debajo de 15 ug/L, acorde a la edad, que traduce una disminución de las reservas de hierro corporal. Sin embargo en nuestro estudio, se definió déficit de hierro, considerando la presencia de procesos inflamatorios, infecciones subclínicas, que producen incrementos en los valores de ferritina sérica, debido a un secuestro de hierro por parte de los macrófagos, debido a ello el umbral que define una deficiencia de hierro ante la coexistencia de inflamación, se incrementa a 30 ug/L (Cesni, 1997). En consecuencia, se consideró como umbral que define deficiencia de hierro, si la ferritina sérica fue < 30 ug/L, existiendo 95.2 % de casos (n= 80 escolares).

Al comparar las medias de IL-6 entre los grupos de caries dentales y con 3 infecciones, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo con 3 infecciones. Cuadro N° 5.

Se consideró presencia de infecciones subclínicas, a través del examen pediátrico clínico

realizado a los escolares, mediante el mismo se ha identificado a un 86.9% (n=73 casos) con presencia de infección subclínica.

**Cuadro N° 5. Características de componentes de inflamación y de infecciones de la población de estudio. <sup>a</sup>**

	Caries dentales	2 Infecciones	3 infecciones
N	25	37	12
IL-6	21.38 ± 7.6	25.85 ± 13.5	27.29 ± 12.8 <sup>b</sup>
PCRs	0.016 ± 0.02	0.025 ± 0.03	0.010 ± 0.007

<sup>a</sup> Valores expresados en promedio y desvío estándar. PCRs: proteína C reactiva ultrasensible; IL-6: interleucina 6.

<sup>b</sup> p : diferencia significativa entre 3 infecciones y caries dental, p = 0.05

En la Cuadro N° 6, se muestra, a través del coeficiente de Pearson, un cierto grado de correlación, siendo la misma significativa entre la ferritina sérica y la PCR ultrasensible.

**Cuadro N° 6. Correlación y nivel de significancia entre ferritina sérica y marcador de infección.**

	Coefficiente de Correlación (r)	p <sup>b</sup>
Ferritina vs. PCRs <sup>a</sup>	0.372	0.001

<sup>a</sup> PCRs: proteína C reactiva sérica.

<sup>b</sup> p : diferencia significativa en la asociación de estudio, p = 0.05

## DISCUSIÓN

La hemoglobina, acorde a umbrales estudiados para gran altitud, mostró una frecuencia de anemia del 52.4 %. La ferritina sérica (identifica reservas de hierro), mostró deficiencia de hierro del 95.2%, siendo casi el doble de la anemia definida por hemoglobina.

Estos resultados coinciden con la bibliografía sobre prevalencias de anemia y deficiencia de hierro. La fisiopatología involucrada establece primero un estado de deficiencia del hierro y posteriormente el estado de anemia. Se entiende que la proporción de sujetos con deficiencia de hierro en su totalidad no progresa al estado de anemia y por lo tanto esa proporción de deficientes en hierro es mayor que la proporción de anémicos. La bibliografía internacional identifica por ejemplo, que cuando la prevalencia de anemia es de 20%, lo más probable es que la deficiencia de hierro en esa población sea el doble 40%. Nuestros resultados coinciden con este concepto.

La encuesta nacional de demografía y salud 2008

(ENDSA, 2008)<sup>20</sup>, reporta una prevalencia de 61 % de anemia ferropénica en niños de 6 a 59 meses de edad, indicando que en 2003 la prevalencia era de 51%; la mayor prevalencia es de 83 % entre niños de 12 a 17 meses de edad, y disminuye a un 47 % entre los 48 a 59 meses de edad. Los grados de prevalencia se asocian inversamente al grado de educación de la madre. Así mismo, la prevalencia de anemia en los niños se asocia a la prevalencia de anemia en la madre, así los hijos de madres con anemia moderada se asocian a niños con 71% de anemia, mientras que las madres sin anemia tienen el 57% de hijos con anemia, sin diferencias a nivel urbano o rural. La anemia predomina en el varón 64%, y en las mujeres 59 %. Ahora bien, según altitud, en el altiplano la prevalencia es del 73.5 % y en el llano es 48.5 %, existiendo una diferencia del 25% a favor del altiplano. En el departamento de La Paz es del 72 %, en Potosí 78 %, y el más bajo en Tarija 46 %. Debemos llamar la atención sobre el punto de corte utilizado para definir anemia en altitud en ENDSA-2008 (como también en las anteriores encuestas de ENDSA), fue usado el umbral aportado por uno de los estudios al respecto, el de Dirren y col, 1994 <sup>21</sup>, en el que se estudiaron a poblaciones infantiles de altitudes no mayores a 3400 m.s.n.m. Para el caso de este estudio, además usaron un diseño funcional en el que la variable dependiente es la concentración de hemoglobina, y la variable independiente la altitud, a mayor altitud existe una correspondencia de tipo exponencial (una relación curvilínea) del incremento de hemoglobina. La curva de aumento de la hemoglobina de los niños ecuatorianos es paralela a la curva de Hurtado (1945) <sup>22</sup>, para altitudes inferiores a los 3000 m., pero su extrapolación para altitudes superiores presenta un brusco cambio de pendiente, Dirren ha considerado únicamente a sujetos residentes a altitudes moderadas entre 0-3400 m, que no implica a poblaciones que viven a gran altitud como en La Paz, Oruro, Potosí, al no tener datos pertinentes de altitudes superiores a los 3000 metros, no se cuenta con datos que estimen o proyecten el verdadero valor exponencial de la concentración de hemoglobina a mayor altitud de la antes mencionada, por lo tanto cabe la interrogante de ¿qué tan acertada es la predicción para gran altitud?, es decir para nuestro medio de gran altitud, ¿qué grado de error puede

esperarse al haber sido realizada está predicción para altitudes menores?. En el mismo proceso de generación de la ecuación correspondiente, ¿cómo ha sido validada?, y ¿qué valores de error tendría la misma? Por lo tanto, se estaría utilizando una definición ambigua para la anemia, y realizando una corrección no bien estimada para gran altitud. En otras palabras, existiría una subestimación de la prevalencia de anemia en nuestro medio de gran altitud. A diferencia que nuestro punto de corte de 14.4 g/dL (Berger, 1996), se fundamenta en ajustes basados en los valores medios de distribución de hemoglobina de sujetos carentes de anemia e infección, junto a un análisis de regresión múltiple, y siendo los niños estudiados residentes permanentes de gran altitud <sup>23</sup>.

Un estudio en escolares estableció la prevalencia de anemia ferropénica en pre-escolares y en escolares con necesidades básicas insatisfechas, en la provincia de Buenos Aires, donde el 2.5% presentó anemia ferropénica y el 4.4 % déficit de hierro, los autores indican que la baja prevalencia se podría deber a la ingesta de cortes económicos de carne roja por parte de estos escolares <sup>24</sup>. Nuevamente se da información, como el caso de los escolares de gran altitud de zonas citadinas y rurales, de La Paz y El Alto, en la que diferentes tipos de intervenciones, a la larga pueden aportar resultados sobre mejoras en cuanto a la lucha contra la anemia nutricional en escolares.

Hubo incremento de IL-6 ( $\Rightarrow$  10 pg/mL), en la totalidad de los escolares (100%), a predominio de varones, asociado a procesos inflamatorios. El examen pediátrico ha permitido identificar un 86.9% de casos en los que existía una infección leve, que podría ser nominada como "inaparente", en la medida que no se asociaba a sintomatología evidenciada por la madre o el mismo escolar. Estas infecciones fueron a predominio de caries (n=25); dos infecciones conjuntas (caries + otitis, n=37); y tres infecciones conjuntas (caries + infección respiratoria aguda + conjuntivitis u dermatitis, n=12).

La proteína C reactiva ultrasensible no muestra datos extremos, con un valor máximo de 0.120 mg/L (por edad, valor normal máximo=1.43 mg/L <sup>19</sup>). Esta proteína presenta concentraciones pequeñas

en plasma, ante situaciones de normalidad, en concentraciones menores a 3 mg/L en adultos <sup>25</sup> y puede incrementarse ante un proceso inflamatorio agudo, como una invasión bacteriana, hasta en 10.000 veces en el primer día de enfermedad. Se considera a la proteína C reactiva como uno de los principales reactantes de fase aguda, siendo inducida por la activación previa de la IL-6. En nuestro estudio, los procesos infecciosos leves, inaparentes, debido a que la respuesta inmunitaria difiere acorde a las diferentes condiciones de inflamación frente a diferentes procesos infecciosos, únicamente habría alcanzado un incremento de la IL-6, citoquina principal de la respuesta proinflamatoria, no logrando estimular la respuesta a nivel hepático, para incrementar la producción de PCR frente a infección leve <sup>26</sup>.

A su vez, hubo cierta correlación entre la ferritina sérica y la PCR ultrasensible ( $r=0.372$ ,  $p < 0.001$ ). Esta relación se trataría de interpretar en el contexto de un estado de infección febril aguda que genera anemia, la disminución de hemoglobina se debería al bloqueo de la entrega de hierro por el sistema retículo endotelial y como consecuencia habría una reducción del hierro disponible para la eritropoyesis, produciéndose a la vez un incremento significativo de la ferritina sérica <sup>27</sup>, así mismo se incrementaría la PCR. Sin embargo, en infecciones leves y cortas, inaparentes, existe muy poca información al respecto. Nuestros escolares presentan valores de ferritina sérica (promedio = 16.8  $\mu$ g/L, con un valor máximo de 90  $\mu$ g/L), que demuestran depleción de hierro, ya que por debajo del valor umbral de 30  $\mu$ g/L (umbral recomendado ante asociación con infección) se encuentra más del 95% de los escolares; un rango de normalidad, para estos grupos de edad, es de 15 a 70  $\mu$ g/L. Por lo tanto los valores de ferritina relacionados con los valores de PCR, que también son bajos, estarían mostrando su relación ante procesos de infección leves, en una franja de niveles bajos para ambas variables, y sin la presencia de una respuesta incrementada de PCR por invasión bacteriana a nivel corporal. En nuestros escolares aún ante un incremento bajo de valores de ferritina se producirían incrementos de PCR reducidos. Es evidente, que se deben dilucidar estos fenómenos corrientes durante el crecimiento de los niños y niñas, en diferentes estudios en nuestro medio

de altitud, para ello se espera un mayor análisis de variables de respuesta inflamatoria a futuro en nuestros niños escolares residentes de gran altitud.

## CONCLUSIONES

Se establece en los escolares residentes de gran altitud que la deficiencia de hierro, la anemia y las infecciones subclínicas coexisten en gran proporción. Existe anemia en más de la mitad de todos los escolares, con una deficiencia de hierro que alcanza al 100%. Se mostró un incremento en la IL-6, mensajero inmunológico principal de la respuesta inmune, que apoya la presencia de una respuesta inmune incrementada en estos escolares debido a la infección subclínica demostrada por examen físico en el presente trabajo. A su vez, se verificó una correlación entre la ferritina y la PCR.

A través de los resultados obtenidos, asumimos que se deben considerar en la toma de decisiones de los programas de alimentación, salud y educación, la asociación encontrada entre la deficiencia de hierro y anemia, con la inflamación y las infecciones leves en los escolares de nuestro medio.

## AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a la Dra. Ana María Salinas López, Hormobiolab s.r.l., por la eficiencia y desprendimiento demostrados en el análisis de las muestras de sangre. Así mismo, a la Lic. María Catherine Romero, por la dedicación y efectividad en la toma de muestras de sangre en nuestros escolares.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Consultation on indicators and strategies for iron deficiency and anaemia programmes. Report of the QHO/UNICEF/UN. Geneva, WHO, 1994.
2. WHO. Malnutrition, the global Picture. Geneva.2000.
3. Baker SJ. Nutritional anemia - a major controllable public health problem. Update. WHO Bull 1978; 56 (5): 659-675.
4. Baker SJ, DeMaeyer EM. Nutritional anemia: its understanding and control with special reference to the work of the World Health Organization. Am J Clin Nutr. 1979; 32: 368-417.
5. CIN (Conferencia Internacional sobre la Nutrición). Nutrition et Développement. Une évaluation d'ensemble. FAO/OMS 1992: 1-132.
6. Cook JD, Alvarado J, Gutniky A, Jamra A, Labardini L, Layrissse M, Linares J, Loria A, Maspes V, retrepo A, Reynafarge C, Sanchez-Medal L, Velez H, Viteri F. Nutritional deficiency and anemia in Latin america: a collaborative study. Blood. 1971; 38: 591-603.
7. Berger J, Aguayo VM, Tellez W, Lujan C, Traissac P, and San Miguel JL. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 381-386.
8. Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Salud y Deportes. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2003. Bolivia:INE-MSD;2003.
9. Berger J, Aguayo V, San Miguel JL, Tellez W, Lujan C, Traissac P. Estrategias de control de la anemia ferropénica en niños bolivianos residentes a gran altitud. En: Berger J, San Miguel JL, editores. Anemia por deficiencia de hierro en la región andina: Definición y estrategias de intervención, La Paz: ORSTOM; 1996. p. 227-248.
10. Asociación Cuna. Complemento alimentario escolar: una estrategia contra la anemia nutricional 2009. La Paz, Bolivia; 2009.

11. Olivares M. Efecto de las infecciones leves sobre los indicadores de la nutrición de hierro. En: Berger J, San Miguel JL, editores. *Anemia por deficiencia de hierro en la región andina: Definición y estrategias de intervención*, La Paz: ORSTOM; 1996. p. 51-53.
12. Tillet WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
13. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
14. Simons JP, Loeffler JM, Al-Shawi R, Ellmerich S, Hutchinson WL, Tennent GA, et al. C-reactive protein is essential for innate resistance to pneumococcal infection. *Immunology* 2014; 142:414-420.
15. San Miguel JL, Urteag NA, Muñoz M, Aguilar AM. *Manual de antropometría infanto-juvenil*. La Paz: Proinsa-Industria Gráfica; 2009.
16. San Miguel JL. Principios epistemológicos en investigación aplicada en salud: A propósito de la investigación de la anemia ferropénica en niños residentes de gran altitud. *Cuadernos* 2008; 53:23-32.
17. O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuera E. Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en América Latina. Buenos Aires: Centro de estudios sobre nutrición infantil; 1997.
18. Online Pathfinder Encyclopedia. Cytokine concentration in biological fluids. Versión 31.4 (2013). [www.copecytokine.de/cope.cig](http://www.copecytokine.de/cope.cig).
19. Elshorbagy AK, Valdivia-García M, Refsum H, Butter N. The association of cysteine with obesity, inflammatory cytokines and insulin resistance in Hispanic children and adolescents. *PLoS ONE* 2012, 7(9):e44166. doi10.1371/journal.pone.0044166.
20. Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Salud y Deportes. *Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2008*. Bolivia: INE-MSD; 2009.
21. Dirren H, Logman HGM, Barklay DV, Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. *Eu J Clin Nutr* 1994; 48:625-35.
22. Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on hematopoietic activity. *Arch Intern Med* 1945;75:248-323.
23. Berger J, San Miguel JL, Aguayo V, Tellez W, Lujan C, Traissac P. Definición de la anemia en niños bolivianos residentes a gran altitud. En: Berger J, San Miguel JL, editores. *Anemia por deficiencia de hierro en la región andina: Definición y estrategias de intervención*, La Paz: ORSTOM; 1996. p. 97-130.
24. Winocur D, Ceriani Cernadas JM, Imach E, Otasso JC, Morales P, Gards A. Prevalencia de anemia ferropénica en niños pre-escolares y escolares con necesidades básicas insatisfechas. *Medicina* 2004; 64:481-486.
25. Ramirez Alvarado MM, Sanchez Roitz C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp* 2012; 27:971-977.
26. Rojas W, Anaya JM, Aristizabal B, Cano LE, Gomez LM, Lopera D. *Inmunología*. 15ª. Ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010.
27. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80:1639-47.