



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

OPINION INSTITUCIONAL

Anemias Nutricionales de la Infancia



**Lima - Perú
2021**

OPINIÓN INSTITUCIONAL

ANEMIAS NUTRICIONALES
DE LA INFANCIA



ANEMIAS NUTRICIONALES DE LA INFANCIA

AN Dr. Gustavo F. Gonzales
Editor

El contenido de esta publicación puede utilizarse citando su procedencia.
Este documento es de distribución gratuita.

La responsabilidad del contenido de las presentaciones corresponde absoluta
y totalmente a los autores de los temas o a la participación de los invitados.

La impresión de este libro se ha hecho con fondos del Ministerio de Salud.

Editado por:

Academia Nacional de Medicina

Av. 28 de Julio 776, 8° Piso, Miraflores, Lima 18, Perú
academianacionaldemedicina@gmail.com

Editor

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

Tiraje: 500 ejemplares

Primera Edición: Febrero 2021

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2019-02752
ISBN N° 978-612-45898-8-1

Impresión:

JASPRINT SERVICE

R.U.C. 10459562929

Av. Bolivia 222 - Of. 107

Lima - Perú

Fecha de Impresión: Marzo 2021



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

**ANEMIAS NUTRICIONALES
DE LA INFANCIA**

Informe del Grupo de Trabajo

EDICIÓN

Academia Nacional de Medicina

EDITOR

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

AUTORES

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

AN Dr. Jorge Castillo

AA Dr. Pedro Mendoza

Lic. Cinthya Vásquez

COMENTARIOS

AN Dr. Patrick Wagner

AA Dra. Sarah Vega

AA Dr. Claudio Lanata



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

JUNTA DIRECTIVA 2018-2021

AN Dr. Alejandro Bussalleu
Presidente

AN Dr. Agustín Iza
Vicepresidente

AN Dr. Óscar Guillermo Pamo Reyna
Secretario Permanente

AN Dr. Eduardo R. Ticona Chávez
Secretario Bienal

AN Dr. Eduardo Acevedo
Secretario Bienal

AN Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo
Tesorero

AN Dr. Javier E. Saavedra Castillo
Bibliotecario

AN Dr. Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas
Vocal

AN Dr. Juan Angulo Solimano
Vocal

CONTENIDO

	Pág.
Prólogo	11
<i>AN Dr. Alejandro Bussalleu Rivera</i> <i>Presidente de la Academia Nacional de Medicina</i>	
Presentación	15
<i>AN Dr. Gustavo F. Gonzales</i> <i>AN Dr. Jorge F. Castillo</i>	
Metabolismo del Hierro	17
<i>AN Dr. Jorge F. Castillo</i>	
Entendiendo la alta prevalencia de Anemia Infantil en el Perú y el Impacto de la Intervención con Micronutrientes: ¿Es la ontogenia de la hemoglobina la responsable?	27
<i>AN Dr. Gustavo F. Gonzales</i>	
Anemia en niños menores de cinco años. ¿Estamos realmente luchando contra la Anemia en el Mundo?	55
<i>AN Dr. Gustavo F. Gonzales</i>	
Anemia Inflamatoria. el Hierro y su Impacto en la Microbiota Intestinal	85
<i>Mag. (c) Cinthya Vásquez-Velásquez</i> <i>AN Dr. Gustavo F. Gonzales</i>	

Planes de Lucha Contra la Anemia en el Peru: No uno sino muchos planes	105
<i>AA Pedro Jesús Mendoza-Arana</i>	
Comentarios	115
Reflexiones finales	120

PRÓLOGO

Es motivo de gran satisfacción poder prologar este libro de la serie Opinión Institucional que edita la Academia Nacional de Medicina. En esta oportunidad los Académicos de Número doctores Gustavo Gonzales Rengifo, Jorge Castillo Aguirre y su equipo de investigadores nos presentan diversos temas, todos relacionados con la anemia, que fueron motivo de un simposio que se hizo no hace mucho en nuestra institución y que motivó gran interés y convocatoria. En nuestro país la anemia es considerada un problema importante de salud pública, independientemente del grupo poblacional afectado y siempre estamos a la búsqueda de alternativas para solucionarlo.

El AN Dr. Gustavo Gonzales Rengifo desarrolla el tópico, a modo de presentación, de la anemia nutricional en la infancia junto con el AN Dr. Jorge Castillo Aguirre. En esta presentación nos hacen ver que la anemia infantil es un problema que aún continúa latente en el mundo, a pesar de que la desnutrición crónica infantil se ha reducido de manera importante en la mayoría de los países. El Dr. Gonzales Rengifo, además, desarrolla individualmente los capítulos intitulados “Entendiendo la alta prevalencia de anemia infantil en el Perú y el impacto de la intervención con micronutrientes: ¿es la ontogenia de la hemoglobina la responsable?” y “Anemia en niños menores de cinco años. ¿Estamos realmente luchando contra la pandemia en el mundo?”. Junto con la Dra. Cynthia Vásquez-Velásquez, nos presentan el artículo “Anemia inflamatoria, el hierro y su impacto en la microbiota intestinal”.

El AN Dr. Jorge Castillo Aguirre revisa el complejo tema sobre el metabolismo del hierro. Con sus claras explicaciones nos lo hace sencillo de entender. Hay que recordar que la deficiencia de hierro, con o sin anemia, es un problema mundial que afecta a millones de personas, sobre todo a mujeres y niños. Se cierra este volumen con el artículo titulado “Los planes de lucha contra la anemia en el Perú: no uno sino muchos planes”, escrito por el AA Dr. Pedro Jesús Mendoza Arana.

La OMS calcula que en el mundo hay 2,000 millones de personas –más del 27% de la población– que padecen de anemia. Hay afectados alrededor de 800 millones de niños menores de 5 años y mujeres. En Latinoamérica afecta al 22% de la población, estando Perú muy por encima de esta cifra, con 32%. Cerca del 50% de los casos de anemia son atribuibles a la falta de hierro, como ocurre en Perú, donde las dos principales causas son el bajo consumo de hierro y su baja calidad. Otras causas inmediatas de la anemia son la alta morbilidad por infecciones como la diarrea, la parasitosis o la malaria, entre otras; y se agrava por enfermedades, como la tuberculosis y el VIH.

La misma institución tutelar de la salud en el mundo nos precisa que la anemia está asociada a inadecuadas prácticas de higiene, falta de lavado de manos, limitado acceso a agua segura y saneamiento básico. Por ello, erradicar la anemia requiere intervenciones con enfoque multifactorial y multisectoriales, adaptando las soluciones a las condiciones específicas de cada población. También nos indica que la anemia tiene consecuencias durante toda la vida, afectando a la salud, la educación y el rendimiento laboral de las personas, lo que se traduce en costos no solo para el individuo, sino para su familia y la sociedad.

Diversos autores expertos en el tema señalan que la anemia, en los primeros años de vida, tiene efectos negativos en el desarrollo cognitivo, motor, comportamiento y crecimiento. Durante el embarazo, está asociada a elevadas tasas de mortalidad materna, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer y mortalidad neonatal. A su vez, tiene consecuencias en los logros educativos y el desarrollo del capital humano, en la productividad y calidad de vida. De esta manera, la anemia en los niños pequeños y en el embarazo tendrá una repercusión negativa en el desarrollo del país.

La ANM considera que este es un tema de mucha importancia para nuestra sociedad y estamos en la obligación de ponerlo en discusión, escribir sobre él, participar en los foros nacionales e internacionales a los que nos invitan o en los que coorganizamos como institución, y contribuir en sus posibles soluciones. En enero de este año el AA Dr. Claudio Lanata de Las Casas participó como nuestro representante en el Taller sobre Anemia y Altura, que fue coorganizado por la Academia Nacional de Ciencias, la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido y la Academia Nacional de Medicina, y nos trajo interesantes conclusiones y reflexiones que se obtuvieron de ese importante certamen, antes del informe final

que resultará del evento. Primero, ha quedado muy claro que se requiere revisar los criterios de la OMS para determinar el punto de corte de la hemoglobina para definir anemia, tanto por edad, como por altura, en niños menores de 5 años. Estos niveles no son estáticos, varían marcadamente por edad y por altura, por muchas razones fisiológicas discutidas en el taller. Esto se traduce en una marcada sobreestimación del nivel de anemia reportado en niños que viven en la altura, quienes están recibiendo suplementos que no necesitan, y que incluso les podrían estar causando un daño, además del costo al Estado. Segundo, no se puede utilizar solamente la hemoglobina para definir anemia y, sobre todo, al grupo poblacional que debe recibir algún tipo de intervención con hierro, sea hémico o no hémico, para corregir el subgrupo con deficiencia de hierro. Hay consenso en la importancia de usar múltiples biomarcadores, que se deben estandarizar y facilitar su uso en estudios poblacionales. Tercero, ha sido muy evidente la importancia de definir el estado de inflamación como un importante factor de confusión en la evaluación de la anemia, pues ese subgrupo no responde a la administración de hierro de manera similar a quienes no tienen inflamación. Cuarto, ha sido manifiesta la importancia de asegurar que las gestantes tengan un buen nivel de reservas de hierro para asegurar la adecuada salud fetal y del recién nacido. En esa línea, ha sido interesante ver el uso de una sola dosis de hierro parenteral en el tercer trimestre del embarazo como una posible intervención, lo que amerita mayor evaluación.

Por último, se requiere de mayores estudios. Comparando la administración de suplementos con hierro hémico vs no hémico, el hierro hémico no solo tiene mejor absorción, sino que además tiene menor riesgo de cambiar la microbiota de los niños en particular; mejora en su calidad (y para algunos micronutrientes, su cantidad) para una solución definitiva de estos problemas nutricionales; de paso, controla también el sobrepeso y la obesidad.

Agradezco a todos los miembros de nuestra institución que se interesan por este tema tan importante para los peruanos y que contribuyen con sus investigaciones a posibles soluciones.

AN Dr. Alejandro Bussalleu Rivera
Presidente de la Academia Nacional de Medicina

Lima, febrero de 2021

PRESENTACIÓN

La anemia infantil es un problema que aún continúa latente en el mundo a pesar de que la desnutrición crónica infantil se ha reducido de manera importante en la mayoría de países, excepto el sudeste asiático y el África Subsahariana. El gobierno peruano en los últimos años ha establecido un programa interministerial con la finalidad de reducir la anemia, sin resultados significativos. La Academia Nacional de Medicina (ANM), en su rol de participar en la discusión y orientación de los problemas de salud, aborda en este simposio el problema de las anemias nutricionales de la infancia.

Según la OMS, el 50% de las anemias son atribuidas a deficiencia de hierro, el 42% a procesos inflamatorios y el 8% a deficiencias de vitaminas y hemoglobinopatías hereditarias. Por ello el enfoque de intervención para reducir la anemia se basa en casi todos los países en suplementar y/o fortificar los alimentos con hierro. A pesar de ello, para 2013, hay 1,930 millones de personas diagnosticadas de anemia (27% de la población mundial).

Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) de 2019-I, en Perú, la anemia se ha mantenido invariable desde 2015 con 43.5% niños de 6 a 35 meses a 42.2% en 2019-I; ello a pesar de que el consumo de suplemento de hierro se ha incrementado de 30.3% en 2015 a 32.9% en 2019-I. Si se analiza por región, la zona donde más bajó la anemia entre 2018 y 2019 (de 50.5% a 44.4%) es la selva, donde justamente se redujo el consumo de suplemento de hierro de 31.3% a 29.4% (-1.9%). En la costa, donde el consumo de hierro aumentó de 29.4% a 31.4% solo bajó la anemia de 37.8 a 37.6% (-0.2%); y en la sierra, donde el consumo de hierro aumentó de 35.1% a 37.8% (2.7%), la anemia se redujo solo en -0.8%.

Este simposio, organizado por la ANM, tratará de presentar temas que pueden permitir explicar, en base a evidencias científicas, las razones de la baja respuesta a las intervenciones con suplementos de hierro y que van más allá de una explicación basada solo en la falta de adherencia al consumo de hierro.

El AN Dr. Jorge Castillo describe de manera clara y sucinta el metabolismo y las necesidades de hierro en la infancia, con énfasis en los cambios que se han establecido en el conocimiento de la homeostasis del hierro, luego del descubrimiento en 2000 de la hepcidina, hormona que regula la biodisponibilidad de hierro por el organismo. Un estudio en la revista *Haematologica* (Stoffel y col, 2019) pone en tela de juicio el uso diario de suplemento de hierro, pues al tomar el hierro en un día determinado, se aumentan los niveles de hepcidina que evitaría al día siguiente ingresar más hierro a pesar de su consumo. Es necesario analizar cómo deberíamos administrar el hierro oral, si diario, o una sola dosis dos o tres veces por semana. Esta nueva forma de administración: 1°) ahorraría dinero al Estado; 2°) la baja adherencia a la terapia se reduciría, dado que los niños ya no estarían expuestos tan frecuentemente a una medicación desagradable al paladar; y 3°) manifestaciones de intolerancia- gastritis, estreñimiento, etc. también se reducirían.

El AA Dr. Pedro Mendoza discute sobre la lucha que el Perú ha establecido contra la anemia en los últimos diez años en función de los planes gubernamentales y que se basa en una reunión de expertos realizada en 2019, organizada por la OPS y la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

El AN Dr. Gustavo Gonzales presenta evidencias científicas que enfocan la alta tasa de anemia entre 6 y 35 meses al punto de corte para definir anemia que -según la OMS- es 11 g/dl de 6 a 59 meses de edad. Los estudios a la fecha muestran que la hemoglobina, luego del nacimiento de un valor elevado, se reduce fisiológicamente de manera significativa llegando de 6 a 35 meses a valores por debajo de 11 g/dl, con lo cual hace que la prevalencia de anemia sea alta a esas edades. Al haber suficiencia de hierro, la respuesta a la suplementación sería pobre. Igualmente, en otro artículo aborda el manejo de las intervenciones para reducir la anemia y trata de explicar, basado en causas biológicas, las razones de la pobre respuesta a los programas gubernamentales.

La Mag. (c) Cinthya Vásquez trata sobre la anemia inflamatoria, que puede estar contribuyendo de manera importante a la anemia infantil en nuestro país y que poco estamos tomándola en cuenta. Igualmente, se reflexiona sobre la necesidad de suplementar con hierro a infantes sanos de 4 meses, a quienes se les trata con gotas de sulfato ferroso, sin tomar en cuenta que ello podría afectar la microbiota intestinal.

AN Dr. Gustavo F. Gonzales
AN Dr. Jorge F. Castillo

METABOLISMO DEL HIERRO

AN Dr. Jorge F. Castillo

RESUMEN

La deficiencia de hierro, con o sin anemia, es un problema mundial que afecta a millones de personas, sobre todo a mujeres y niños. En países en desarrollo, principalmente debido a la pobre ingesta y/o a parasitosis y, en países desarrollados, debido a pérdida de sangre crónica, dietas vegetarianas condicionantes o pobre absorción de hierro por mecanismos patológicos asociados. El diagnóstico actual del estado deficitario de hierro es relativamente simple salvo en condiciones de deficiencia funcional de hierro asociada a procesos inflamatorios crónicos. Hemos hecho una revisión del metabolismo del hierro desde su ingreso al tracto digestivo, su absorción y transporte en el enterocito, su liberación al polo vascular y su unión a la transferrina y la acción de la hormona hepática hepcidina, el más importante regulador de la absorción del hierro intestinal y finalmente la forma en que el hierro se deposita como reserva en forma de ferritina. Las sales de hierro por vía oral son las más usadas para tratar esta deficiencia absorbiéndose bastante bien cuando hay un bajo nivel de hepcidina. Lamentablemente muchos pacientes no lo toleran bien y no completan el tratamiento impidiéndose una adecuada recuperación de los niveles de hemoglobina y reserva de hierro. El uso de hierro endovenoso viene siendo usado cada vez más, puesto que permite en pocas infusiones restablecer el depósito de hierro y elevar el nivel de hemoglobina de los pacientes más rápidamente que con la forma oral, siendo también de utilidad en casos de deficiencia funcional de hierro asociada a procesos inflamatorios crónicos.

ABSTRACT

Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) are common conditions that affect millions of people in the world, especially children and young woman. In developing countries this deficiency is mainly caused by poor iron intake and/or parasitic infections, whereas vegetarian diet, poor iron absorption and chronic blood loss are common cause in high income countries. Diagnosis of iron deficiency is relatively simple except when it occurs in the context of inflammatory disorders. We have revised the complex mechanism that involves the iron metabolism since its absorption through the digestive tract, the proteins that are part of this process, the release of iron out of the enterocyte and its union with transferrin, the function of hepcidin accepted as the main regulator of iron absorption and finally the deposit of iron as a reserve in the form of ferritin. Oral iron salts are commonly used to correct iron deficiency in many patients because low levels of hepcidin facilitate iron absorption. Unfortunately, frequent side effects limit its efficacy. Intravenous iron is increasingly utilized because they are well tolerated, allows rapid normalization of the level of hemoglobin and the iron stores, requires few infusions and is also effective in functional iron deficiency associated with inflammatory disorders.

INTRODUCCIÓN

El hierro es un metal esencial para varios procesos fisiológicos normales, dada su capacidad de transferir electrones en reacciones de reducción y oxidación. Esta reactividad determina que, si no es críticamente regulada por proteínas transportadoras o de unión al hierro, pueda producirse un estado de sobrecarga que podría causar daño tisular severo, o, por el contrario, una deficiencia en la incorporación, transporte y uso de este metal en el organismo para realizar sus funciones específicas.

La homeostasis del hierro en el humano depende casi exclusivamente del nivel de absorción intestinal, dado que en nuestra especie todavía no tenemos conocimiento de mecanismos fisiológicos que determinen su excreción (1). Más bien se conoce que el hierro no se excreta, sino que se recicla.

HOMEOSTASIS DEL HIERRO

La alteración del metabolismo del hierro es una de las condiciones patológicas más frecuentes de la especie humana. La deficiencia de hierro, con o sin anemia, se calcula en la actualidad con el estimado de población mundial que tenemos. Afecta a cerca de dos billones de personas. En casos de anemia compromete a 1 de cada 8 habitantes, siendo los pobladores de países en desarrollo los mayores afectados. (2)

La principal función del hierro en mamíferos es formar parte de la fracción heme conformada por protoporfirinas y Fe, la cual se une a las cadenas de globinas que genéticamente sintetizamos, con el fin de formar la molécula de hemoglobina, principal transportador de oxígeno para nuestro metabolismo aerobio. La cantidad en promedio que un adulto humano tiene de Fe en su organismo oscila entre 4 y 5 g. Las dos terceras partes (2/3) de este se encuentran formando parte de la molécula de Hb.

Bajo condiciones fisiológicas, un organismo necesita entre 20 a 25 mg de Fe diarios para cumplir sus necesidades y solo entre 1 a 2 mg. de Fe se van a absorber diariamente bajo situaciones estrictamente reguladas, lo cual quiere decir que la gran mayoría del Fe a usarse depende del reciclaje del Fe heme libre, derivado de eritrocitos senescentes a través de la fagocitosis por macrófagos del sistema monocito-macrofágico.

El hierro no eritroide, entre 0.5 a 1g., es almacenado en el hepatocito y es fácilmente removible en situaciones fisiológicas donde, por ejemplo, hay necesidad de incrementar la eritropoyesis.

El hierro no heme proveniente de la dieta ingresa al organismo en estado férrico (Fe^{3+}) y es reducido a su forma funcional ferrosa (Fe^{2+}) en el medio ácido del duodeno proximal por una ferrereductasa conocida como Dcytb del borde de las células en cepillo. Este hierro ferroso es transportado intracelularmente a través de la membrana apical del enterocito duodenal por un transportador divalente de metales (DMT1). Algo de este hierro permanece almacenado en el citoplasma del enterocito como ferritina, y el resto es exportado a través de la membrana basolateral del enterocito al plasma vía un transportador transmembrana llamado ferroportina.

El hierro no heme es exportado a células no intestinales unido a una proteína llamada transferrina. Casi todo el hierro plasmático existente se encuentra unido a esta proteína (3)

La ferritina es la más importante proteína de almacenamiento de hierro intracelular, formando complejos multiméricos para facilitar el secuestro o la movilización del hierro de acuerdo con las necesidades del organismo. La hemosiderina, por otro lado, es una forma tóxicas y amorfa del hierro que se encuentra en macrófagos y eritroblastos. La tinción de Perl's que se usa para identificarla y, una vez considerada como el "gold" estándar, para diagnosticar deficiencia de hierro, está actualmente reemplazada por otras pruebas de laboratorio que no necesitan de extracción de médula ósea. La homeostasis del hierro requiere de una cuidadosa regulación entre la absorción intestinal del hierro, el almacenamiento intracelular y la exportación del mismo a los bordes del enterocito. El hierro que permanece en estas células sin ser utilizado es eliminado en su normal descamación al contenido intestinal. (4)

Una de las partes más importantes del metabolismo del hierro en el humano es su absorción y esta es regulada por la hepcidina, hormona sintetizada en el hígado y filtrada por la orina, que actúa como regulador negativo en la exportación de hierro por las células limitando la cantidad de hierro circulante en el plasma. Como tal, la disminución de hepcidina incrementa la absorción del hierro por el intestino y la liberación de este del macrófago, eleva el nivel de hierro plasmático y la sobrecarga de hierro. Ejerce este papel fundamental a través de su acción sobre la ferroportina, el único receptor conocido de la hepcidina que actúa como exportador de hierro fuera de la célula; al bloquearla, limita la salida del hierro intracelular al plasma produciendo hipoferremia y al final eritropoyesis deficiente en hierro (5,6).

Clínicamente la regulación de la hepcidina obedece a varios factores. Se incrementa en presencia de depósitos de hierro elevados, de procesos inflamatorios, y disminuye ante hipoxia aguda, incremento de la actividad eritropoyética o testosterona. En

cuanto a su regulación relacionada con el depósito y nivel plasmático de hierro está mediada por la proteína morfogénica ósea (BMP) y su correceptor hemojuvelina (HJV) que inicia, al ser activada, una cascada de señales que culmina con la mayor síntesis de hepcidina por el hepatocito (7).

EVOLUCIÓN DEL ESTADO DEFICITARIO Y CAUSAS

En general la anemia por falta de hierro se desarrolla en forma lenta. Cuando el depósito de hierro disminuye (deficiencia de hierro) el nivel de hierro plasmático también, produciéndose una eritropoyesis deficiente en hierro; este déficit es incapaz de producir eritroblastos con carga normal de hemoglobina, condicionándose la anemia por deficiencia de hierro. En esta situación es cuando la hormona hepática hepcidina es transcripcionalmente suprimida en su síntesis. La determinación de hepcidina en condiciones normales, como ocurre en mujeres en edad fértil, es significativamente menor que la que se encuentra en mujeres post menopaúsicas o en varones y resulta prácticamente indetectable en casos de anemia por deficiencia de hierro. (8)

Con la tecnología actual en los autoanalizadores y en laboratorio en general, se ha hecho más fácil anticiparse al diagnóstico de deficiencia de hierro en alguna de sus formas. Siendo una patología muy frecuente, es imperativo que en las Facultades de Medicina se les enseñe a los alumnos la correcta evaluación del resultado de un hemograma, puesto que su adecuada interpretación permitirá, aun cuando no haya anemia, adelantar el diagnóstico abaratando costos y reduciendo periodos de descanso laboral. Siempre será válido mencionar estados de mayor demanda de hierro, como la infancia, la adolescencia, el embarazo y la edad fértil en general, así como situaciones de menor ingreso de hierro, por ejemplo en la malnutrición o en personas vegetarianas. Es importante precisar que las alteraciones en la absorción del hierro obedecen a causas médicas o quirúrgicas. La cirugía bariátrica, que cada vez se practica más como medio de disminuir la obesidad al reducir la ingesta de calorías, está emergiendo como causa potencial en la deficiencia de hierro (9). Trastornos médicos, como la gastritis causada por *Helicobacter pylori*, el sprue celiaco y la gastritis crónica autoinmune, bloquean la absorción del hierro y conducen a resistencia al tratamiento con hierro oral (10).

En la enfermedad inflamatoria del intestino delgado, la deficiencia puede ser ocasionada por pérdida sanguínea y por dificultad en la absorción debido al aumento de hepcidina y degradación de la ferroportina. En la anemia de la nefropatía crónica observamos pérdida de sangre por la diálisis, incremento de la hepcidina por aumento

en la producción, sobre todo en casos en que se usan también sustancias estimulantes de la eritropoyesis y disminución en la excreción de esta hormona, además de pobre movilización del hierro de los sitios de almacenamiento, lo que provoca un estado de deficiencia funcional de hierro con Fe en exceso en los depósitos. Una deficiencia de hierro también se reporta en pacientes con insuficiencia cardíaca y en ancianos cuando se acompaña de estados inflamatorios.

No podemos dejar de mencionar diversos tipos de sangrado, como el ginecológico en sus múltiples causas, el sangrado por vía digestiva, las parasitosis, defectos de la coagulación, telangiectasia sistémica genéticamente determinada y donantes de sangre compulsivos. Las formas genéticas de deficiencia de hierro son muy raras. Se sospecha cuando no existe evidencia de ninguna patología asociada a deficiencia, no hay respuesta a Fe oral y el nivel de hepcidina se encuentra elevado. Usualmente se relaciona con mutación del gen *TMPRSS6*. (11)

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La determinación de ferritina sérica, costo/beneficio, es el test singular más importante en el diagnóstico de deficiencia de hierro. Si bien no es preciso en todos los casos – la ferritina puede ser un reactante de fase aguda y, por lo tanto, elevarse frente a procesos inflamatorios o infecciosos – un nivel por debajo de 30 ng/mL refleja disminución de los depósitos de hierro.

En la evolución de la deficiencia, el incremento de la síntesis de transferrina asociado al bajo hierro sérico hace que el porcentaje de su saturación se encuentre por debajo de lo normal. En paralelo, el receptor soluble de la transferrina se eleva, y su determinación es una de las formas de clarificar una verdadera deficiencia de hierro en presencia de anemia de procesos inflamatorios, en que se sospecha pueda haber deficiencia concomitante de hierro y la ferritina haya sido reportada como normal, ya que en procesos inflamatorios el receptor soluble de transferrina no se eleva. Ambas determinaciones, ferritina y saturación de transferrina, están disminuidas en anemia por deficiencia de hierro. La saturación de transferrina puede también estar disminuida en procesos inflamatorios crónicos, pero en estos casos la ferritina se eleva reflejando un secuestro del hierro por los macrófagos. (12)

La tinción de Perl's para hemosiderina será negativa en casos de deficiencia de hierro y positiva en casos de inflamación, aunque en estos casos se apreciará que el hierro no se encuentra en los eritroblastos sino en los macrófagos. El adecuado manejo de los valores del autoanalizador relacionados con la serie

roja nos permitirá acercarnos al diagnóstico y buscar su confirmación a través de las pruebas específicas mencionadas líneas arriba. Un volumen corpuscular medio (VCM) bajo, asociado a una hemoglobina media corpuscular (HMC) también baja, son casos típicos de anemia por deficiencia de hierro. El índice de distribución eritrocítica (RDW), en la práctica índice de anisocitosis, es importante para discriminar tipos de hipocromía y microcitosis, como ocurre en síndromes talasémicos al usualmente encontrarse elevado en deficiencia de hierro y normal en casos de talasemia. Los índices corpusculares, por lo general, no se ven afectados en procesos inflamatorios; quizá en algunos muy crónicos y de extrema severidad, debido a marcadas alteraciones en el metabolismo del hierro. (13)

Al momento, no es práctico determinar hepcidina como prueba que ayude al diagnóstico de estados deficitarios de hierro. Se utiliza mayormente en trabajos de investigación. Tampoco es de uso práctico la determinación del contenido de hemoglobina de los reticulocitos, ni lo es lo relacionado con la incorporación de Zn en la protoporfirina IX. (Tabla 1)

Tabla 1. Pruebas de laboratorio para evaluar el estado del Hierro

	Deficiencia de Hierro	Deficiencia funcional de hierro	Anemia por deficiencia de hierro	Anemia por enfermedad crónica	Deficiencia de hierro y anemia por enfermedad crónica	Valores normales (adultos)
Pruebas actualmente usadas						
Hierro serico	↓	N/ ↓	↓	↓	↓	10-30 uMol/L
TSAT, %	≥16	N/ ↓	<16	N/ ↓	N/ ↓	>16<45
Ferritina serica, ug/L	<30	N	<12	>100	<100	20-200 (F) 40-300 (M)
Hb g/dL	N	N	↓	↓	↓	>12(F) >13(M)
MCV, fl	N	N	<80	N/ ↓	↓	80-95
MCH, pg	N	N	<27	N/ ↓	↓	24-37
Receptor soluble de TF	↑	↑	↑	N / ↑	Variable	†
Hepcidina serica	↓	↓	↓ ↓	↑	N/ ↓	†

N indica normal; TSAT saturacion de transferrina; F, femenino; M, masculino; Hb, hemoglobina; MCV, volumen corpuscular medio; MCH, hemoglobina corpuscular media; TF, Transferrina

BÚSQUEDA DE LA ETIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Dejando de lado situaciones biológicas que demandan mayor requerimiento de hierro, pacientes con esta deficiencia deben ser evaluados para determinar si esta se debe a pérdida, usualmente debida a sangrado gastrointestinal o a pobre absorción. Estudios completos endoscópicos de estómago y colon -inclusive en ciertos casos endoscopia con video cápsula, en caso de negatividad de los dos primeros- ayudarían a precisar un sangrado oculto. En pacientes mujeres, es mandatorio un amplio

estudio ginecológico ante un sangrado severo. Recordar que no infrecuentemente un sangrado ginecológico severo como único signo ocurre en la enfermedad de von Willebrand, cuando se ha descartado disfuncionalidad hormonal o fibromas uterinos. Deben tenerse en consideración pruebas no invasivas, como el test de aliento y búsqueda de anticuerpos contra H. pilory o la determinación de anticuerpos anti transglutaminasa para descartar sprue celiaco en casos de no respuesta al tratamiento con hierro oral. En casos de anemia crónica, elevación de la proteína C reactiva u otros marcadores de inflamación o neoplasias podrían ser de ayuda. En situaciones raras, se puede ensayar la búsqueda de hematopoyesis clonal tipo hemoglobinuria paroxística nocturna o de hemólisis intravascular. (10)

Tener presente que a veces las preguntas más simples conducen al diagnóstico. Tal es el caso de indagar si la paciente tiene hábito de pica, perversión del gusto relacionada con disfunción hipotalámica que puede observarse en casos de deficiencia de hierro, y que consiste en la tendencia a comer cosas crudas o naturales, como tierra, hielo, pared, jabón etc. Un hábito de pica positivo es casi diagnóstico de deficiencia de hierro.

TERAPIA

La administración de hierro oral sigue considerándose la primera línea de tratamiento de la deficiencia de hierro. Los protocolos de tratamiento están desde hace mucho definidos y no han cambiado. La mayoría de pacientes adultos reciben entre 100 a 200 mg de hierro elemental oral diario en dosis divididas. En casos de intolerancia se puede reducir la dosis. Los niños requieren dosis entre 3 y 6 mg/kg de hierro elemental, mejor en forma bebible. El compuesto más barato y quizá más efectivo es el sulfato ferroso. Lamentablemente es el que más intolerancia produce, y muchos pacientes dejan de tomar este compuesto que debería ser usado entre 3 y 6 meses no terminando su tratamiento y no abasteciendo sus depósitos de hierro. En estos casos, otras formas de sales de hierro son usadas, como son el fumarato, gluconato, el polimaltosado etc, que son más caras, pero tienen mejor tolerancia por el paciente. (14) La administración de sustancias antiácidas o inhibidores de la bomba de protones en el estómago atentan contra la adecuada absorción del hierro oral.

La indicación del hierro endovenoso, en la actualidad, está siendo sujeto de revisión. Existen en el mercado varios productos bastante seguros y muy bien tolerados que, administrados por vía endovenosa en una hora de infusión y por pocos días, cumplen con proporcionar en hierro lo que se obtendría luego de seis meses de tratamiento oral.

La decisión de administrarlo depende de situaciones ajenas a la parte médica, entrando en consideración la parte administrativa y económica de la prescripción. Estaría contraindicado en caso de infecciones activas, primer trimestre del embarazo o alergia al hierro endovenoso. La respuesta al hierro endovenoso es más rápida que la que se obtiene con hierro oral, más aún si se combina con fármacos eritro-estimulantes como la eritropoyetina subcutánea, como se ve en mujeres en el último trimestre del embarazo que deben incrementar rápidamente su Hb antes del parto, en pacientes en diálisis renal o en testigos de Jehová que deben ser sometidos a cirugía. (15)

REFERENCIAS

- 1 Cook JD, Barry WE, Hershko C. et al. Iron kinetics with emphasis on iron overload. *Am J. Pathol.* 1973; 72 (2): 337-344
- 2 Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2013; 123 (5): 615 – 624
- 3 Chen C, Paw BH. Cellular and mitochondrial iron homeostasis in vertebrates. *Biochim and Biophys Acta.* 2012; 1823 (9): 1459 – 1467
- 4 Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 ; 28 (4): 747 – 764, vii
- 5 Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013; 93 (4): 1721 – 1741
- 6 Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011; 117 (17): 4425 – 4433
- 7 Camaschella C, Silvestri L. Molecular mechanisms regulating hepcidin revealed by hepcidin disorders. *Specific World Journal.* 2011; 11: 1357 – 1366
- 8 Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood.* 2011; 117 (25): e218 – e225
- 9 Khanbhai M, Dubb S, Patel K et al. The prevalence of iron deficiency anemia in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2015; 9 (1): 45 – 49
- 10 Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014; 123 (3): 326 – 333
- 11 Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015; 372 (19): 1832 – 1843
- 12 Weiss G, Goodnoug LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352 (10): 1011 – 1023
- 13 De Loughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med.* 2014; 371 (14): 1324 – 1331
- 14 Tolkien Z, Stecher L, Mander AP et al. Ferrous sulphate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 215; 10 (2): e 0117383
- 15 Litton E, Xiao J, Ho KM et al. Safety and efficacy on intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *BMJ.* 2013; 347: f4822

ENTENDIENDO LA ALTA PREVALENCIA
DE ANEMIA INFANTIL EN EL PERÚ
Y EL IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN
CON MICRONUTRIENTES:
¿ES LA ONTOGENIA DE LA HEMOGLOBINA
LA RESPONSABLE?

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

RESUMEN

Las prevalencias de anemia en el mundo son más altas de 6 a 35 meses y luego se reducen entre los 36 y 59 meses de edad. La OMS usa un valor de Hb <11 g/dL para diagnosticar anemia en niños de 6 a 59 meses. Se ha sugerido que la mayor prevalencia de anemia entre 6 y 35 meses se debe más a la disminución normal de la Hb postparto, que puede estar debajo de 11 g/dL, que a una real anemia. Se han determinado los cambios de la Hb con la edad entre 6 y 59 meses y la prevalencia de anemia usando como punto de corte de Hb=11 g/dL o basado en el percentil 5 (P5) de una curva de distribución normal en niños entre 6 y 59 meses con un patrón nutricional normal; y el impacto de la intervención con multimicronutrientes (MMN). Se ha analizado una base de datos del SIEN/CENAN (INS) de dos millones de niños <5 años que acuden a centros de salud del MINSA. Se determinó el punto de corte de Hb en niños de 6-59 meses que tiene el mayor Z score de talla por edad. El promedio de la Hb es 11.6 g/dL a los 6-11 meses y se mantiene bajo hasta los 18 meses; luego aumenta gradualmente con la edad. La prevalencia de anemia es mayor entre 6 y 18 meses y luego disminuye gradualmente. El punto de corte de Hb usando el P5 de las curvas de Hb por edad es menor al definido por la OMS. Un valor de 10 g/dL de Hb produce el mejor Z score de talla por edad en niños entre 6 y 59 meses. El tratamiento con 30 a 60 sobres de MMN reduce la anemia. El OR para anemia, controlando por suplemento de MMN en la selva, es de 2.4 indicando que el tratamiento con solo suplemento de hierro no es efectivo. La alta prevalencia de anemia definida según la OMS de 24.8% a los 6-35 meses (anemia no corregida) o 46.9% (anemia corregida), comparado con datos a los 36-59 meses (prevalencia de anemia no corregida = 10% y anemia corregida = 28%) se debe a los cambios fisiológicos de la Hb con la edad. En la selva persiste la anemia a pesar del tratamiento con MMN sugiriendo la presencia de un factor adicional al hierro, probablemente inflamatorio. En conclusión, los puntos de corte de Hb para definir anemia en infantes deben ser reformulados. El punto de corte actual determina prevalencias elevadas de anemia a los 6-35 meses de edad. La intervención para reducir la anemia en zonas endémicas de infecciones como la selva debe considerar la posibilidad de un origen inflamatorio.

Palabras clave: Hemoglobina, valores normales, infantes, niños, deficiencia de hierro

ABSTRACT

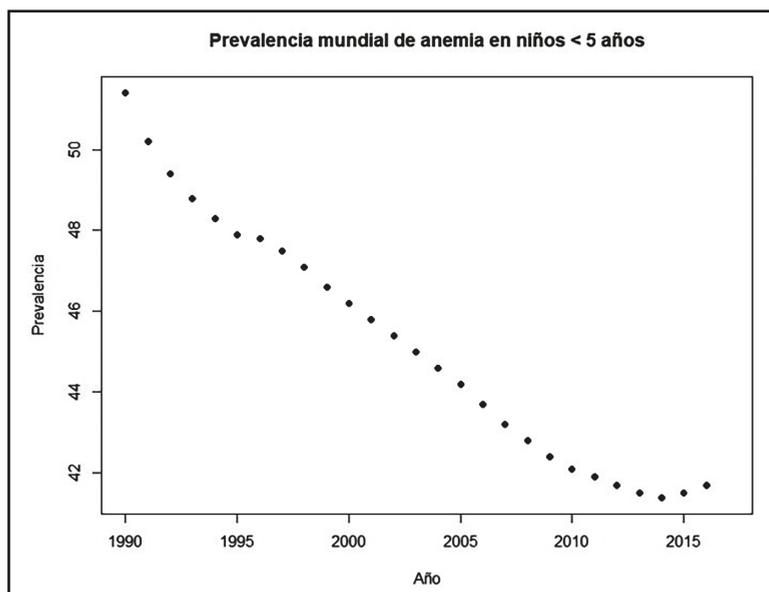
Prevalence of anemia worldwide is higher at 6-35 months of age, and reduced thereafter from 36 to 59 months. WHO recommends the use of hemoglobin (Hb) < 11 g/dl to diagnose anemia in children aged 6 to 59 months. It is suggested that higher prevalence of anemia between 6 and 35 months is due to the normal decrease in Hb levels after birth to values inclusive below 11 g/dL rather than a true anemia. Objective. To determine Hb changes with age between 6 and 59 months, and the prevalence of anemia using 11 g/dl of Hb as threshold or using the percentile fifth (P5) of a normal distribution curve in a population of children aged 6-59 months with normal nutritional pattern. To evaluate the impact of intervention with multimicronutrient (MMN) powder on prevalence of anemia. The study included analysis of database with two million children 6-59 months obtained by the SIEN/CENAN (NIH, Peru) at the Health Centers from the Ministry of Health. It was determined the threshold of Hb in which is obtained the best Z score of height by age in children from 6 to 59 months. The mean Hb value at 6-11 months of age was 11.6 g/dL and it is maintained at lower values up to 18 months; Thereafter, Hb gradually increases as age increases. Prevalence of anemia is higher between 6 and 18 months, and then decreases gradually. The threshold of Hb to define anemia defined as values lower P5 of the curves of Hb according to age is lower to the value defined by WHO. A Hb value of 10 g/dL is associated with the higher Z score of height by age in children aged 6 to 59 months. Treatment with 30 to 60 sachets of MMN reduces prevalence of anemia. The OR for anemia after controlling MMN supplement in the jungle was 2.40 suggested that in this region treatment with only iron is not effective. The high prevalence of anemia defined as WHO recommendations of 24.8% at 6-35 months (Hb without adjustment by altitude) and 46.9% after correction of Hb by altitude, compared with results at 36-59 months (10% without Hb adjustment by altitude, and 28.2% after Hb correction by altitude) is due to the physiological changes of Hb with age. At the jungle, anemia persists in high rate despite iron intervention (MMN powder) due to other factors are causing anemia, probably inflammatory factor. In conclusion, the threshold of Hb to define anemia in infants should be reformulated. The current threshold (11 g/dL) recommended by WHO results in elevated prevalence of anemia at 6-35 months of age. The intervention programs to reduce anemia in zones endemic for infections as the jungle should consider inflammation as cause of anemia.

Key words: Hemoglobin, normal values, infants, children, iron deficiency

INTRODUCCIÓN

En el mundo 1,620 millones de personas son diagnosticadas de anemia (WHO, 2008; McLean y col, 2009). En 2011 se calculó que 801 millones de niños y mujeres embarazadas y no embarazadas tenían anemia (Stevens y col, 2013). La mayor preocupación radica en las altas prevalencias de anemia en niños <5 años y en mujeres gestantes (López y col, 2016). A pesar de las numerosas intervenciones para reducir la anemia, y luego de una importante disminución de su prevalencia, esta no solo no se ha detenido, sino que tiende a incrementarse en los últimos años, tanto en infantes (Figura 1) como en gestantes (Vásquez-Velásquez y Gonzales, 2019). A nivel mundial, entre 1993-2005 y en 2011, la anemia en mujeres en edad reproductiva y niños en edad pre-escolar se ha reducido solo 1.6%, (Tabla 1). Un patrón similar está ocurriendo en Perú donde, luego de disminuir la anemia en niños de 6 a 59 meses de 56.8% en 1996 hasta 30.7% en 2011, se ha producido un estancamiento y en los últimos años un incremento de la prevalencia de anemia que llega a 34.1%.

Figura 1. Prevalencia de anemia en niños de 5 a 59 meses de edad a nivel mundial entre 1990 y 2016. Punto de corte de hemoglobina para anemia es 11 g/dL con corrección de la Hb por altura.



Fuente: Banco Mundial, Grupo de Gestión de datos sobre desarrollo.

La preocupación por esta falta de respuesta a la intervención contra la anemia ocurre también en otros países del mundo. Así, en la India, a pesar de ser un país de rápido crecimiento económico, la prevalencia de anemia no solo no ha disminuido, sino que de 1999 a 2006 ha aumentado de 74% a 79% (Nguyen y col, 2018).

Las prevalencias de anemia en cualquier lugar del mundo son más altas de 6 a 35 meses y luego se reducen significativamente entre 36 y 59 meses de edad. Esto se debería a que el recién nacido tiene valores altos de Hb debido a que se desarrolla en medio hipóxico in útero. Al nacer, pasa a un medio aeróbico por lo que la Hb con la que nace resulta excesiva y es degradada. Los neonatos tienen predominancia de hemoglobina fetal (HbF), la cual desaparece post parto de manera gradual hasta 1-2 años de edad (Terrenato y col, 1981; Bard, 1975). La Hb fetal es reemplazada por la Hb de adulto (HbA) desde antes del nacimiento. Esto sugiere que la degradación de la Hb excesiva post-parto ocurriría hasta 1-2 años de edad. El cambio de HbF a HbA se basa en un mecanismo de neocitólisis (Mairbäurl, 2018), donde las células excedentes son degradadas a nivel de las formas tempranas de la serie roja (Rice y col, 2001). Esta citólisis del neonato a diferencia del adulto es producida por estrés oxidativo (Hermler y col, 2006; Rodolfo y col, 2017).

Tabla 1. Número en millones de niños en edad preescolar y mujeres embarazadas y no embarazadas diagnosticadas en el mundo como anemia.

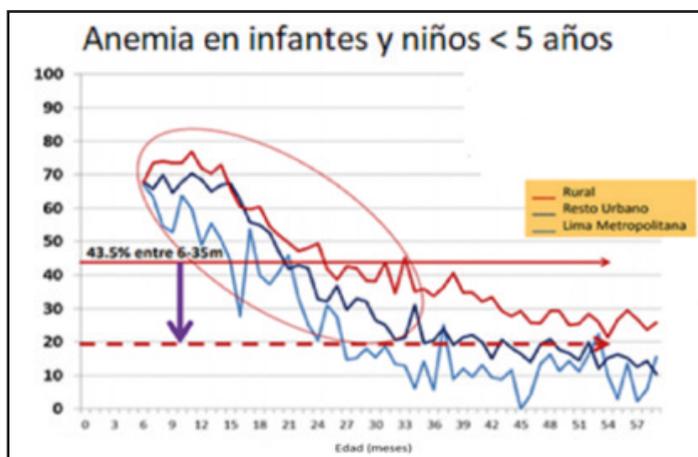
Población con anemia	1993-2005	2011	% variación
Niños en edad pre-escolar	293	273	-6.82
Mujeres no embarazadas	468	496	+5.98
Mujeres embarazadas	56	32	-42.85
Total	817	801	-1.96

En adultos, la HbF constituye <2.0% del total de la Hb (Dana y Fibach, 2018). El hierro de la hemoglobina (Hb) degradada es reciclado y queda en reserva en el hígado y órganos hematopoyéticos; así, en la infancia se tienen valores bajos de Hb con adecuada reserva de hierro.

La recomendación de la OMS de usar un valor de Hb <11 g/dL para diagnosticar anemia en niños de 6 a 59 meses no toma en cuenta estos cambios ontogénicos y fisiológicos. Se ha sugerido que la mayor prevalencia de anemia entre 6 y 35 meses se debe más a la disminución normal de la Hb postparto, que puede estar debajo del punto de corte de 11 g/dL, que a una real anemia. Consecuente con

esto, la prevalencia de anemia es más alta de 6 a 35 meses que de 36 meses a 59 meses de edad, observado en Perú (Pajuelo y col, 2015; Ocas-Córdova et al., 2018) (Figura 2) y en otros países desarrollados (Nguyen et al, 2018; Smagulova et al., 2013; Salkhanova., 2010; Hinchliffe et al., 2013), de rápido crecimiento económico (Nguyen et al, 2018) y en vías de desarrollo (Faruque et al., 2006; Melku et al., 2018; Kawo et al., 2018). Esto determina que las prevalencias de anemia sean altas de 6 a 35 meses y menores de 36 a 59 meses.

Figura 2. Prevalencia de anemia en Lima en niños entre 6 y 59 meses según procedencia urbana, rural o total. Fuente: Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar.



ONTOGENIA DE LA HEMOGLOBINA EN LA INFANCIA Y NIÑEZ

En 1958, La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió valores de referencia para el diagnóstico de anemia nutricional basado en la medición de la Hb. La anemia en niños de 6-59 meses se diagnostica cuando la Hb < 11 g/dL. Estos valores propuestos de manera arbitraria aún se mantienen vigentes (WHO, 1959). Este criterio ha sido confrontado por investigadores europeos (Domellof y col, 2002).

Por ello, muchos laboratorios en el mundo no usan el criterio de la OMS sino aquellos basados en curvas de distribución normal propias (Colman y col, 2018). Esto parece ser la norma en países desarrollados, donde la población consume suficiente hierro en los alimentos (Berglund y Domellof, 2014).

Para valorar la ontogenia de la hemoglobina en la infancia y niñez se han utilizado los datos obtenidos del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) a través del Instituto Nacional de Salud, que concentra la información de todos los centros de salud dependientes del Ministerio de Salud de país. Estos datos son registrados en el aplicativo del Sistema de Información del Estado Nutricional (SIEN). Se utiliza como marcador la medición de hemoglobina (g/dL) usando un hemoglobinómetro Hemocue (azida meta hemoglobina) (Jordan, 2013).

En las Figuras 3a-c se encuentran los valores promedio de hemoglobina según el consumo de sobres de MMN por grupo etario para la costa, sierra y selva del Perú. Independiente del tratamiento y del valor inicial, el patrón de cambios es similar: valores bajos de Hb (g/dL) de 6 a 11 meses y luego un incremento en la Hb, llegando a su máximo nivel entre 48 y 59 meses de edad.

Igualmente, los niveles de Hb son más altos en la sierra, intermedios en la costa y menores en la selva. En resumen, en las tres regiones geográficas del Perú existe un patrón de cambios en los niveles de Hb con la edad siendo más bajos entre 6 y 35 meses y luego se incrementan entre 36 y 59 meses; esto determina que las prevalencias de anemia sean altas a menor edad y menores en el grupo de 36 a 59 meses. Estos cambios con la edad ya han sido descritos (Pajuelo y col, 2015). En todos los casos, los resultados de las curvas de distribución normal muestran que el punto de corte de la Hb para definir anemia es <11 g/dL.

El patrón de cambios de la Hb con la edad ocurre en diferentes situaciones nutricionales y socioeconómicas como las observadas en la costa, sierra y selva del Perú. Así, los niveles de Hb en la selva son más bajos que en la costa y sierra probablemente debido a menor patrón nutricional, o a la prevalencia de enfermedades endémicas como helmintiasis, malaria, leishmaniasis, entre otras.

PERCENTIL 5 DE LA HEMOGLOBINA POR GRUPO ETARIO

En la Figura 4 se observan los percentiles 5 de distribución de la Hb en cada región geográfica según grupo etario. Los valores más bajos del p5 de la Hb se observan a menor edad (6-23 meses) y luego tienden a aumentar a valores máximos entre 48 y 59 meses. Entre 6 y 35 meses de edad los niveles de Hb (percentil 5) caen por debajo de la línea referencial de la OMS (Hb=11 g/dL). Los valores más altos del P5 se observan en la sierra, luego en la costa y los más bajos en la selva.

Para establecer un punto de corte que defina la anemia se ha utilizado a los infantes y niños entre 6 y 59 meses de edad; ellos tienen un Z score talla para edad que

oscila entre -1 y +1 DS, y que han consumido MMN. Para este cálculo no se ha realizado la corrección por altura debido a que resultaría innecesario de acuerdo a recientes estudios (Gonzales y col, 2018; Silva-Ocas y col, 2018; Sarna y col, 2018).

Tabla 2. Valores de percentil 5 (P5) de hemoglobina (g/dL) en niños de 6 a 59 meses de la costa, sierra y selva con valores de Z-score talla por edad de -1DS a +1 DS y que reciben suplemento de sobres con multimicronutrientes.

Hemoglobina (g/dL)	6 – 11 m	12 – 23 m	24 – 35 m	36 – 47 m	48 – 59 m
Costa	9.4	9.5	10	10.2	10.5
Sierra	9.9	10	10.5	10.9	11
Selva	9.4	9.6	10	10.3	10.5
Total	9.6	9.7	10.2	10.5	10.7

P5 fue determinado en una población con un Z score talla por edad: -1 a 1 y consumen MMN. $P > 0.05$ entre costa y sierra. Fuente: Base SIEN - CENAN

Para definir anemia se analizó el percentil 5 (P5). Los P5 de Hb son similares en niños de la costa y de la selva ($P > 0.05$), en tanto que en la sierra los P5 de Hb son mayores en 0.5 g/dL. Exceptuando el grupo de sierra de 48-59 meses, cuyo P5 de Hb es 11 g/dL, en todos los casos el valor de P5 es < 11 g/dL. El punto de corte para definir anemia en cada grupo etario en Perú sería Hb=9.6 g/dL de 6 a 11 meses, 9.7 g/dL de 12 a 23 meses, 10.2 g/dL a los 24-35 meses, 10.5 g/dL a los 36-37 meses, y 10.7 g/dL a los 48-59 meses (Tabla 2).

PREVALENCIA DE ANEMIA SEGÚN LA OMS Y SEGÚN P5

La muestra analizada incluye a 2'028,273 infantes y niños entre 6 meses y 59 meses de edad. Estos datos han sido obtenidos entre 2012 y 2017. Se diagnostica anemia en niños entre 6 y 59 meses cuando los niveles de hemoglobina son menores de 11 g/dL según OMS (OMS, 2011) o usando los valores de P5 establecidos en la Tabla 2.

En las Figuras 5a-c se observan las prevalencias de anemia en niños de 6 a 59 meses en la costa, sierra y selva, respectivamente, usando el punto de corte de Hb sugerido por la OMS. Para cualquier grupo etario, las prevalencias de anemia son más altas en la selva, seguidas de la costa y las más bajas se encuentran en la sierra.

En estas figuras (5a-c) se aprecia que en las tres regiones geográficas no se observa un claro efecto de la suplementación con MMN en reducir las prevalencias de anemia por debajo del grupo que no consume MMN. El menor efecto se observa en la región

de la selva. Cuando se hace la corrección de la Hb por la altura, las prevalencias de anemia en la sierra se incrementan significativamente (Gonzales y col, 2018).

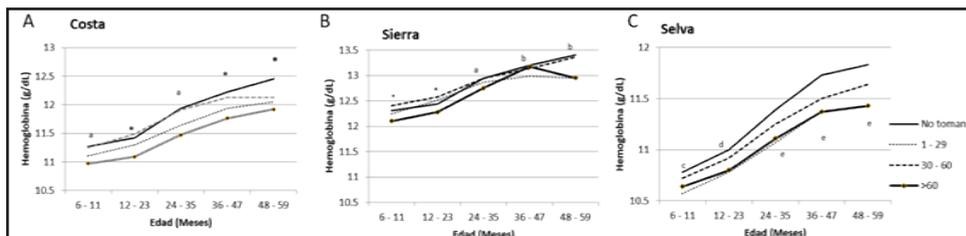


Figura 3. Niveles de hemoglobina según ingesta de suplemento con sobres de multimicronutriente y edad en infantes y niños de las 3 regiones del Perú A) Costa, B) Sierra y C) Selva. ANOVA * $p < 0.001$: no toman hierro vs el resto, $ap < 0.001$: no toman vs 30-60 y >60 sobres, $bp < 0.001$: no toman vs 1-29 y >60 sobres, $cp < 0.001$: no toman hierro vs 1-29 sobres $dp < 0.001$: no toman vs 1-29 sobres y > 60 sobres $ep < 0.01$ no toman hierro vs el resto.

La prevalencia de anemia, según una definición de la OMS ($Hb < 11$ g/dL), es más alta de 6 a 11 meses y luego se observa una disminución con menores valores a los 48-59 meses. Este patrón se observa tanto en la costa, sierra y selva, independientemente de que los valores en la selva son los más altos, seguidos de los de la costa y más bajos en la sierra (Tabla 3).

Cuando se analiza el grupo etario entre 6 y 35 meses se observa que la prevalencia de anemia es alta y alrededor del 60% entre 6 y 11 meses, y luego disminuye a valores alrededor del 30% a los 24-35 meses de edad ($r = -0.98$; $p < 0.001$) (Figura 6). Igualmente se observa que la proporción de infantes que consumen suplemento de hierro disminuye con la edad, siendo la más elevada entre los 6 a 8 meses y disminuyendo luego a los valores más bajos entre los 24-35 meses de edad (Figura 7).

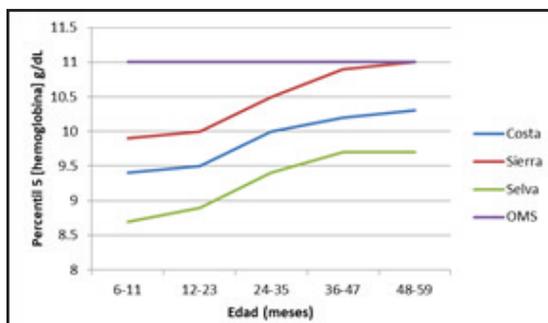


Figura 4. Percentil 5 de la hemoglobina para poblaciones de infantes y niños de 6 a 59 meses de edad. La línea recta superior representa el punto de corte de Hb de 11 g/dL definido por OMS como referencia para definir anemia.

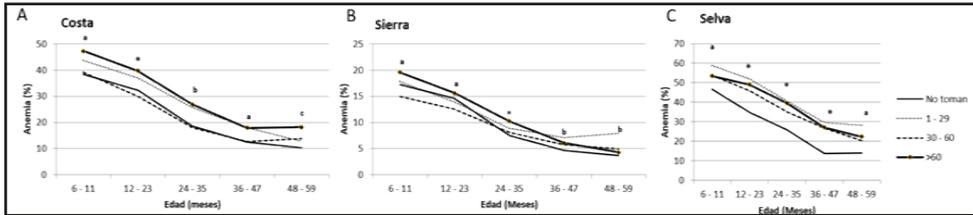


Figura 5. Prevalencia de anemia según ingesta de suplemento con sobres de multimicronutrientes y edad en infantes y niños en la A) Costa * $p < 0.001$ No toman vs el resto. $a_{p < 0.001}$: no toman vs 1-29 y >60 sobres. $b_{p < 0.001}$: no toman vs 1-29 y >60 sobres. $c_{p < 0.003}$: no toman vs 30-60 y >60 sobres. B) Sierra* $p < 0.02$ No toman vs el resto. $a_{p < 0.001}$: no toman vs 30-60 sobres. $b_{p < 0.001}$: no toman vs 1-29 y 30-60 sobres. C) Selva * $p < 0.02$ No toman vs el resto. $a_{p < 0.001}$: no toman vs 1-29 y 30-60 sobres.

IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN CON MULTIMICRONUTRIENTES

Suplemento con multimicronutrientes (MMN): Se registra cuántos sobres de MMN consumió desde la consulta anterior. El esquema de suplementación a partir de los 6 meses es de 1 sobre diario (1 gramo en polvo). La duración de la suplementación es de 12 meses continuos (360 sobres). Los sobres de MMN tienen la siguiente composición (Munares-García y Gómez-Guizado, 2016): Hierro: 12.5 mg (hierro elemental); Zinc: 5 mg; Ácido Fólico: 160 ug; Vitamina A: 300 ug RE; Vitamina C: 30 mg.

En la Figura 8 se observa que la prevalencia de anemia aumenta a medida que la proporción de infantes entre 6 y 35 meses que consumen suplemento de hierro aumenta. Estos datos se basan en la asociación de porcentaje de población de esa edad que consume hierro en los últimos 7 días y el porcentaje de infantes con diagnóstico de anemia entre los años 2014 y 2019-I. Esta asociación parece deberse a que infantes de mayor edad en menor porcentaje son consumidores de suplementos de hierro (Figura 7) y ellos tienen menor prevalencia de anemia (Figura 6).

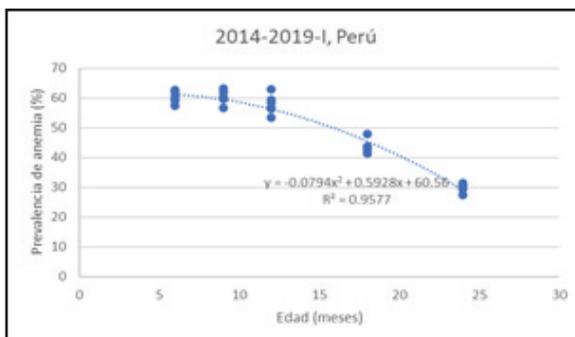


Figura 6. Relación entre la edad del infante y la prevalencia de anemia. El eje X representa a 6-8 meses, 9-11 meses, 12-17 meses, 18-23 meses, y 24-35 meses. Fuente: ENDES 2019-I. (INEI, 2019).

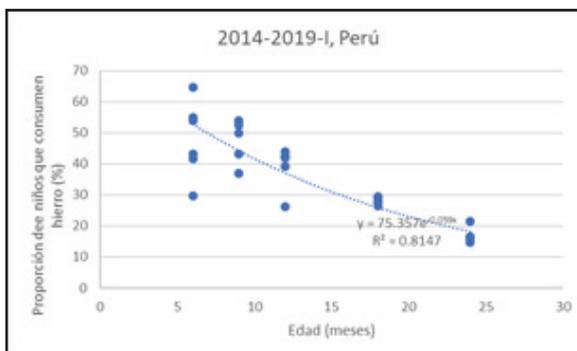


Figura 7. Relación entre la edad y la proporción de niños que consumen suplemento de hierro en los últimos 7 días previos a la encuesta. Los datos son de 2014 a 2019-I. La edad corresponde a 6-8 meses, 9-11 meses, 12-17 meses, 18-23 meses, y 24-35 meses. Fuente: ENDES 2019-I (INEI, 2019).

Cuando los datos de la Figura 8 son desagregados por grupos de menor (6-17 meses) y de mayor edad (18-35 meses), se observa que en el grupo de menor edad hay una correlación cuadrática entre consumo de suplemento de hierro y prevalencia de anemia (Figura 9).

Cuando la proporción de infantes de 6-17 meses que consume suplemento de hierro aumenta entre 25 y 40%, hay una disminución de la prevalencia de anemia en aproximadamente cinco puntos porcentuales; sin embargo, si la proporción de infantes que consumen suplemento de hierro aumenta sobre el 40%, la prevalencia

de anemia paradójicamente aumenta (Figura 9). En el grupo de 18 a 35 meses, se observa que a mayor proporción de infantes que consumen suplemento de hierro, la prevalencia de anemia aumenta ($r = 0.95; p < 0.01$)

Tabla 3. Prevalencia de anemia usando el punto de corte de 11 g/dL de Hb según la OMS y según el punto de corte del percentil 5 de la Hb de una muestra normal en niños de 6 a 59 meses en Perú.

Edad	Anemia (<11 g/dL)			Anemia (<P5)		
	Costa	Sierra	Selva	Costa	Sierra	Selva
6 – 11	93,702 (42.1)	37,983 (16.8)	32,971 (54.4)	11,256 (5.06)	11,329 (5.01)	7,348 (12.12)
12 – 23	76,595 (33.3)	43,639 (14.3)	31,592 (45.1)	11,123 (4.84)	13,999 (4.59)	7,877 (11.2)
24 - 35	26,044 (20.0)	20,079 (8.55)	15,906 (32.5)	6,305 (4.85)	11,973 (5.10)	4,522 (9.24)
34 – 47	11,408 (14.1)	10334 (6.45)	8,653 (25.7)	3,947 (4.87)	9,327 (5.82)	4,718 (14.0)
48 - 59	6,759 (10.9)	6,828 (5.07)	6,152 (21.5)	3,342 (5.40)	6,828 (5.07)	3,918 (13.7)
Total	214,508 (29.5)	118,863 (11.2)	95,274 (39.4)	35,973 (4.96)	53,456 (5.04)	28,383 (11.7)

Los datos corresponden al número de infantes o niños con anemia y entre paréntesis el porcentaje de anémicos según grupo etario. P5: percentil 5 de la Hb según se ha establecido en la Tabla 2. Para el cálculo de la prevalencia de anemia en la altura no se ha utilizado la corrección de Hb por altura como se sugiere en estudios previos (Gonzales y col, 2018).

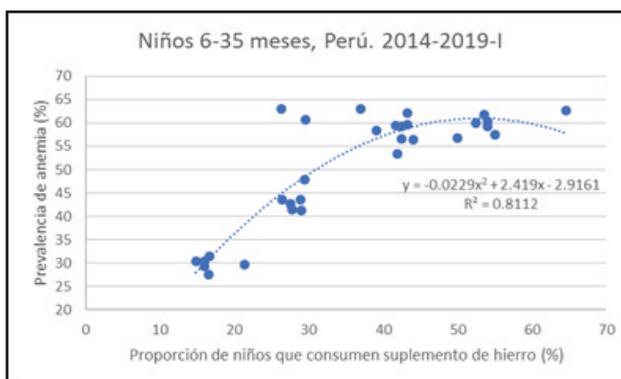


Figura 8. Relación entre la proporción de infantes peruanos de 6 a 35 meses que consumen suplemento de hierro en los últimos siete días y la prevalencia de anemia. Cada punto representa un grupo etario evaluado entre 2014 y 2019-I. Fuente: ENDES 2019-I (INEI, 2019).

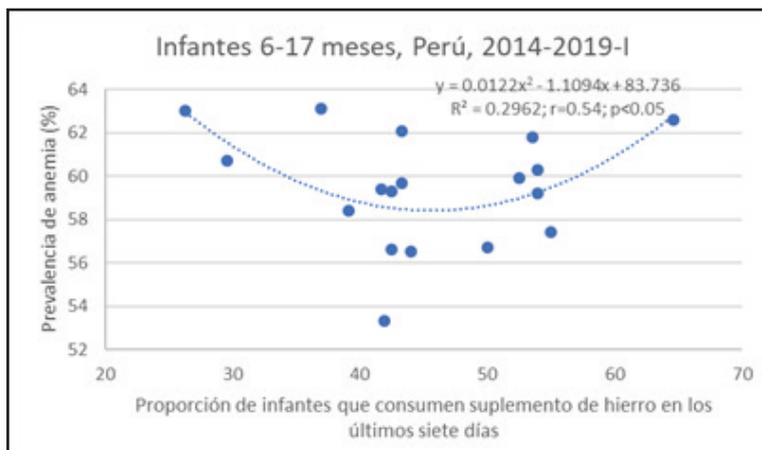


Figura 9. Relación entre la proporción de infantes peruanos de 6 a 17 meses que consumen suplemento de hierro en los últimos siete días y la prevalencia de anemia. Cada punto representa un grupo etario evaluado entre 2014 y 2019-I. Fuente: ENDES 2019-I (INEI, 2019).

Para confirmar estos hallazgos se realizó un análisis donde la prevalencia de anemia y la proporción de infantes que consumen suplemento de hierro se calcula para el total de infantes de 6 a 35 meses, y cada punto de análisis representa cada Departamento del país, para la evaluación ENDES-2018 (INEI, 2019). Los resultados se muestran en la Figura 11.

Cuando la proporción de infantes que consumen suplemento de hierro aumenta de 20 a 30% se observa una disminución de la prevalencia de anemia; sin embargo, cuando aumenta la proporción de población que consume suplemento de hierro por encima del 30% ocurre un aumento paradójico de la prevalencia de anemia (Figura 11), confirmando los hallazgos presentados en las Figuras 8-10.

El análisis multivariado de los datos en las Figuras 6-10 muestra que la prevalencia de anemia en infantes entre 6 y 35 meses disminuye como un efecto de la edad independientemente del consumo de suplemento de hierro (Tabla 4). Igualmente, la prevalencia de anemia no ha variado significativamente en los infantes de 6-35 meses entre los años 2014 y 2019-I.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación nutricional es calificada usando el Z-score talla por edad, el que se calcula usando la tabla de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(WHO, 2006). Para el cálculo del Z score se utiliza la media poblacional de referencia según lo establece la OMS y la Desviación standard de la población de referencia definida por OMS. La fórmula es la siguiente: $Z \text{ score} = \frac{\text{variable observada} - \text{media de población de referencia}}{\text{Desviación Standard de Población de Referencia}}$. El SIEN excluye a todos los niños con Z-Score para Talla/Edad < -6 y $> +6$, Se considera desnutrición crónica cuando el Z-score es < -2 para T/E.

El Z-score Talla/Edad diagnostica talla baja, talla normal y talla alta (Z-score $+2$ a $+6$). En el análisis multivariado (Tabla 5), se observa que son protectores o se asocian a no tener anemia la edad, el vivir en la sierra y el tratamiento con 30-60 sobres de MMN. Se asocian a tener anemia el tratamiento con 60-120 sobres de MMN, el vivir en la selva y el sufrir de desnutrición crónica.

En la Figura 12a y b se observa que los anémicos en la costa, sierra y selva tienen mayor proporción de desnutrición crónica que la población de niños no anémicos. El diagnóstico de anemia usando el valor de P5 resulta en mayores prevalencias de desnutrición crónica en los niños anémicos.

ASOCIACIÓN DE DIARREA CON ANEMIA

Con la finalidad de analizar si el suplemento con MMN se asocia con signos de exceso de hierro como la diarrea (Gonzalez-García, 2013; Lönnerdal, 2017), se estudió la base de datos del ENDES de 2016 y de 2017. Las bases de 2016 y 2017 registran la evaluación de 39,284 viviendas. Para el diagnóstico de diarrea se consultó a la madre si el niño tuvo episodio de diarrea en las dos últimas semanas.

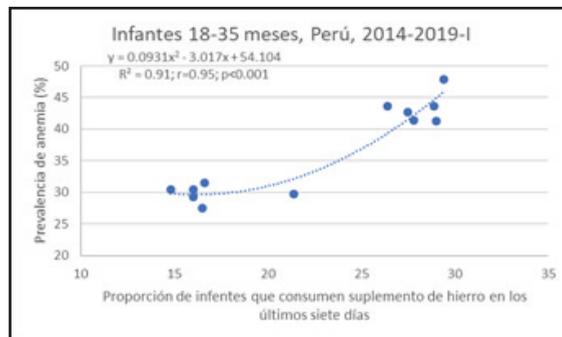


Figura 10. Relación entre la proporción de infantes peruanos de 18 a 35 meses que consumen suplemento de hierro en los últimos siete días y la prevalencia de anemia. Cada punto representa un grupo etario evaluado entre 2014 y 2019-I. Fuente: ENDES 2019-I (INEI, 2019).

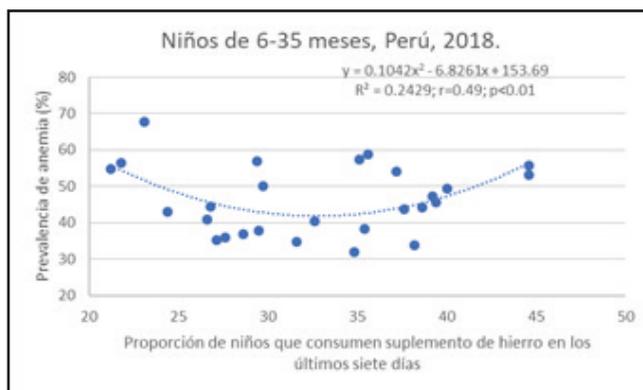


Figura 11. Relación entre la proporción de infantes peruanos de 6 a 35 meses que consumen suplemento de hierro en los últimos siete días y la prevalencia de anemia. Fuente: ENDES 2019-I (INEI, 2019). Cada punto corresponde a un departamento del Perú y toma en cuenta todas las edades entre 6 y 35 meses.

La Tabla 6 muestra que el consumo de hierro aumenta el OR de la ocurrencia de episodios de diarrea, mientras que la edad tiene un efecto diferenciado: la edad de 6 a 35 meses tiene un OR de 2.45 sobre la ocurrencia de episodios diarreicos, mientras que edades de 36 a 59 meses tienen efecto protector. ($p < 0.0001$). La diarrea y el consumo de hierro aumentan el OR de padecer anemia, mientras que la edad de 6 a 35 meses tiene un OR de 2.54, lo que implica un mayor riesgo de tener anemia que el que tienen niños de más edad (Tabla 7).

Tabla 4. Análisis multivariado para determinar la asociación de la prevalencia de anemia con la proporción de infantes que consumen suplemento de hierro, la edad de los infantes (meses), y el año de la encuesta ENDES, Perú (2014-2019-I).

Anemia	Coefficiente±EE	p	IC al 95%
Consumo de suplemento de hierro	0.137±0.121	0.26	-0.11 a 0.39
Edad (meses)	-1.55±0.247	0.000	-2.06 a -1.04
Año de la encuesta ENDES	-0.98±0.48	0.05	-1.96 a -0.002
Constante	2054±960	0.042	79 a 4029

Consumo de suplemento de hierro durante los últimos siete días. Edad: 6-8 meses; 9-11 meses; 12-17 meses; 18-23 meses; 24-35 meses. Años de encuesta ENDES: 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019-I. Fuente: ENDES 2019-I.

Tabla 5. Análisis multivariado para determinar la asociación de anemia con la ingesta de sobres de multimicronutrientes (MMN), la edad, la región geográfica y la presencia de desnutrición crónica.

Anemia	Odds Ratio	Error Standard	P	IC 95%
Sobres MMN				
30-60	0.87	0.01	0.000	0.85 - .898
60-120	1.16	0.03	0.000	1.10 - 1.22
120-180	1.14	0.098	0.130	0.96 - 1.35
Edad (meses)	0.99	0.00046	0.000	0.992 - 0.994
Costa	1.0			
Sierra	0.83	0.0099	0.000	0.81 - 0.85
Selva	2.35	0.033	0.000	2.28 - 2.42
Desnutrición crónica (dicotómico)	1.31	0.016	0.000	1.28 - 1.34
Constante	0.98	0.008	0.000	0.063 - 0.068

Se analizaron datos de 753,024 niños entre 6 y 59 meses usando la base de datos de SIEN/CENAN.

Tabla 6. Asociación de la ocurrencia de diarrea con el consumo de sobres de multimicronutrientes, nivel de hemoglobina y edad.

Diarrea	Odds Ratio	Error Standard	Z	P	[Intervalo de confianza al 95%]
6-35 meses	2.45	0.093	23.61	0.000	2.27-2.64
36-59 meses	1				
Consumo de hierro	1.33	0.05	8.28	0.000	1.24-1.42
Constante	0.03	0.002	-56.20	0.000	0.02-0.03

En la Figura 13 se aprecia que, cuando la proporción de niños entre 6 y 35 meses que han consumido suplemento de hierro en los últimos 7 días aumenta por encima de 30%, aumenta el porcentaje de niños con diarrea en las dos semanas anteriores a la encuesta.

Tabla 7. Análisis multivariado de la asociación de anemia con diarrea y consumo de hierro

Anemia	Odds Ratio	Error Standard	Z	P	[Intervalo de confianza al 95%]
Diarrea	1.28	0.04	7.61	0.000	1.20-1.36
Consumo de hierro	1.41	0.03	14.52	0.000	1.35-1.48
6-35 meses	2.54	0.06	37.65	0.000	2.42-2.67
36-59 meses	1				
Constante	0.10	0.004	-57.52	0.000	0.09-1.11

Fuente: ENDES 2016-2017

Si bien el hierro es un metal indispensable para la vida, también es cierto que hay numerosas publicaciones que indican que la mayor ingesta de hierro en personas con suficiencia de hierro puede asociarse a problemas adversos de la salud (Dewey y Oaks, 2017; Lönnerdal, 2017). En ratones, la fortificación con hierro en presencia de alta carga de bacterias patógenas aumenta el riesgo de diarrea; sin embargo, el uso de probióticos y prebióticos puede eliminar este efecto adverso del hierro (Lin y col 2018). Se sugiere que el aumento del hierro en el colon de un niño que no requiere más hierro disminuye la abundancia de las bacterias comensales (v.g., bifidobacterias y lactobacilos) y aumenta las enterobacterias a la *Escherichia coli* enteropatógena. Estos cambios generan inflamación intestinal y diarrea (Paganini y Zimmermann, 2017; Jaeggi y col, 2015).

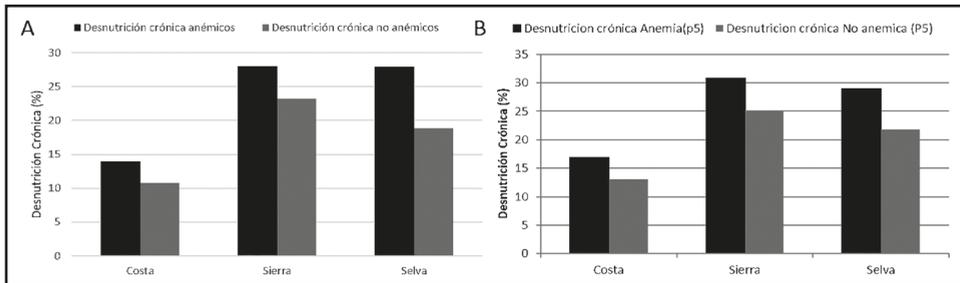


Figura 12. (A) Desnutrición crónica en niños de 6-59 meses anémicos ($Hb < 11$ g/dL) y no anémicos, de la costa, sierra y selva del Perú, $p < 0.01$ entre anémicos y no anémicos. **(B)** Desnutrición crónica en niños de 6-59 meses anémicos ($< P5$) y no anémicos. $p < 0.01$ entre anémicos y no anémicos (Prueba de chi cuadrado). Fuente SIEN.

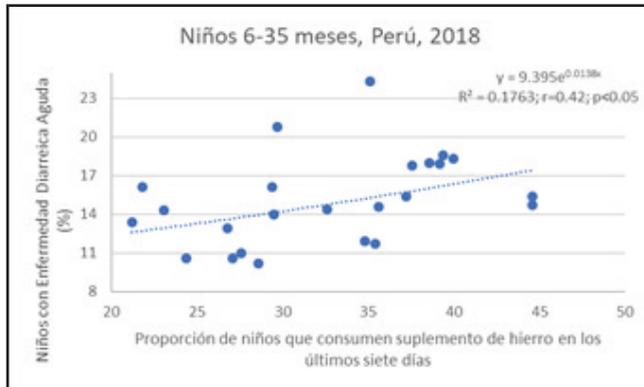


Figura 13. Relación entre la proporción de niños entre 6 y 35 meses de edad que consumen suplemento de hierro en los últimos 7 días en el Perú en 2018 y el porcentaje de niños con Enfermedad Diarreica Aguda. Se define como diarrea la presencia de tres o más deposiciones sueltas o líquidas en un periodo de 24 horas. Si un episodio de diarrea dura menos de 14 días, se trata de diarrea aguda. Cada punto representa a cada Departamento del Perú estudiado en 2018. Fuente: ENDES 2019-I (INEI, 2019).

Nuestros resultados muestran una asociación entre el consumo de suplementos de hierro y la presencia de diarrea en niños. Este efecto parece ser más importante entre los 6 y 35 meses y menos severo de 36 a 59 meses de edad. Esto estará asociado a la diversidad de la microbiota. Se estima que la diversidad de la microbiota aumenta con la edad, y que aproximadamente a los 36 meses de edad la microbiota del niño se asemeja a la del adulto (Rinninella y col, 2019; Oki y col, 2018; Yatsunenکو y col, 2012). La duración de la lactancia materna tiene un efecto favorable sobre

la composición de la microbiota (Zhong y col, 2019), y este efecto favorable se mantiene aun cuando la lactancia materna se prolongue más allá de los 6 meses de edad (Matsuyama y col, 2018). Por ello es importante promover la lactancia materna a nivel nacional. Es preocupante el que, según la Encuesta ENDES 2019-I, la prevalencia de la lactancia materna ha disminuido 2.4 puntos porcentuales de 2018 (66.4%) a 2019-I (64%). Esto ocurre también en un programa social como el denominado JUNTOS donde disminuye de 79.6% a 72.9% (INEI, 2019).

Nuestros datos sugieren que los infantes con suficiencia de hierro y que reciben suplementación van a alterar su microbiota intestinal generando un proceso inflamatorio que va a incrementar los niveles de hepcidina y, con ello, bloquear la absorción de hierro del duodeno o su liberación de los tejidos donde están almacenados. Esto conducirá a anemia (Figura 14). En base a esta hipótesis se puede explicar por qué a nivel mundial hay una elevación de la prevalencia de anemia en niños de 6 a 59 meses (Figura 1), a pesar de las intensas campañas de intervención con suplemento y/o fortificación de alimentos con hierro. Por ello es importante tener criterios diagnósticos adecuados para definir anemia.

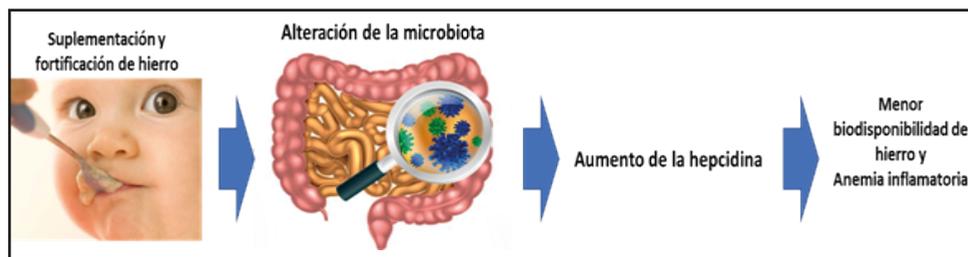


Figura 14. La suplementación y fortificación con hierro en un infante o niño con suficiencia de hierro altera la microbiota intestinal, aumenta la hepcidina sérica disminuyendo la biodisponibilidad de hierro y generando anemia inflamatoria.

COMENTARIOS FINALES

En los últimos años el Gobierno ha lanzado en el Perú una fuerte ofensiva para reducir las altas prevalencias de anemia, en particular en la población de 6 a 36 meses de edad. A pesar de desarrollar una amplia lucha intersectorial con intervención de diferentes estamentos del Gobierno y de la sociedad civil, los resultados han sido modestos. Al analizar la estadística oficial, en 2018 se observa una prevalencia de

anemia nacional de 43.5% en niños de 6 a 36 meses, y, al primer semestre de 2019, un valor de 42.2%. Esta situación, sin embargo, no es exclusiva del Perú. A nivel mundial se observa, de los años 90 hacia adelante, una disminución importante de la prevalencia de anemia, luego se detiene esta reducción y finalmente hay un rebrote de la misma. (Figura 1)

Se estima, con datos del año 2011, que aproximadamente en la mitad de los casos la anemia tiene como causa una deficiencia de hierro (WHO,2015; De-Regil y col, 2017). Ello significaría que cualquier intervención exitosa mediante suplementación con hierro o fortificación de alimentos con hierro debe reducir la prevalencia de la anemia a la mitad del valor inicial. Un estudio sistemático más reciente en 23 países del mundo muestra que, en la población de niños en edad preescolar, 25.0% (IC al 95%: 18.0, 32.0) de casos de anemia fueron debidos a deficiencia de hierro. (Petry et al, 2016). Un estudio en varios países latinoamericanos muestra que el 30% de la anemia es debido a deficiencia de hierro (Engle-Stone et al., 2017).

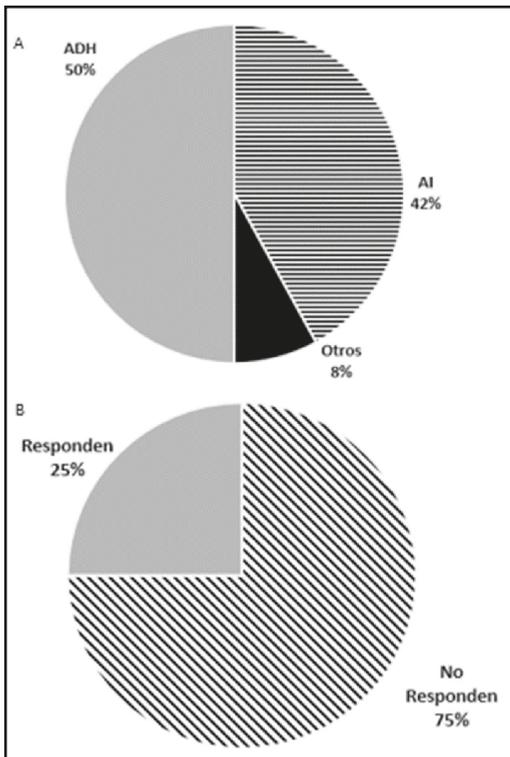


Figura 15. A. Causas de anemia en el mundo según OMS. ADH: anemia por deficiencia de hierro, AI: Anemia inflamatoria. Otros: otras causas de anemia como deficiencia de vitaminas, hemoglobinopatías hereditarias. B. Niños de 10 a 35 meses de Apurímac que responden a una intervención con MMN con 60 o más sobres en un periodo de 6 meses. (Calculado en base a datos de Aparco y col, 2019).

En otro estudio, hecho con infantes de 10 a 35 meses de edad en Apurímac (Aparco y col, 2019), se comparan aquellos que completaron el tratamiento de 60 o más sobres de MNP en seis meses con aquellos que no han consumido sobre alguno de MMN. La intervención con MNP logró reducir la prevalencia de anemia en 11 puntos porcentuales y aumentó la concentración de hemoglobina en 0.33 g/dL. El análisis de los resultados demostraría que, si a toda la población de niños de 6 a 35 meses se les garantizara 60 o más sobres de MNP en seis meses, la anemia se reduciría de 43.5%, cifra que ha publicado ENDES para 2018 (2), a 32.5%; así pues, el problema persistiría. Según la OMS, el 50% de los casos de anemia se debe a deficiencia de hierro (ADH) (Figura 15A). Ello significa que, del 47.4% de casos de anemia observados en Apurímac en niños no tratados, se esperaría que con la intervención bajara a 23.7%. Al término de la intervención, 11.4% de anémicos cambian de condición, pero aún persisten 36% de niños anémicos que no responden al tratamiento. Esto significa que, de los casos de anemia, el 25% responde al tratamiento, pero el 75% no (Figura 15B). ¿Por qué razón la anemia persiste en este 75% de niños anémicos pese a la suplementación?

Apurímac se encuentra en la altura; por ello, la hemoglobina es corregida según altitud como recomienda OMS (OMS, 2011). En los últimos años se ha evidenciado que la hemoglobina no debe ser corregida por la altura (Gonzales y col, 2018) y que -al hacerlo en poblaciones con niveles suficientes de hierro, sin inflamación, sin deficiencia de otros micronutrientes y sin alteraciones hematológicas hereditarias- se sobreestima sustantivamente la prevalencia de anemia (Sarna y col, 2018).

El estudio de intervención en Apurímac encuentra que la Hb solo aumenta en 0.33 g/dL. Para demostrar que la anemia en una región es producto de una deficiencia de hierro en la mitad de los casos, se debe esperar que, en una zona prevalente de anemia, la Hb -luego de la intervención con suplemento de hierro- debe bajar en 1.17 g/dL (Stoltzfus y col, 2004). El valor del incremento de Hb observado en Apurímac es 3.5 veces menor a lo esperado; esto indica que, en su mayor parte, la anemia diagnosticada ahí no es debida a una deficiencia de hierro.

Las otras causas de anemia incluyen la deficiencia de hierro, folato, vitamina B12 y vitamina A; inflamación crónica; infestaciones parasitarias y desórdenes hereditarios de la sangre (WHO 2001). La anemia inflamatoria no puede ser diferenciada con la sola medición de hemoglobina. Cabe también la posibilidad de que la corrección de hemoglobina por altura esté sobreestimando las cifras de anemia y existan niños con reservas de hierro completas, pero con niveles de hemoglobina debajo del umbral, debido al artificio matemático que cada vez está

menos justificado. Estos niños no responderán al tratamiento. Igualmente, el punto de corte para definir anemia en infantes y niños puede estar sobrevalorando la prevalencia de anemia.

El hierro procedente de los eritrocitos excedentes en el periodo postnatal es almacenado en los tejidos principalmente como ferritina. Esto es debido a que el hierro en el organismo no es excretado. Así tenemos una situación en la cual, en los primeros meses de vida, se encuentran niveles bajos de Hb con niveles de hierro adecuados procedentes de la destrucción de los eritrocitos excedentes. De acuerdo a nuestros resultados, los valores de Hb que corresponden al percentil 5 de la mediana de Hb están por debajo del valor sugerido por la OMS (Hb=11 g/dL).

Lo dicho indicaría que las altas prevalencias de anemia que se observan mundialmente en niños entre 6 y 36 meses se deben más a la ontogenia de la Hb con la edad y al uso de un punto de corte de Hb para definir anemia que no valora estos cambios ontogénicos. Esto ha sido observado en países desarrollados, donde se considera que los niños tienen suficiencia de hierro (Berglund y Domellof, 2014), así como en países en vías de desarrollo, como en el Perú en zonas con más baja desnutrición crónica como la costa y en aquellas con mayor prevalencia de desnutrición crónica como la sierra y selva. Estos resultados determinan que la intervención para reducir la anemia debe hacerse en base a sus diferentes etiologías.

En países en vías de desarrollo, la helmintiasis como *Áscaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y las dos especies de anquilostomas (*Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*) contribuyen significativamente a un pobre estado de salud y malnutrición (Bethony y col, 2006). En Perú, esta situación es prevalente en la selva, donde las infecciones por helmintos durante los primeros años de vida se asocian a malnutrición, anemia y menor desarrollo cognitivo y de habilidades verbales (Blouin y col, 2018).

Igualmente, niveles altos de hierro se asocian a mayor riesgo de malaria en zonas endémicas en infantes durante el primer año de vida (Moya-Alvarez y col, 2017). Por ello, la intervención del Estado en las poblaciones de la selva con solo suplementos de hierro debe ser reformulada.

La lactoferrina, glicoproteína natural producida por las glándulas exocrinas y neutrófilos, tiene propiedades anti-inflamatorias que reducen IL6 y, además, contiene hierro. La lactoferrina tiene gran homología con la lactoferrina humana (Rosa y col, 2017).

Es posible que la lactoferrina y anti-helmínticos y mejoras en las condiciones sanitarias de estas poblaciones ayuden a eliminar la anemia en zonas como la selva del Perú donde la inflamación es endémica. Un estudio en gestantes con anemia inflamatoria muestra que el tratamiento con lactoferrina bovina oral resulta más efectivo que el uso de sulfato ferroso (Lepanto y col, 2018). La anemia inflamatoria no solo está asociada a procesos infecciosos sino a enfermedades crónicas, por lo que el impacto de una intervención con lactoferrina puede ser mayor (Petzer y col, 2018).

El problema de anemia nutricional presentado por la OMS a finales de los años 50 del siglo pasado (WHO, 1959) ha conducido a una intensa intervención con suplemento de hierro, como también a una fortificación de alimentos con hierro de diferente magnitud en casi todos los países del mundo, lo cual ha logrado la disminución de la anemia, la que es considerada como modesta a diferencia de lo que ha ocurrido con la disminución de la desnutrición crónica; se estima que la prevalencia de una anemia residual se debería a otras causas (Gargallo-Puyuelo et al., 2018).

Nuestros resultados muestran que el punto de corte de Hb de 11 g/dL, para definir anemia según recomienda la OMS, es inadecuado. La identificación de puntos de corte usando el percentil 5 de una distribución normal de Hb en Perú revela una prevalencia de anemia en infantes y niños de 6 a 59 meses de 4.96%, 5.04% y 11.7% en la costa, sierra y selva respectivamente. Estos valores son menores que los resultantes al usar los criterios de la OMS (sin corregir Hb por altura), donde se observan prevalencias de anemia de 29.5%, 11.2% y 39.4% para costa, sierra y selva respectivamente.

Este estudio evalúa a fondo las razones que se hallan detrás de las altas cifras de anemia en nuestro país, donde la población más afectada es la de niños menores de 5 años, quienes, a su vez, son más susceptibles a los efectos nocivos de la deficiencia de hierro.

Nuestro estudio demuestra que las altas cifras de *anemia* se deben en parte a un proceso fisiológico, ya que el mejor Z score para la talla por edad se da a un nivel de Hb con el que un niño sería diagnosticado como anémico leve según los criterios de la OMS (Gonzales y col, 2018).

Por ello, deben ser reformulados los puntos de corte para definir *anemia* en este grupo etario. Así mismo, evaluamos la intervención con MMN en Perú y vemos que ha sido efectiva en reducir las tasas de anemia ferropénica; y que en lugares, como la selva, donde existen otros tipos de anemia no considerados por las estrategias actuales de reducción de la condición- se debe reconsiderar la estrategia

a ser utilizada. Entender qué hay detrás de las cifras de anemia en nuestro país y el verdadero impacto de las intervenciones del Estado es el primer paso hacia la erradicación de esta enfermedad.

Conclusión. Los datos disponibles sugieren: 1) Que los puntos de corte de Hb para anemia en infantes de 6 a 59 meses deben modificarse teniendo como referencias los valores de una curva de distribución normal por edad. 2) Que se debe determinar el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro y anemia inflamatoria. 3) Que, mientras no se tengan resultados de un estudio prospectivo, no deben tratarse los niños con una mayor suficiencia de hierro, particularmente entre sus 6 a 36 meses.

REFERENCIAS

1. Aparco JP, Bullón L, Cusirramos S. Impacto de micronutrientes en polvo sobre la anemia en niños de 10 a 35 meses de edad en Apurímac, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(1):17-25.
2. Bard H. The postnatal decline of hemoglobin F synthesis in normal full term infants. *J Clin Invest* 1975; 55(2): 395–398
3. Banco Mundial. Grupo de gestión de datos sobre desarrollo. Disponible en databank.worldbank.org, último acceso 20, enero del 2019.
4. Berglund S, Domellöf M. Meeting iron needs for infants and children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 May; 17(3): 267-72.
5. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, y col. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006;367(9521):1521–32.
6. Blouin B, Casapia M, Joseph L, Gyorkos TW. A longitudinal cohort study of soil-transmitted helminth infections during the second year of life and associations with reduced long-term cognitive and verbal abilities. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jul 27;12(7):e0006688.
7. Dana M, Fibach E. Fetal Hemoglobin in the Maternal Circulation - Contribution of Fetal Red Blood Cells. *Hemoglobin*. 2018;42(2):138-140.
8. De-Regil LM, Jefferds MED, Peña-Rosas JP. Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD009666. doi: 10.1002/14651858.CD009666.pub2.
9. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1694S-1702S.
10. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr*. 2002 Dec;132(12):3680-6.
11. Engle-Stone R, Aaron GJ, Huang J, Wirth JP, Namaste SM, Williams AM, y col. Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jul;106(Suppl 1):402S-415S.

12. Faruque AS, Khan AI, Malek MA, Huq S, Wahed MA, Salam MA, y col. Childhood anemia and vitamin a deficiency in rural Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006 Jul;37(4):771-7.
13. Gargallo-Puyuelo CJ, Alfambra E, García-Erce JA, Gomollon F. Iron Treatment May Be Difficult in Inflammatory Diseases: Inflammatory Bowel Disease as a Paradigm. *Nutrients*. 2018 Dec 11;10(12). pii: E1959. doi: 10.3390/nu10121959.
14. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, Del Rosario Hinojosa M, Yucra S, Zevallos-Concha A, y col. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2018 Jan;93(1):E12-E16
15. Hermle T, Shumilina E, Attanasio P, Akel A, Kempe DS, Lang PA, y col. Decreased cation channel activity and blunted channel-dependent eryptosis in neonatal erythrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006 Oct;291(4):C710-7.
16. Hinchliffe RF, Bellamy GJ, Bell F, Finn A, Vora AJ, Lennard L. Reference intervals for red cell variables and platelet counts in infants at 2, 5 and 13 months of age: a cohort study. *J Clin Pathol*. 2013 Nov;66(11):962-6.
17. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2017. Lima-Perú- 2018
18. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2019-I: Lima-Perú. 2019
19. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, y col. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015 May;64(5):731-42.
20. Jordán T. Guía Técnica: procedimiento para la determinación de hemoglobina mediante hemoglobínómetro portátil. – Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2013:1-41.
21. Kawo KN, Asfaw ZG, Yohannes N. Multilevel Analysis of Determinants of Anemia Prevalence among Children Aged 6-59 Months in Ethiopia: Classical and Bayesian Approaches. *Anemia*. 2018 Jun 3;2018:3087354.
22. Lepanto MS, Rosa L, Cutone A, Conte MP, Paesano R, Valenti P. Efficacy of Lactoferrin Oral Administration in the Treatment of Anemia and Anemia of Inflammation in Pregnant and Non-pregnant Women: An Interventional Study. *Front Immunol*. 2018 Sep 21;9:2123.
23. Lin F, Wu H, Zeng M, Yu G, Dong S, Yang H. Probiotic/prebiotic correction for adverse effects of iron fortification on intestinal resistance to Salmonella infection in weaning mice. *Food Funct*. 2018 Feb 21;9(2):1070-1078.
24. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1681S-1687S.
25. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):907-16.
26. Mairbäurl H. Neocytolysis: How to Get Rid of the Extra Erythrocytes Formed by Stress Erythropoiesis Upon Descent From High Altitude. *Front Physiol*. 2018 Apr 5;9:345.

27. Matsuyama M, Gomez-Arango LF, Fukuma NM, Morrison M, Davies PSW, Hill RJ. Breastfeeding: a key modulator of gut microbiota characteristics in late infancy. *J Dev Orig Health Dis*. 2018 Nov 19:1-8.
28. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009 Apr;12(4):444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401.
29. Melku M, Alene KA, Terefe B, Enawgaw B, Biadgo B, Abebe M, y col. Anemia severity among children aged 6-59 months in Gondar town, Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. 2018 Sep 3;44(1):107.
30. Moya-Álvarez V, Cottrell G, Ouédraogo S, Accrombessi M, Massougbdogi A, Cot M. High Iron Levels Are Associated with Increased Malaria Risk in Infants during the First Year of Life in Benin. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Aug;97(2):497-503.
31. Munares-García O, Gómez-Guizado G. Adherence to multiple micronutrient powders and associated factors in children aged 6 to 35 months treated in sentinel health facilities, Ministry of Health of Peru. *Rev Bras Epidemiol*. 2016 Jul-Sep;19(3):539-553
32. Nguyen PH, Scott S, Avula R, Tran LM, Menon P. Trends and drivers of change in the prevalence of anaemia among 1 million women and children in India, 2006 to 2016. *BMJ Glob Health*. 2018 Oct 19;3(5):e001010.
33. Ocas-Córdova S, Tapia V, Gonzales GF. Hemoglobin Concentration in Children at Different Altitudes in Peru: Proposal for [Hb] Correction for Altitude to Diagnose Anemia and Polycythemia. *High Alt Med Biol*. 2018 Sep 22; 19(4):398-403.
34. Oki K, Akiyama T, Matsuda K, Gawad A, Makino H, Ishikawa E, y col. Long-term colonization exceeding six years from early infancy of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* in human gut. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):209. doi: 10.1186/s12866-018-1358-6.
35. Organización Mundial de la Salud (OMS). Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra. 2011.
36. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1688S-1693S.
37. Pajuelo J, Miranda M, Zamora R. [Prevalence of vitamin a deficiency and anemia in children under five years of age in Peru]. [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32 (2): 245-51.
38. Petry N, Olofin I, Hurrell RF, Boy E, Wirth JP, Moursi M, Donahue Angel M, Rohner F. The Proportion of Anemia Associated with Iron Deficiency in Low, Medium, and High Human Development Index Countries: A Systematic Analysis of National Surveys. *Nutrients*. 2016 Nov 2;8(11). pii: E693. Review.
39. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and Emerging Concepts to Treat Imbalances of Iron Homeostasis in Inflammatory Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4). pii: E135.
40. Rice L, Ruiz W, Driscoll T, Whitley CE, Tapia R, Hachey DL, y col. Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):652-6.

41. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, y col. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1). pii: E14.
42. Rodolfo B, Serafina P, Giuseppe B. Mechanisms Involved in the Increased Hemolysis in the Fetus and Newborn. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(3):188-192.
43. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9). pii: E1985.
44. Salkanova AB. [The dynamics of the prevalence of anemia in the Republic of Kazakhstan for the past 15 years]. [Article in Russian]. *Vopr Pitan*. 2010;79(5):35-9.
45. Sarna K, Gebremedin A, Brittenham GM, Beall CM. WHO hemoglobin thresholds for altitude increase the prevalence of anemia among Ethiopian highlanders. *Am J Hematol*. 2018; 93(9): E229-31.
46. Smagulova IE, Sharmanov TSh, Balgimekov ShA. The prevalence of anemia among children and women of reproductive age in Kazakhstan and basis of its prevention. [Article in Russian]. *Vopr Pitan*. 2013;82(5):58-63.
47. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, y col. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population - representative data. *Lancet Global Health* 2013;1(1):e16–25.
48. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anemia. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, editors. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. World Health Organization; Geneva: 2004.
49. Terrenato L, Bertilaccio C, Spinelli P, Colombo B. The switch from haemoglobin F to A: the time course of qualitative and quantitative variations of haemoglobin after birth. *Br J Haematol* 1981; 47(1): 31–41.
50. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. [Global situation of anemia in pregnant women]. *Nutr Hosp*. 2019 Jul 11. doi: 10.20960/nh.02712.
51. WHO. World Health Organization Iron Deficiency Anaemias, Technical Report No 182. 1959: pag.4.
52. WHO. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. WHO Press: Geneva. 2006: 1-312
53. WHO, CDC. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. Geneva: World Health Organization, 2008.
54. WHO 2015. World Health Organization. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2015
55. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I Domínguez-Bello MG, Contreras M, y col. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012, 486, 222–227
56. Zhong H, Penders J, Shi Z, Ren H, Cai K, Fang C, y col. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. *Microbiome*. 2019;7(1):2.

**ANEMIA EN NIÑOS MENORES
DE CINCO AÑOS.**

**¿ESTAMOS REALMENTE LUCHANDO
CONTRA LA ANEMIA EN EL MUNDO?**

AN Dr. Gustavo F. Gonzales

RESUMEN

La prevalencia global de anemia se mantiene en alrededor del 30% y se estima que contribuye a casi el 9% de los años globales vividos con discapacidad. Entre las múltiples causas de anemia están las nutricionales, infecciosas y hereditarias. Todas estas no se reflejan en los programas gubernamentales para abordar la anemia que se enfoca solo en la suplementación con hierro, lo que puede ser la razón de su efectividad limitada. Diversos estudios cuestionan la validez de los puntos de corte de hemoglobina utilizados para definir la anemia, propuestos por la OMS, especialmente aquellos recomendados para su uso en poblaciones a gran altitud, ya que las poblaciones en HA generalmente exhiben niveles más altos de hemoglobina (Hb). El uso de este criterio puede aumentar 5-6 veces la prevalencia de anemia, particularmente en poblaciones de más de 3,000 metros. En Perú, la anemia es más común en la altura y en la selva, pero es probable que la etiología difiera entre estas regiones. En esta revisión se muestran evidencias de que el umbral de Hb para definir la anemia en niños no está de acuerdo con el umbral de 11 g/dL de Hb recomendado por la OMS. También se describe evidencia de que la corrección sugerida de la hemoglobina según altitud de residencia recomendada también es innecesaria, aumentando la prevalencia de anemia en poblaciones de gran altitud. En conclusión, el umbral de Hb de 11 g/dL usado para diagnosticar anemia en niños menores de 60 meses debe redefinirse. Además, como la deficiencia de hierro no es la única causa de anemia, se deben considerar otros biomarcadores para evaluar el contenido de hierro corporal: contribución inflamatoria, folato, vitamina B12 y deficiencia de vitamina A. Así, podemos diagnosticar la causa de la anemia y dar la intervención adecuada, y con ello estar preparados correctamente para luchar contra la anemia en el mundo.

Palabras clave: anemia, deficiencia de hierro, inflamación, deficiencia de folatos, neonatos.

ABSTRACT

The overall prevalence of anemia remains at around 30% and is estimated to contribute to almost 9% of global years lived with disabilities. Among the multiple causes of anemia are nutritional, infectious and hereditary. All of these are not reflected in government programs to address anemia that focuses only on iron supplementation, which may be the basis of its limited effectiveness. Several studies question the validity of the hemoglobin cut-off points used to define anemia, first proposed in 1968 by the WHO, especially those recommended for use in high-altitude populations (HA), since populations in HA generally exhibit higher levels of hemoglobin. The use of this criterion can increase the prevalence of anemia 5-6 times, particularly in populations over 3,000 meters. In Peru, anemia is more common in HA regions and in the jungle, but the etiology is likely to differ between these regions. This review shows evidence that the hemoglobin threshold for defining anemia in children does not agree with the 11 g/dL of Hb recommended by the WHO. Recent evidences suggest correction of hemoglobin according to the altitude of residence recommended by WHO is unnecessary, increasing the prevalence of anemia in high altitude populations. In conclusion, the Hb threshold of 11 g / dL used to diagnose anemia in children under 60 months of age should be redefined. In addition, since iron deficiency is not the only cause of anemia, other biomarkers should be considered to assess body iron content, inflammatory contribution, folate, vitamin B12 and vitamin A deficiency. By these means we can diagnose the cause of anemia and give adequate intervention, and with it be properly prepared to fight anemia in the world.

Key words: anemia, iron deficiency, inflammation, Folate deficiency, neonates.

INTRODUCCIÓN

El hierro es el cuarto mineral más abundante en la tierra y se encuentra en numerosos alimentos tanto animales como vegetales. Por ello no se explica por qué el 25% (1,620 millones de personas) de la población mundial es diagnosticada de anemia (Stevens y col, 2013). El hierro es esencial para la vida tanto en las bacterias como en los organismos superiores. Sin embargo, así como el hierro es esencial y su deficiencia es pernicioso para la salud, su exceso es también motivo de preocupación por su efecto deletéreo sobre la salud. Se sabe que el exceso de hierro es una importante carga de morbilidad y de reducción de la esperanza de vida.

Teniendo en cuenta la gran presencia de hierro en los alimentos se genera el preguntarse cómo evita el organismo una sobrecarga de hierro que pueda afectar la salud. El hierro no se excreta por vía urinaria y por lo tanto se recicla (Coffey y Ganz, 2017) y las pérdidas mayormente por descamación de células intestinales son pequeñas y determinan que requiera una reposición en adultos de 1 mg/día y, en infantes, entre 0.6-0.7 mg/día. El hierro es reciclado gracias a la eritrofagocitosis de los eritrocitos viejos mediante los macrófagos (Renassia y Peyssonnaud, 2019).

Los mecanismos que regulan la homeostasis de hierro se conocen recién a partir del año 2000 cuando se descubre la hepcidina, hormona producida en el hígado (Anderson y Frazer, 2017). Cuando hay deficiencia de hierro, el hígado suprime la secreción de hepcidina y con ello queda activo el sistema de la proteína importadora de hierro (DMT1, transportador de metales divalentes 1), y una proteína exportadora de hierro (ferroportina), favoreciendo así la absorción de hierro en el duodeno, y/o su liberación de las zonas donde se encuentran almacenadas en el organismo. Una vez que se ha completado la necesidad de hierro del organismo, el nivel de hepcidina se incrementa y evita el ingreso de más hierro internalizando la ferroportina.

Los microorganismos requieren de hierro para su supervivencia, y hacen uso del hierro del organismo del huésped para reproducirse. Como un mecanismo de protección el huésped aumenta la producción de hepcidina que inhibe la absorción de hierro como su liberación en las zonas de reserva. Esta propiedad –la de que un proceso infeccioso aumente los niveles de hepcidina- determina la “anemia inflamatoria”, donde los niveles de hepcidina y ferritina se incrementan. En este caso la intervención con suplemento de hierro oral será inefectiva (Nairz y col, 2018).

Entre sus diversas funciones, el hierro forma parte en la síntesis de la proteína heme, componente de la hemoglobina. El 70% del hierro del organismo humano se encuentra en la hemoglobina. Por ello, la OMS recomienda la medición de

hemoglobina como una forma de diagnosticar anemia por deficiencia de hierro, definiendo a su vez puntos de cortes de la hemoglobina para el diagnóstico de anemia (OMS, 2011).

En niños de 6 a 59 meses de edad, la anemia se define cuando los valores de hemoglobina son menores de 11 g/dL. El uso de la hemoglobina como marcador de la deficiencia de hierro resulta por ello lógico, y se aúna al hecho de que su medición es fácil y de bajo costo. Más aún en lugares donde no es posible medir la hemoglobina, se puede usar el hematocrito que resulta de la relación entre los cuerpos formes y el volumen plasmático. Dado que el mayor porcentaje de la masa corresponde a los glóbulos rojos, se considera el hematocrito un valor relacionado al conteo de glóbulos rojos y a la concentración de hemoglobina.

El valor de 11 g/dL como punto de corte de Hb para definir anemia ha sido establecido desde 1968 por la OMS, aunque de manera arbitraria y no basada en una relación entre anemia y un marcador clínico. Lamentablemente, la hemoglobina no es un marcador directo del estatus del hierro, debido a que sus niveles normales varían por la edad, el sexo, la altitud geográfica, por el embarazo, por la hemodilución y por la hemoconcentración (Khoigani y col, 2012). Igualmente sus valores también se afectan por el hábito de fumar o por cocinar con combustible de biomasa (leña, champa, bosta) (Milman y Pedersen, 2009; Accinelli y Leon-Abarca, 2017). Más aún, la concentración de hemoglobina se puede afectar por procesos inflamatorios (anemia inflamatoria) infecciosos y no infecciosos (Elmugabil y col, 2017; Abbas y col, 2017; Abioye y col, 2018), por deficiencia de vitamina B12 (anemia perniciosa) (Smith y col, 2018), o por otras vitaminas y micronutrientes (Vitamina A, folatos, riboflavina, cobre), o por alteraciones genéticas (eg. Talasemia), sin que esto signifique un agotamiento de las reservas de hierro (Figura 1).

La OMS reconoce que la Hb no es un marcador directo del estatus de hierro, pero lo sigue recomendando por lo simple y universal de su medición y basándose en la asunción de que el mayor porcentaje de anemia se debe a deficiencia de hierro (OMS, 2011). La simple medición de Hb es utilizada en casi todos los países del mundo, incluido el Perú, y se emplea como criterio para evaluar intervenciones de suplementación de hierro (Figura 1). Lamentablemente las intervenciones con suplemento de hierro en los diferentes países, luego de una disminución de la prevalencia de anemia, se han detenido y, más aún, hay una tendencia a volver a aumentar dicha prevalencia en los últimos años (Figura 2).

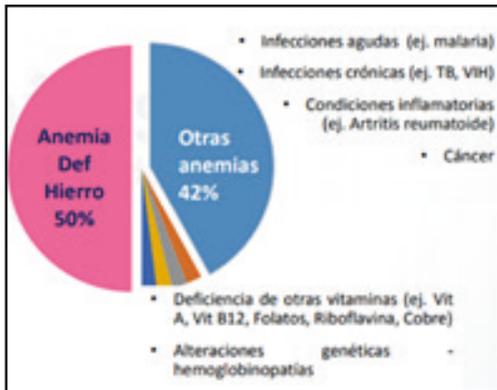


Figura 1. Tipos de anemia. La anemia por deficiencia de hierro (IDA) se observa en el 50% de casos de anemia en el mundo. La anemia inflamatoria infecciosa y no infecciosa se observa en el 42% de casos.

La anemia en Perú en 1990 fue mayor que en la media global, sin embargo, a nivel mundial se aprecia un estancamiento a partir de 2010. El Perú ha mostrado una baja importante, de tal manera que la prevalencia de anemia en 2016 es menor que la media de anemia en el mundo. En Perú, un análisis de los resultados de ENDES (INEI, 2019) muestra que la prevalencia de anemia se mantiene sin variación significativa entre 2014 y 2019-I (INEI, 2019).

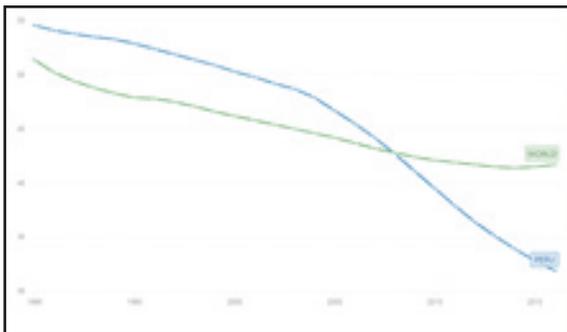


Figura 2. Prevalencia de anemia en niños menores de 5 años entre 1990 y 2016. Azul: Global. Rojo: Perú. Fuente: Banco Mundial.

Un reciente estudio muestra que, luego de una intervención en infantes de Apurímac durante 6 meses con 60 o más sobres de multimicronutrientes (Aparco y col, 2019) la proporción de anemia atribuible a deficiencia de hierro es de solo el 25%, y no del 50% como sugiere la OMS. Los 75% anémicos que no responden al hierro deben tener otras causas. Entre ellas se ha sugerido la corrección de la hemoglobina causada por la altura (Gonzales y col, 2018).

Tabla 1. Población mundial de mujeres y niños con anemia (en millones):

	Año 2005	Año 2011
Mujeres no embarazadas	468	496.3
Mujeres embarazadas	56	32.4
Niños en edad pre-escolar	293	273.2
TOTAL	817	801.9

En el mundo, la prevalencia de la anemia cayó 12% entre 1995 y 2011, al pasar del 33% al 29% en mujeres no embarazadas y del 43% al 38% en embarazadas (Stevens, 2013). Esto indica que los progresos son posibles, pero no bastan para alcanzar las metas fijadas. Por ello es urgente que los países revisen sus políticas, infraestructuras y recursos nacionales y actúen para aplicar estrategias de prevención y control de la anemia. En la Tabla 1 se aprecia el número de mujeres en edad reproductiva y de niños en edad preescolar con anemia en los años 2005 y 2011. De 817 millones con anemia en 2005, el número solo se redujo a 802 millones, lo que representa una reducción de 1.85%, cifra muy por debajo de lo esperado, si es que suponemos que el 50% de los casos de anemia se debe a deficiencia de hierro. Esto nos llama a la reflexión sobre si estamos perdiendo la lucha contra la anemia en el mundo.

ASOCIACION ENTRE EL CONTENIDO COPORAL DE HIERRO Y LOS NIVELES DE HEPCIDINA

Cuando el organismo tiene mayores requerimientos de hierro -como sucede en la etapa de crecimiento y desarrollo, durante el embarazo o cuando hay pérdidas sanguíneas- el organismo inhibe la producción de hepcidina en el hígado y facilita con ello el transporte, a través de la ferroportina, del hierro que está en las células entéricas, en el duodeno o en las zonas de almacenaje (hígado, células retículo-endoteliales, etc). Cuando el organismo tiene suficiencia de hierro (Contenido Corporal de Hierro >0), la concentración de hepcidina sérica aumenta para evitar una mayor absorción a nivel duodenal (Figura 3). Con esto se evita que el organismo presente una sobrecarga de hierro, lo que sería dañino para la salud.

Los infantes nacidos a pre-término están en mayor riesgo de deficiencia de hierro. Para reducir este riesgo los niveles de hepcidina disminuyen en estos infantes en los primeros 4 meses de vida con la finalidad de favorecer la absorción de hierro (Uijterschout y col, 2016), lo cual generalmente proviene de la leche materna. Esto indica que la regulación de la homeostasis a través de la hepcidina se genera muy temprano en la vida postnatal.

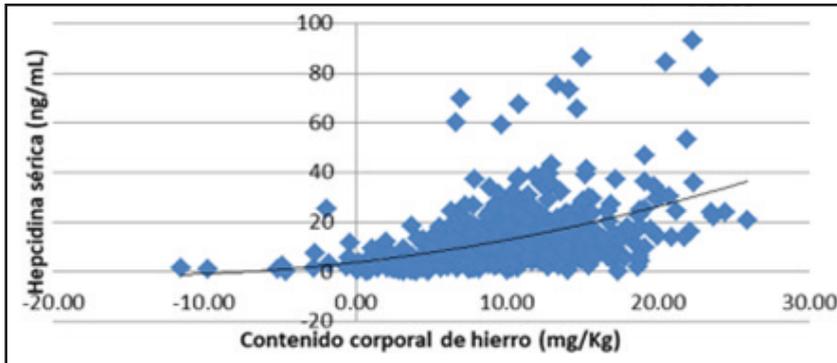


Figura 3. Asociación entre el Contenido Corporal de Hierro (mg/Kg) y el nivel de hepcidina sérica (ng/mL) en adultos peruanos, varones y mujeres residentes a baja y gran altitud. $Y=0.02 X^2+0.68X+3.74$. Coeficiente de Pearson=0.45; $p<0.01$.

En esta revisión presentamos algunos conceptos aún vigentes y que determinan el uso masivo de suplemento de hierro en niños menores de 5 años. Dichos conceptos, sin embargo, no se basan en evidencias científicas. Igualmente evaluamos la utilidad de la hemoglobina como único criterio para la suplementación con hierro. Con todo, diversos estudios plantean criterios opuestos al uso de la hemoglobina como único marcador para definir anemia ferropénica en una población (Tabla 2).

1. La anemia por inflamación infecciosa o parasitaria (ej. Parasitosis, frecuente en la selva) se asocia a niveles bajos de Hb, pero no responde al tratamiento oral con hierro.
2. La anemia por inflamación no infecciosa (ej. Obesidad).
3. La ontogenia de la hemoglobina fetal a hemoglobina adulta en los primeros cinco años de vida.
4. Incongruencias entre las estadísticas de prevalencias de desnutrición crónica y de anemia infantil.

Tabla 2. Criterios contrarios al uso de la hemoglobina como marcador único de la anemia ferropénica en una población infantil.

El hallazgo de estudios que demuestran que el suplemento de hierro puede aumentar la proporción de sujetos con eritrocitosis o niveles elevados de glóbulos rojos pone en tela de juicio si esto puede generar iatrogenia (Dewey y Oaks, 2017). En varios estudios de intervención en gestantes se demuestra que la tasa de eritrocitosis aumenta con la intervención, y ello puede generar un riesgo para la salud de la madre y del producto de la gestación (Peña-Rosas y col, 2015). En

niños se han mostrado que niveles altos de reserva de hierro se asocian con retardo en el crecimiento (Pergn et al., 2013). También, la fortificación de alimentos con hierro y la suplementación con hierro en infantes y niños tiene un efecto negativo sobre el microbioma intestinal aumentando la carga de patógenos. (Paganini y Zimmermann, 2017)

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ANEMIA

Hacia 1985, el 30% (en promedio) de la población mundial es considerado proclive a sufrir de anemia. Evaluados por grupos se observa que 43% de niños menores de 5 años, 35% de mujeres no embarazadas y 51% de mujeres embarazadas son anémicos (De Maeyer y Adelier-Tegman, 1985). En 1992, usando datos de 1988, la OMS revela que las prevalencias de anemia se mantienen en un 51% de las embarazadas y un 35% de no embarazadas (WHO, 1992). Estas estadísticas no incluyen a la población china, la cual representa un importante segmento de la población mundial, pero constituyen un punto de partida para entender la evolución de la anemia en el mundo.

Basados en datos de la OMS entre 1993 y 2005 (McLean y col, 2009), se reporta que unos mil seiscientos millones de personas en el mundo sufren de anemia (Tabla 3) y se estima que la mitad es por deficiencia de hierro (Figura 3). Esto afecta principalmente a niños menores de 5 años y a mujeres en edad reproductiva.

Desde hace cincuenta años, la mayoría de gobiernos en el mundo realiza intervenciones para suplementar o fortificar alimentos con hierro y mejorar programas de nutrición en sus países. Si bien es cierto la prevalencia de desnutrición crónica en niños menores de 5 años se ha reducido significativamente, no ocurre lo mismo con la anemia cuyas prevalencias se mantienen altas.

Tabla 3. Prevalencia de anemia y número de personas afectadas en el mundo.

GRUPO	Prevalencia de anemia (%)	IC al 95%	Personas afectadas (millones)	IC al 95%
<5 años	47.4	45.7-49.1	293	283-303
Niños en edad escolar	25.4	19.9-30.9	305	238-371
Embarazadas	41.8	39.9-43.8	56	54-59
No embarazadas	30.2	28.7-31.6	468	446-491
Varones	12.7	8.6-16.9	260	175-345
Adulto mayor	23.9	18.3-29.4	164	126-202
TOTAL	24.8	22.9-26.7	1620	1500-1740

Fuente: McLean y col (2009) basado en datos del sistema de información nutricional de la OMS para los años 1993-2005.

La prevalencia global de anemia para el periodo 1993-2005 es de 24.8%, en niños menores de 5 años es de 47.4%, en mujeres embarazadas es de 41.8% y, en mujeres no embarazadas, del 30.2% (Mc Lean y col, 2009). Las más altas prevalencias de anemia se observan en el África Subsahariana y en el Sudeste Asiático. Una limitación de estas estadísticas es la falta de información sobre los factores causales, y con ello se dificulta cómo tratar el problema, dado que la respuesta a los diferentes tipos de anemia es diferente.

Otro análisis (del periodo 1995 - 2011), basado en un estudio sistemático de muestras poblaciones representativas, muestra la prevalencia de anemia global y anemia severa en niños (6-59 meses) y en mujeres embarazadas y no embarazadas de 107 países en el mundo (Stevens y col, 2013). Los niveles promedio de hemoglobina han mejorado ligeramente entre 1995 y 2011.

Tabla 4. Prevalencia de anemia a nivel mundial según grupo con riesgo de anemia en los años 1995 y 2011.

	Prevalencia de anemia (1995)	IC al 95%	Prevalencia de anemia (2011)	ICal95%
No embarazadas	33	29-37	29	24-35
Embarazadas	43	38-47	38	34-43
Niños <60 meses	47	43-51	43	38-47

Fuente: Stevens y col, 2013

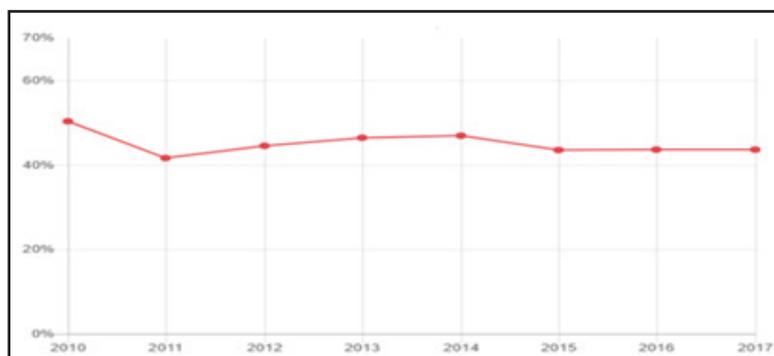
Para 2011, las menores concentraciones de hemoglobina y las más altas prevalencias de anemia se observan en el sur de Asia y en África central y occidental (Stevens y col, 2013).

De acuerdo a la publicación de Stevens y col. (2013), para 2011 (Tabla 4), 43% (38-47%) de los niños menores de 5 años presentan anemia. La OMS ha establecido que, cuando $\geq 40\%$ de una población presenta una enfermedad, esta se considera como un problema grave de salud pública (de Benzoit y col, 2008). A partir de 1989, la OMS y la CDC de Atlanta recomiendan corregir el punto de corte de la hemoglobina para definir anemia a partir de los 1,000 m de altura. En las estadísticas de 2009 y de 2013 (Mc Lean y col, 2009; Stevens y col, 2013) el cálculo de prevalencia de anemia se realiza ajustando la hemoglobina de acuerdo a la altitud de residencia.

En Perú, según datos de ENDES, entre 1996 y 2000, la prevalencia de anemia en niños menores de 5 años disminuye de 57 a 50%. En la Encuesta Nacional de Consumo de Alimentos (ENCA), realizada por el CENAN (INS, Perú) en 2003, la prevalencia de anemia fue de 57% en niños de 12-36 meses (Sanabria & Tarqui,

2007). Pajuelo y col (2015) publican una prevalencia de anemia nutricional de 33% en niños menores de 5 años, indicando que la prevalencia es mayor en infantes menores de 11 meses (68%). Actualmente, la prevalencia de anemia en niños de 6-36 meses es de 46.6% (INEI, 2018), donde los mayores valores se observan en Puno (3,800 m) (76%) y en Loreto (62%) (INEI, 2018). A pesar de una intensa campaña del Gobierno, la prevalencia de anemia prácticamente no se ha modificado entre 2017 y 2018 (INEI, 2017;2018). En estas estadísticas oficiales se utiliza la corrección de hemoglobina por la altura. De acuerdo al observatorio de anemia del MIDIS y basados en datos de ENDES, la anemia en infantes de 6 a 35 meses de edad prácticamente no se ha modificado entre 2011 y 2017 (Figura 4).

Figura 4. Prevalencia de anemia en niños de 6 a 35 meses de edad del Perú entre 2010 y 2017.



Fuente: Observatorio de anemia del MIDIS basado en datos de ENDES, INEI. A Q U I

El Instituto Nacional de Salud plantea contribuir con evidencias y propuestas de política pública con la finalidad de llegar a la meta de reducir la anemia al 19% en niños menores de tres años, hacia el año del bicentenario patrio... (Zavaleta, 2017). Es importante, para cumplir la meta establecida por el Ministerio de Salud, determinar las razones por los cuales la anemia no se reduce a pesar de los intensos esfuerzos de intervención.

DEFINICIÓN DE ANEMIA: CRITERIO OMS

Según la OMS, la anemia es el trastorno donde el número y tamaño de los eritrocitos, o bien la concentración de Hb, caen por debajo de un determinado valor de corte disminuyendo así la capacidad de la sangre para el transporte de oxígeno en el organismo.

La concentración de Hb por sí sola no puede utilizarse para diagnosticar la carencia de hierro (también llamada ferropenia). Sin embargo, debe medirse, aunque no todas las anemias sean causadas por ferropenia.

La OMS en 1968 define la “anemia nutricional” como la condición en el cual la hemoglobina en la sangre es menor que lo normal como resultado de la deficiencia de uno o más de los nutrientes esenciales (hierro, folato, vitamina B12), independientemente de la causa de tal deficiencia (OMS, 1968). Así pues, en niños menores de 5 años y en gestantes la define como “anemia nutricional” cuando los valores de Hb son menores de 11 g/dl; en varones adultos, cuando los niveles de Hb son menores de 13 g/dL y, en mujeres adultas no gestantes premenopáusicas, cuando la concentración de Hb es menor de 12 g/dL.

La misma OMS indica que estos límites de referencia han sido considerados de manera arbitraria y que deben ser modificados para poder definir la normalidad de manera más precisa (OMS, 1968). Ciertamente, esta definición ha sido criticada por muchos autores, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (Domellöf y col, 2002; Little, 2005; Beutler y Waalen, 2006; Gonzales y col, 2018); en muchos países no se utilizan los puntos de corte definidos por la OMS (Muñoz y col, 2018).

En 1989 se distinguen las categorías de anemia como leve, moderada y severa. Numerosas publicaciones sobre anemia en gestantes y en niños menores de 5 años muestran que la anemia leve no solo no es dañina, sino que en ese rango de Hb se observan las mejores respuestas de salud para la madre, el recién nacido y los niños. La OMS presenta sus estadísticas mostrando el valor de anemia total y la prevalencia de anemia severa (Stevens, 2013). Esto puede sugerir que no considera a la anemia leve como problema, aunque no lo destaca tal cual. Analizando estos resultados podemos deducir que los valores que están dentro del rango de anemia leve probablemente no reflejen en verdad un status de anemia.

La OMS decide en 1989 corregir el punto de corte de la Hb por cada nivel de altitud a partir de los 1,000 metros de altura (WHO, 2011). Esta corrección eleva las prevalencias de anemia particularmente en poblaciones por encima de 3,000 metros de altura (Gonzales y col, 2018). Dicha corrección se realiza en todos los países con poblaciones que viven por encima de los 1,000 metros basándose en el concepto de que la Hb aumenta conforme aumenta la altitud de residencia y que, para definir anemia, se debería establecer una correlación con el valor de nivel del mar. Esto, sin embargo, no puede ser aplicado universalmente, puesto que el aumento de la Hb por la altitud de residencia no es universal (Gassmann y col,

2019). En efecto, poblaciones con mayor antigüedad generacional tienen menor valor de Hb que poblaciones con menor antigüedad generacional por más que vivan a la misma altitud.

ASPECTOS NO TOMADOS EN CUENTA CUANDO SE DEFINIÓ LA ANEMIA NUTRICIONAL

La definición de anemia en niños menores de 5 años es recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1968, cuando aún no se conocían muchos de los reguladores de la homeostasis de hierro y de la eritropoyesis; en particular, de la hepcidina y de la eritroferrona, las que se descubren a partir del año 2000 la primera, y en 2014 la segunda (Kautz y col, 2014), respectivamente.

La hepcidina se produce a nivel hepático y tiene como función unirse a la proteína transportadora de hierro; la ferroportina, internalizándolo al interior de la célula y produciendo su degradación. Ante esta acción se inhibe la absorción de hierro en el duodeno o su liberación de los lugares donde el hierro se encuentra almacenado. La eritroferrona es producida por acción de la eritropoyetina (EPO) en el eritroblasto; su acción, al ser liberado a la circulación, es inhibir la secreción de hepcidina, favoreciendo con ello la entrada de hierro a la circulación y su disponibilidad en el eritroblasto para continuar la eritropoyesis (Vallet y col, 2018).

El hierro en exceso puede producir estrés oxidativo y disminuir la supervivencia celular. Por ello, el hierro no se excreta del organismo y más bien es reciclado, luego de la destrucción de los glóbulos rojos. Se estima que diariamente hay una pérdida de 1 mg de hierro debido a la descamación de los enterocitos o por pérdidas con el sudor. Por ello, diariamente debe absorberse a nivel duodenal 1 mg de hierro procedente de la dieta para reponer la pérdida. Si en la dieta se consume en promedio 10 mg de hierro se ha calculado que se absorbe un 10% para cubrir la demanda de 1 mg/día. Si se consume 5 mg de hierro, la absorción debe ser del 20%. Esto quiere decir que más importante que la cantidad ingerida de hierro es el nivel de hepcidina que permite la disponibilidad de hierro según se le necesita.

El hierro en la dieta se encuentra como hierro heme y hierro no-heme. El hierro heme es el ion ferroso que ingresa con facilidad a la célula entérica. Por su parte, el hierro no-heme es férrico y debe convertirse en hierro ferroso para poder ingresar al enterocito. Para activar la enzima que convierte el hierro férrico en ferroso se requiere de un medio ácido. Se considera que el consumo de ácido ascórbico mejora la absorción de hierro no-heme (Lane & Richardson, 2014).

El hierro dentro de las células -en particular, en el hígado y en los macrófagos- se une a la ferritina, proteína producida en el hígado. El hierro en la sangre está unido a la hemoglobina, fenómeno que ocurre durante la eritropoyesis en la médula ósea; en el músculo, el hierro se une a la mioglobina.

Existe una forma circulante de ferritina que correlaciona con la ferritina en las zonas de almacén, por lo cual se usa la medición de ferritina sérica como un marcador de la reserva de hierro en el cuerpo. En relación a la transferrina existe un receptor soluble de transferrina (RsTf) que se incrementa a medida que aumenta la necesidad de hierro. Para el caso de la ferritina sérica se utiliza como punto de corte para definir deficiencia de hierro en gestantes; valores de 12 ng/mL por algunos, mientras que otros usan 15 ng/mL como punto de corte (Daru y col, 2017). Para niños menores de 5 años se define deficiencia de hierro si los valores de ferritina sérica son menores de 12 ng/mL (Thuret, 2017).

La ferritina se incrementa en presencia de una inflamación aguda o crónica (Thurnham y col, 2010). Ello dificulta el diagnóstico de ferropenia (deficiencia de hierro). La medición del RsTF se afecta menos con la inflamación. Diversas publicaciones refieren que la relación [RsTf]/log [ferritina] resulta en un mejor marcador del estatus de hierro, pues no se modifica por efecto de un proceso inflamatorio. Valores >1.5 son indicativos de una deficiencia de hierro.

Si bien el punto de corte de Hb para definir anemia fue formulado por la OMS y es usado extensivamente en el mundo a partir de 1968, no resulta claro cómo ha sido generado. Más bien todos los estudios que tratan de evaluar valores de normalidad encuentran que el nivel de Hb por debajo de dos desviaciones standard, en gestantes y en niños menores de cinco años, resulta deficiente respecto al valor de 11 g/dL recomendado por OMS.

La eritroferrona es producida por los eritroblastos; ella, inhibe la salida de hepcidina del hígado y con ello favorece la acción de la ferroportina transportando hierro a la circulación. Actualmente existe un inmunoensayo para medir los niveles séricos de eritroferrona, con lo que pronto podremos conocer cómo este marcador eritropoyético funciona ante diferentes situaciones (Ganz y col, 2017).

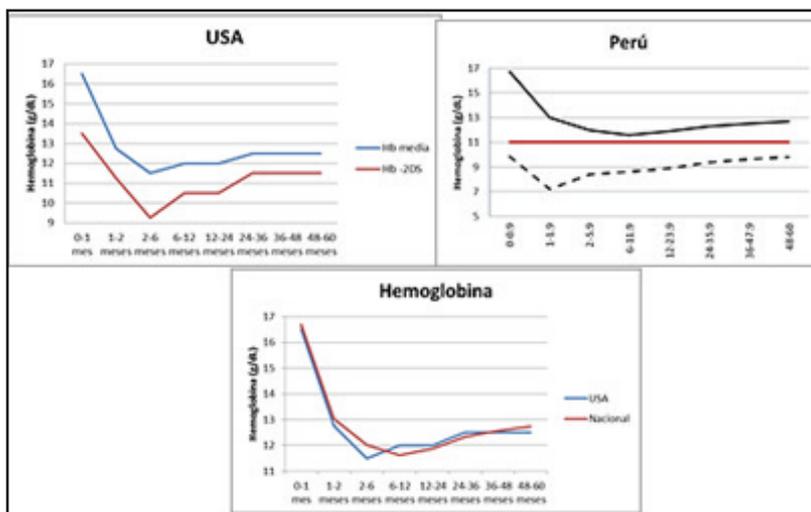
Con el avance en el conocimiento de la homeostasis de hierro queda claro que la sola medición de Hb es insuficiente. Se hace necesario tener un conteo de glóbulos rojos que ahora se obtiene fácilmente con los equipos automatizados. También se requiere la medición en suero de los niveles de ferritina y del receptor soluble de transferrina, así como un marcador de inflamación como la proteína C reactiva, la alfa glicoproteína ácida AGP, o los niveles de interleucina 6 y de interleucina 8.

Otro aspecto no re-evaluado es el ajuste de Hb por la altura, la cual se basa en una ecuación matemática desarrollada por CDC de Atlanta. Este ajuste no está basado en ninguna definición clínica (WHO, 2011). Esta norma es universal, pero en la realidad no puede aplicarse a todas las poblaciones que habitan en zonas de altura. En efecto, habitando en un mismo nivel altitudinal, los tibetanos en Los Himalaya, con mayor antigüedad generacional, presentan menos concentración de hemoglobina que los Han, que solo residen allí hace no más de 70 años.

EVIDENCIAS PARA RE-DEFINIR LOS PUNTOS DE CORTE RECOMENDADOS POR OMS PARA INFANTES

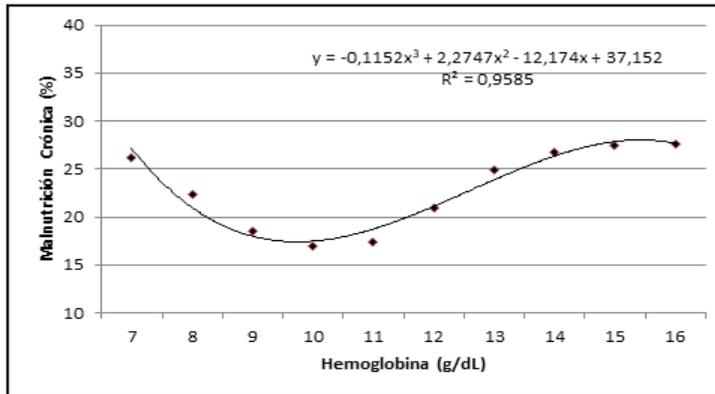
La concentración de Hb disminuye de manera pronunciada de un nivel alto al nacimiento debido al pasaje de una vida en ambiente hipóxico a otro normóxico (Figura 5).

Figura 5. Valores medio y de menos dos desviaciones standard de hemoglobina en niños de Estados Unidos (izquierda) y de Perú (derecha) menores de 60 meses. Valores medio de Hb en niños de Estados Unidos y de Perú.



Estos cambios no se asocian a cambios en el contenido corporal de hierro, pues el hierro del eritrocito destruido luego del nacimiento se almacena como ferritina mientras la hemoglobina se reduce. Así tenemos en esta etapa de la vida niveles bajos de hemoglobina con valores normales de ferritina sérica.

Figura 6. Prevalencia de desnutrición crónica basada en Z-score de talla por edad en niños peruanos menores de 60 meses



En niños menores de 5 años, los valores de normalidad definidos como media-2DS se encuentran por debajo del límite de 11 g/dL recomendado por la OMS para definir anemia, por lo que al usar la recomendación de OMS se incrementa de manera incorrecta la prevalencia de anemia, particularmente entre 6 y 36 meses de edad. Como se aprecia en la Figura 5, los valores promedio de hemoglobina son similares para la población peruana que para una muestra tomada en Estados Unidos (Figura 5). Entre 3 y 5 años, los valores de hemoglobina aumentan progresivamente disminuyendo la prevalencia de anemia, más como un fenómeno de la ontogenia de la Hb que de cambios en la ingesta de hierro. Este mismo fenómeno de mayor anemia en infantes de menor edad y reducción con la edad se observa en Estados Unidos, un país desarrollado (Gupta y col, 2016).

Como una manera de determinar el grado de patología que genera la anemia definida según la OMS, se observa en la Figura 6 la menor prevalencia de desnutrición crónica en el rango de anemia leve. Igualmente, en gestantes, los menores valores para edad gestacional, muerte fetal tardía, preeclampsia y mortalidad materna se encuentran en el rango de anemia leve.

CORRECCIÓN DE LA HEMOGLOBINA POR LA ALTURA

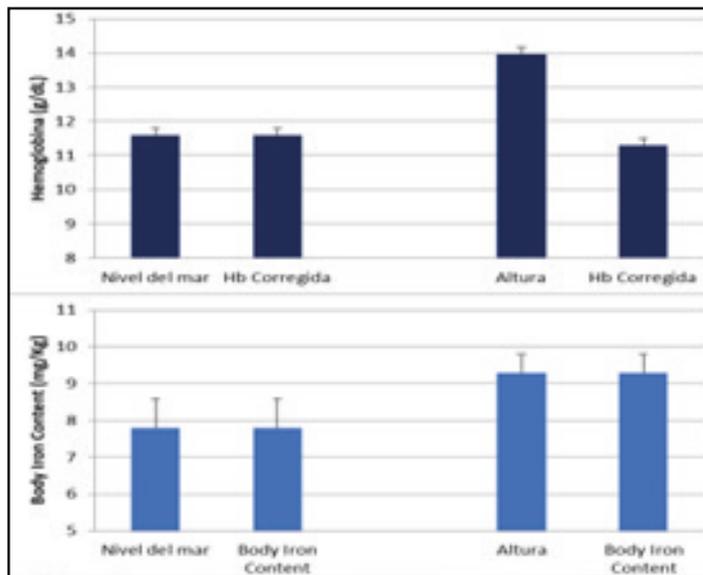
La OMS y la CDC de Atlanta recomiendan ajustar el punto de corte de la hemoglobina en los pobladores a partir de los 1,000 m de altura. Esta corrección se basa en la premisa de que la concentración de hemoglobina se incrementa conforme aumenta la altitud de residencia.

Este patrón, sin embargo, no es generalizable de acuerdo con los resultados comparativos entre tibetanos y Hans en el Tíbet. Estas poblaciones adecúan un mejor transporte de oxígeno a las células con menor concentración de Hb y una mayor saturación arterial de oxígeno.

Al hacer la corrección de la Hb por la altura se asume que existe en forma concomitante una deficiencia de hierro al establecerse que, en base a esta corrección, la prevalencia de anemia se incrementa en la altura. Nuestros estudios de investigación, sin embargo, no avalan estas suposiciones. Por el contrario, el contenido de hierro es mayor en la altura que a nivel del mar (Figura 7). Si se corrige la Hb por la altura, baja la Hb, pero sigue elevado el contenido de hierro (Gonzales y col, 2018).

En este caso el tratamiento con hierro oral será inefectivo, a pesar de que las cifras de prevalencia de anemia por uso de Hb corregida se mantengan altas. Un reciente estudio sugiere replantear los puntos de corte de la Hb según edad en niños tanto a nivel del mar como en la altura (Ocas-Córdova y col, 2018).

Figura 7. Hemoglobina no corregida y corregida en la altura y Contenido corporal de hierro (mg/Kg) a nivel del mar y en la altura.



ESTATUS DE HIERRO EN LA ALTURA

En el embarazo, el nivel de hepcidina, marcador de la disponibilidad de hierro en el organismo, disminuye en el segundo trimestre con la finalidad de aumentar en el duodeno la absorción del hierro (Gonzales y col, 2016). Los niveles de hepcidina sérica en gestantes de la altura de Ayacucho fueron similares a los de nivel del mar (Lima) (Gonzales y col, 2016). Este hecho sugiere que el estatus de hierro en gestantes de la altura es similar al de las que viven a nivel del mar.

Como una manera de determinar si el factor de corrección de la Hb por la altura es necesario, se han generado curvas ROC (Receiver Operating Characteristics), comparando tres ecuaciones de regresión donde la variable dependiente es la anemia definida sin corrección de la Hb por altura, y la anemia definida usando dos ecuaciones diferentes de corrección. Una es cuadrática recomendada por CDC y utilizada por el Ministerio de Salud del Perú. La segunda es basada en una ecuación exponencial (Bartolo y col, 2017). La mejor curva ROC es cuando se usa la Hb no corregida por altura para definir anemia (Gonzales y col, 2018a) (Figura 8).

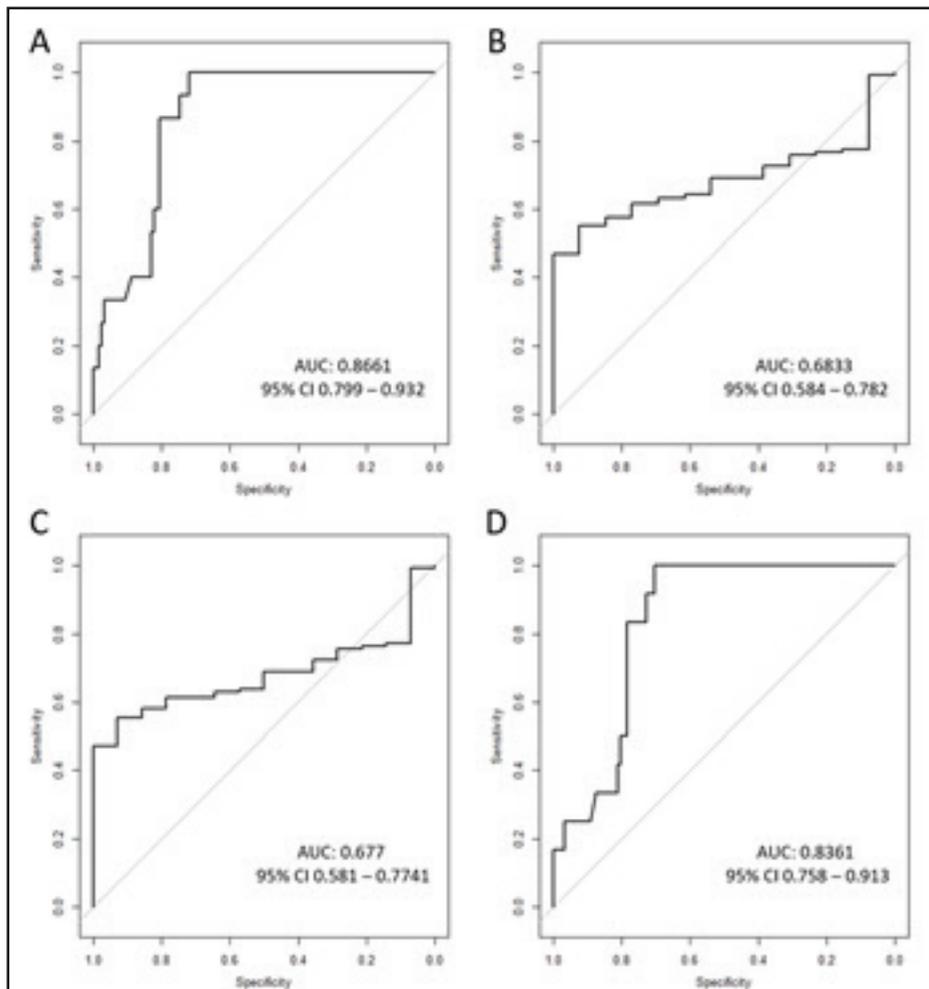
El ajuste de la hemoglobina por la altura en niños menores de 60 meses aumenta la prevalencia de anemia de 8.8% hasta 40.60%. Así, convierte un problema leve en un problema grave de salud pública. El uso de punto de corte de 11 g/dL genera un 37.01% de diagnóstico incorrecto de anemia (Gonzales y col, 2018a).

ANEMIA DE INFLAMACIÓN

La anemia de inflamación o anemia de enfermedades crónicas es normocítica, normocrómica causada por un proceso inflamatorio que puede ser infeccioso o no infeccioso. Se la diagnostica cuando los niveles de hierro sérico son bajos acompañados de niveles altos de ferritina sérica. Cuando hay una inflamación es difícil diferenciar entre anemia inflamatoria y anemia por deficiencia de hierro; más aún cuando ambas coexisten (Nemeth y Ganz, 2014).

En este proceso, las citoquinas inflamatorias acortan la vida de los eritrocitos debido a la activación de macrófagos, lo que favorece la producción leucocitaria en la médula ósea; luego hay un aumento de la hepcidina sérica, la cual aumentará la saturación de transferrina y la concentración de hierro unido a ferritina (Ganz, 2018).

Figura 8. Curvas ROC para **(A)** hemoglobina no corregida, área bajo la curva (ABC)= 0.8661 (IC 95%: 0.799-0.932), **(B)** corregida, basada en la ecuación: $Hb\text{ correction} = -0.032 (\text{altitude} \times 0.0032808) + 0.022 (\text{altitude} \times 0.0032808)^2$, ABC= 0.6833 (IC95%: 0.584-0.782), **(C)** corregida usando la ecuación de Bartolo-Marchena y col. (2017): $8.3 \times e^{(0.000426 \times \text{altitude})} - 12$, ABC= 0.677, (IC95% 0.581-0.7741) y **(D)** corregida usando Hb=10.8 g/dL como punto de corte sugerido por Ocas-Córdova (2018) para niños menores de 24 meses viviendo a 3800 m.(ABC: 0.81, IC95% 0.758-0.913).



Si bien se conoce que la inflamación eleva los niveles de hepcidina y esta elevación conduce a una disminución de la absorción de hierro desde el duodeno o su liberación de las zonas donde se almacena, recientemente se ha demostrado que los eritrocitos dañados por estrés oxidativo son fagocitados por los mastocitos (Sharma y Puri, 2018), con lo cual se tendría otro mecanismo para la anemia frente a la inflamación.

En las enfermedades infecciosas, el hierro juega un doble papel: uno, como modulador de la respuesta inmune innata y otro, como nutriente para los microbios (Nairz y col, 2018). El organismo, para defenderse de los microbios, reduce su disponibilidad de hierro aumentando los niveles de hepcidina (Karaskova y col, 2018). La malaria, una patología frecuente en la selva, se asocia con niveles altos de ferritina.

Los procesos inflamatorios no infecciosos también favorecen la producción de anemia. En efecto, estudios epidemiológicos conectan la anemia por inflamación con enfermedades críticas: obesidad, envejecimiento, insuficiencia renal, cáncer, infección crónica y enfermedades autoinmunes (Fraenkel, 2017). En resumen, la fisiopatología de la anemia inflamatoria es multifactorial. La citoquina inflamatoria interleucina 6 (IL-6) aumenta los niveles de hepcidina y con ello disminuye el hierro sérico aumentando el secuestro de hierro en los tejidos de almacén y disminuyendo su absorción duodenal (Langer y Ginzburg, 2017).

En niños (5-18 años), los leucocitos, la Proteína C Reactiva (PCR) ultra sensible y la hepcidina son más altos en obesos que en el control, en tanto no se observan diferencias en hemoglobina, ferritina, hierro e IL6 séricos (Sal y col, 2018). Estos datos sugieren que, en un proceso inflamatorio como obesidad en niños, los niveles de hepcidina y el marcador inflamatorio PCR se encuentran elevados; sin embargo, eso no se refleja en valores bajos de Hb.

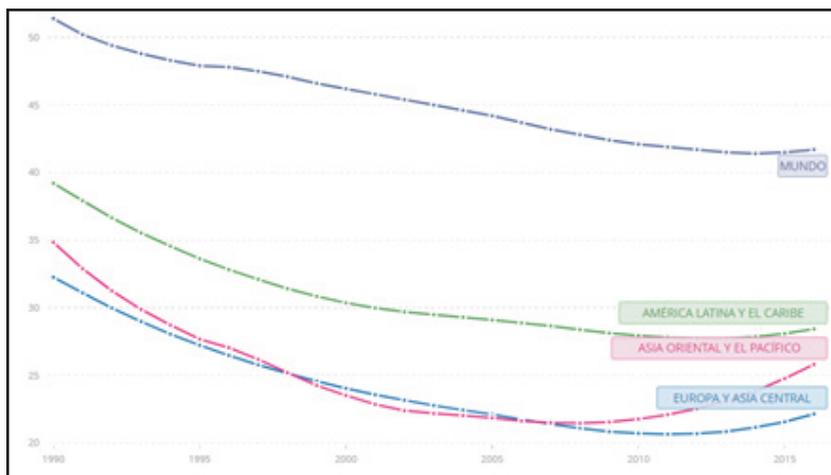
INTERVENCIÓN CONTRA LA ANEMIA

Desde finales de los años 50 del siglo pasado se han establecido programas de intervenciones en el mundo con la finalidad de reducir las prevalencias de anemia. Están basados principalmente en la suplementación con hierro. En las últimas décadas se han incluido también programas de fortificación de alimentos con hierro. Si bien los resultados han permitido una reducción de la anemia, esta es modesta y, luego de una reducción progresiva, se observa un estancamiento y hasta un incremento de la anemia en los últimos años (Figura 9).

Cuando se analizan países con alta proporción de personas que viven en zonas de altura, como Nepal, Bolivia y Perú, se observa que, tanto en 1990 como en 2016, las prevalencias de anemia son más altas que las observadas en poblaciones que viven a baja altitud (Figura 9 vs Figura 10).

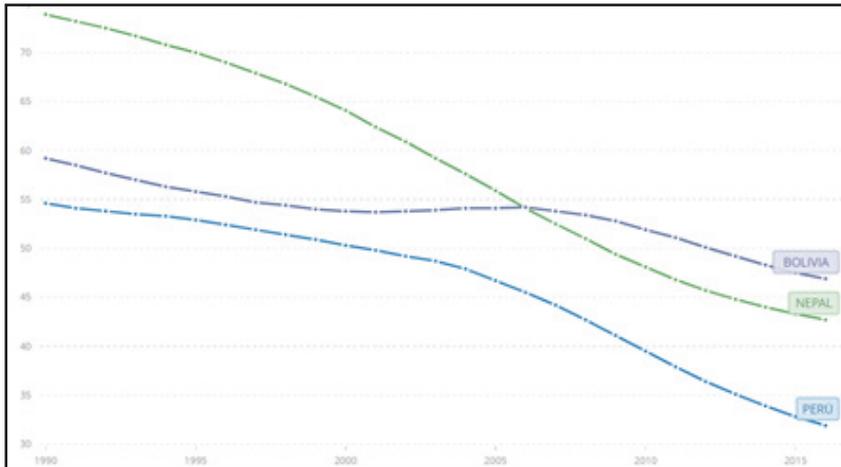
Los programas de intervención contra la anemia en el Perú tienen más de dos décadas. Están inicialmente orientados a las gestantes, donde la norma del MINSA obliga suplementar con hierro a todas ellas. En el caso de los niños menores de 5 años, el programa de intervención masiva tiene aproximadamente seis años. En junio de 2018, una norma del Gobierno obliga suplementar con hierro a niños de 36 a 59 meses, sean o no anémicos, con la finalidad de prevenir la anemia. En la Figura 11 se aprecia que, tras una reducción de la anemia entre 1996 y 2011, la prevalencia de esta enfermedad se ha estancado con una tendencia a aumentar en los últimos años.

Figura 9. Prevalencia de anemia entre los años 1990 y 2016 en niños menores de 5 años en el mundo, América Latina, el Caribe, Asia Oriental, el Pacífico, Europa y Asia Central.



Fuente: Banco Mundial.

Figura 10. Prevalencia de anemia entre los años 1990 y 2016 en niños menores de 5 años en países con un alto porcentaje de su población que reside en zonas de altura: Bolivia, Nepal, Perú.



Fuente: Banco Mundial

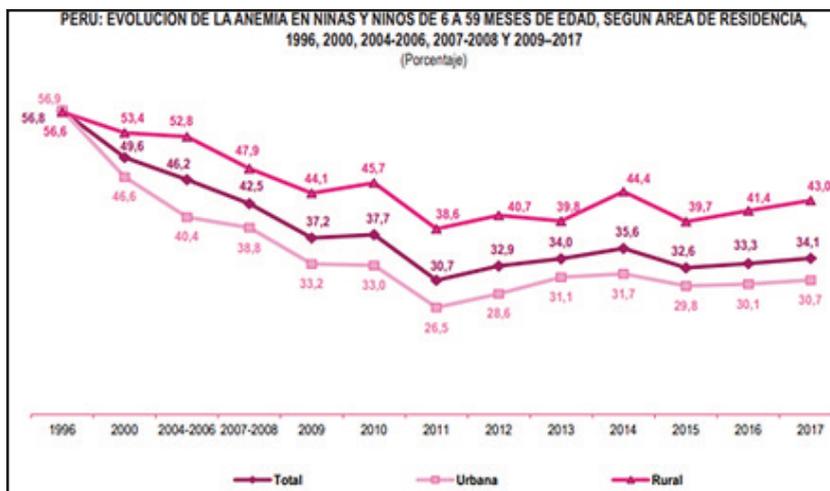
Aunque se ha tratado de explicar que la persistencia de la anemia, e incluso su aumento en prevalencia, se deben a una menor adherencia a la suplementación con hierro, los datos revelan que esto no es correcto. De 2011 a 2018, el consumo de hierro en Perú ha aumentado en 11 puntos porcentuales, en tanto que la anemia ha aumentado en vez de reducirse (Figura 12). Un análisis de correlación de esta información muestra que, si la suplementación con hierro involucra a una proporción del 10 al 20% de la población, la prevalencia de anemia se reduce, pero si la proporción de la población es mayor, más bien se ve que la prevalencia de anemia aumenta (Figura 13).

Dentro de las últimas normas del MINSA se indica el uso de gotas de sulfato ferroso en niños de 4 meses con la finalidad de prevenir en el futuro la deficiencia de hierro. De acuerdo con los últimos conocimientos sobre homeostasis de hierro, no es posible tener una intervención de carácter preventivo a personas con suficiencia de hierro.

Cuando disminuye el nivel de hepcidina se activa el transportador de metales divalentes I para favorecer la entrada de ion ferroso. Este ion ferroso proviene de la conversión del ion férrico por acción de una reductasa en un medio ácido.

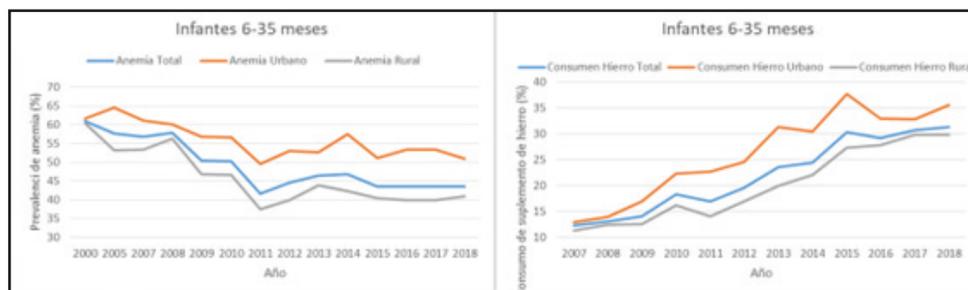
En el interior del enterocito, este ion ferroso se une a ferritina. Si hay necesidad de hierro en el organismo, la disminución de hepcidina favorece en la membrana baso lateral del enterocito la expresión de la ferroportina, el único exportador de hierro a la circulación.

Figura 11. Evolución de la anemia en niños de ambos sexos de 6 a 59 meses en Perú entre 1996 y 2017.



Fuente (ENDES, INEI).

Figura 12. Izquierda: Prevalencia de anemia en niños de 6 a 35 meses en Perú. Derecha: Consumo de suplemento de hierro en niños de 6 a 35 meses.



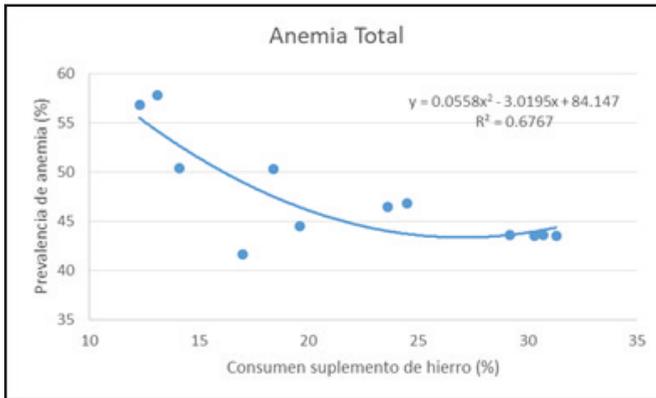


Figura 13. Correlación entre el porcentaje de población que consume suplemento de hierro y la prevalencia de anemia en niños de 6 a 35 meses en Perú.

Al ingresar a la circulación, el ion ferroso, por acción de una hefastina, se convierte en ion férrico y se une a la transferrina para luego ser transportado por la circulación hacia las células (Figura 14). La transferrina es una glicoproteína que se une en la membrana celular al receptor de transferrina para depositar hierro en las células (Ogun y Adeyinka, 2019).

Cuando hay suficiencia de hierro en el organismo, el nivel de hepcidina sérica será el suficiente para lograr una absorción de 1 mg de hierro/día. Cuando no se requiere hierro y al cabo de tres días -tiempo de vida del enterocito- este es descamado y todo el hierro que tiene en su interior es liberado a la luz intestinal.

Todo exceso de hierro que no se pueda absorber por la suficiencia de hierro, será eliminado por las heces. En poblaciones donde las inflamaciones producidas por infecciones son prevalentes, como ocurre en la selva del Perú, la intervención con suplemento oral de hierro será inefectiva hasta no desaparecer la inflamación.

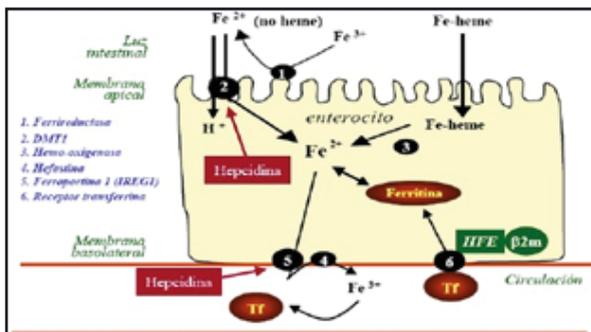


Figura 14. Mecanismo de absorción del hierro no-heme.

NUEVAS POSIBLES EXPLICACIONES DE LA PERSISTENCIA DE LA ANEMIA

Hay algunas explicaciones para entender la resistencia a bajar la anemia luego de programas intensos de suplementación con hierro. Estas pueden ser:

- 1) La prevalencia restante de anemia, luego de la intervención con hierro, se debe a otras causas. Por ejemplo, anemia inflamatoria en la selva y en zonas de gran pobreza.
- 2) La prevalencia de anemia es mayor de 40% porque está sobrevalorada.
 - Ej. Punto de corte de Hb en niños debe variar con la edad.
 - Ej. Corrección de punto de corte de Hb por altura inadecuada.
- 3) El exceso de hierro de la ingesta se elimina por heces, y puede favorecer el crecimiento de enteropatógenos.

De lo anterior se deduce que la sola medición de la concentración de hemoglobina no será útil para derrotar la anemia en el Perú. Los programas de lucha contra la anemia deben incluir la medición de hemoglobina, el hemograma, al menos un marcador de estatus de hierro, y un marcador de inflamación. La medición de hepcidina aún requiere ser estandarizada para determinar cuándo se encuentra elevada por suficiencia de hierro o por presencia de inflamación y cuál es el nivel inferior a partir del cual hay un requerimiento de hierro. La valoración de folatos, homocisteína, vitamina A, vitamina B12 (Zaric y col, 2018) será necesaria cuando se sospeche que la anemia es producida por otro factor y no por la deficiencia de hierro. Es necesario determinar la etiología de la anemia para tener claro cuál debe ser la intervención.

Otro problema con la suplementación en exceso de ingesta de hierro es su impacto en niños que tienen hierro suficiente. Entre sus efectos se encuentran un menor crecimiento (crecimiento lineal y peso), mayor morbilidad, diarreas usuales, interacciones con otros elementos trazas tales como cobre y zinc, alteración de la microbiota intestinal hacia bacterias patógenas, aumento de marcadores inflamatorios y daño en el desarrollo motor y cognitivo. Existe la necesidad imperiosa de confirmar estos hallazgos a través de estudios mayores y bien controlados (Lönnerdal, 2017). En gestantes, cuando la suplementación con hierro incrementa la Hb a valores > 13 g/dL, aumentan los riesgos de producir efectos adversos en la madre y en el feto (Peña-Rosas y col, 2015). Es importante estudiar en infantes si este mismo efecto se observa luego de suplementar con hierro a niños que tienen un contenido normal de hierro.

La deficiencia de vitamina B12 puede generar desórdenes neurodegenerativos importantes en infantes, los que pueden ser observados en niños de madres con anemia perniciosa (Papp y col, 2017).

En conclusión, las evidencias sugieren que se debe evaluar el redefinir los puntos de corte de la Hb para definir anemia, tanto a nivel del mar como en la altura. Los programas de intervención del Estado deberían determinar el tipo de anemia antes de iniciar intervenciones masivas, así como analizar los pros y contras de suplementar con hierro a niños que se encuentran con suficiencia de hierro. Estas medidas permitirán luchar realmente contra la anemia en el mundo.

REFERENCIAS

1. Abbas W, Adam I, Rayis DA, Hassan NG, Lutfi MF. Higher Rate of Iron Deficiency in Obese Pregnant Sudanese Women. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(3):285-289.
2. Abioye AI, Park S, Ripp K, McDonald EA, Kurtis JD, Wu H, y col. Anemia of inflammation during human pregnancy does not affect newborn iron endowment. *J Nutr.* 2018 Mar 1;148(3):427-436
3. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. Solid fuel use is associated with anemia in children. *Environ Res.* 2017 Oct;158:431-435.
4. Anderson G, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(Suppl 6):1559S-1566S.
5. Aparco JP, Bullón L, Cusirramos S. [Impact of micronutrient powder on anemia in children aged 10-35 months in Apurimac, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019 Jan-Mar;36(1):17-25.
6. Bartolo-Marchena M, Pajuelo-Ramírez J, Obregón-Cahuaya C, Bonilla-Untiveros C, Racacha-Valladares E, Bravo-Rebatta F. Propuesta de factor de corrección a las mediciones de hemoglobina por pisos altitudinales en menores de 6 a 59 meses de edad, en el Perú. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2017; 78 (3): 281-286.
7. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1747-50
8. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser.* 1968;405:1-40
9. Coffey R, Ganz T. Iron homeostasis: An anthropocentric perspective. *J Biol Chem.* 2017 Aug 4;292(31):12727-12734.
10. Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, Khan KS. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy. A systematic review. *Transf Med.* 2017; 27(3):167-174.
11. De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. *WHO Global Database on Anemia.* WHO Press: Switzerland. 2008: 1-40.
12. De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Statistics Quarterly.* 1985;38::302-316.

13. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (Suppl 6):1694S-1702S.
14. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr.* 2002 Dec;132(12):3680-6.
15. Elmugabil A, Rayis DA, Abdelmageed RE, Adam I, Gasim GI. High level of hemoglobin, white blood cells and obesity among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study. *Future Sci OA.* 2017 Apr 4;3(2):FSO182. doi: 10.4155/fsoa-2016-0096.
16. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):285-296.
17. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):7-15.
18. Ganz T, Jung G, Naeim A, Ginzburg Y, Pakbaz Z, Walter PB, Kautz L, Nemeth E. Immunoassay for human serum erythroferrone. *Blood.* 2017 Sep 7;130(10):1243-1246.
19. Gassmann M, Mairböurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, y col. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Aug;1450(1):204-220
20. Gonzales GF, Alarcón-Yaquetto DE, Zevallos-Concha A. Human adaptation to life at high altitude. In *Biochemistry of oxidative stress. Physiopathology and clinical aspects.* Ed. Ricardo Gelpi. Springer New York. 2016.
21. Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, Hinojosa MDR, Yucra S, Zevallos A, Tapia V. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol.* 2018;93(1):E12-E16.
22. Gonzales, GF, Olavegoya P, Vásquez-Velásquez C, AlarcónYaquetto DE. Anemia en niños menores de cinco años. ¿Estamos usando el criterio diagnóstico correcto? *Rev Soc Peru Med Interna.* 2018a;31(2):92-103.
23. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. *Rev Per Med Exp Salud Pública.* 2017;34(4):1-10
24. Gupta PM, Perrine CG, Mei Z, Scanlon KS. Iron, Anemia, and Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States. *Nutrients.* 2016 May 30;8(6). pii: E330. doi: 10.3390/nu8060330.
25. INEI. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. Lima: INEI 2017.
26. INEI. El Informe Perú: Indicadores de resultados de los Programas Presupuestales, 2013-2018-Primer semestre. INEI: Lima. 2018:1-151.
27. INEI. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 2019-I. Lima: INEI 2019.
28. Jones AD, Hoey L, Blesh J, Janda K, Llanque R, Aguilar AM. Peri-Urban, but Not Urban, Residence in Bolivia Is Associated with Higher Odds of Co-Occurrence of Overweight and Anemia among Young Children, and of Households with an Overweight Woman and Stunted Child. *J Nutr.* 2018 Apr 1;148(4):632-642.
29. Karaskova E, Volejnikova J, Holub D, Velganova-Veghova M, Sulovska L, Mihal V, y col. Hepcidin in newly diagnosed inflammatory bowel disease in children. *J Paediatr Child Health.* 2018 Jun 20. doi: 10.1111/jpc.14093.

30. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014 Jul;46(7):678-84.
31. Khoigani MG, Goli S, Hasanzadeh A. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012 Feb;17(2 Suppl 1):S165-70.
32. Lane DJ, Richardson DR. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med.* 2014;75:69-83.
33. Langer AL, Ginzburg YZ. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1:S37-S46.
34. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1681S-1687S.
35. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444-54.
36. Milman N, Pedersen AN. Blood haemoglobin concentrations are higher in smokers and heavy alcohol consumers than in non-smokers and abstainers: should we adjust the reference range? *Ann Hematol.* 2009 Jul;88(7):687-94.
37. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, Haschka D, Tymoszuk P, Theurl I, Weiss G. Iron and innate antimicrobial immunity-Depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elem Med Biol.* 2018 Jul;48:118-133.
38. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Aug;28(4):671-81.
39. Ocas-Córdova S, Tapia V, Gonzales GF. Hemoglobin concentration in children at different altitudes in Peru: Proposal for [Hb] correction for altitude to diagnose anemia and polycythemia. *High Alt Med Biol.* 2018 Dec;19(4):398-403
40. Ogun AS, Adeyinka A. Biochemistry, Transferrin. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2019 Jan 16.*
41. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(suppl 6):1688S-1693S
42. Pajuelo J, Miranda M, Zamora R. [Prevalence of vitamin a deficiency and anemia in children under five years of age in Peru]. [Article in Spanish]. *Rev Per Med Exp Salud Pub,* 2015;32(2):245-51
43. Papp F, Rácz G, Lénárt I, Kóbor J, Bereczki C, Karg E, y col. [Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected by expanded newborn screening]. [Article in Hungarian]. *Orv Hetil.* 2017 Dec;158(48):1909-1918. doi: 10.1556/650.2017.30901.
44. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, García-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 22;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.

45. Perng W, Mora-Plazas M, Marin C, Villamor E. Iron status and linear growth: a prospective study in school-age children. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):646-51.
46. Renassia C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2019 May;26(3):125-130.
47. Sal E., Yenicesu I., Celik N, Pasaoglu H, Celik B., Pasaoglu OT, y col. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? *Hematology* 2018; Jan 10: 1-7. Doi: 10.1080/10245332.2018.1423671.
48. Sanabria H, Tarqui C. Fundamentos para la fortificación de la harina de trigo con micronutrientes en Perú. *An Fac Med. Lima,* 2007; 68(2):185-192.
49. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr.* 2017 Jan 17;8(1):126-136. doi: 10.3945/an.116.013961.
50. Sharma P, Puri N. A new role for mast cells as scavengers for clearance of erythrocytes damaged due to oxidative stress. *Immunol Lett.* 2018 Jul;199:23-35.
51. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:215-279.
52. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, y col. Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013 Jul;1(1):e16-25.
53. Thuret I. [Biological diagnosis of iron deficiency in children]. [Article in French]. *Arch Pediatr.* 2017 May;24(5S):5S6-5S13. doi: 10.1016/S0929-693X(17)24003-2.
54. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep;92(3):546-55.
55. Uijtershout L, Domellof M, Berglund SK, Abbink M, Vos P, Rovekamp L, y col. Serum hepcidin in infants born after 32 to 37 week of gestational age. *Pediatr Res* 2016; 79(4):608-13.
56. WHO. Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series. World Health Organization: Geneva. 1968; 1-37.
57. WHO. The prevalence of anemia in women: A tabulation of available Information. 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2)
58. WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2011.
59. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2018 Mar 12. doi: 10.2174/0929867325666180313105949.
60. Zavaleta N. Anemia infantil: retos y oportunidades al 2021. *Rev Per Med Exp Salud Pub,* 2017; 34(4): 588-589.

**ANEMIA INFLAMATORIA.
EL HIERRO Y SU IMPACTO
EN LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Mag. (c) Cinthya Vásquez-Velásquez
AN Dr. Gustavo F. Gonzales

RESUMEN

La anemia es una patología multicausal; sin embargo, se considera la deficiencia de hierro como única etiología de la enfermedad. El proceso inflamatorio puede resultar una causa importante para el desarrollo de esta enfermedad. La homeostasis de hierro es finamente regulada por el eje hepcidina-ferroportina. La principal función de esta hormona es la regulación de la biodisponibilidad del hierro del enterocito a la circulación. Las reacciones causadas por citoquinas pro inflamatorias (TNF- α , IFN- α , IL-1 e IL-6) juegan un papel crucial en la infección e inflamación. El aumento de IL6 en un proceso inflamatorio induce la elevación de la hepcidina, lo que se considera como un mecanismo de defensa no específico que apunta a restringir la disponibilidad de hierro para el crecimiento bacteriano. El aumento de hepcidina conduce a la inhibición de la absorción de hierro intestinal y promueve el secuestro de hierro en células fagocíticas. Estas citoquinas también inhiben la proliferación de células progenitoras de eritrocitos, causando el avance progresivo de la anemia. Actualmente, el Gobierno, mediante la norma técnica, ha establecido la administración de suplemento de hierro de forma preventiva y terapéutica tanto a infantes como a gestantes anémicas y sanas. Sin embargo, no se ha evaluado el impacto que tiene esta intervención sobre el microbiota intestinal, principalmente de infantes sanos, que luego de este tratamiento podría desarrollar anemia inflamatoria. En el presente manuscrito, se evidenciará el mal diagnóstico de esta patología, la necesidad de cuantificar los procesos inflamatorios y su relación con la anemia; sobre todo, el impacto que tiene la suplementación de hierro sobre el microbiota intestinal.

Palabras clave: anemia inflamatoria, suplementación de hierro, hepcidina-ferroportina.

ABSTRACT

Anemia is a multicausal pathology, however, iron deficiency is mainly considered as the only etiologic agent. The inflammatory process is also a significant cause for this disease. Iron homeostasis is finely regulated by the hepcidin-ferroportin axis. It has been determined that the main function of this hormone is the regulation of the bioavailability of iron from the enterocyte to the circulation. Reactions caused by proinflammatory cytokines (TNF- α , IFN- α , IL-1 and IL-6) play a crucial role in infection and inflammation. The increase of hepcidin during an inflammatory process is considered as a non-specific defense mechanism that aims to restrict the availability of iron for bacterial growth. The increase in hepcidin leads to inhibition of intestinal iron absorption and promotes iron sequestration by phagocytic cells. These cytokines also inhibit the proliferation of erythrocyte progenitor cells, causing the progression of anemia. Currently, the Government has established the provision of iron supplementation as a preventive and therapeutic strategy aimed to infants as well as anemic and healthy pregnant women. However, the impact of this intervention on the intestinal microbiota, mainly in iron replete infants, whose by effect of the treatment may develop inflammatory anemia has not been evaluated. In this manuscript, the misdiagnosis of this pathology, the need to assess the inflammatory processes, and their relationship with anemia will be evidenced; and especially the impact that iron supplementation has on the intestinal microbiota.

Key words: inflammatory anemia, iron supplementation, hepcidin-ferroportin.

ANEMIA INFLAMATORIA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia es definida como un trastorno en donde la concentración de glóbulos rojos o eritrocitos se ven disminuidos, afectando el transporte de oxígeno a los tejidos y, por ende, imposibilitando satisfacer las necesidades fisiológicas (Organización Mundial de la Salud, 2011). Hacia el año 2013, la anemia afectaba a 1,930 millones de personas en el mundo (27% de la población mundial), teniendo como grupos vulnerables a los infantes menores de 60 meses y a las mujeres en edad reproductiva (Kassebaum y col, 2016).

Según la OMS, las principales causas de anemia son: deficiencia de hierro (50%), causado por un bajo consumo de hierro dietario y/o por deficiencia de la absorción intestinal de hierro. La segunda causa de anemia serían los procesos inflamatorios (42%), causados por enfermedades parasitarias como la malaria, dengue, leishmaniosis, enfermedades crónicas como tuberculosis, VIH, artritis reumatoide, cánceres, diabetes.

Las deficiencias de otras vitaminas (vitamina B12, vitamina A) folatos, riboflavina, cobre, alteraciones genéticas y hemoglobinopatías como las talasemias, contribuyen con 8% a la casuística de anemia (MINSA, 2016). Sin embargo, los reportes más recientes indican que solo el 25% de las causas de anemia se explica por deficiencia de hierro (Engle-Stone y col, 2017; Choque y col, 2019).

En el Perú, la norma técnica menciona que los niños y gestantes, poblaciones vulnerables, deben recibir suplementación de hierro tanto preventiva como terapéutica; sin embargo, cada causa de anemia debe ser tratada de forma diferencial. Estudios sobre anemia y sus causas muestran que la anemia atribuible a deficiencia de hierro en infantes y niños es del orden del 25% en estudios realizados en Apurímac (25%), Puno (22%), Huancavelica (23%) y Ucayali (15.2%) (Choque y col, 2019; Gonzales E y col, 2015). Anemia inflamatoria en Puno está asociada a 28% de los casos de anemia (Choque y col, 2019). Anemia asociada a parasitosis se observa en 51% de la población en Huancavelica y 54% en Coronel Portillo (Gonzales E y col, 2015).

En la presente revisión se abordará la anemia inflamatoria y en particular el impacto de la suplementación con hierro y la microbiota intestinal de infantes.

HEPCIDINA E INFLAMACIÓN

En el año 2000 se descubrió la hepcidina, hormona peptídica producida en el hígado, lo cual generó un cambio en el conocimiento de la homeostasis del hierro. En primera instancia esta hormona fue conocida como un péptido antimicrobiano (Hepcidin antimicrobial peptide, HAMP), y por ello el nombre de su gen promotor, gen HAMP (Shike et al., 2002). El gen HAMP expresa una prohormona (84 aminoácidos), que luego pasa a una prohormona de 60 aminoácidos y finalmente a la forma activa de 25 aminoácidos, conocida como hepcidina-25 (2789.4 kDa) (Schranz et al., 2009), la cual es rica en cisteína (Moghieb et al., 2019); sin embargo, presenta varias isoformas (Addo et al., 2016).

Su acción antibacteriana se basa en que los microorganismos usan el hierro del huésped para su supervivencia. Al aumentar la hepcidina por efecto de la inflamación infecciosa, se bloquea la salida de hierro de las zonas donde se almacenan o su absorción a partir del enterocito del duodeno. La hepcidina tiene como función regular la liberación de hierro a la circulación desde los enterocitos, los macrófagos que reciclan a los eritrocitos, y de los hepatocitos donde se almacena el hierro (Ganz, 2016).

Cuando disminuye la hepcidina, se activa la ferroportina, exportador del hierro a la circulación, y aumenta la disponibilidad de hierro. Cuando aumenta la hepcidina sérica se observa el efecto contrario disminuyendo así la disponibilidad de hierro para el organismo.

El aumento de la hepcidina sérica es dependiente de un estímulo inflamatorio (aumento de interleucinas pro inflamatorias) y de señales de sobrecarga o suficiencia de hierro (Figura 1), lo cual es bastante lógico, puesto que el hierro no solo es esencial para las células eucariotas sino también para las células procariontas (Park et al., 2001)

Su acción es sobre la ferroportina, proteína transmembrana que se localiza en todas las células que requieren o interactúan con el hierro. Cuando el cuerpo recibe señales de deficiencia de hierro, eritropoyesis, hipoxia, o de aumento de la testosterona, se inhibe la producción y liberación de la hepcidina y con ello se evita la internalización y degradación de la ferroportina; se aumenta también la biodisponibilidad de hierro, tanto para estimular la absorción del metal como para el proceso eritropoyético (Gonzales et al., 2019; Gonzales et al., 2017).

El estímulo inflamatorio, mediante la producción de Interleucina 6, activa la vía celular JAK-STAT. En el caso que exista una suficiencia de hierro se activa otra vía produciendo la proteína morfogénica ósea 6 (siglas en inglés, BMP6) y activa la señal de las BMP/SMAD. Ambas vías estimulan la producción de elementos de respuesta (segmentos de DNA en el núcleo) y favorecen la replicación de HAMP,

la traducción del mismo y la expresión de hepcidina (Figura 2). La vía SMAD1/5/8 también contribuye, probablemente vía interacciones entre activina B y SMAD-STAT3, en el promotor de hepcidina. Hepcidina tiene un importante rol en muchas pero no en todas las formas de anemia de inflamación. En ese sentido también existe un mecanismo independiente de hepcidina que contribuye a la anemia de inflamación (Wang y Babitt, 2016).

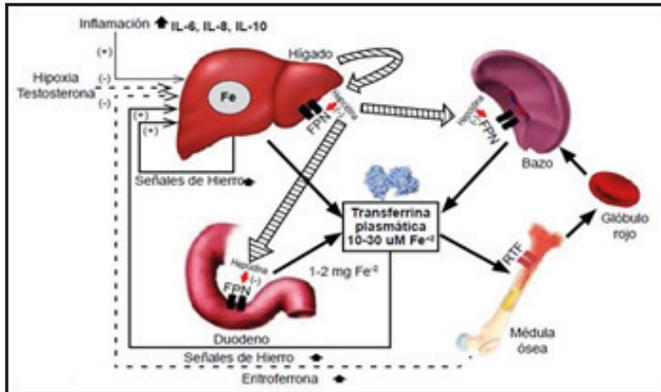


Figura 1. Metabolismo del hierro. Acción inhibitoria y facilitadora mediada por hormonas.

(Fuente: Gonzales et al., 2017)

La vía inhibitoria no está ampliamente descrita. Se conoce que esta señal es mediada por la activación de eritropoyetina, proteína eritropoyética descubierta en 2014, la cual es activada mediante la estimulación de la eritropoyetina sobre el eritroblasto. Esta acción bloquea la producción de hepcidina, mediante la inhibición de BMP/SMAD (Arezes y col, 2018).

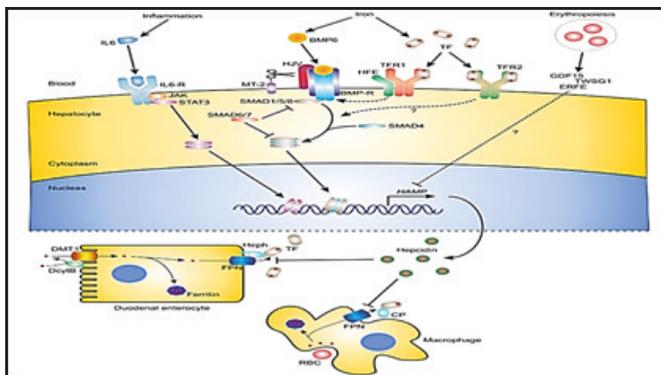


Figura 2. Vías celulares de activación e inhibición de hepcidina.

(Fuente: Forrellat-Barrios et al., 2012).

INFLAMACIÓN EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Las infecciones, la obesidad, el consumo de alcohol o tabaco, la radiación, contaminantes ambientales y la dieta son factores de riesgo para la mayoría de enfermedades crónicas. En la actualidad se conoce que estos factores inducen a enfermedad crónica a través de la inflamación. La inflamación puede ser aguda, y resulta de una defensa del huésped contra agentes infecciosos y alérgicos, mientras que la inflamación crónica persiste por largo tiempo y conduce a muchas enfermedades crónicas: cáncer, enfermedad cardiovascular, respiratoria, neurodegenerativa, entre otras (Kunnumakkara y col, 2018).

Las enfermedades crónicas activan distintos tipos de interleucinas, las cuales conllevan una inhibición de la biodisponibilidad de hierro como mecanismo compensatorio y protector del cuerpo. Los primeros tipos de interleucinas son interleucina 1, estimulada en procesos inflamatorios hepáticos, digestivos y bucales, y Factor de Necrosis Tumoral α (siglas en inglés, TNF- α), estimulada en artritis reumatoide. Producen interferón gamma (INF- γ) y la inhibición de eritropoyetina sobre la médula ósea, generando una disminución del proceso de eritropoyesis; mientras que la interleucina-6 actúa sobre la producción de hepcidina, inhibiendo la biodisponibilidad de hierro.

Todas ellas estimulan el bloqueo de hierro en el organismo, debido a que este metal es crucial para el proceso de homeostasis celular (crecimiento, desarrollo y reproducción celular). El organismo, al detectar un inductor inflamatorio (patógeno o microorganismo infeccioso), produce mediadores como interleucinas, aumentando los niveles de hepcidina sérica y evitando que el hierro sea utilizado por el posible patógeno o microorganismo infeccioso.

ANEMIA DE INFLAMACIÓN

En la actualidad se acepta que las dos causas más frecuentes de anemia son la deficiencia de hierro y la activación inmunológica que conduce a inflamación. Ambas afectan la homeostasis del hierro. La anemia por deficiencia de hierro es el resultado de una reducción del contenido corporal de hierro (CCH) debido a pérdida de sangre, inadecuada ingesta de hierro en la dieta, malabsorción del hierro o aumentada demanda de hierro (Nairz y col, 2016).

La activación inmunológica implica que el hierro en las zonas de almacenaje no está disponible para procesos como la eritropoyesis. Esto resulta en una deficiente eritropoyesis (Nairz y col, 2016).

La anemia de inflamación, también llamada anemia de enfermedades crónicas, es conocida desde hace más de 60 años que se desarrolla como efecto de una inflamación sistémica disminuyendo la producción de eritrocitos junto a una reducción modesta en la supervivencia de los eritrocitos. Se caracteriza por bajos niveles de hierro sérico; pero, a diferencia de la anemia ferropénica, tiene preservada la reserva de hierro en los tejidos. Esto significa que la anemia de inflamación es un desorden de distribución de hierro (Ganz, 2019).

La anemia por inflamación afecta negativamente la homeostasis del hierro y produce efectos supresores de la eritropoyesis a través de citoquinas proinflamatorias, así como alteraciones de la membrana del eritrocito que daña su supervivencia.

Los estudios epidemiológicos conectan la anemia inflamatoria con la enfermedad crítica, obesidad, envejecimiento, insuficiencia renal, cáncer, infección crónica y enfermedad autoinmune.

La interleucina 6, la hepcidina y la ferroportina interactúan para secuestrar el hierro en los lugares de almacén en los casos de inflamación. Aunque la anemia severa se asocia con resultados adversos en enfermedad crítica, los modelos experimentales sugieren que el secuestro de hierro es parte de la defensa natural contra los patógenos (Fraenkel, 2017). Esto debe tenerse en cuenta cuando se intenta revertir la anemia en estos casos donde puede haber una infección subyacente.

El aumento en la producción de leucocitos y la hipoferremia (niveles bajos de hierro sérico) disminuyen el número de precursores eritroides, y la activación de los macrófagos acorta el tiempo de vida de los eritrocitos a 90 días (Mitlyng y col, 2006). La hipoferremia inhibe la proliferación de eritroblasto, por lo que no es posible producir eritroferrona que, al estar disminuida a nivel sérico, no podrá detener la producción y secreción de hepcidina. La hepcidina a su vez es estimulada por interleucina 6. Por ello los niveles de hepcidina se encuentran incrementados en inflamación (Ganz, 2019).

La inflamación se ha convertido en una causa importante de anemia. La inflamación puede ser infecciosa y no infecciosa. La malaria aumenta la carga de anemia en países de bajos ingresos. El hierro es un cofactor para el desarrollo del *Plasmodium falciparum*, por lo que existe el riesgo de que la suplementación con hierro para tratar anemia pueda ser dañino en personas que sufren malaria (Moya-Alvarez y col, 2016).

La infección por malaria causa hemólisis de los eritrocitos -infectados como no infectados- y alteración de la eritropoyesis en la médula ósea, lo que impide una

rápida recuperación de la anemia. En áreas de alta transmisión de la malaria casi todos los niños tienen niveles bajos de hemoglobina (White, 2018).

En zonas endémicas para malaria se exagera la inflamación debido a un mayor incremento de las concentraciones de ferritina y receptor soluble de transferrina (Barflour y col, 2018).

Un análisis Cochrane muestra que el tratamiento con hierro no aumenta el riesgo de signos clínicos de malaria cuando se ha efectuado servicio de prevención o manejo contra la malaria; en caso que ello no ocurra, el tratamiento con hierro puede aumentar la incidencia de malaria (Neuberger y col, 2016).

La inflamación activada por interleucina 6 (IL6) incrementa los niveles de hepcidina sérica y ésta internaliza a la ferroportina. Dado este caso, y a pesar de que el organismo tuviera reserva de hierro suficiente, no la podría utilizar, como tampoco podría ser absorbida por el tracto gastrointestinal luego de la ingesta, aunque hubiera dicha reserva en las cantidades recomendadas o aun superiores a ellas.

La inflamación forma parte de muchas enfermedades crónicas como el cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea y enfermedad renal crónica, las cuales afectan negativamente la homeostasis de hierro que conduce a la retención de hierro en los macrófagos del sistema fagocito mononuclear. Esto lleva a la generación de anemia de inflamación de origen no infeccioso (Petzer y col, 2018).

La obesidad es un proceso inflamatorio que se asocia también a anemia por elevación de la hepcidina sérica. En el Perú, la obesidad se ha incrementado en adolescentes peruanos de 9.1% en 2010 a 14.8% en 2014 (Pajuelo-Ramirez, 2017), en tanto que la evaluación en niños de 6 a 59 meses, según los reportes del observatorio de nutrición y estudio del sobrepeso y obesidad, muestra que las cifras se han mantenido relativamente estables desde el año 2009 (con un 6.8% de sobrepeso y un 2.4 % de obesidad) al año 2014 (Villar, 2017).

No se debe descuidar el mantenimiento en niveles bajos de la obesidad infantil ya que, en otros países que han salido de la malnutrición crónica infantil, una de las consecuencias no deseadas ha sido el aumento de las tasas de obesidad.

ALIMENTOS INFLAMATORIOS

Los estudios sobre la composición de la dieta han permitido demostrar tanto alimentos con efecto anti-inflamatorio (Caballero-Gutierrez, 2016) cuanto alimentos con efectos inflamatorios (Haro-Acosta y col, 2017).

En adolescentes estadounidenses saludables se observó una correlación inversa entre la concentración de proteína C reactiva ultrasensible (PCR) y la ingesta de frutas, vitamina C y folatos. La concentración del isoprostano F2 urinario correlacionó de manera inversa con la ingesta de frutas totales y vegetales, vitamina C, beta caroteno y flavonoides. Los niveles de IL6 correlacionan inversamente con la ingesta de legumbres, vegetales, beta caroteno y vitamina C. El factor de necrosis tumoral correlaciona inversamente con la ingesta de beta caroteno y luteolina (Holt y col, 2009). Las grasas trans se asocian de manera directa con los niveles de isoprostano F2 urinario y sus metabolitos (Da Silva y col, 2017).

La maca (*Lepidium meyenii*), consumida como hipocótilos deshidratados, reduce los niveles de IL6, por lo que se constituye en un importante alimento con propiedades antiinflamatorias (Gonzales y col, 2013). Entre los alimentos con propiedades inflamatorias y que pueden aumentar los niveles de PCR ultrasensible se encuentran las proteínas, ácidos grasos trans, ácidos grasos saturados y ácidos grasos mono-insaturados (Haro-Acosta y col, 2017).

MARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA INFLAMATORIA

El diagnóstico de *anemia inflamatoria* se basa en las alteraciones de la homeostasis de hierro, caracterizada por hipoferremia (valores bajos de hierro sérico), e hiperferritinemia (Weiss y col, 2019). Usando el hemograma completo se puede caracterizar la *anemia de inflamación* cuando es normocítica y normocrómica, que se reflejan en un normal volumen corpuscular medio y normal concentración de hemoglobina corpuscular media, respectivamente asociados a evidencia de inflamación (Ganz, 2019). También se describe la AI como microcítica hipocrómica (Nairz y col, 2016). Tanto la deficiencia de hierro como la AI pueden resultar en trombocitosis debido a trombopoyetina, eritropoyetina e interleucina 6 (IL6) en la megacariopoyesis (Nairz y col, 2016).

Para diagnóstico de *inflamación* se usan las mediciones de la proteína C reactiva (CRP) y de la glicoproteína ácida alfa-1 (AGP) (Suchdev y col, 2017). La inflamación se define cuando la concentración de CRP es >5 mg/L o la concentración de AGP es >1 g/L (Thurnham y col, 2010). También es posible valorar la inflamación a través de las mediciones de IL6 e IL8.

Aunque se pensaba que la concentración del receptor soluble de transferrina no se afectaba con la inflamación, estudios más recientes muestran que sí se afecta (Rohner

y col, 2017). Incluso se menciona que también la concentración del contenido corporal de hierro se afecta con la inflamación (Suchdev y col, 2017; Mei y col, 2017).

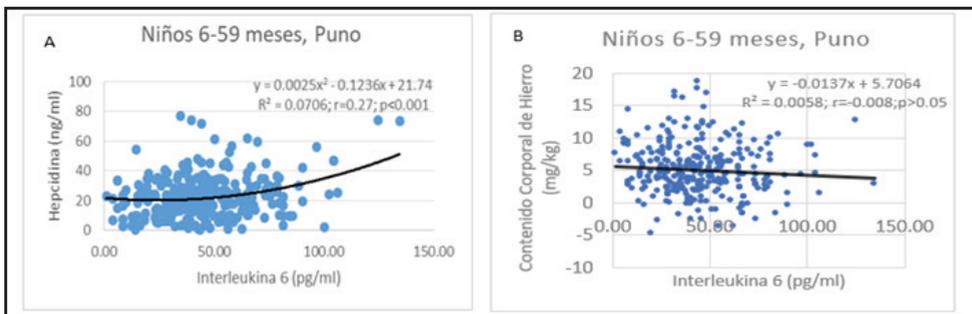
En niños de Puno hemos analizado la relación entre IL6 y hepcidina y, la de IL-6, con el contenido corporal de hierro (CCH). Los valores de interleucina-6 eran proporcionales a los valores de hepcidina ($r = 0.27$; $p < 0.001$) (Figura 3A). Esto nos indica que los infantes que presentan valores elevados de IL-6 se encuentran desarrollando un proceso inflamatorio, generando a su vez el aumento de hepcidina. Los valores de IL-6 no afectaron el contenido corporal de hierro ($r = 0.008$; $p > 0.05$) (Figura 3B) (Gonzales GF, no publicado).

En países en vías de desarrollo no es infrecuente encontrar la coexistencia de deficiencia de hierro y anemia inflamatoria (Gonzales E y col, 2015). Se sugiere el Índice de Ferritina (FTI) como una manera de diferenciar AI y la anemia combinada (IDA/AI). El FTI equivale al valor del receptor soluble de transferrina dividido por el logaritmo de ferritina sérica (Nairz y col, 2016). En sujetos con IDA y AI, el FTI se encuentra incrementado (Nairz y col 2016).

Los niveles de hepcidina se encuentran bajos en IDA, en el rango normal en IDA/AI, y elevado en casos de AI (Theurl y col, 2009).

BRINDA Project es una investigación internacional creada en el año 2002, que tiene como objetivo caracterizar y diagnosticar la anemia mediante el uso de distintos biomarcadores, valorando principalmente el proceso inflamatorio como causante de esta patología.

Figura 3. Correlaciones A) Interleucina-6 vs Hepcidina B) Interleucina-6 vs Contenido Corporal de Hierro en infantes de 6 a 59 meses residentes en Puno.



(Fuente: Gonzales, no publicado)

INFLAMACIÓN EN LA GESTACIÓN

La inflamación es un evento necesario para una satisfactoria implantación del embrión, mantenimiento del embarazo y el parto; sin embargo, una inflamación no asociada a la fisiología de la implantación, embarazo y parto puede tener efectos devastadores sobre el resultado del embarazo. Ácido úrico, high-mobility group box 1 (HMGB1), interleucina-1 (IL-1) y DNA libre de las células se asocian con complicaciones del embarazo como abortos, pre-eclampsia y partos pre-términos (Nadeau-Vallée y col, 2016).

A diferencia del embarazo normal, donde hay un balance entre las citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, en los embarazos complicados o patológicos hay un desbalance entre estas citoquinas y quimioquinas. La inflamación en embarazos complicados se asocia a morbilidad y mortalidad de la madre y del producto de la gestación (Kalagiri y col, 2016).

La obesidad se encuentra negativamente asociada con los marcadores del status de hierro en la embarazada (Flynn y col, 2018).

EL HIERRO COMO SUPLEMENTACIÓN PREVENTIVA EN LA DIETA DE INFANTES SANOS

El hierro es un metal esencial que se recicla, y su excreción diaria es mínima. Aproximadamente se ha calculado que solo 1 mg diario debe reponerse, en el consumo total de hierro en la dieta, para mantener el equilibrio de este metal (Ganz, 2019).

Cuando el hierro está en exceso en el tracto digestivo y no es utilizado por el cuerpo, es eliminado, tanto por la descamación entérica como directamente por la vía de excreción intestinal. A nivel colónico va a ser utilizado por los enteropatógenos y va a ocurrir un desbalance entre los microorganismos intestinales comensales y los enteropatógenos, generando así una inflamación local que luego puede extenderse a una inflamación sistémica.

La microbiota intestinal es compleja y un reto para su caracterización. Se han propuesto para su estudio mediciones como la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes y la abundancia relativa de géneros benéficos (e.g., Bifidobacterium, Akkermansia) versus anaerobios facultativos (E. coli), Ruminococcus pro-inflamatorios, o microbios no-bacteriales. La composición de la microbiota y sus poblaciones relativas de especies de bacterias van ligadas a la salud a través de diferentes ejes (Hills y col, 2019).

El microbioma es un ecosistema diverso de comensales y mutualistas que ocupan diferentes nichos en el cuerpo humano e interactúa con casi todos los órganos del huésped. El microbioma varía entre sujetos y es propio de cada uno (análogo a la huella digital) y es influido por la nutrición, el estilo de vida y el sexo; tiene distinta composición y presenta características funcionales a través de los diferentes periodos de vida (Kundu y col, 2017).

Después del nacimiento hay un dominio de *Bifidobacteria* en el microbioma, que luego disminuye con la introducción de alimentos sólidos. Esta transición gradual de un microbioma intestinal infante a uno funcionalmente más maduro coincide con el desarrollo rápido del sistema inmune, así como con la variación en la ingesta dietaria. Esta transición toma aproximadamente tres años (Kundu y col, 2017).

Solo un pequeño número de patógenos oportunistas son miembros de la microbiota intestinal, permaneciendo imperturbable dentro de la microbiota entérica del huésped y convirtiéndose en un problema de salud para el huésped cuando el ecosistema intestinal se altera y se rompe la homeostasis de la microbiota intestinal (Milani y col, 2017).

La microbiota difiere durante el primer año de vida de acuerdo al tipo de parto (cesárea o vaginal), observándose un enriquecimiento de *Bifidobacterium* spp y reducción de *Enterococcus* y *Klebsiella* en infantes nacidos de partos vaginales. La composición de la microbiota, en la primera semana de vida del infante nacido de cesárea, se asocia a un mayor número de enfermedades respiratorias durante el primer año de vida (Reyman y col, 2019).

Algunos miembros del género *Bifidobacterium* ejercen varios efectos promotores de la salud, tanto a nivel local como sistémico, limitando la colonización/invasión de patógenos y también influyendo tanto en la homeostasis intestinal como en el sistema inmune a través de cambios en las respuestas inmunes innatas y/o adaptativas (Alessandri y col, 2019).

Es conocido que los microorganismos usan el hierro para su supervivencia. Por ello la administración de hierro a infantes puede promover el crecimiento de enteropatógenos y causar una respuesta inflamatoria. (Tang & Krebs, 2019).

Este desbalance de las bacterias, al tratarse de un individuo que no ha formado en su totalidad las bacterias comensales, principalmente *bifidobacterias*, genera una inflamación local. Por este motivo la acción y producción de hepcidina aumenta como respuesta compensatoria del organismo.

El aumento de la traducción de hepcidina genera que la ferroportina, proteína transmembrana presente en todas las células que interaccionan con el hierro, se internalicen evitando la absorción del hierro y su liberación de las células donde se almacenan inhibiendo la biodisponibilidad de este metal. Así pues, un niño con hemoglobina normal pasa a ser un niño diagnosticado con valores bajos de hemoglobina (anémico).

La problemática actual en el Perú radica en la norma técnica que prescribe el Gobierno. Esta indica que tanto infantes como gestantes sanas y anémicas deben recibir suplementación de hierro, ya sea en forma preventiva o terapéutica. De manera adicional se establece el tratamiento de infantes de 4 meses con gotas de sulfato ferroso en dosis de 3 mg/Kg.

Por lo dicho hasta aquí, el hierro no es un metal que se deba consumir en forma preventiva, puesto que este recircula y su absorción es directamente proporcional a su requerimiento. Diversos estudios en el mundo han demostrado que la suplementación de hierro genera un incremento de cepas patógenas impactando de forma negativa con la carga de comensales (Jaeggi et al., 2015; Simonyté Sjödin et al., 2019). Asimismo, se ha visto que puede interaccionar de forma negativa con los antibióticos (Paganini & Zimmermann, 2017) incrementando el riesgo de diarreas, principal causa de muerte infantil.

La fortificación con multimicronutrientes (MMN) durante tres meses en infantes kenyanos alteró la microbiota intestinal. La adición de hierro a los MMN puede afectar adversamente la colonización de microbios comensales y atenuar la disminución de patógenos potenciales (Tang y col, 2017).

Según un estudio en Suecia, la administración de hierro en gotas reduce la respuesta protectora de la microbiota intestinal a las infecciones bacterianas. No obstante, no se observaron efectos en la salud de los participantes. En infantes suecos no anémicos y sanos, el consumo de leche en fórmula *con alto hierro* se asocia a una menor abundancia de bifidobacteria comparado con el uso de leche en fórmula *con bajo hierro*, y la administración de hierro en gotas, aún en dosis comparable con la dosis diaria de requerimiento, disminuye la abundancia relativa de lactobacilos y potencialmente aumenta la susceptibilidad a infección bacteriana (Simonyté Sjödin y col, 2019).

En un estudio propio, se evaluó la base de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). Según un análisis multivariado se observó que el consumo de más de 60 sobres de MMN es un riesgo para el desarrollo de anemia; y que, a

su vez, la región selva se encuentra más predispuesta a desarrollar esta patología debido a que es una zona endémica a enfermedades parasitarias, propensa a anemia inflamatoria (Tabla 1).

La microbiota intestinal tiene influencia sobre las funciones cognitivas, psicomotoras e inmunológicas de los seres humanos. Un desbalance de ella puede traer repercusiones negativas sobre los infantes (Gomez & Nelson, 2017).

Tabla 1. Análisis multivariado entre consumo de multimicronutrientes (MMC), edad, región y desarrollo de anemia.

Anemia	Odds Ratio	Error Standard	P	IC 95%
Sobres MMN				
30-60	0.88	0.006	0.000	.866 - .889
60-120	1.22	0.018	0.000	1.18 - 1.25
120-180	1.15	0.056	0.004	1.05 - 1.27
Edad	0.96	0.0003	0.000	0.959 - 0.96
Sierra	0.30	0.002	0.000	0.299 - 0.308
Selva	1.87	0.016	0.000	1.837 - 1.900
Constante	0.98	0.008	0.048	0.967 - 0.999

(Fuente: Propia).

CONCLUSIONES

La anemia es actualmente el principal problema de salud pública en el Perú. sus cifras reflejan una inadecuada forma de diagnóstico y tratamiento. La anemia es multicausal y debe de realizarse un diagnóstico diferencial, enfatizando a las poblaciones vulnerables. La anemia inflamatoria explica gran parte de la reducción de hemoglobina que no van a responder solo al tratamiento con hierro.

El aumento de las prevalencias de enfermedades agudas y crónicas infecciosas y no-infecciosas se relaciona con el aumento de la prevalencia de la anemia inflamatoria. La suplementación inadecuada de hierro puede traer consigo desbalance de la microbiota intestinal, y a su vez alteraciones cognitivas y psicomotoras.

REFERENCIAS

1. Addo L, Ikuta K, Tanaka H, Toki Y, Hatayama M, Yamamoto M, Kohgo Y. The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS). *International Journal of Hematology*. 2016 103(1), 34–43. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1885-y>
2. Alessandri G, Ossiprandi MC, MacSharry J, van Sinderen D, Ventura M. Bifidobacterial Dialogue With Its Human Host and Consequent Modulation of the Immune System. *Front Immunol*. 2019 Oct 1;10:2348. doi: 10.3389/fimmu.2019.02348. eCollection 2019.
3. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010; 42(10), 1634–1650. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.06.001>
4. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, Brinth A, Tam M, LaVallie ER, Taylor S, Armitage AE, Pasricha SR, Cunningham O, Lambert M, Draper SJ, Jasuja R, Drakesmith H. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*. 2018 Oct 4;132(14):1473-1477. doi: 10.1182/blood-2018-06-857995. Epub 2018 Aug 10.
5. Barffour MA, Schulze KJ, Coles CL, Chileshe J, Kalungwana N, Siamusantu W, Arguello M, Moss WJ, West KP Jr, Palmer AC. Malaria exacerbates inflammation-associated elevation in ferritin and soluble transferrin receptor with only modest effects on iron deficiency and iron deficiency anaemia among rural Zambian children. *Trop Med Int Health*. 2018 Jan;23(1):53-62. doi: 10.1111/tmi.13004. Epub 2017 Nov 24.
6. Caballero-Gutiérrez L, Gonzales GF. Alimentos con efecto anti-inflamatorio. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2016 Ene [citado 2019 Jul 18] ; 33(1): 50-64. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100009&lng=es.
7. Choque M, Paz V, Gonzales GF. Proportion of anemia attributable to iron deficiency in high altitude infant populations. *Ann Hematol*. 2019.
8. Da Silva MS, Bilodeau JF, Julien P, Rudkowska I. Dietary fats and F2-isoprostanes: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Dec 12;57(18):3929-3941.
9. Engle-Stone R, Aaron GJ, Huang J, Wirth JP, Namaste SM, Williams AM, Peerson JM, Rohner F, Varadhan R, Addo OY, Temple V, Rayco-Solon P, Macdonald B, Suchdev PS. Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 1):402S-15S.
10. Flynn AC, Begum S, White SL, Dalrymple K, Gill C, Alwan NA, Kiely M, Latunde-Dada G, Bell R, Briley AL, Nelson SM, Oteng-Ntim E, Sandall J, Sanders TA, Whitworth M, Murray DM, Kenny LC, Poston L; SCOPE and UBPEAT Consortiums. Relationships between Maternal Obesity and Maternal and Neonatal Iron Status. *Nutrients*. 2018 Jul 30;10(8). pii: E1000. doi: 10.3390/nu10081000.
11. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):285-296. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.005. Epub 2016 Dec 24.

12. Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P. Regulación de la hepcidina y homeostasis del hierro: avances y perspectivas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* . 2012;28(4):347-356.
13. Ganz, T. Macrophages and Iron Metabolism. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4(5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0037-2016>
14. Ganz, T. Anemia of Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(12), 1148–1157. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1804281>
15. Gomez A, Nelson KE. The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. *Microbial Ecology*. 2017; 73(2), 492–503. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0854-1>
16. Gonzales GF, Olavegoya P, Vásquez-Velásquez C, Alarcón-Yaquetto DE. Uso de hemoglobina (Hb) para definir anemia por deficiencia de hierro. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2019; 7(1), 63–94. <https://doi.org/10.33421/inmp.2018108>
17. Gonzales GF, Fano D, Vásquez-Velásquez C. Diagnosis of anemia in populations at high altitudes. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017; 34(4). <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3208>
18. Gonzales GF, Gasco M, Lozada-Requena I. Role of maca (*Lepidium meyenii*) consumption on serum interleukin-6 levels and health status in populations living in the Peruvian Central Andes over 4000 m of altitude. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013 Dec;68(4):347-51.
19. Gonzales E, Huamán-Espino L, Gutiérrez C, Aparco JP, Pillaca J. [Characterization of anemia in children under five years of age from urban areas of Huancavelica and Ucayali, Peru]. [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015 Jul-Sep;32(3):431-9.
20. Haro-Acosta ME, Ruiz-Esparza Cisneros J, Díaz Molina R, Ayala-Figueroa RI, Delgado-Valdez JH. Asociación de la proteína C reactiva ultrasensible con la composición de la dieta en niños escolares mexicanos. *Invest Clin* 2017; 58(1):44-55
21. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019 Jul 16;11(7). pii: E1613. doi: 10.3390/nu11071613.
22. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA, Hong CP, Sinaiko AR. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):414-21.
23. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015 May;64(5):731-42. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307720. Aug 20. PMID: 25143342.
24. Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, Vora N, Ballard AR, Govande V, Drever N, Beeram MR, Uddin MN. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. *Am J Perinatol*. 2016 Dec;33(14):1337-1356. doi: 10.1055/s-0036-1582397. Epub 2016 May 9.

25. Kassebaum NJ; GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Apr;30(2):247-308.
26. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell.* 2017 Dec 14;171(7):1481-1493. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024.
27. Kunnumakkara AB, Sailo BL, Banik K, Harsha C, Prasad S, Gupta SC, Bharti AC, Aggarwal BB. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J Transl Med.* 2018 Jan 25;16(1):14. doi: 10.1186/s12967-018-1381-2.
28. Mei Z, Namaste SM, Serdula M, Suchdev PS, Rohner F, Flores-Ayala R, Addo OY, Raiten DJ. Adjusting total body iron for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017 Jul;106(Suppl 1):383S-389S. doi: 10.3945/ajcn.116.142307. Epub 2017 Jun 14.
29. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8;81(4). pii: e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17. Print 2017 Dec.
30. Millard KN, Frazer DM, Wilkins SJ, Anderson GJ. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut.* 2004; 53(5), 655–660. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.031153>
31. Mitlyng BL, Singh JA, Furne JK, Ruddy J, Levitt MD. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *Am J Hematol.* 2006 Jun;81(6):432-8.
32. Moghieb A, Tesfay L, Nie S, Gritsenko M, Fillmore TL, Jacobs JM, Smith RD, Torti FM, Torti SV, Shi T, Ansong C. A Targeted Mass Spectrometric Assay for Reliable Sensitive Hcpicidin Quantification. *Sci Rep.* 2019 May 13;9(1):7264. doi: 10.1038/s41598-019-43756-9. PMID: 31086210; PMCID: PMC6513854.
33. Moser G, Windsperger K, Pollheimer J, de Sousa Lopes SC, Huppertz B. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. *Histochemistry and Cell Biology.* 2018; 150(4), 361–370. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1699-0>
34. Moya-Alvarez V, Bodeau-Livinec F, Cot M. Iron and malaria: a dangerous liaison? *Nutr Rev.* 2016 Oct;74(10):612-23. doi: 10.1093/nutrit/nuw021. Epub 2016 Aug 26
35. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, Brien MÈ, Duval C, Chemtob S, Girard S. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction.* 2016 Dec;152(6):R277-R292. Epub 2016 Sep 27.
36. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? : Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016 Oct;166(13-14):411-423. Epub 2016 Aug 24.
37. Neuberger A, Okebe J, Yahav D, Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 27;2:CD006589. doi:

- 10.1002/14651858.CD006589.pub4.
38. Organización Mundial de la Salud. (2011). Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra . Retrieved from https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf
 39. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 106(Supplement 6), 1688S–1693S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156067>
 40. Pajuelo-Ramirez J. La obesidad en el Perú. *An Fac med*. 2017;78(2):179-185
 41. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276(11), 7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008922200>
 42. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and Emerging Concepts to Treat Imbalances of Iron Homeostasis in Inflammatory Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Dec 11;11(4). pii: E135. doi: 10.3390/ph11040135.
 43. Rehu M, Punnonen K, Ostland V, Heinonen S, Westerman M, Pulkki K, Sankilampi U. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *European Journal of Haematology*. 2010; 85(4), 345–352. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01479.x>
 44. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, Arp K, Watson RL, Sanders EAM, Fuentes S, Bogaert D. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019 Nov 1;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7.
 45. Rohner F, Namaste SM, Larson LM, Addo OY, Mei Z, Suchdev PS, Williams AM, Sakr Ashour FA, Rawat R, Raiten DJ, Northrop-Clewes CA. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jul;106(Suppl 1):372S-382S. doi: 10.3945/ajcn.116.142232. Epub 2017 Jun 14.
 46. Schranz M, Bakry R, Creus M, Bonn G, Vogel W, Zoller H. Activation and inactivation of the iron hormone hepcidin: Biochemical characterization of prohepcidin cleavage and sequential degradation to N-terminally truncated hepcidin isoforms. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2009; 43(2), 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2009.03.008>
 47. Shike H, Lauth X, Westerman ME, Ostland VE, Carlberg JM, Van Olst JC, Shimizu C, Bulet P, Burns JC. Bass hepcidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge. *Eur J Biochem*. 2002 Apr;269(8):2232-7. doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.02881.x. PMID: 11985602.
 48. Simonytė Sjødin K, Domellöf M, Lagerqvist C, Hernell O, Lönnerdal B, Szymlek-Gay EA, Sjødin A, West CE, Lind T. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. *Gut*. 2019; 68(11), 2095.1-2097. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316988>

49. Suchdev PS, Williams AM, Mei Z, Flores-Ayala R, Pasricha SR, Rogers LM, Namaste SM. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1626S-1633S. doi: 10.3945/ajcn.117.155937. Epub 2017 Oct 25.
50. Tang M, Krebs NF. Update of pre- and postnatal iron supplementation in malaria endemic settings. *Seminars in Perinatology.* 2019; 43(5), 291–296. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.03.019>
51. Tang M, Frank DN, Hendricks AE, Ir D, Esamai F, Liechty E, Hambidge KM, Krebs NF. Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants. *Nutrients.* 2017 Jul 19;9(7). pii: E776. doi: 10.3390/nu9070776.
52. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, Sonnweber T, Eberwein L, Witcher DR, Murphy AT, Wroblewski VJ, Wurz E, Datz C, Weiss G. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009 May 21;113(21):5277-86
53. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:546–55.
54. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016 May;23(3):189-97. doi: 10.1097/MOH.0000000000000236.
55. Watts RJ, Yu M, Teel AL. Reactive oxygen species and associated reactivity of peroxymonosulfate activated by soluble iron species. *Journal of Contaminant Hydrology.* 2017; 205, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2017.09.001>
56. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500. Epub 2018 Nov 6.
57. White NJ. Anaemia and malaria. *Malar J.* 2018 Oct 19;17(1):371. doi: 10.1186/s12936-018-2509-9.
58. World Health Organization. Technical Report Series N°182 Iron Deficiency Anaemia. Geneva. 1959. Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40447/WHO_TRS_182.pdf?sequence=1&isAllowed=y
59. World Health Organization. Nutritional Anemias Report of a WHO Scientific Group. Geneva. 1968. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

**PLANES DE LUCHA
CONTRA LA ANEMIA EN EL PERU:
NO UNO SINO MUCHOS PLANES**

AA Pedro Jesús Mendoza-Arana

RESUMEN

El presente artículo busca, desde una perspectiva sistémica y de planificación, examinar los planes que se han dado en el Perú en este esfuerzo tenaz por enfrentarse a un problema de salud pública como lo es la anemia. Un insumo esencial son las intervenciones presentadas el 28 de febrero de 2019 en el Conversatorio de Salud Pública organizado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la Organización Panamericana de la Salud, con la finalidad de discutir sobre la situación de la anemia en Perú. Como se señaló -en el Conversatorio organizado por UNMSM y OPS en la sede de la OPS en Lima, en el periodo 2000-2011, en que no se enfatizaba tanto su importancia- hubo un descenso sostenido en los niveles de anemia, mientras que en el periodo 2011-2018, en el cual nos preocupamos más, la anemia se ha mantenido con fluctuaciones, pero con una tendencia a la estabilidad alrededor del 43%. Aplicando esta reflexión a la anemia, en el Plan Nacional 2017-2021, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 249-2017, se empleó como cifra base el 43.6%, medido por ENDES el año 2016, y se planteó un ritmo de descenso sostenido de 5 puntos porcentuales por año, para llegar al bicentenario, 2021, con 19%. ¿Es realista plantear estas metas? La respuesta no es positiva en base a los resultados presentados por ENDES. Se ha hecho un enfático llamado a contar con recursos para la investigación por parte de la Universidad. En los planes referidos, no se incluye este componente. Se ha planteado también no solamente investigación acerca de causas específicas, sino una medición de impacto de intervenciones concretas que permita validar buenas prácticas para su escalamiento.

ABSTRACT

This article searches, from a systemic and planning perspective, to examine the plans that have been made in Peru in this tenacious effort to address a public health problem, as it is anemia. An essential input are the interventions presented on February 28, 2019 at the workshop on Public organized by the Universidad Nacional Mayor de San Marcos and the Pan American Health Organization to discuss about the situation of Anemia in Peru. As noted in the Conversation organized by UNMSM and PAHO at PAHO headquarters in Lima, in the period 2000-2011, in which the importance of anemia in Peru was not emphasized, there was a sustained decrease in the prevalence of anaemia, while in the period 2011-2018, in which interventions from the governments increased, anemia prevalence has remained with fluctuations, but with a tendency to be stagnated around 43%.

Applying this reflection to Anemia, in the National Plan 2017-2021, approved by Ministerial Resolution No. 249-2017, used as a baseline of anemia 43.6%, measured by ENDES in 2016, and it was proposed a sustained rate of decline of 5 percentage points per year, reaching the 2021, with a prevalence of anemia of 19%. Is it realistic to set these goals? The response is not based on the results presented by ENDES. An emphatically call for research resources through the University. This component is not included in the plans referred by the government. Research needs to be done not only on specific causes, but also on measuring the impact of concrete interventions to validate good practices for their escalation.

INTRODUCCIÓN

El 3 de julio de 2018, se publicó el Decreto Supremo N° 068-2018-PCM, suscrito por 15 ministerios, que declara de prioridad nacional la lucha contra la anemia en niñas y niños menores de 3 años, y se plantea la meta de reducir la anemia en niños de 6 a 35 meses de 43% a 19% en el bicentenario, es decir, en un plazo de 3 años. Se planteó esta meta pese a que, en los tres años previos, es decir, 2015-2018, se había mantenido estacionaria y que una reducción de 20 puntos nos había tomado los 20 años precedentes.

El presente artículo busca, desde una perspectiva sistémica y de planificación, examinar los planes que se han dado en el Perú en este esfuerzo tenaz por enfrentarse a un problema de salud pública, y sugiere que no es tan fiero el plan como lo pintan. Un insumo esencial son las intervenciones presentadas el 28 de febrero de 2019 en el Conversatorio de Salud Pública organizado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la Organización Panamericana de la Salud.

LA DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los problemas que enfrentamos mediante los planes de salud (“enfermedades”), son de variada construcción; generalmente, identificables en dos formas: Definiciones Categóricas o Puntos de Corte. En el primer grupo podemos ver, a manera de ejemplos, las enfermedades infecciosas (se tiene la enfermedad cuando se demuestra la presencia del agente infeccioso y su constelación clínica asociada), las oncológicas (donde el criterio esencial es la identificación de las células anómalas), etc.

En el segundo grupo, el que nos interesa en este documento, están aquellos problemas de salud que provienen de niveles bioquímicos o clínicos, en los cuales se considera el diagnóstico a partir de un punto de corte; por ejemplo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la anemia. En los dos primeros, la manera de identificar el punto de corte que define la enfermedad se hace por asociación estadística entre el nivel del indicador, por ejemplo, el nivel de presión arterial, glucemia o de hemoglobina glicosilada y otros que nos indican un daño clínico, a efectos de separar el nivel del indicador de aquellas variaciones que son parte de la fisiología normal.

La pregunta sería entonces, ¿cuál es el nivel de hemoglobina que se correlaciona con daño clínico? ¿Es apropiado el punto de corte elegido? Las reflexiones de Gustavo F. Gonzales, que examina en detalle este punto, nos parece que ameritan su ponderación muy seria para un replanteamiento, no solo nacional sino mundial, del tema.

No sería la primera vez que un cambio de indicador replantea en su totalidad la manera como generamos planes de salud. Uno de los ejemplos más notorios en las últimas décadas es la aparición de los Años de Vida Ajustados para la Discapacidad (AVAD/DALY), o Años de Vida Saludables (AVISA). Desde su aparición pública en 1993 (Banco Mundial, 1993), trastocaron lo que considerábamos un problema prioritario en salud pública, haciendo que situaciones que antes no eran consideradas prioritarias ahora lo sean y que otras, que antes eran las primeras, perdieran drásticamente tal status. Los indicadores elegidos, entonces, definen el problema, y su nivel de prioridad.

En el caso de la anemia, entonces, hay dos elementos que examinar en esta lógica: por un lado, el punto de corte a nivel individual (11 g/dL) y, por otro lado, el grupo poblacional elegido (6 a 59 meses vs. 6 a 35 meses). Lo primero, porque nos permite el “diagnóstico”; lo segundo, porque, además, nos permite la comparación colectiva, intranacional o internacional. Nuevamente, hay antecedentes de este tipo de situaciones.

Por ejemplo, la Tasa de Mortalidad Infantil (menores de un año), o la Tasa de Mortalidad en la Infancia (menores de 5 años). En este ejemplo, lo que se ha generalizado es emplear ambos puntos de corte, y así reflejarlo en las tablas comparativas internacionales. Por lo que se ve, no es aún el caso en anemia, donde el Perú viene empleando 6 a 35 meses, mientras las tablas internacionales utilizan 6 a 59 meses (McLean, 2005).

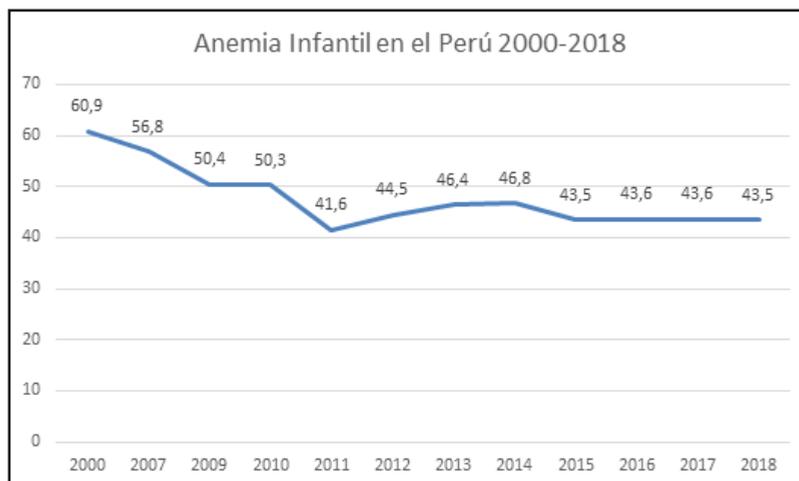
VISIBILIDAD DEL PROBLEMA

Al margen de la definición, un tema adicional es la visibilidad de un problema de salud, lo cual tiene que ver con la percepción colectiva de su importancia, reflejada en diversos medios.

Por ejemplo, en los estudios de carga de enfermedad disponibles en el país, la anemia aparece mencionada en el puesto 22 de las primeras 50 causas de AVISA perdidos en 2009, a nivel de subcategorías (Velásquez, 2009), y ha descendido al puesto 31 en el estudio del año 2016 (Suárez, 2018).

Al margen de ello, la colectividad salubrista y política nacional, ha ido configurando la anemia como un problema de visibilidad reciente en los últimos 15 años, y especialmente en los últimos cinco. Ello se refleja en los planes existentes.

Figura 1. Prevalencia de anemia en infantes de 6 a 35 meses en el Perú, en el período 2000-2018.



Como se señaló en el Conversatorio organizado por UNMSM y OPS en la sede de la OPS en Lima (febrero, 2019), ello no deja de ser paradójico, pues en el periodo 2000-2011, en que no se enfatizaba tanto su importancia, hubo un descenso sostenido en los niveles de anemia, mientras que en el periodo 2011-2018, en el cual nos preocupamos más, se ha mantenido la prevalencia de anemia con fluctuaciones, pero con una tendencia a la estabilidad alrededor del 43% (Figura 1).

LA FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

Esencialmente, un plan es una propuesta de cambio en una tendencia, ya sea para revertirla o para acelerarla. La magnitud del cambio en el sistema implica dos aspectos: el punto de partida, y la magnitud del cambio deseado.

El punto de partida nos lleva a la Ley del Rendimiento Marginal Decreciente. Planteado en términos simples, en los niveles iniciales de un proceso productivo (cuando la magnitud del problema es muy alta), el rendimiento de los recursos es mayor. Cuando la magnitud se va reduciendo, el rendimiento es cada vez menor. Bajar 50 puntos la tasa de mortalidad infantil, de 150 a 100, es un tema muy diferente al de bajar 50 puntos de 100 a 50, y completamente diferente al de bajar de 60 a 10.

Aplicando esta reflexión a la anemia, en el Plan Nacional 2017-2021, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 249-2017, se empleó como cifra basal el 43.6%, medido por ENDES en 2016, y se planteó un ritmo de descenso sostenido de 5 puntos porcentuales por año, para llegar al bicentenario, 2021, con 19%, como se muestra en la Figura 2, en la línea de color naranja. Ni en 2017 ni en 2018 se avanzó como se había planteado. Al año siguiente, julio de 2018, se publicó el Decreto Supremo N° 068-2018-PCM, con el Plan Nacional Multisectorial de Lucha contra la Anemia. Pese a la falta de avance, se reitera la meta, al 2021, del 19% en el bicentenario; para lograrlo, se propone bajar 9 puntos por año en 2020, y 11 puntos en 2021. Un conocido acrónimo de formulación de objetivos es el AROMA, es decir, las metas deben ser realistas. ¿Es realista plantear estas metas?

EL DISEÑO DE LAS ESTRATEGIAS

Las recomendaciones sobre planes contra la anemia (MEDS, 2003) son de consenso en que se debe abordar de manera concertada intervenciones de:

1. Nutrición
2. Enfermedades infecciosas y parasitarias
3. Control del embarazo
4. Planificación familiar
5. Salud del niño
6. Alimentación
7. Salud ambiental
8. Acceso a agua segura

Los planes peruanos, en general, han sido bastante integrales en esta lógica. La expresión mayor de ello se encuentra en el Plan Multisectorial del año 2018, el que involucra a 15 ministerios.

EL ENFOQUE GENERAL: RIESGO VS POBLACIÓN

Un elemento que no se supera, sin embargo, es que siempre nos mantenemos como país en un enfoque multisectorial, pero siempre pensando en el niño anémico como sujeto de intervención. Esto pareciera obvio, pero hay experiencia internacional de planes exitosos cuando se trata de variables cuantitativas, como se examinó previamente, en cuyo caso funcionan bien las estrategias universales, o bien poblacionales.

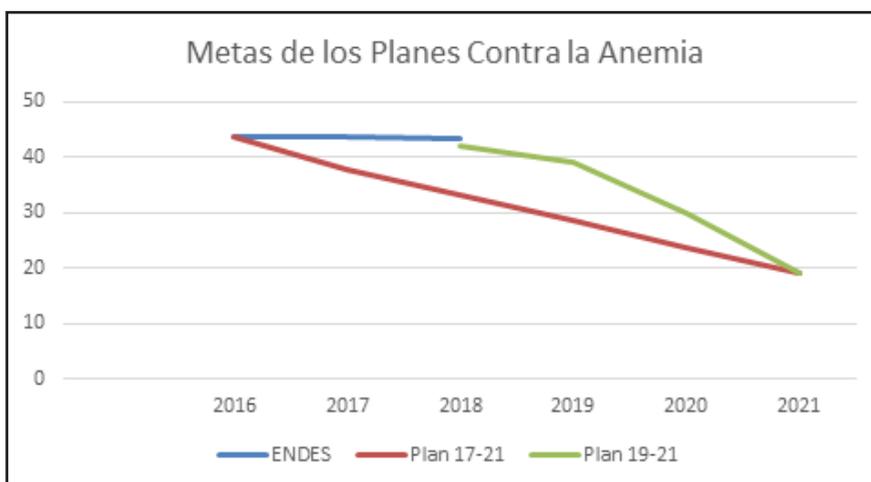
En el Conversatorio antes mencionado, se propuso adoptar un enfoque universal de acción, no a partir del tamizaje e intervención selectiva en los niños anémicos, sino en todos los niños.

Obstáculos para la reducción

El análisis sistémico dice que, cuando un problema persiste pese a todos nuestros esfuerzos (como el persistente 43%), hay que pensar diferente, y buscar cuáles están siendo los patrones sistémicos que están interfiriendo con la reducción. En esta lógica, se han identificado algunos como:

1. La percepción de riesgo de las madres asociado con la anemia.
2. Malas prácticas de alimentación.
3. Pérdida de oportunidades en los EESS.
4. Fragmentación de la atención en los servicios.
5. Incumplimiento de funciones de los gobiernos locales.
6. Tiempos de espera prolongados y atención no priorizada en los niños.
7. Registros múltiples para un mismo niño.

Figura 2. Metas de los planes contra la anemia en Perú para el período 2016-2021. En azul se encuentran los resultados presentados por ENDES sobre la anemia de 6 a 35 meses de edad entre 2016 y 2018.



TEMAS PENDIENTES

Se ha hecho un enfático llamado a contar con recursos para la investigación por parte de la Universidad. En los planes referidos no se incluye este componente. Se ha planteado también no solamente investigación acerca de causas específicas, sino de medición del impacto de las intervenciones concretas que permita validar buenas prácticas para su escalamiento.

Se ha reclamado también un plan de intervención en neurodesarrollo, que permita afrontar las necesidades de los niños que ya han sido afectados, a fin de mitigar el impacto de la anemia sobre su calidad de vida a futuro.

REFERENCIAS

1. Arroyo-Laguna J. Hacia un Perú sin anemia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):586-7. doi: 10.17843/rpmpesp.2017.344.3279
2. Banco Mundial. Reporte sobre el Desarrollo Mundial 1993: Invertir en Salud. Washington: Banco Mundial.
3. McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization.
4. Monitoring, Evaluation, and Design Support (MEDS). Anemia Prevention and Control: What Works. Washington: USAID, 2003.
5. Suárez L, Miranda J, Valdez W, Driver C. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables 2016. Lima: Ministerio de Salud del Perú, 2018.
6. Velásquez A, Seclén Y, Poquioma E, Cachay C, Espinoza R, Munayco C. La carga de enfermedad y lesiones en el Perú: Ajustado con datos nacionales de morbilidad y mortalidad. Lima: MINSA/USAID; 2009.

COMENTARIOS

AN Dr. Patricio Wagner Grau:

Agradezco la confianza puesta en mi persona, al invitarme a colaborar con algunos comentarios acerca de “Anemias nutricionales de la infancia”, trabajo elaborado por los AN Jorge Castillo y Gustavo Gonzales, el AA Pedro Mendoza y la Magister (candidata) Cinthya Vásquez. Me es muy grato cumplir con este honroso encargo y enviar algunos comentarios a este notable trabajo que, estoy seguro, habrá de contribuir a tomar decisiones por parte de las instituciones de salud dedicadas a combatir la anemia infantil en nuestro país.

En el libro “Anemias nutricionales de la infancia” se hace una revisión muy completa y extraordinariamente bien elaborada acerca del problema de la anemia en la infancia. Los datos aportados son precisos y actualizados. Es, por tanto, un muy valioso aporte de la ANM a la problemática nacional generada por esta enfermedad que nos ocupa y nos preocupa.

Permítanme, algunos breves y concretos comentarios:

- El rol de la hepcidina es fundamental, como bien se destaca. Además de en el hígado, se ha encontrado hepcidina, en concentraciones menores, en el riñón e incluso en el corazón (Tobblí, 2006).

La hepcidina tiene dos principales proteínas antagónicas: la hemojuvelina y la proteína HFE que, por lo tanto, poseen un efecto anti anémico.

- Además de la eritroferrona, se postula un factor soluble producido por la médula ósea, que estimularía la absorción intestinal de hierro, inhibiendo la producción de hepcidina. Se le ha llamado mitoferrina y activaría los factores proteicos intestinales responsables de la absorción del hierro.
- El factor inflamatorio en la génesis de la anemia es de suma importancia. En la inflamación, la concentración de hepcidina se halla aumentada y la ferroportina esta inhibida o inactivada. La ferritina sérica suele estar elevada, porque esta compleja proteína es un reactante de las fases agudas y crónicas de la inflamación.

La inflamación, por otro lado, puede ser microbiana o no microbiana. En esta última, una de las más importantes es la obesidad, que constituye un problema de salud pública incluso en la edad pediátrica.

Además de la obesidad, la pre-eclampsia, la eclampsia, la hipertension y la arterioesclerosis son, asimismo, procesos inflamatorios potencialmente

anemizantes. Por otro lado, la inflamación crónica a nivel endotelial llevaría a un estrés oxidativo y a la formación de radicales libres de oxígeno tóxicos, proceso debido a una falta de hepcidina y a la posible formación de moléculas de hierro libre, de alto potencial oxidativo.

- En efecto, el hierro iónico libre es potencialmente tóxico, pues es pro-oxidante y generador de radicales libres.

En los estados de desnutrición crónica severa, hay hipoproteinemia, y la absorción masiva de hierro, especialmente del ion ferroso (Fe^{++}), podría generar muchas moléculas de hierro libre en plasma, al no poder ocupar su sitio en la transferrina y, eventualmente, en la albúmina, con el consiguiente estrés oxidativo y la producción de radicales libres, que pudieran perpetuar la anemia. ¿Deberíamos replantear la administración de sales ferrosas?

- Por último, el sistema de la hepcidina, siendo muy importante, pareciera no ser el único que se activa en la inflamación. Parece existir otro sistema paralelo que se activaría en ciertas condiciones, colaborando con o reemplazando al sistema principal de la hepcidina.
- Otras proteínas transportadoras de hierro del enterocito, como la hefaestina, transportan también cobre y otros metales divalentes, que pudieran tener importancia en algunos casos de anemia por déficit nutricional. Se sabe que la ceruloplasmina, además de cobre, es también capaz de coadyuvar al transporte de hierro al interior del enterocito. La estructura química de la hefaestina, situada en la membrana baso lateral del enterocito, es muy parecida a la de la ceruloplasmina.

Mis felicitaciones al equipo que elaboró este documento por su precisión y su actualidad en el análisis de este importante desafío de salud pública nacional, el síndrome anémico.

AA Dra. Sarah María Vega Sánchez:

Luego de la lectura de esta pulcra y valiosa publicación científica, como pediatra que realiza práctica clínica, me siento obligada a replantear certezas que hasta hoy me han llevado a dar indicaciones “preventivas” y “terapéuticas” imbuida por mi compromiso de combatir el problema de salud pública que significa la anemia en la niñez.

Una vez más, los extraordinarios progresos en todos los campos del saber humano y muy especialmente en los de la Medicina, nos brindan evidencia científica contundente sobre el problema de las anemias nutricionales de la infancia y nos

llevan a reflexionar sobre la responsabilidad ética inmersa en la vida cotidiana de todo ser humano. En el caso de nosotros los pediatras más aún, porque tenemos la confianza de los padres que nos traen a sus hijos para orientarlos en su cuidado y crianza saludables.

Con mucha precisión y rigor científico se exponen argumentos respaldados por numerosas referencias bibliográficas, siendo los principales los siguientes:

- El metabolismo del hierro tiene en la hormona hepática hepcidina, descubierta en el año 2000, su más importante regulador de la absorción intestinal del hierro a través del enterocito.
- La homeostasis del hierro en el humano depende casi exclusivamente del grado de su absorción intestinal. La disminución de hepcidina incrementa su absorción intestinal, eleva el nivel de hierro plasmático y la sobrecarga de hierro, a través de la ferroportina, el único receptor conocido de la hepcidina que actúa como regulador negativo en la exportación de hierro fuera de la célula limitando la cantidad de hierro circulante en el plasma, produciendo hipoferremia y eritropoyesis deficiente de hierro.
- Las prevalencias de anemia en países como el nuestro, con regiones de altura pobladas, estarían siendo reportadas como mayores a las reales, por cuanto la MBE, respaldada por diversas investigaciones hechas en Perú y a nivel mundial, muestran que no está justificado en modo alguno hacer diagnósticos de anemia corregidos por el nivel de altura en el que habita.
- Coadyuva a la necesidad urgente de esta reevaluación de las prevalencias de anemia el hecho de que los puntos de corte para efectuar el diagnóstico de anemia han sido dados por recomendación de la Organización Mundial de la Salud hecha en el año 1968, para usar el valor menor a 11g/dL en niños de 6 a 59 meses en base a criterio arbitrario y sin tomar en cuenta los cambios ontogénicos y fisiológicos de la hemoglobina, ni de la homeostasis del hierro que hoy conocemos. La mayor prevalencia de anemia entre 6 y 35 meses se atribuiría más a la disminución normal de la hemoglobina post parto y, por tal razón, el punto de corte puede estar por debajo del 11g/dl que hoy utilizamos en la práctica clínica.

En tal sentido, Gonzales y col. en 2018, publican importante investigación, estableciendo en percentil 5 el punto de corte para la definición de anemia en niños de 6 a 59 meses con un Z score talla para edad que oscila entre -1 y +1 DS y que han consumido multimicronutrientes (MMN), sin utilizar corrección por altura basándose en resultados de investigaciones recientes que no justifican dicha corrección.

Los resultados muestran que, con excepción del grupo de Sierra de 48 a 59 meses cuyo percentil 5(P5) es 11g/dL, en todos los casos el valor de P5 es <11g/dL. Por consiguiente, en nuestro país el punto de corte para definir anemia en costa, sierra y selva, en niños que reciben MMN, que postula este estudio es:

- 6 a 11 meses Hb= 9.6 g/dL
- 12 a 23 meses Hb= 9.7g/dL
- 24 a 35 meses Hb= 10.2g/dL
- 36 a 47 meses Hb= 10.5 g/dL
- 48-59 meses Hb= 10.7g/dL

Tomando en cuenta el P5 como punto de corte y no el criterio OMS de 11g/dL, la prevalencia de anemia en nuestro país en menores de 5 años se reduce significativamente como se aprecia a continuación:

- Costa, de 29.5% (OMS) a 4.96% (P5)
- Sierra, de 11.2% (OMS) a 5.04% (P5)
- Selva, de 39.4% (OMS) a 11.7% (P5)

- Otro consideraciones importantes a destacar son:

- a. Cuando la proporción de infantes que consumen suplementos de hierro aumenta de 20 a 30% disminuye la prevalencia de anemia, pero
- b. Cuando el consumo de suplemento de hierro por la población de infantes aumenta a más del 30%, paradójicamente la prevalencia de anemia se incrementa.
- c. La prevalencia de anemia en infantes entre 6 y 35 meses disminuye como un efecto de la edad independientemente del consumo de suplemento de hierro.
- d. Si bien el hierro es elemento indispensable para la vida, la ingesta innecesaria de hierro tiene efectos adversos reconocidos y en el niño disminuye la flora protectora (lactobacilos y bifidobacterias) y aumentan las enterobacterias como la E. coli enteropatógena, con el consiguiente riesgo de generar inflamación intestinal e incrementar los episodios de diarrea.
- e. Alertar sobre la necesidad de proteger e incentivar la lactancia materna exclusiva y continuada, de manera activa, pues es preocupante su disminución a 64% en 2019, vs 66.4% en 2018, dado que entre sus múltiples beneficios está la protección de la composición de la microbiota. Asimismo, el estudio sustenta el no dar suplementos de hierro desde los 4 meses de edad, por el efecto deletéreo de esta equivocada política al interferir, entre otros, con la acción de la lactoferrina.

- f. Las fórmulas artificiales de leche traen graves riesgos para la salud del infante; entre otros, están asociadas a mayor obesidad, causa que a su vez se reconoce como asociada a anemia inflamatoria de origen no infeccioso que se ve incrementada por inflamación intestinal al provenir de leche de vaca; peor aún si dichas fórmulas son “enriquecidas con hierro” pues van a alterar la microbiota, incremento de los niveles de hepcidina, bloqueo de la absorción de hierro en el duodeno o su liberación por los tejidos donde se almacenan, y consiguiente anemia.

En conclusion:

- I. La presente publicación deja en claro, y como asunto indispensable, que las políticas públicas han de ser revisadas a la luz de la MBE, con la finalidad de corregir la normatividad vigente. Han de ser incluidos también la definición del diagnóstico y el manejo de la anemia en la infancia, no sólo en función del punto de corte del nivel de hemoglobina, sino también ampliando el enfoque clínico multicausal de la anemia en cada caso. Inclúyase la inflamación, de origen infeccioso o parasitario y no infeccioso, como un importante agente etiológico (42%). Es no solo la deficiencia de hierro (50%), como hasta el momento se viene diciendo, lo que explicaría el casi nulo resultado y detención observada en los últimos años en la prevalencia de anemia, con la terapia de hierro oral que resulta insuficiente e inefectiva.
- II. Esta valiosa e importante contribución científica de la Academia Nacional de Medicina, liderada por el AN Dr. Gustavo Gonzales, editor y autor junto con el AN Dr. Jorge Castillo, AA Dr. Pedro Mendoza y Lic. Cinthya Vásquez, brinda -a quienes, como la suscrita, estamos comprometidos con la salud integral de la primera infancia, sólidas bases para:
- Apoyar en la difusión de estos resultados a los tomadores de decisiones de todos los espacios públicos y privados involucrados en afrontar este problema de salud pública, a fin de que reevalúen sus esfuerzos, acciones e intervenciones
 - Evitar toda acción que pueda acarrear daño a nuestros niños y niñas, sobrecargando innecesariamente la ingesta de hierro y poniéndolos en riesgo de los efectos adversos que ello ocasiona. (Por ej.: cereales fortificados distribuidos masivamente, hierro oral para “mejorar los niveles de hemoglobina” o combatir la anemia sin tener en cuenta su etiología multicausal)
 - Recordar que los resultados de este estudio evidencian que más de 60 sobres de MMN de suplemento tienen efecto inverso en el combate a la anemia;

asimismo, se encuentra en tela de juicio más de una indicación para el diagnóstico y manejo de la anemia, como la del uso diario y prolongado de los suplementos de hierro.

- Fomentar la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, sin ningún suplemento y continuada hasta los dos años o más.
- En los espacios privados y públicos -no sólo académicos, sino también de organizaciones de la sociedad civil comprometidas en el combate a la anemia y/o la atención integral a la primera infancia- promover la organización de conferencias, simposios y otras actividades científicas, dirigidas a pediatras, médicos generales y otros profesionales de la salud que atienden a los menores de 5 años, con el fin de actualizar sus conocimientos y darles a conocer lo que dice hoy la MBE sobre la anemia en la infancia, para beneficio de la niñez peruana.

En suma, esta publicación es un llamado urgente a la ética y responsabilidad que nos compete ejercer en nuestra vida profesional.

REFLEXIONES FINALES

La Academia Nacional de Medicina debe cumplir un rol de identificar y contribuir a la solución de los grandes problemas nacionales de salud. Siguiendo los acuerdos de sus dos Convenciones Nacionales ha desarrollado la publicación OPINIÓN INSTITUCIONAL. Luego de identificado un problema de salud, se discute en diversos foros, incluidas las sesiones regulares de la Academia.

Uno de los problemas que aflige no solo al país sino al mundo entero es el de la anemia infantil. El Perú, como muchos otros países, ve resultados modestos en los programas de intervención para reducir la anemia infantil, basándose principalmente en la suplementación con hierro y/o fortificación de alimentos con hierro.

Esta pobre respuesta de la intervención con hierro ha tratado de ser explicada en la mayoría de los países como un problema programático donde el acceso y el uso de los suplementos son inadecuados. El presente documento trata de resaltar, desde el punto de vista científico, que la poca respuesta a la intervención con hierro se debe a otras causas que la ciencia ha ido identificando a través de los años.

A partir del año 2000, con el descubrimiento de la hormona hepcidina, se pudo conocer con mayor precisión cómo se conserva la homeostasis de hierro en el organismo, y que en sí no depende de cuánto hierro se ingiere sino de cuánto necesita el organismo. El hierro por su naturaleza tóxica tiene un mecanismo de regulación diferente a otros micronutrientes, pues lo que existe de hierro en el organismo no se excreta, sino que

se recicla. Esto determina que las necesidades diarias que se requieren para reponer las pérdidas, ya sea por descamación intestinal, sangrado, sudoración no superan en el adulto 1 mg/día.

En el niño se requiere hierro tanto para suplir sus pérdidas como para el crecimiento y desarrollo y, en la gestante, porque requiere un gramo adicional para el feto y la placenta. En todos estos casos la capacidad de absorción aumenta por una reducción en los niveles de hepcidina. Cuando el hierro es ingresado y se llega a una homeostasis, los niveles de hepcidina vuelven a subir. Los comentarios del Dr. Patrick Wagner, sobre el rol de la hepcidina y otros nuevos compuestos descubiertos en los últimos 20 años, resaltan la importancia de la investigación científica para el entendimiento de un problema que ha sido detectado desde finales de los años 50 en el siglo pasado. Las cifras siguen preocupando a la humanidad hasta el día de hoy.

Frente a este panorama surge la pregunta ¿cómo es que existe una alta prevalencia de anemia por deficiencia de un mineral como el hierro, que es uno de los cuatro minerales más abundantes en el planeta y está presente en la mayoría de los alimentos?

Una de las explicaciones que la ciencia ha ido mostrando como evidencia es que los criterios diagnósticos no están siendo adecuados; en segundo lugar, que no todos los casos de anemia se deben a deficiencia de hierro.

Las investigaciones presentadas en este libro permiten ahondar de manera científica en el problema de las altas cifras de anemia en el Perú y cómo debe ser abordado desde un punto de vista científico que permita a las instituciones gubernamentales dar las normas adecuadas basándose en las evidencias científicas. Esta experiencia también demuestra la necesidad de investigaciones científicas a mayor escala. El Estado debe financiarlas en base a acuerdos con las universidades públicas o privadas, donde principalmente se encuentran los investigadores científicos. Los comentarios de los Académicos Dr. Patrick Wagner y Dra. Sarah Vega son de suma importancia y contribuyen en el entendimiento de la problemática de la anemia en el Perú.

No cabe duda de que, si hay deficiencia de hierro en una población y a este problema se agrega la anemia, el suplemento de hierro será una intervención adecuada y necesaria. La pregunta que se origina en torno a este tema se refiere a la situación de aquellos niños que no son deficientes en hierro y reciben suplemento de hierro de manera preventiva. En los últimos años han aparecido una serie de publicaciones sobre el impacto negativo del exceso de hierro en el niño, por ejemplo, afectando la microbiota intestinal, a largo plazo la función cardiovascular y también la función cognitiva. Estas situaciones merecen mayor investigación en nuestras poblaciones.

Los países de ingresos bajos y medianos representan el 89% de toda discapacidad relacionada con la anemia. Sin embargo, a pesar de varias intervenciones, el número de personas diagnosticadas como anémicas aumentó del 25% de la población mundial entre 1993-2005 al 27% en 2013. En África, el 37% de los niños de entre 6 y 14 años son anémicos, en gran medida debido a la desnutrición y las infecciones parasitarias. A pesar de una alta prevalencia de anemia también en América Latina no se conocen las causas principales de este problema en la región.

Por ello, se debe prestar una consideración particular a la anemia en la región andina. La región andina constituye una zona geográfica compleja con costa, sierra y selva e incluye diferentes países cuyas capitales o ciudades importantes se encuentran en zonas de altura. En Perú y Bolivia, una alta proporción de toda la población (30 y 70% respectivamente) vive a más de 3,000m de altitud.

La anemia persiste en la región andina a pesar de los esfuerzos gubernamentales para reducir su prevalencia. Es preocupante que las prevalencias de anemia, luego de una importante disminución en los años 90 hasta el año 2010, hayan detenido sus valores, tal como se observa en el caso del Perú. De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales de corregir el punto de corte de la hemoglobina para definir anemia, los niños que viven en zonas de gran altitud (>3,000 metros) corren un riesgo particular de padecer anemia.

En Bolivia, por ejemplo, a pesar de la suplementación con hierro durante un período de 18 años, la prevalencia de la anemia en general se mantuvo sin cambios, mientras que aumentó en los niños que viven a gran altitud. La deficiencia de hierro parece explicar solo una pequeña proporción de la anemia infantil y hay una necesidad urgente de entender mejor sus otras causas para desarrollar intervenciones adecuadas y efectivas.

La Academia Nacional de Medicina, no solo ha participado organizando reuniones que han permitido desarrollar una opinión institucional como la que aparece en este libro; también, junto con la Academia Nacional de Ciencias, ha considerado en sus agendas el análisis de la investigación sobre la anemia infantil en el Perú y en la región andina con otras Academias internacionales.

Por ello, la Academia Nacional de Ciencias, en conjunto con la Academia Leopoldina (Alemania) realizó en 2019 un taller sobre anemia donde participaron expertos nacionales e internacionales. En octubre la OMS organizó un evento virtual de expertos para tratar sobre los criterios de la corrección de la hemoglobina por la altura y por el hábito de fumar. Esta reunión se iba a desarrollar de manera presencial en Lima, pero por motivos de la pandemia del COVID-19 se llevó a cabo de manera virtual.

Finalmente, la Academia de Ciencias Médicas de Reino Unido, con las Academias Nacionales de Ciencias y Medicina del Perú, organizaron otro taller igualmente para tratar sobre la anemia en la región andina que debía ser realizado en Lima. Nuevamente por motivos de la pandemia, se llevó a cabo de manera virtual los días 20 y 21 de enero de 2021 con el título “*Abordando los desafíos de la anemia en la región Andina (Addressing the Challenges of Anaemia in the Andean Region)*”. El AA Dr. Claudio Lanata ha realizado un excelente resumen del Taller organizado con la AMS de Reino Unido y se presenta a continuación.

AA Dr. Claudio Lanata:

Ref.: Taller conjunto de la ANM, ANC y Academia de las Ciencias Médicas del Reino Unido: “*Addressing the Challenges of Anaemia in the Andean Region*”, enero 2021

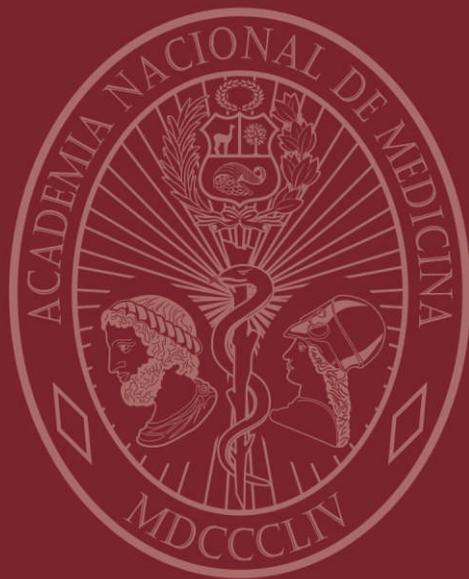
Estimado Dr. Bussalleu, presidente de la Academia Nacional de Medicina:

Me es grato informarle a Ud. que, cumpliendo con el encargo de representar a la Academia Nacional de Medicina (ANM) en el evento de la referencia, este acaba de culminar de una manera muy exitosa, con muy buena participación tanto nacional como regional. En este evento, el liderazgo y conducción del Dr. Gustavo F. Gonzales, juntamente con los representantes de la ACM del Reino Unido y los miembros del Comité Organizador, ha sido fundamental para lograr los objetivos trazados.

Si bien va a existir un informe sobre el evento, me atrevo a presentarle mi percepción personal sobre las principales conclusiones del evento, por su transcendencia:

1. Ha quedado muy claro que se requiere revisar los criterios de la OMS para definir el punto de corte de la definición de la anemia, solo con niveles de hemoglobina, tanto por edad, como por altura, en niños < 5 años. Estos niveles no son estáticos, varían marcadamente por edad y por altura, por muchas razones fisiológicas discutidas en el taller. Esto se traduce en una marcada sobreestimación del nivel de anemia reportado en niños de la altura, quienes están recibiendo suplementos que no necesitan, y que incluso, les podrían estar causando un daño (ver abajo), además del costo al Estado.
2. No se puede utilizar solamente la hemoglobina para definir anemia, y, sobre todo, el grupo poblacional que debe recibir algún tipo de intervención con hierro sea hémico o no hémico, para corregir el subgrupo con deficiencia de hierro. Hay consenso en la importancia de usar múltiples biomarcadores, que se deben estandarizar y facilitar su uso en estudios poblacionales.

3. Ha sido muy evidente la importancia de definir el estado de inflamación, como un importante factor de confusión en la evaluación de la anemia, pues ese subgrupo no responde a la administración de hierro de manera similar a los que no tienen inflamación.
4. Ha sido manifiesta la importancia de asegurar que las gestantes tengan un buen nivel de reservas de hierro para asegurar la adecuada salud fetal y del recién nacido. En esa línea, ha sido interesante ver el uso de una sola dosis de hierro parenteral en el tercer trimestre del embarazo como una posible intervención, lo que amerita mayor evaluación.
5. Se requieren mayores estudios, pero comparando la administración de suplementos con hierro hémico vs no hémico, el hierro hémico no solo tiene mejor absorción, sino que además tiene menor riesgo de cambiar la microbiota de niños <3 años y aumentar la frecuencia y la densidad de enteropatógenos en el intestino, lo que aumenta la inflamación intestinal. Se debe fomentar la producción de suplementos hémicos (liofilizados idealmente) que se puedan mezclar con los alimentos en el hogar (o en programas sociales), producidos en plantas seguras que eviten su contaminación y que no contengan metales pesados. La tecnología existe, pero se requiere de un estímulo estatal para que la empresa privada responda.
6. Y está claro que la política actual de dar suplementos de hierro a toda la población infantil, por un lado, y la percepción de que la anemia “no está disminuyendo”, están erradas y requieren revisión en base a todo lo presentado en este taller. Me atrevería decir que la atención dada a la población andina como el grupo prioritario para el país en este tema, en la actualidad, debería cambiar hacia la población selvática, donde parece que existe el mayor problema de la deficiencia de hierro en el país.
7. Se requiere evaluar el impacto de las actuales estrategias de fortificación con hierro (y otros micronutrientes) de alimentos como la harina de trigo y, más recientemente, el arroz a granel.
8. Y claro, se debe seguir luchando para que la dieta de la población en general, y de los niños en particular, mejore en su calidad (y para algunos micronutrientes, su cantidad) para una solución definitiva de estos problemas nutricionales (y de paso, controlar también el sobrepeso y la obesidad).



www.acadnacmedicina@org.pe
academianacionaldemedicina@gmail.com