

# Anemia en niños menores de cinco años. ¿Estamos usando el criterio diagnóstico correcto?

## Anemia in children under five years. Are we using the right criteria?

Gustavo F. Gonzales, Paola Olavegoya,  
Cintha Vásquez-Velásquez, Dulce Esperanza Alarcón-Yaquetto

Gonzales, GF, Olavegoya P, Vásquez-Velásquez C, Alarcón-Yaquetto DE. Anemia en niños menores de cinco años. ¿Estamos usando el criterio diagnóstico correcto? Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):92-103.

### RESUMEN

Aunque la prevalencia de la anemia ha disminuido en las últimas décadas, la prevalencia de la anemia global se mantiene en alrededor del 30 % y se estima que contribuye a casi el 9 % de los años con discapacidad. Una mayor apreciación de las múltiples causas que interactúan con la anemia no se refleja en los programas gubernamentales para tratar la anemia. Estos se centran solo en la suplementación con hierro, lo que puede ser la base de su limitada eficacia. Se cuestiona la validez de los puntos de corte de hemoglobina (Hb) utilizados para definir la anemia, propuestos en 1969 por la OMS, en especial aquellos recomendados para su uso en poblaciones de gran altitud (GA), ya que estas generalmente muestran niveles más altos de Hb, como una adaptación para vivir en ella. El uso de este criterio puede aumentar de 5 a 6 veces la prevalencia de anemia, especialmente en poblaciones de más de 3000 metros. En Perú, la anemia es más común en las regiones de altura y en la selva, pero es probable que la etiología difiera debido a los diferentes patrones dietéticos, infecciosos y genéticos entre estas regiones. Existen evidencias de que el umbral de Hb para definir la anemia en niños no coincide con el umbral de 11 g/dL de Hb recomendado por la OMS. También se describe la evidencia de que la corrección de Hb sugerida por la altitud de residencia recomendada también por la OMS es innecesaria, lo que aumenta la prevalencia de anemia en poblaciones de GA. En conclusión, se debe redefinir el umbral de Hb de 11 g/dL utilizado para diagnosticar la anemia en niños menores de 60 meses. 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 B<sub>12</sub> y deficiencia de vitamina A. De esta manera se puede diagnosticar con precisión la causa de la anemia y dar la intervención adecuada.

**PALABRAS CLAVES:** anemia, deficiencia de hierro, inflamación, deficiencia de folatos, neonatos.

### ABSTRACT

Although the prevalence of anemia has decreased in the last decades, global anemia prevalence remains at around 30 % and is estimated to contribute to nearly 9 % of global years lived with disability. An increased appreciation of the multiple interacting causes of anemia to include nutritional, infectious and genetic causes is not reflected in government programs to address anemia which focus only on iron supplementation, which may underlie their limited effectiveness. Additionally, several studies question the validity of the hemoglobin cut-off points used to define anemia, first proposed in 1969 by the WHO, especially those recommended for use in populations at high altitude (HA), as populations at HA generally exhibit higher hemoglobin levels as one of several possible adaptations to living at HA. Use of this criteria may increase

5-6 times the prevalence of anemia, particularly in populations over 3000 meters. In Peruvian populations, anemia is most common in HA and jungle regions, but the etiology is likely to differ due to different dietary, infectious and genetic patterns between these regions. In this review are shown evidences that threshold of hemoglobin to define anemia in children do not agree with the threshold of 11 g/dL of Hb recommended by the World Health Organization. Evidence is also described that suggested correction of hemoglobin by altitude of residence recommended also by the WHO is also 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, as iron deficiency is not the only cause for anemia, other biomarkers should be considered to evaluate the content of body iron, inflammatory contribution, folate, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin A deficiency. By these means we can accurately diagnosed cause of anemia and give the adequate intervention.

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

1. Instituto de Investigaciones de la Altura y Facultad de Ciencias y Filosofía (Laboratorios de Investigación y Desarrollo; y Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas). Universidad Peruana Cayetano Heredia

## INTRODUCCIÓN

Una de las contradicciones más grandes de la vida en la tierra es la referida al hierro. El hierro es uno de los minerales más abundantes en la tierra y se encuentra en numerosos alimentos tanto animales como vegetales. El hierro es esencial para la vida desde los microorganismos hasta los organismos superiores incluidos el humano. 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 negativo en la salud. Se sabe que la sobrecarga de hierro es una importante carga de morbilidad y de reducción de la esperanza de vida.

Si se tiene en cuenta la disponibilidad de hierro en los alimentos, nace la pregunta de cómo regula el organismo no verse sometido a una sobrecarga de hierro que pueda afectar su salud. El hierro para evitar estar sometido a la disponibilidad de hierro de los alimentos no se excreta por vía urinaria y, por lo tanto, se recicla y las pérdidas, mayormente por descamación de células intestinales, son pequeñas y determinan que requiera una reposición en adultos de 1 mg/d.

El conocimiento de los mecanismos que regulan la homeostasis de hierro recién ha podido ser entendido a profundidad gracias al descubrimiento en el año 2000 de la hepcidina, hormona producida en el hígado y que es en la actualidad la “hormona maestra” que regula la homeostasis de hierro.<sup>1</sup> De acuerdo a la necesidad de hierro, el nivel de hepcidina disminuye o se incrementa. Cuando hay deficiencia de hierro, el hígado suprime la secreción de hierro 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), lo que favorece 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, mediante la internalización del transportador de hierro ferroportina.

Los microorganismos requieren de hierro para su supervivencia, y hacen uso del hierro en el organismo del huésped para reproducirse. Como un mecanismo de protección el huésped produce hepcidina, que inhibe la absorción de hierro y su liberación a nivel de las células de reserva, con lo que se evita su salida. Esta propiedad de que un proceso infeccioso aumente los niveles de hepcidina determina la “anemia inflamatoria” donde

los niveles de hepcidina y los de ferritina se encuentran incrementados. En este caso la intervención con suplemento de hierro oral será inefectiva.<sup>2</sup>

Entre las diversas funciones del hierro se encuentra el de formar parte en la síntesis de la proteína heme, componente importante de la hemoglobina (Hb). El 70 % del hierro del organismo humano se encuentra en la Hb. Por esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la medición de Hb como una forma de diagnosticar anemia por deficiencia de hierro, y define, a su vez, puntos de cortes de la Hb para el diagnóstico de anemia.<sup>3</sup>

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

El valor de 11 g/dL como punto de corte de Hb para definir anemia ha sido definido desde 1969 por la OMS aunque no queda claro cuáles han sido los criterios para dicha decisión. Lamentablemente, la Hb 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.<sup>4</sup> Igualmente sus valores también se afectan por el hábito de fumar o por cocinar con combustible de biomasa (leña, champa, bosta).<sup>5,6</sup> Más aún, la concentración de Hb se puede afectar por procesos inflamatorios (anemia inflamatoria) infecciosos y no infecciosos,<sup>7-9</sup> por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (anemia perniciosa)<sup>10</sup> o por otras vitaminas y micronutrientes (vitamina A, folatos, riboflavina, cobre), o por alteraciones genéticas (talasemia), sin que esto signifique un agotamiento de las reservas de hierro (Tabla 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 basado en la asunción que el mayor porcentaje de anemia se debe a deficiencia de hierro.<sup>3</sup> La simple medición de Hb es utilizada en casi todos los países del mundo incluido el Perú y es usado como criterio para evaluar intervenciones

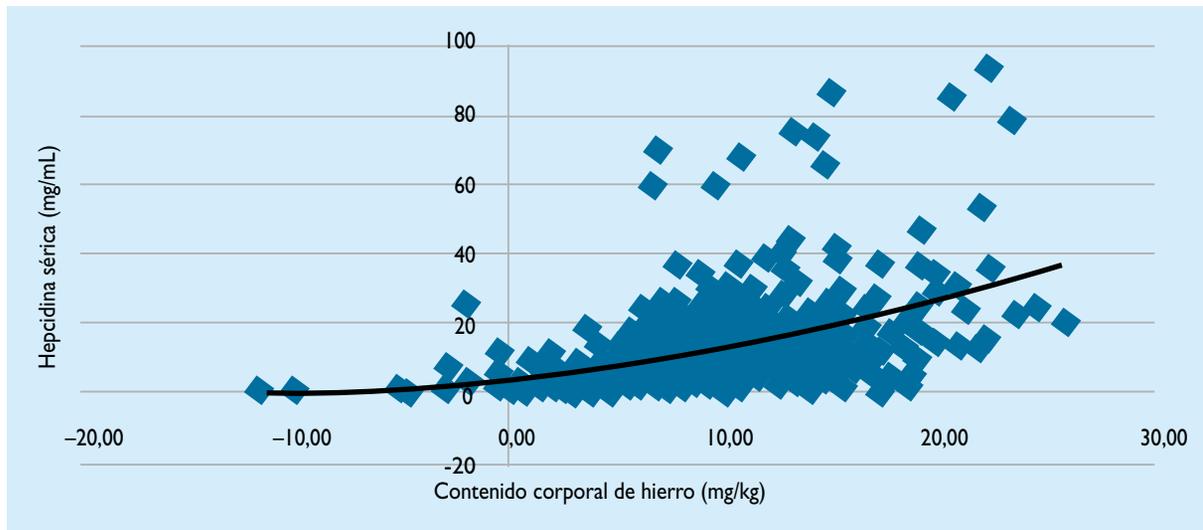


Figura 1. Asociación entre el contenido corporal de hierro (mg/kg) y el nivel de hepcidina sérica (ng/mL) en adultos peruanos, varones y mujeres residentes a baja y gran altitud.  $Y = 0,02 X^2 + 0,68 X + 3,74$ . Coeficiente de Pearson = 0,45;  $p < 0,01$ .

de suplementación de hierro. Si se tiene en cuenta que la mitad de los casos de anemia se deben a factores diferentes a la deficiencia de hierro, se puede explicar la baja respuesta a estas intervenciones (Tabla 1).

## CONTENIDO CORPORAL DE HIERRO Y NIVEL DE HEPCIDINA

Es a partir del descubrimiento de la hepcidina a inicios del siglo XXI en que el conocimiento sobre la homeostasis del hierro se vaya clarificando. Cuando el organismo tiene mayores requerimientos de hierro como en la etapa de crecimiento y desarrollo, o 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 entra a las células entéricas en el duodeno o los libera de las zonas de almacenaje (hígado, células retículo-endoteliales). 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 1). Con esto se evita que el organismo presente una sobrecarga de hierro, que sería dañino para la salud.

Se estima que los infantes nacidos a pretérmino 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.<sup>11</sup> Esto indica que la regulación de la homeostasis a través de la hepcidina se genera muy temprano en la vida posnatal.

En esta revisión se tratará de demostrar que algunos conceptos aún vigentes y que determinan el uso masivo de suplemento de hierro en niños menores de cinco años no se basan en las evidencias científicas. Igualmente se evaluará la utilidad del uso de Hb como único criterio para la suplementación de hierro.

Se han planteado criterios en contra del uso único de la Hb como marcador del estatus de hierro de una población. Estos criterios se detallan en la Tabla 2.

Más aún 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.<sup>12</sup> En varios estudios de intervención

Tabla 1. Causas de anemia

Causas	Frecuencia (%)
• Por deficiencia de hierro	50
• Inflamatorias infecciosas y no infecciosas	42
– Infecciones agudas (malaria)	
– Infecciones crónicas (tuberculosis, infección por VIH)	
– Condiciones inflamatorias (artritis reumatoide)	
– Cáncer	
• Otras	8
– Deficiencia de vitaminas (A, B12, B2, folatos)	
– Deficiencia de cobre	
– Alteraciones genéticas (hemoglobinopatías)	

Tabla 2. Criterios que están en contra del uso de la hemoglobina como marcador único del estatus de hierro de una población infantil

- La anemia por inflamación (ej. parasitosis, frecuente en la selva) se asocia a niveles bajos de hemoglobina pero no responde al tratamiento oral con hierro.
- La ontogenia de la hemoglobina fetal a hemoglobina adulta.
- Incongruencias entre las estadísticas de desnutrición crónica y anemia infantil.

se ha podido demostrar 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.<sup>13</sup> Estudios en niños han mostrado que niveles altos de reserva de hierro se asocia con retardo en el crecimiento.<sup>14</sup> También se ha observado que la fortificación de alimentos con hierro y la suplementación con hierro en infantes y niños tiene un efecto negativo sobre el microbioma intestinal, lo que aumenta la carga de patógenos.<sup>15</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ANEMIA

Hacia 1985, en promedio el 30 % de la población mundial es considerada a sufrir de anemia. Evaluados por grupos, se observa que el 43 % de niños menores de 5 años, 35 % de mujeres no embarazadas y el 51 % de mujeres embarazadas son anémicos.<sup>16</sup> Una segunda estadística, publicada, en 1992, por la OMS, específica para mujeres con el uso de datos de 1988, revela que las prevalencias de anemia se mantienen en 51 % de las embarazadas y en el 35 % de mujeres no embarazadas.<sup>17</sup> Estas estadísticas no incluyen la población de China, que 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,<sup>18</sup> se reportan 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 1). Esto afecta principalmente a niños menores de cinco 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 los países. Si bien es cierto la prevalencia de desnutrición crónica en niños menores de cinco años se ha reducido significativamente, no ocurre lo mismo con la anemia cuyas prevalencias se mantienen altas.

Tabla 2. Prevalencia de anemia y número de personas afectadas en el mundo

Grupo	Prevalencia anemia (%)	IC95%	Afectados (millones)	IC95%
• Menores de 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 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 de 41,8 % y 30,2 % en no embarazada.<sup>18</sup> Las más altas prevalencias de anemia se observen en el África Subsahariana y en el Sudeste Asiático. En esta estadística, no hay información sobre la contribución relativa de los factores causales, y con ello se dificulta como tratar el problema, dado que la respuesta a los diferentes tipos de anemia es diferente.

Otro análisis basado en estudio sistemático de muestras poblacionales representativas se presenta para el periodo 1995 y 2011 que incluyen la prevalencia de anemia global y anemia grave en niños (6-59 meses) y en mujeres embarazadas y no embarazadas de 107 países en el mundo.<sup>19</sup> Los niveles promedio de Hb han mejorado ligeramente entre 1995 y 2011. Para 2011, las menores concentraciones de Hb y las más altas prevalencias de anemia se observan en el sur de Asia y en África central y occidental. Para 2011 (Tabla 4), 43 % (38 %-47 %) de los niños menores de cinco años presentaban anemia. La OMS ha establecido que cuando 40 % o más de una población presenta una enfermedad se considera como un problema grave de salud pública.<sup>20</sup>

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

	Prevalencia de anemia (1995)	IC95%	Prevalencia de anemia (2011)	IC95%
• No embarazadas	33	29-37	29	24-35
• Embarazadas	43	38-47	38	34-43
• Menores de 5 años	47	43-51	43	38-47

Fuente: Stevens y col., 2013.



A partir de 1989, la OMS y la CDC de Atlanta recomiendan corregir el punto de corte de la Hb a partir de los 1000 m de altura para definir anemia en las poblaciones afincadas entre 1000 y 5500 m. En las estadísticas de 2009 y de 2013,<sup>18,19</sup> el cálculo de prevalencia de anemia se realiza ajustando la Hb por altitud de residencia.

De acuerdo a datos de Endes, Inei, 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 Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (Cenan, del INS, Perú) en 2003, la prevalencia de anemia fue de 57 % en niños de 12 a 36 meses.<sup>21</sup> Pajuelo y col.<sup>22</sup> publicaron una prevalencia de anemia nutricional de 33 % en niños menores de cinco años y que la prevalencia es mayor en infantes menores de 11 meses (68 %) y en niños de madres adolescentes, de 13 a 19 años (55 %). Actualmente, la prevalencia de anemia en niños de 6 a 36 meses es de 46,6 %, <sup>23</sup> donde los mayores valores se observan en Puno (3800 m) (76 %) y en Loreto (62 %). A pesar de una intensa campaña del gobierno, la prevalencia de anemia ha aumentado de 2017 al 31 de julio de 2018 en tres puntos porcentuales.<sup>23,24</sup> En estas estadísticas oficiales se utiliza la corrección de Hb 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 2).

En 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 para el año 2021.<sup>25</sup> A julio

de 2018, la prevalencia de anemia en niños menores de tres años es de 46,6 %. Es importante para cumplir la meta establecida por el Ministerio de Salud, determinar las razones por las cuales la anemia no se reduce a pesar de los intensos esfuerzos de intervención.

### Definición de anemia: Criterio OMS

Basado en la reunión organizado por la OMS de un grupo de estudio para revisar la información disponible sobre anemia por deficiencia de hierro llevado a cabo en 1958, La OMS en 1968 define la “anemia nutricional” como la condición en el cual la Hb en la sangre es menor que lo normal como resultado de la deficiencia de uno o más de los nutrientes esenciales (hierro, folato, vitamina B<sub>12</sub>), independiente de la causa de tal deficiencia.<sup>26</sup> Se define “anemia nutricional” en niños menores de cinco años y en gestantes cuando los valores de Hb son menores de 11 g/dL; en varones adultos, cuando son menores de 13 g/dL; 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.<sup>26</sup> Ciertamente, esta definición ha sido criticada por muchos autores tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo<sup>27-29</sup> y en muchos países no se utilizan los puntos de corte definidos por OMS.

En 1989 se definieron las categorías de anemia como leve, moderada y grave. Numerosas publicaciones sobre anemia en gestantes y en niños menores de cinco años muestran que la anemia leve no solo no es dañina,

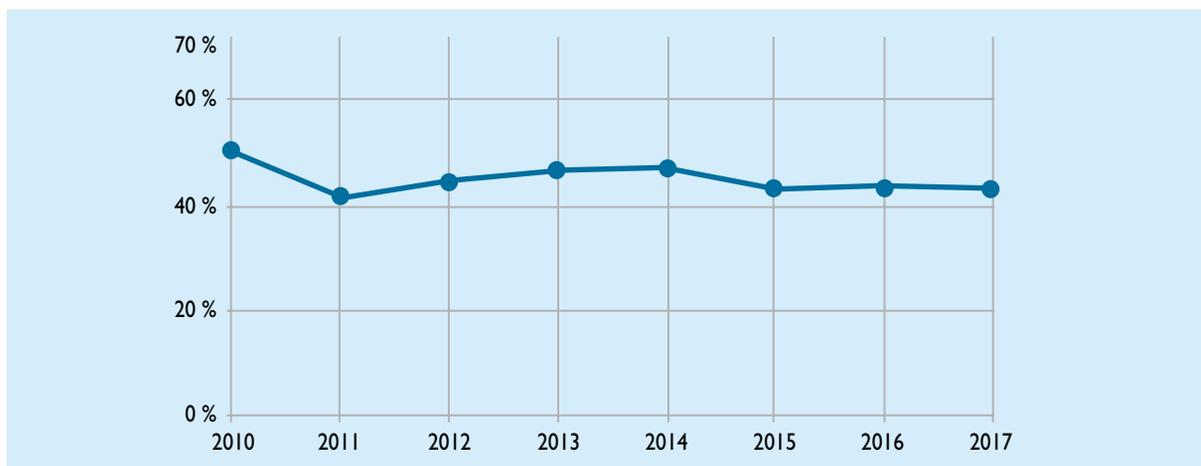


Figura 2. Prevalencia de anemia en niños de 6 a 35 meses de edad, en Perú, de 2010 a 2017. Fuente: Observatorio de anemia del Midis, con datos de Endes, Inei.

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 grave.<sup>19</sup> Esto puede sugerir que no considera a la anemia leve como problema, aunque no lo destaca tal cual. El análisis de estos resultados lleva a deducir que los valores que están dentro del rango de anemia leve probablemente no reflejen en verdad un status de anemia.

La OMS define en 1989 corregir el punto de corte de la Hb por cada nivel de altitud a partir de los 1000 metros de altura.<sup>3</sup> Esta corrección eleva las prevalencias de anemia particularmente en poblaciones por encima de 3000 metros de altura.<sup>29</sup> Esta corrección se realiza en todos los países con poblaciones que viven por encima de los 1000 m basados en el concepto que la Hb aumenta conforme aumenta la altitud de residencia, y que para definir anemia se debería establecer una nivelación 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. En efecto, las poblaciones con mayor antigüedad generacional tienen menor valor de Hb que las poblaciones con menor antigüedad generacional que viven a la misma altitud.

### Aspectos no tomados en cuenta cuando se definió la anemia nutricional

La definición de anemia en niños menores de cinco años es recomendada por la 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 que se descubren a partir del año 2000.

La hepcidina se produce a nivel hepático y tiene como función unirse a la proteína transportadora de hierro, la ferroportina, para internalizarla en la célula y producir 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 y su acción, cuando es liberada a la circulación, es inhibir la secreción de hepcidina, lo que favorece la entrada de hierro a la circulación y su disponibilidad en el eritroblasto, para facilitar la eritropoyesis.

El hierro, a pesar de ser un mineral importante para la supervivencia celular, en exceso puede producir entre

otros estrés oxidativos y disminuir la supervivencia celular. Por ello, el hierro no se excreta del organismo y más bien es reciclada, 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 por 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/d. 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 se consume como hierro heme y hierro no heme. El hierro heme es el hierro ferroso que ingresa con facilidad a la célula entérica. En tanto el hierro no heme es ferroso 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.<sup>30</sup>

El hierro al ingresar a la circulación lo hace unido a la transferrina, una proteína que se une en la membrana celular al receptor de transferrina para depositar hierro en las células. 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 Hb, fenómeno que ocurre durante la eritropoyesis en la médula ósea y 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.<sup>31</sup> Para niños menores de 5 años se usa como punto de corte 12 ng/mL. Por lo tanto, en niños menores de cinco años se define deficiencia de hierro cuando los valores de ferritina sérica son menores de 12 ng/mL.<sup>32</sup>

Numerosos estudios han mostrado que la ferritina se incrementa en presencia de una inflamación aguda o



crónica.<sup>33</sup> Eso dificulta el diagnóstico de ferropenia. La medición del RsTf se afecta menos con la inflamación y 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 mayores de 1,5 son indicativos de una deficiencia de hierro.

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

Otro nuevo marcador es la eritroferrona. Esta hormona es producida por los eritroblastos, la cual a su vez inhibe la salida de hepcidina del hígado, lo que favorece la acción de la ferroportina en el transporte de hierro a la circulación. Actualmente, ya se ha desarrollado un inmunoensayo para medir los niveles séricos de eritroferrona con lo que en un futuro cercano podremos conocer como este marcador eritropoyético funciona ante diferentes situaciones fisiológicas y patológicas.<sup>34</sup>

Con el avance en el conocimiento de la homeostasis de hierro queda claro que la sola medición de Hb es insuficiente y que se hace necesario tener un conteo de glóbulos rojos que ahora se obtiene fácilmente

con los equipos automatizados, 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-glucoproteína ácida (AGP), o los niveles de interleucinas 6 y 8.

Otro aspecto no reevaluado es el ajuste de Hb por la altura la cual se basa en una ecuación matemática desarrollada por el CDC de Atlanta. Este ajuste es matemático y no basado en ninguna definición clínica.<sup>3</sup> Adicionalmente, se tiene el hecho que esta norma al ser universal no es posible aplicarse a todas las poblaciones que habitan en zonas de altura. En efecto, los tibetanos en los Himalaya que tienen mayor antigüedad generacional, presentan menos concentración de Hb que los han, que solo residen allí no más de 70 años.

Igualmente en Perú, las poblaciones del sur del Perú, en particular los aymaras de Puno presentan una mayor antigüedad generacional que los quechuas. Se ha demostrado en estas poblaciones aymaras que los niveles de Hb son más bajos que los observados en poblaciones que habitan zonas de igual altitud pero con menor tiempo generacional.<sup>35</sup>

#### Evidencias para redefinir los puntos de corte definidos por OMS para infantes

La concentración de Hb disminuye de manera pronunciado de un nivel alto al nacimiento debido al pasaje de una vida en ambiente hipóxico a otro normóxico (Figuras 3 y 4). Estos cambios no se asocian

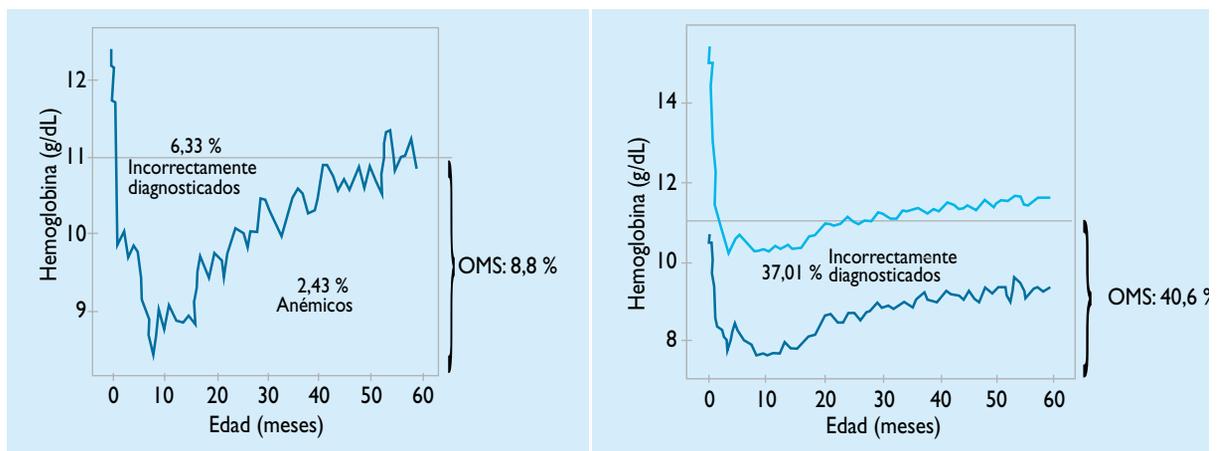


Figura 3.A) Punto de corte de la hemoglobina, basado en menos dos desviaciones estándar (-2DE) en población de niños peruanos de 0 a 59 meses; 6,33 % de los niños estudiados caen por debajo del punto de corte definido por OMS (Hb: 11 g/dL). B) Después de la corrección de la hemoglobina por la altura, la prevalencia de anemia sube de 8,8 % a 40,6 % de los cuales 37,01 % son diagnosticados incorrectamente al no coincidir el punto de corte de OMS con los valores de menos dos desviaciones estándar de la población estudiada.

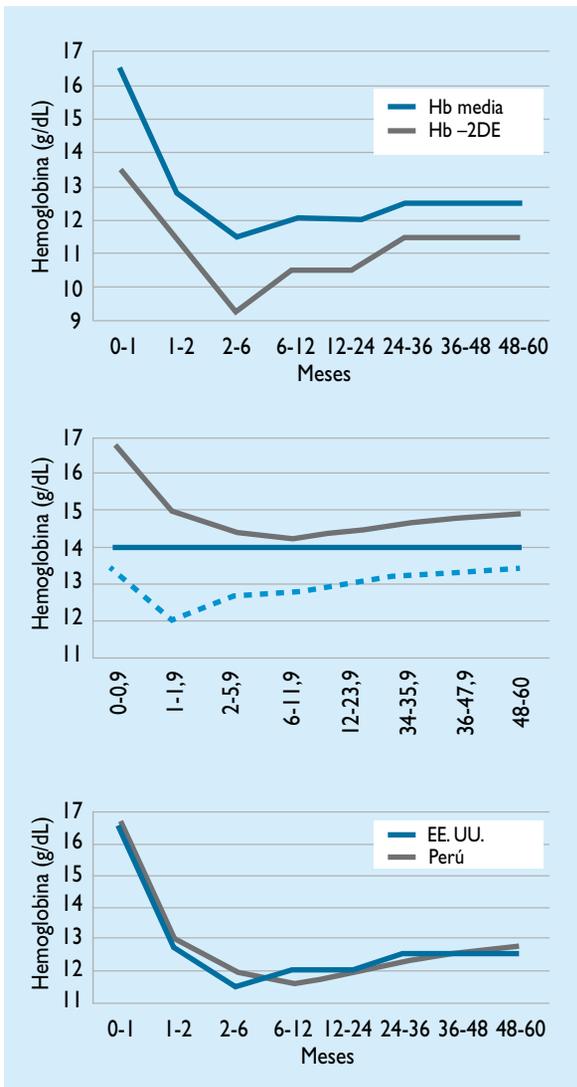


Figura 4. Valores medios y de menos dos desviaciones estándar de hemoglobina (Hb) en niños de Estados Unidos (A) y de Perú (B) menores de 5 años. C) Valores medios de Hb en niños de Estados Unidos y de Perú.

a cambios en el contenido corporal de hierro pues el hierro del eritrocito que destruido luego del nacimiento se almacena como ferritina mientras la Hb se reduce. Así tenemos que en esta etapa de la vida vamos a tener niveles bajos de Hb con valores normales de ferritina sérica. Igualmente la saturación arterial de oxígeno que es baja al nacer tanto a nivel del mar y mucho más bajo en la altura, se incrementa luego del parto de tal manera que a las 24 horas los valores son más altos que al nacer, pero en la altura son más bajos que a nivel del mar.<sup>36</sup>

En niños menores de cinco años, los valores de normalidad definidos como media - 2 DE se encuentran por debajo del límite de 11 g/dL recomendado por OMS

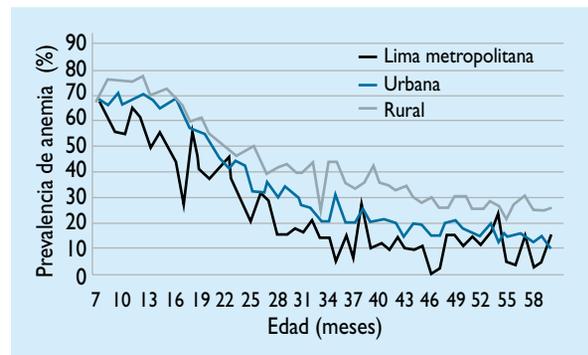


Figura 5. Prevalencia de anemia en zona rural, resto urbano y de Lima Metropolitana en niños entre 6 y 59 meses (Fuente: Endes)

para definir anemia, por lo que al usar la recomendación de OMSE se aumenta de manera incorrecta la prevalencia de anemia, particularmente entre 6 y 36 meses de edad (Figura 5). Como se aprecia en la Figura 4, los valores promedios de Hb son similares para la población peruana que para una muestra en Estados Unidos (Figura 4). Entre 3 y 5 años, los valores de Hb aumentan progresivamente de 3 a 6 años y disminuye en esa etapa de la niñez la prevalencia de anemia más como un fenómeno de la ontogenia de la Hb que de cambios en la ingesta de hierro (Figura 5).

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

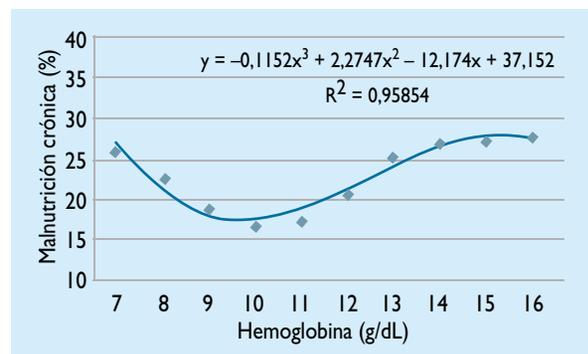


Figura 6. Prevalencia de desnutrición crónica basada en puntaje Z de talla por edad en niños peruanos menores de cinco años.



### Corrección de la hemoglobina por la altura

La OMS y el CDC de Atlanta recomiendan ajustar el punto de corte de la Hb en los pobladores a partir de los 1000 m de altura. Esta corrección se basa en la premisa que la concentración de Hb aumenta conforme aumenta la altitud de residencia. Este patrón, sin embargo, no es generalizable según los resultados comparativos entre tibetanos y hans en el Tibet; y entre los pobladores del Ande sur con los del Ande centro (aymaras vs. quechuas). Estas poblaciones adecúan un mejor transporte de oxígeno a las células con menor concentración de Hb y una mayor saturación arterial de oxígeno.

Se asume al hacer la corrección de la Hb por la altura, de que existe concomitantemente 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. Si se corrige la Hb por la altura, baja la Hb pero sigue elevado el contenido de hierro.<sup>29</sup> En este caso el tratamiento con hierro oral será inefectivo, a pesar que las cifras de prevalencia de anemia por uso de Hb corregida por la altura 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.<sup>37</sup>

### ESTATUS DE HIERRO EN LA ALTURA

El nivel de hepcidina es un marcador de la disponibilidad de hierro en el organismo. En el embarazo, los niveles séricos de hepcidina disminuyen en el segundo trimestre con la finalidad de aumentar en el duodeno la absorción del hierro.<sup>38</sup> Los niveles de hepcidina sérica en gestantes de la altura de Ayacucho fueron similares a los de nivel del mar (Lima).<sup>38</sup> Lo anterior sugiere que el estatus de hierro en la altura es similar al de nivel del mar.

Como una manera de determinar si el factor de corrección de la Hb por la altura es realmente necesario, se ha utilizado la generación de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) y se han comparado tres ecuaciones de regresión, que tienen como variable dependiente la anemia definida sin corrección de la Hb por altura, y la anemia definida con el uso de dos ecuaciones diferentes de corrección de la Hb por altura. Una es cuadrática que es la recomendada por CDC y que es utilizada por el Ministerio de Salud del Perú. La segunda es desarrollada basada en una ecuación exponencial.<sup>39</sup> La mejor curva ROC es cuando se usa la Hb no corregida por altura para definir anemia.

El ajuste de la Hb por la altura en niños menores de 60 meses ocasiona un aumento de la prevalencia de anemia de 8,8 % (Figura 3A) a 40,60 % (Figura 3B). Esto convierte un problema de salud pública leve en uno grave. El uso de punto de corte de 11 g/dL genera un 37,01 % de diagnóstico incorrecto de anemia (Figura 3B).

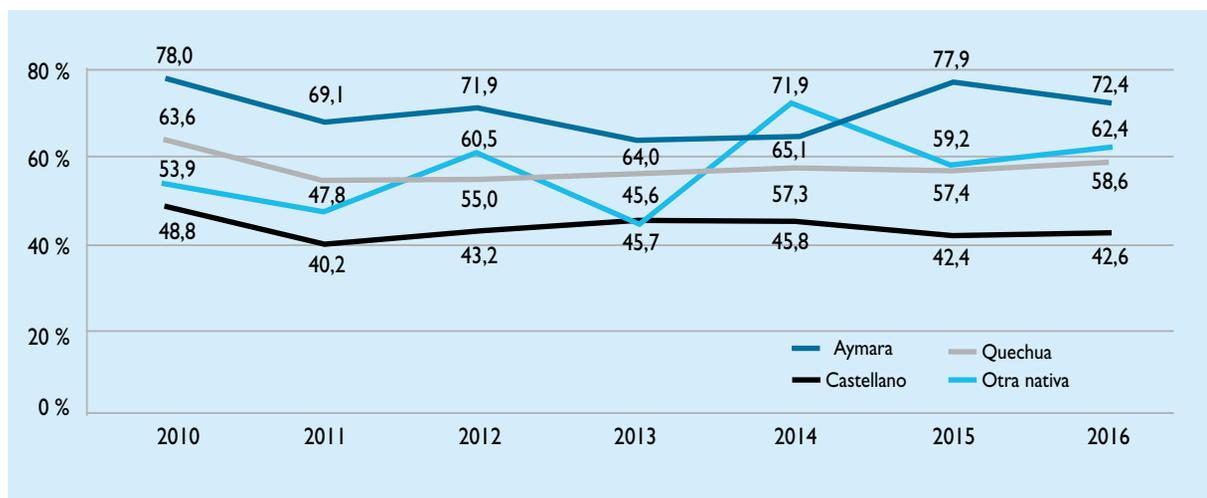


Figura 7. Prevalencia de anemia en niños de 6 a 35 meses de edad, según su lengua materna aymara, hispana, quechua u otra (Fuente: Midis).

La adaptación de poblaciones con mayor tiempo de residencia en la altura implica que los niveles de Hb tienden a ser menores que los observados en sujetos con menor tiempo generacional que viven en la altura. Los aymaras han pasado por un proceso de adaptación mayor que los quechuas y otras poblaciones, por lo que sus valores de Hb son más bajos, es por ello que si ajustamos con el punto de corte la prevalencia de anemia es mayor para ellos (Figura 7). La población aymara se afina principalmente en la zona de Puno. Por ello se explicaría que al hacer la corrección de la Hb en Puno el aumento en la prevalencia de anemia en dicha zona resulta ser mayor que en cualquier otra zona de altura.

### Anemia de inflamación

La anemia de inflamación o anemia de enfermedades crónicas es una anemia normocítica, normocrómica causada por un proceso inflamatorio que puede ser infeccioso o no infeccioso. Se le diagnostica cuando los niveles de hierro sérico son bajos acompañados de niveles altos de ferritina sérica (menor de 30 ng/mL). Cuando hay una inflamación es difícil diferenciar entre anemia inflamatoria de la anemia por deficiencia de hierro; más aún cuando ambas coexisten.<sup>40</sup> En este proceso, las citocinas inflamatorias acortan la vida de los eritrocitos, debido a la activación de macrófagos, lo que favorece la producción leucocitaria en la médula ósea, y luego un aumento de la hepcidina sérica la cual aumentará la saturación de transferrina y la concentración de hierro unido a ferritina.<sup>41</sup>

En la actualidad se conoce que la anemia, la inflamación y el estrés oxidativo se encuentran interconectados.<sup>42</sup> 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 stress oxidativo son fagocitados por los mastocitos,<sup>42</sup> 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 la segunda como nutrientes para los microbios.<sup>2</sup> El organismo para defenderse de los microbios reduce su disponibilidad de hierro, lo que aumenta los niveles de hepcidina.<sup>43</sup> La malaria, una patología frecuente de la selva, se asocia con niveles altos de ferritina.

Actualmente, se conoce que los procesos inflamatorios no asociados a infecciones también tienen un efecto que

favorece la producción de anemia. En efecto, recientes estudios epidemiológicos conectan a la anemia por inflamación con enfermedades críticas, obesidad, envejecimiento, insuficiencia renal, cáncer, infección crónica, y enfermedades autoinmunes.<sup>44</sup> En resumen, la fisiopatología de la anemia inflamatoria es multifactorial y resulta de un efecto de citocinas inflamatorias que tanto directa como indirectamente van a suprimir la eritropoyesis. La citocina inflamatoria interleucina 6 (IL-6) aumenta los niveles de hepcidina, lo que disminuye el hierro sérico, por aumento del secuestro de hierro en los tejidos de almacén y disminución de la absorción duodenal de hierro.<sup>45</sup>

Estudios en niños (5-18 años) han mostrado que los leucocitos, la proteína C reactiva (PCR) ultra sensible, y la hepcidina son más altos en el grupo de obesos que en el grupo control, en tanto no se observan diferencias en Hb, ferritina, hierro e IL6 séricos.<sup>46</sup> Estos datos sugieren que en un proceso inflamatorio como obesidad en niños, los niveles de hepcidina y de un marcador inflamatorio la PCR se encuentra elevadas; sin embargo eso no se refleja en valores bajos de Hb. Esto sugiere profundizar más los estudios sobre inflamación no infecciosa y deficiencia de hierro en niños.

### Intervención contra la anemia

Los programas de intervención contra la anemia en el Perú tienen más de dos décadas, inicialmente orientadas a las gestantes, donde la norma del Minsa obliga suplementar con hierro a todas las gestantes. En el caso de los niños menores de cinco años, el programa de intervención masiva tiene aproximadamente cinco años. En junio de 2018, una norma del Gobierno Peruano ordena suplementar con hierro a niños de 36 a 59 meses sean o no anémicos, con la finalidad de prevenir la anemia.

De acuerdo a los últimos conocimientos sobre homeostasis de hierro, no es posible tener una intervención de carácter preventivo a personas con suficiencia de hierro. De acuerdo al sistema de regulación por hepcidina, 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. 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 es prevalente como ocurre en la selva del Perú, la intervención con suplemento oral de hierro será inefectivo hasta no desaparecer la inflamación.



De lo anterior se deduce que la sola medición de la concentración de Hb no será útil para derrotar la anemia en el Perú. Los programas de lucha contra la anemia deben incluir la medición de Hb, el hemograma, al menos un marcador de estatus de hierro, y un marcador de inflamación. La medición de hepcidina es de mucho valor pero aún requiere ser estandarizado para determinar cuándo se encuentra elevado por suficiencia de hierro o por presencia de inflamación y cuál es el nivel inferior a partir del cual podemos afirmar que hay un requerimiento de hierro. La valoración de folatos, homocisteína, vitamina A, vitamina B<sub>12</sub><sup>47</sup> será necesaria cuando se sospechen 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 será la intervención.

Otro problema asociado a la suplementación con hierro o fortificación de alimentos con hierro es su impacto en niños que son hierro suficiente. En varios estudios se reportan efectos adversos de la suplementación adicional con hierro en niños con contenido normal de hierro corporal. Entre estos efectos se encuentran un menor crecimiento (crecimientos lineal y peso), aumentada morbilidad usualmente diarreas, interacciones con otros elementos trazas tales como cobre y cinc, 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 grandes y bien controlados.<sup>48</sup> (Lönnerdal, 2017). En gestantes se ha mostrado un riesgo de que la suplementación con hierro incremente la Hb a valores mayor de 13 g/dL, lo cual puede producir efectos adversos en la madre y en el feto.<sup>13</sup> 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.

Uno de los problemas que trae los programas de intervención para reducir la desnutrición crónica es la obesidad en niños. Hay evidencias que esta obesidad se asocia a anemia, la cual se debería al efecto inflamatorio de la obesidad.

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> puede generar desórdenes neurodegenerativos importantes en infantes que pueden ser observados en niños de madres con anemia perniciosa.<sup>49</sup>

En conclusión, las evidencias sugieren que se debe evaluar 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 y analizar los pros y contras de suplementar con hierro a niños que se encuentran con suficiencia de hierro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson G, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S.
2. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, Haschka D, Tymozzuk P, Theurl I, Weiss G. Iron and innate antimicrobial immunity-Depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:118-133.
3. WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2011.
4. 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;17(2 Suppl 1):S165-70.
5. 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;88:687-94.
6. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. Solid fuel use is associated with anemia in children. *Environ Res*. 2017;158:431-435.
7. 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;3(2):FSO182.
8. 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;5:285-289.
9. Abioye AI, Park S, Ripp K, McDonald EA, Kurtis JD, Wu H, et al. Anemia of Inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment. *J Nutr*. 2018;148(3):427-436.
10. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B. *Adv Food Nutr Res*. 2018;83:215-279. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.005.
11. Uijterschout L, Domellof M, Berglund SK, Abbink M, Vos P, Rovekamp L, Boersma B, Lagerqvist C, Hudig C, van Goudoever JB, Brus F. Serum hepcidin in infants born after 32 to 37 wk of gestational age. *Pediatr Res*. 2016;79(4):608-13.
12. 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.
13. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-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.
14. Perring 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;67:646-51.
15. 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.
16. De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Statistics Quarterly*, 1985;38:302-316.
17. WHO. The prevalence of anaemia in women: A tabulation of available information. 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2)
18. 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;12(4):444-54.
19. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al.; 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;1(1):e16-25.
20. De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anemia. WHO Press: Switzerland. 2008: 1-40.

21. Sanabria H, Tarqui C. Fundamentos para la fortificación de la harina de trigo con micronutrientes en Perú. *An Fac Med. Lima*, 2007;68:185-192.
22. 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):245-5.
23. INEI. El Informe Perú: Indicadores de resultados de los Programas Presupuestales, 2013-2018-Primer semestre. INEI:Lima. 2018:1-151.
24. INEI. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. Lima:INEI 2017.
25. Zavaleta N. Anemia infantil: retos y oportunidades al 2021. *Rev Per Med Exp Salud Pub*, 2017;34: 588-589.
26. WHO. Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series. World Health Organization: Geneva. 1968; 1-37.
27. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr*. 2002;132:3680-6.
28. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747-50.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Thuret I. [Biological diagnosis of iron deficiency in children]. [Article in French]. *Arch Pediatr*. 2017;24(55):556-5513.
33. 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(3):546-55.
34. Ganz T, Jung G, Naeim A, Ginzburg Y, Pakbaz Z, Walter PB, et al. Immunoassay for human serum erythroferrone. *Blood*. 2017;130:1243-1246.
35. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. [Maternal hemoglobin in Peru: regional differences and its association with adverse perinatal outcomes]. [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28:484-91.
36. Gonzales GF, Salirrosas A. Arterial oxygen saturation in healthy newborns delivered at term in Cerro de Pasco (4340 m) and Lima (150 m). *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;12:3:46.
37. 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 (en prensa).
38. Gonzales GF, Alarcón-Yaquetto DE, Zevallos-Concha A. Human adaptation to life at high altitude. In: *Biochemistry of oxidative stress. Physiopathology and clinical aspects*. New York: Ed. Ricardo Gelpi. Springer; 2016.
39. 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. *Anal Fac Med*. 2017;78(3):281-286.
40. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;67:1-81.
41. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol*. 2018;107(1):7-15.
42. Sharma P, Puri N. A new role for mast cells as scavengers for clearance of erythrocytes damaged due to oxidative stress. *Immunol Lett*. 2018;199:23-35.
43. Karaskova E, Volejnikova J, Holub D, Velganova-Veghova M, Sulovska L, Mihal V, et al. Hepcidin in newly diagnosed inflammatory bowel disease in children. *J Paediatr Child Health*. 2018 Jun 20. doi: 10.1111/jpc.14093.
44. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: A review. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):285-296.
45. Langer AL, Ginzburg YZ. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodial Int*. 2017 Jun;21 Suppl 1:S37-S46.
46. Sal E, Yenicesu I, Celik N, Pasaoglu H, Celik B, Pasaoglu OT, et al. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? *Hematology*. 2018;23(8):542-548.
47. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2018 Mar 12.
48. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1681S-1687S.
49. Papp F, Rácz G, Lénárt I, Kóbor J, Bereczki C, Karg E, Baráth Á. [Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected by expanded newborn screening]. [Article in Hungarian]. *Orv Hetil*. 2017;158:1909-1918.

CORRESPONDENCIA: Gustavo Francisco Gonzales Rengifo  
gustavo.gonzales@upch.pe