



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
La Plata | Buenos Aires | Argentina

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

INSTITUTO DE DESARROLLO E INVESTIGACIONES

PEDIÁTRICAS (IDIP)

“DR. FERNANDO VITERI”

Hospital de Niños “Sor María Ludovica” de La Plata

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

Producción Científica: Tesina

***“Relación entre el estado nutricional de hierro y los niveles de
plomo en sangre en niños”***

Tesista: Liliana Disalvo

Director: Dr. Horacio F González

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer al director de esta tesis, el Dr. Horacio González, por haberme abierto la puerta para incorporarme al equipo de trabajo del IDIP allá por el año 2004. Por su opinión experta, por sus consejos en todo el orden de la vida, por estimularme siempre a superarme y lógicamente, por alentarme, guiarme y dirigirme a realizar este trabajo de tesis.

A mi compañera entrañable del IDIP, la Bioq. Ana Varea por acompañarme, ayudarme y contenerme en los momentos difíciles. Por su escucha y consejos, y por su inestimable contribución en la realización de este proyecto.

A Carla Casado, Natalia Alvarez, Natalia Matamoros y Silvana Visentin, compañeras del Laboratorio de Toxicología Ambiental y Nutrición del IDIP, por su colaboración en este proyecto y en especial a la Tec. Natalia Alvarez por su ayuda en las extracciones de sangre de todos los niños participantes. Con todas hemos compartido charlas, proyectos e ilusiones durante estos años.

A la Bibliotecaria Guillermina Guidoni por su ayuda y dedicación para la búsqueda de los trabajos científicos que forman parte de la bibliografía de este trabajo.

A la Lic. Maria Victoria Fasano, por su gran ayuda en el análisis estadístico de los datos y por su increíble paciencia cuando había que volver analizarlos.

A todos mis otros compañeros del IDIP que de alguna u otra forma contribuyeron y colaboraron con la realización de este proyecto. Porque un trabajo de investigación es siempre fruto de un trabajo conjunto y necesita del soporte vital de las personas que nos estiman y nos apoyan.

A mi familia por su apoyo incondicional. A mi esposo que, aunque no sé si alcanza a dimensionar el esfuerzo, siempre me acompaña. A mis cuatro hijos que siempre me apoyaron para que pudiera terminarla, en especial a mi hija Agustina que me ayudó con la edición. Espero les sirva de ejemplo de que nunca es tarde para formarse y tratar de superarse.

Por último, a mis queridos padres, que aunque ya no están, siempre me dieron mucho amor y me incentivaron en el camino del estudio. Sus valores me marcaron el norte, y porque la persona que soy es gracias a ellos.

A todos, muchas gracias.

Tabla de contenidos

RESUMEN	6
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	9
HIERRO	9
Bioquímica y fisiología	9
Homeostasis sistémica del hierro	10
Metabolismo del hierro.....	11
Deficiencia de Hierro (DH)	18
Evaluación del estado de Hierro. Diagnóstico de laboratorio de la DH y ADH	26
PLOMO	29
Distribución del plomo en el ambiente.....	29
Toxicocinética	31
Mecanismos de toxicidad	32
Efectos tóxicos sobre la salud en niños	35
Diagnóstico.....	37
INTERACCIÓN Fe –Pb.....	38
Co-ocurrencia de la DH y la exposición al plomo.....	39
Vías comunes de absorción de Fe y Pb	41
Efectos del déficit de hierro y exposición al plomo sobre los glóbulos rojos	41
Efectos adversos del Fe y Pb sobre el neurodesarrollo	42
CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS	44
Objetivo General.....	44
Objetivos específicos.....	44
Hipótesis	44
CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA.....	45
Tipo de estudio:	45
Universo o población objetivo:	45
Muestra	45
Definición operacional de las variables y categorías:	46
Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	48
Análisis de los resultados.	49

Aspectos éticos	50
CAPITULO 5: RESULTADOS	51
Descripción de la Muestra	51
Estado Nutricional de Hierro	52
Niveles de Plomo en Sangre (NPS).....	54
Relación entre el Estado nutricional de Hierro y los NPS.....	54
Comparación de los valores de ferritina o Hb según categorías de plomo.....	54
Correlación entre la concentración de Ferritina o Hb y los NPS	56
Comparación de los NPS entre los niños con y sin DH	57
Comparación de las distribuciones de las ferritinas entre los niños con y sin NPS \geq 5 μ g/dl.....	58
Asociación entre DH y prevalencia de NPS \geq 5 μ g/dL.....	59
Asociación entre Anemia y prevalencia de NPS \geq 5 μ g/dL	60
CAPITULO 6: DISCUSIÓN	61
CAPITULO 7 CONCLUSIÓN.....	65
CAPÍTULO 8: BIBLIOGRAFÍA	66

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: HOMEOSTASIS SISTÉMICA DE HIERRO.....	10
FIGURA 2: TRANSPORTE DE HIERRO A TRAVÉS DEL EPITELIO INTESTINAL	12
FIGURA 3 PRINCIPALES ÓRGANOS Y TIPOS DE CÉLULAS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS SISTÉMICA DEL HIERRO.....	17
FIGURA 4: INDICADORES PARA EVALUAR EL ESTADO DEL HIERRO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA DEFICIENCIA.....	28
FIGURA 5: DISTRIBUCIÓN DEL PLOMO EN EL ORGANISMO HUMANO.....	32
FIGURA 6: EFECTO DEL PLOMO EN LA SÍNTESIS DEL HEMO	33

INDICE DE TABLAS

TABLA 1: CAUSAS DE LA DH.....	22
TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS ESTUDIADOS.....	51
TABLA 3: DISTRIBUCIÓN DE LOS NIVELES DE HB, VCM Y FERRITINA SEGÚN EDAD Y SEXO.....	52

TABLA 4: NIVELES MEDIOS Y PREVALENCIAS SEGÚN CATEGORÍAS DE EDAD < 0 \geq 2 AÑOS.....	53
TABLA 5 : DISTRIBUCIÓN DE LO NPS Y PREVALENCIAS SEGÚN GRUPOS DE EDAD.....	54
TABLA 6: COMPARACIÓN DE NPS EN LOS PERCENTILES DE DISTRIBUCIÓN 75 Y 90, SEGÚN LOS NIÑOS PRESENTEN O NO DH.....	57
TABLA 7: COMPARACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE FERRITINA EN LOS PERCENTILES 10,25 Y 50.....	59
TABLA 8: ASOCIACIÓN ENTRE LA DH Y EL NPS \geq 5 μ G/DL.....	60
TABLA 9: ASOCIACIÓN ENTRE ANEMIA Y EL NPS \geq 5 μ G/DL.....	60

INDICE DE GRAFICOS

GRÁFICO 1: PREVALENCIA (%) DE ANEMIA Y DH SEGÚN CATEGORÍAS DE EDAD EN AÑOS.....	53
GRÁFICO 2: VALORES DE FERRITINA SEGÚN CATEGORÍAS DE PLOMBEMIA	55
GRÁFICO 3: VALORES DE FERRITINA SEGÚN NPS < 0 \geq 5 μ G/DL.....	55
GRÁFICO 4: VALORES DE HB SEGÚN CATEGORÍAS DE PLOMO.....	56
GRÁFICO 5: VALORES DE HB SEGÚN NPS < 0 \geq 5 μ G/DL.....	56
GRÁFICO 6: DISTRIBUCIÓN DE LOS NPS ENTRE LOS NIÑOS CON Y SIN DH58	
GRÁFICO 7: DISTRIBUCIÓN DE LAS FERRITINAS SEGÚN LOS NIÑOS TENGAN NPS < 0 \geq 5 μ G/DL.....	59

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de hierro (DH) es considerada el problema nutricional más prevalente en todo el mundo. Similarmente el plomo es una sustancia tóxica ampliamente distribuida en la corteza terrestre, y en la actualidad todos los niños están expuestos al plomo. Ambas situaciones se presentan juntas en poblaciones infantiles desfavorecidas y afectan adversamente el desarrollo neurocognitivo de los niños.

Objetivo: determinar si existe relación entre la DH y los niveles de plomo en sangre en niños de 1 a 6 años asistidos en el sistema público de salud de La Plata y Gran La Plata.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico de corte transversal. Se evaluaron niños entre 1 y 6 años de edad, clínicamente sanos, que concurrieron por controles de salud periódicos al Observatorio de Salud del IDIP y a Centros de Atención Primaria de la Salud de La Plata y Gran La Plata, durante los años 2012-2017. Se realizó una evaluación antropométrica, se relevaron datos sociodemográficos y se determinaron el hemograma, la concentración de ferritina, y el nivel de plomo sanguíneo (NPS). Se consideró DH si ferritina < 12 ng/ml, anemia si Hb < 11 gr/dL (o 11,5 gr/dL para los mayores de 5 años) y nivel elevado de plomo si NPS \geq 5 μ g/dL. Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico R versión 3.3.2. Se utilizaron las pruebas de Mann Whitney, o el Test de Student, Chi-cuadrado y regresión logística.

Resultados: Participaron del estudio 394 niños, la edad promedio fue 2.4 ± 1.4 años. La prevalencia de DH fue 26,1 %, de anemia fue 31,6 %, la de NPS elevados fue de 8.6 %. El análisis bivariable mostró una asociación estadísticamente significativa entre la DH y la prevalencia de NPS \geq 5 μ g/dL con un OR (IC95%): 3,18 (1,52; 6,68). La prevalencia de NPS \geq 5 μ g/dL fue 16,2 % en niños con DH y de 5,7 % en los niños sin DH. ($p=0,0027$). También se halló asociación entre la anemia y la prevalencia de NPS mayor al valor de referencia OR (IC95%): 3,05 (1,50; 6,33).

Conclusión: Se encontró asociación entre la DH y NPS mayor al valor de referencia, los niños con DH tienen el triple de chances de presentar NPS \geq 5 μ /dL que los niños sin DH. Asimismo se encontró asociación entre la anemia y NPS mayor al valor de referencia CDC, los niños anémicos tienen el triple de chances de presentar NPS \geq 5 μ /dL que los niños sin anemia

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

En las últimas cinco décadas, la biotoxicidad debida a la exposición de metales pesados como plomo (Pb), cadmio (Cd), aluminio (Al), mercurio (Hg), arsénico (As) y sus interacciones con los nutrientes se han convertido en un grave problema de salud pública (1).

La deficiencia de hierro (DH) es considerada el problema nutricional más prevalente en todo el mundo, afectando aproximadamente a un tercio de la población mundial(2). Además es la principal causa de anemia, siendo los niños entre 6 y 24 meses de edad y las mujeres embarazadas los grupos más afectados (3). Similarmente el plomo es una sustancia tóxica ampliamente distribuida en la corteza terrestre, y en la actualidad todos los niños están expuestos al plomo a través de las partículas dispersas en el aire, alimentos, agua, polvo y suelo (4).

La DH como la intoxicación por plomo afectan adversamente el desarrollo neurocognitivo de los niños, y además ambas situaciones se presentan juntas en poblaciones infantiles desfavorecidas. La DH está asociada a bajo rendimiento en test de desarrollo psicomotor, disminución de la performance escolar, perdida de atención, entre otros (5-7). La exposición al plomo, aun a niveles bajos, está asociada a deterioro neurocognitivo, disminución de la inteligencia, disminución de la velocidad de conducción nerviosa, etc. (8-11).

La interacción entre el estatus de hierro y la concentración de plomo en sangre fue investigada en numerosos estudios tanto en animales como en humanos (12). El plomo no tiene una función biológica en el cuerpo humano, por lo tanto, es poco probable que exista un transportador específico para su absorción. El transportador de metales divalente 1 (DMT1) es uno de los mecanismos que se cree que participa en la absorción de plomo en el intestino delgado. El DMT1 también es el principal transportador de hierro, y su expresión aumenta en el estado de DH y disminuye una vez que se normalizan las reservas corporales de hierro (13). Este mecanismo de regulación, podría ser el responsable de una mayor captación de plomo por las células intestinales y puede explicar mayores niveles de plomo en los individuos con DH.

Mientras que algunos investigadores comunicaron que las concentraciones de plomo en sangre son más altas en niños con DH, y que en los niños que consumen dietas con cantidades inadecuadas de hierro, la absorción de plomo aumenta (14-16),

otros afirman que la depleción de hierro no afecta a las concentraciones de plomo en sangre (17, 18). Wright et al, en un estudio longitudinal de niños de 1 a 4 años de edad, encontraron un riesgo de cuatro a cinco veces mayor de contaminación por plomo en los niños que tenían DH inicialmente (19). Sin embargo, aún no está claro si la DH aumenta el riesgo de intoxicación por plomo, también es posible que la DH modifique el comportamiento de los niños, incrementado el hábito de pica o el comportamiento de mano-boca y por lo tanto aumentando la ingesta de plomo del ambiente.

En Argentina numerosas publicaciones dan cuenta que la DH es un problema prevalente en niños en edad preescolar (20, 21). Contrariamente poco se ha publicado sobre la exposición ambiental al plomo en niños y en ese sentido nuestro grupo de trabajo viene abordando la problemática desde el año 2006 (22-24).

La DH es un problema importante de salud pública en niños y sobre todo en aquellos con vulnerabilidad social que justamente son los mismos con riesgo de exposición ambiental al plomo. Nos planteamos la necesidad de estudiar la relación entre el estado nutricional de hierro y los niveles de plomo en sangre en niños de 1 a 6 años, con la finalidad de evaluar si el estatus de hierro que tiene esta población de niños los hace más susceptibles a la intoxicación por plomo.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

HIERRO

La importancia del hierro (Fe) en la salud humana es conocida desde la antigüedad; los primeros reportes de su uso medicinal datan de las antiguas civilizaciones egipcia, hindú, griega y romana. En el siglo XVII fue usado para el tratamiento de la clorosis (nombre que se le asignaba a la anemia ferropénica en esa época debido al color verdoso-amarillento que adquiría la piel de quienes la padecían); pero no fue hasta 1932 que la importancia del Fe fue demostrada al probarse que el Fe inorgánico es imprescindible para la síntesis de la hemoglobina (25).

Durante años, el interés nutricional en este mineral se focalizó en su importancia para la síntesis de hemoglobina (Hb) y el transporte de oxígeno. Hoy se conoce que es esencial para la respiración mitocondrial, síntesis de ADN, entre otros procesos bioquímicos (25, 26).

Bioquímica y fisiología

El Fe es un elemento esencial para todos los organismos vivos. En la primera etapa de la evolución de la vida, los seres primitivos lo utilizaban como parte de su sistema de generación de energía, existiendo en su estado ferroso (Fe^{2+}) debido al escaso oxígeno ambiental. Cuando la concentración de oxígeno aumentó, predominaron las formas oxidadas, poco solubles y los organismos tuvieron que sintetizar moléculas que tuvieran capacidad de unir Fe para poder utilizarlo (27).

En soluciones acuosas, el Fe puede encontrarse en dos estados de oxidación estables: Fe^{2+} (ferroso) y Fe^{3+} (férrico). Esta propiedad lo hace capaz de participar en reacciones que abarcan gran parte de la bioquímica, incluyendo aquellas que controlan el flujo de electrones a través de rutas bioenergéticas, la síntesis de ADN y el aporte de oxígeno a los tejidos. Sin embargo esta misma propiedad es lo que lo convierte en peligroso, ya que el Fe puede reaccionar con las especies reactivas de oxígeno formadas como resultado de la respiración celular y provocar peroxidación de las membranas lipídicas, proteínas y ADN (28). Es por esto que en condiciones fisiológicas el hierro está unido a proteínas ya que su presencia aislada, produce daños graves en los tejidos.

En el organismo humano se encuentra fundamentalmente unido a proteínas en forma de complejos, como las hemoproteínas (hemoglobina, mioglobina o los compuestos no hemo (flavin Fe enzimas, transferrina y ferritina). Esta forma de quelación es un mecanismo de controlar su reactividad y permiten su adquisición, transporte y almacenamiento intracelular (29).

Homeostasis sistémica del hierro

Debido a la escasez de hierro disponible biológicamente, los humanos conservan y reciclan eficientemente el hierro. En el adulto la cantidad de Fe es 4-5 gr. La mayoría está contenido en glóbulos rojos, aproximadamente 2,5 g están en la Hb y se recicla en el proceso de eritrofagocitosis por los macrófagos reticuloendoteliales. Estos macrófagos de reciclaje de hierro son un importante sitio de almacenamiento de hierro además de los hepatocitos. Todas las demás células en el cuerpo contienen cantidades más pequeñas de Fe. El total de Fe circulante es relativamente pequeño (2-4 mg) y debe ser renovado cada pocas horas para satisfacer el requisito diario de Fe para la eritropoyesis y otras necesidades del cuerpo (aproximadamente 20-25 mg). Aproximadamente 1-2 mg de Fe es proporcionado por la absorción dietética en el duodeno, que es equilibrada por una pérdida no regulada de 1-2 mg de hierro, principalmente a través de la descamación epitelial y la pérdida de sangre. La excreción urinaria de hierro es mínima debido a que circula unida a la proteína transferrina, y se describen múltiples mecanismos para la recuperación del hierro en el riñón (13). La figura 1, adaptada de Dev y Babitt, 2017(27), ilustra la homeostasis sistémica del hierro.

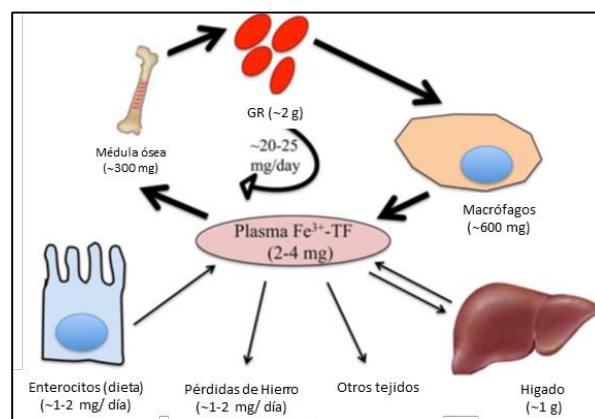


Figura 1: Homeostasis sistémica de hierro, adaptada de Dev y Babitt, 2017 (25) El hierro (Fe) circula en el torrente sanguíneo unido a la transferrina (TF). La mayoría de hierro se entrega a la médula ósea para la producción de glóbulos rojos (GR), cantidades menores van a otros tejidos y el exceso es transportado al hígado para su almacenamiento. La homeostasis de hierro sistémica se mantiene reciclando el hierro de los GR mediante macrófagos reticuloendoteliales. Una menor cantidad de hierro es absorbido de la dieta a través de enterocitos duodenales, y hay una pérdida no regulada de hierro a través de la descamación y las pérdidas de sangre.

Metabolismo del hierro

Absorción intestinal

Dado que sólo una pequeña proporción del metal es excretada, la necesidad diaria de incorporación de hierro en un individuo es muy baja. Por lo tanto, sólo una pequeña proporción del total del metal ingerido es absorbida (aproximadamente el 10%). Aunque el hierro puede ser absorbido a lo largo de todo el intestino, este proceso es más eficiente en el duodeno, cuyas mucosas poseen microvellosidades que maximizan la superficie absorptiva (30).

El hierro dietario se encuentra principalmente en estado férrico o como hierro hemínico, mientras que el incorporado a través de productos farmacológicos usualmente está presente como sal ferrosa. El Fe^{3+} es insoluble en soluciones con pH mayor a 3, por lo que, en el estómago, se forman complejos solubles del metal que aumentan su disponibilidad para ser absorbido en el duodeno. Por otra parte, en el lumen del intestino se forman cantidades variables de iones ferrosos como consecuencia de la reducción del hierro férrico por agentes dietarios (por ejemplo, ácido ascórbico). En consecuencia, ambos iones (ferroso y férrico) pueden presentarse ante las células intestinales. La Figura 2, adaptada de Donovan et al, 2006 ilustra el transporte de Fe a través del epitelio intestinal (31).

Para poder ser absorbido el Fe^{3+} debe reducirse a Fe^{2+} . Esta reducción está mediada por la enzima citocromo B duodenal, DCYTB, (duodenal cytochrome B), localizada en la membrana apical de la célula del intestino, facilitado por el ácido ascórbico. Una vez reducido, el Fe^{2+} se transporta a través de la membrana apical por el transportador de metal divalente 1, DMT1, (divalent metal transporter 1). Esta absorción es facilitada por el microambiente ácido y el gradiente de protones generado por el intercambiador Na^+ / H^+ del borde del cepillo. El transportador DMT1, no es específico para el hierro y puede transportar una gran variedad de metales iónicos divalentes incluyendo manganeso, cobalto, cobre, zinc, cadmio y plomo (32).

DMT1, conocida también como Nramp1 (natural resistance associated macrophage protein-1), es una glicoproteína altamente conservada con 12 dominios transmembrana. La síntesis de DMT1 y de DCYTB es fuertemente inducida por la DH, a través de los elementos respondedores al hierro (IRE = iron responsive element) de sus respectivos ARNm (33).

El mecanismo de absorción del hierro hemínico permanece aún poco conocido (30). Se propuso que la proteína de membrana HCP1 (heme carrier protein-1) expresada en la membrana apical del enterocito, mediaba su absorción. Se sabe que el complejo hierro-protoporfirina ingresa al enterocito en forma directa, y en su interior el hemo es clivado enzimáticamente por la hemoxigenasa 1 (HO1). Luego, el Fe así liberado ingresa a una vía común con el Fe no hemínico. Existen dos proteínas que intervienen en la liberación del hemo hacia la sangre, Bcrp y FLVCR (feline leukemia virus subgroup C receptor), que sugieren que el grupo prostético transita el enterocito en forma intacta (32, 34).

El hierro tomado por los enterocitos se puede utilizar directamente para los procesos metabólicos celulares intrínsecos, almacenados o exportados a través de la membrana basolateral para la administración sistémica.

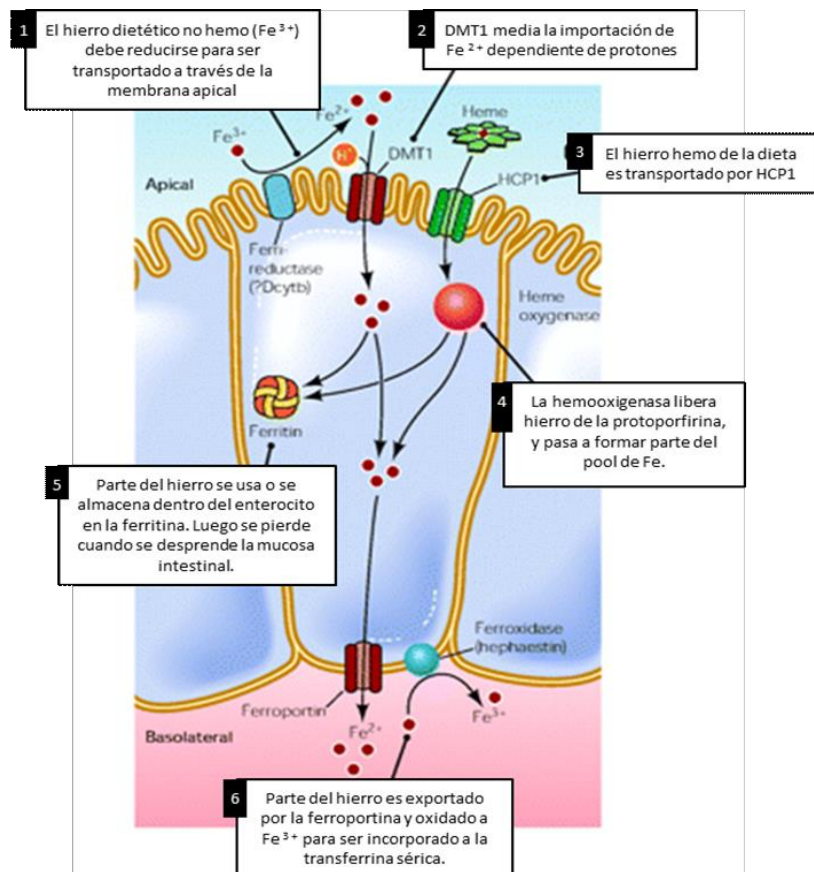


Figura 2: Transporte de hierro a través del epitelio intestinal, adaptado de Donovan et al, 2006 (30). El hierro dietético no hemo (Fe^{3+}) debe reducirse. La proteína DMT1 media la importación de Fe^{2+} dependiente de protones. El hierro hemo de la dieta es transportado por HCP1. Una vez dentro de la célula, la hemoxigenasa libera hierro de la protoporfirina, y pasa a formar parte del pool de Fe. Parte del hierro se usa o se almacena dentro del enterocito en la ferritina. Este hierro se pierde más tarde en el cuerpo cuando se desprende la mucosa intestinal. Parte del hierro es exportado a través de la membrana basolateral por ferroportina y oxidado a Fe^{3+} para su incorporación a la transferrina sérica.

Almacenamiento del hierro

El Hierro se almacena en los enterocitos, al igual que en otras células, en gran parte en la forma de ferritina. La ferritina es un heteropolímero proteico, con un peso molecular de 450 kDa, sintetizado por eritroblastos, epitelio de la mucosa intestinal, macrófagos y hepatocitos. Se encuentra dentro de las células y también en el plasma (35). La apoferritina se compone de 24 subunidades, siendo éstas de tipo H y L, en cantidades relativas que dependen de cada tejido. En corazón y riñones es rica en subunidades H, en cambio predominan las subunidades L en hígado y en bazo. Estas relaciones pueden modificarse en la inflamación u otras patologías. Sólo la cadena H tiene actividad de ferroxidasa esencial para la incorporación del Fe. Las subunidades se ensamblan para formar una esfera, con una cavidad central donde puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro cristalino en forma oxidada (Fe^{3+}). La ferritina permite que el hierro esté disponible para los procesos celulares, y al mismo tiempo mantiene protegidos a los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas de los efectos tóxicos de este metal. El almacenamiento de ferritina permite la entrega más controlada de hierro a exportadores basolaterales de hierro y la capacidad de limitar la administración sistémica de hierro por vía intestinal y la descamación celular, que ocurre cada pocos días (36).

Transporte de hierro no hemínico

La liberación sistémica del hierro es mediada por la ferroportina (FPN), única proteína exportadora conocida. Aunque los mecanismos moleculares de la exportación de hierro por la ferroportina todavía no se conocen bien, se piensa que el hierro se exporta en la forma Fe^{2+} , es oxidado a Fe^{3+} por la hefaestina homologa a la ceruloplasmina, y cargado sobre transferrina, el portador principal de hierro de plasma. Por otra parte, la ferroportina también se utiliza para exportar hierro almacenado de los hepatocitos y para liberar el hierro materno de la placenta a la circulación fetal (37).

Una fuente importante de hierro diario es proporcionada por el reciclaje de hierro de los macrófagos. Esta población de macrófagos especializados fagocitan los glóbulos rojos viejos y dañados después de una vida media de 120 días. Los glóbulos rojos se lisan, y el hierro es liberado de la hemoglobina por la hemo oxigenasa-1. El hierro puede ser almacenado en ferritina o exportado al flujo sanguíneo por ferroportina a través de un proceso similar descrito arriba para los enterocitos duodenales.

Captación de hierro por los tejidos

El hierro se transporta en la circulación unida a la transferrina (Tf). La Tf sérica o siderofilina es una proteína plasmática que se halla también en otros fluidos de los vertebrados, tales como líquido cefalorraquídeo, leche y semen. Es una glicoproteína de aproximadamente 80 kDa, constituida por una única cadena polipeptídica a la que se unen hidratos de carbono formando dos ramas idénticas y casi simétricas. Su ligando natural es el Fe^{3+} al que une con alta afinidad. La Tf es capaz de unir un ion férrico a cada uno de sus dos sitios, los cuales poseen 40% de homología, para que la unión ocurra se necesita la unión simultánea de un anión (carbonato o bicarbonato) (38). Normalmente, 70% de la Tf plasmática no está saturada con el metal esencial y, por lo tanto, la reserva total de esta proteína actúa como amortiguador frente a grandes cantidades de hierro absorbido o liberado, las que, de otra manera, resultarían tóxicas cuando el metal está libre en su estado oxidado. En situaciones de saturación de la capacidad de transporte de Tf, como ocurre en Hemocromatosis Hereditaria y otras condiciones de sobrecarga de hierro, el hierro puede unirse a otros ligandos, como citrato, constituyendo el llamado hierro no unido a Tf (NTBI, non-transferrin bound iron).

El complejo Fe/Tf puede unirse a dos tipos de receptores, RTf1 y RTf2 (39). RTf1 es un homodímero, que consta de dos subunidades transmembrana idénticas unidas por puentes disulfuro. Se expresa en gran cantidad en todas las células en división, en linfocitos activados y en los precursores eritroides con mayor demanda de hierro. Se une selectivamente a la Tf diférrica para internalizarla en la célula (endocitosis mediada por receptor) (30). RTf2 es un homólogo de RTf1, cuya expresión está restringida a hepatocitos, células duodenales y eritroides, lo que sugiere un rol más especializado en el metabolismo del hierro. Se une al complejo Fe/Tf con menor afinidad que el RTf1, y su papel principal es como molécula de señalización. Cuando la Tf circulante se encuentra saturada, RTf2 interactúa con la proteína de la hemocromatosis, HFE, para que aumente la síntesis de hepcidina, hormona reguladora de fe (39).

El complejo Fe/Tf-RTf1 es rápidamente internalizado por un procesos de endocitosis mediada por receptor. En los endosomas el complejo es acidificado por una bomba protónica ATP dependiente, y la disminución del pH produce un cambio conformacional tanto en el complejo Fe/Tf como en su receptor. De este modo el Fe^{3+}

es liberado en el interior del endosoma, donde es reducido a Fe^{2+} por una ferrireductasa, STEAP3, (6-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3) y queda disponible para ser exportado al citosol por DMT1 presente en la membrana endosomal.

El receptor de transferrina (RTf) se expresa de forma ubicua en la superficie celular. Virtualmente, todas las células de los mamíferos poseen RTf en su superficie, pero éstos se expresan en mayor número en células hepáticas, de placenta y en progenitores eritroides. Es responsable de tomar hierro ligado a transferrina a través de mecanismos bien estudiados que implican endocitosis mediada por receptor. Una vez internalizadas las vesículas endocíticas son acidificadas, permitiendo que el hierro sea liberado de la transferrina, y la apotransferrina, todavía ligada a RTf, se recicla a la superficie celular donde se libera. El hierro es liberado del complejo Tf-RTf como ion férrico. Posteriormente, el metal es reducido por una ferrireductasa endosomal (STEAP3), y transportado al citoplasma por el transportador de cationes divalentes DMT1 (29) .

Una vez en el citoplasma, el ion ferroso incorporado puede seguir tres destinos:

- Pool de utilización, es decir, las proteínas celulares que requieren hierro
- Pool de almacenamiento, constituido primariamente por ferritina y hemosiderina
- Pool regulatorio, el cual incluye a las proteínas encargadas de detectar variaciones en los niveles intracelulares del metal

Reciclado del Fe

Como se mencionó anteriormente, la mayor parte del hierro en el cuerpo humano está contenido dentro de los glóbulos rojos. El hierro liberado de estas células, cuando llegan al final de su vida útil, es una fuente importante de hierro sistémico disponible que puede ser reutilizado para la producción de nuevos eritrocitos en la médula ósea. Los macrófagos hepáticos y esplénicos son responsables de engullir eritrocitos senescentes en un proceso denominado eritrofagocitosis. Durante su vida los glóbulos rojos acumulan cambios bioquímicos en su superficie, tales como peroxidación de lipoproteínas de membrana, pérdida de residuos de ácido siálico y formación de neoantígenos de senescencia. La eritosis se caracteriza por contracción de la membrana del eritrocito y externalización de fosfatidilserina, que es reconocida por su receptor específico en la membrana de los macrófagos (CD36). Los eritrocitos fagocitados se fusionan con vesículas endosómicas y con el retículo endoplásmico, donde se encuentra un complejo enzimático formado por NADPH-citocromo C reductasa, HO1 y biliverdin

reductasa. El Fe se libera del hemo por la hemo oxigenasa. El hierro se transfiere fuera del fagosoma por DMT1, y exportado del macrófago por la FPN. El grupo hemo puede ser transferido directamente a la circulación por FLVCR, un exportador específico del mismo que también desempeña un papel importante en la homeostasis del hierro en los eritrocitos inmaduros y en los hepatocitos. El grupo hemo que abandona las células es fijado por la hemopexina y transportado al hígado para su catabolismo.

El hierro resultante liberado del desglose de los glóbulos rojos puede entonces ser almacenado en ferritina o ser liberado de nuevo a la circulación por la ferroportina (31).

Regulación del metabolismo del Fe

El metabolismo del hierro está balanceado por dos sistemas regulatorios: uno sistémico basado en la hormona hepcidina y la proteína exportadora ferroportina, y el otro que controla el metabolismo celular través de las proteínas reguladoras de hierro (IRP) que se unen a los elementos de respuesta al hierro (IRE) de los ARNm regulados. Estos sistemas funcionan de modo coordinado lo que evita, tanto la deficiencia como el exceso del mineral (40).

Este sistema homeostático mantiene la saturación de la transferrina a los niveles fisiológicos en respuesta a las señales provenientes de las vías que consumen Fe, como la eritropoyesis, y envía señales a las células que liberan Fe al torrente sanguíneo. El hierro es liberado a la circulación a partir de los enterocitos duodenales y de los macrófagos. Los hepatocitos tienen una doble función en el metabolismo sistémico del hierro, son el principal sitio de reserva y secretan la hormona reguladora hepcidina, que coordina los flujos sistémicos del mineral y controla los niveles de hierro por unión con la ferroportina. Las alteraciones congénitas o adquiridas que alteran la producción de hepcidina causan DH (altos niveles de hepcidina) y sobrecarga del mineral (deficiencia de hepcidina)(41).

A nivel sistémico, la hormona hepcidina es el principal regulador del equilibrio del hierro corporal. La hepcidina es un péptido de 2.7 kDa, sintetizado por el hepatocito que se une a la ferroportina en la superficie celular para iniciar la internalización y degradación de la ferroportina (42). La Hepcidina controla la entrada de hierro en circulación desde el hierro absorbido por los enterocitos, el Fe reciclado de los

macrófagos y de los hepatocitos, mediante como ya mencionamos la unión a la ferroportina y la inducción de su internalización y degradación en los lisosomas.

El hígado es la principal fuente de hepcidina circulante que regula el equilibrio sistémico de hierro. La expresión de la hepcidina de hepatocitos está regulada por diferentes señales que comunican las necesidades del Fe, la eritropoyesis, y la inflamación. En particular, la carga de hierro estimula la expresión de hepcidina, mientras que la DH inhibe la hepcidina como un mecanismo de mantener los niveles normales de hierro corporal (41, 43). En la figura 3 adaptada de Knutson 2017 (32), se ilustran los principales órganos y células involucradas en la regulación sistémica del Fe.

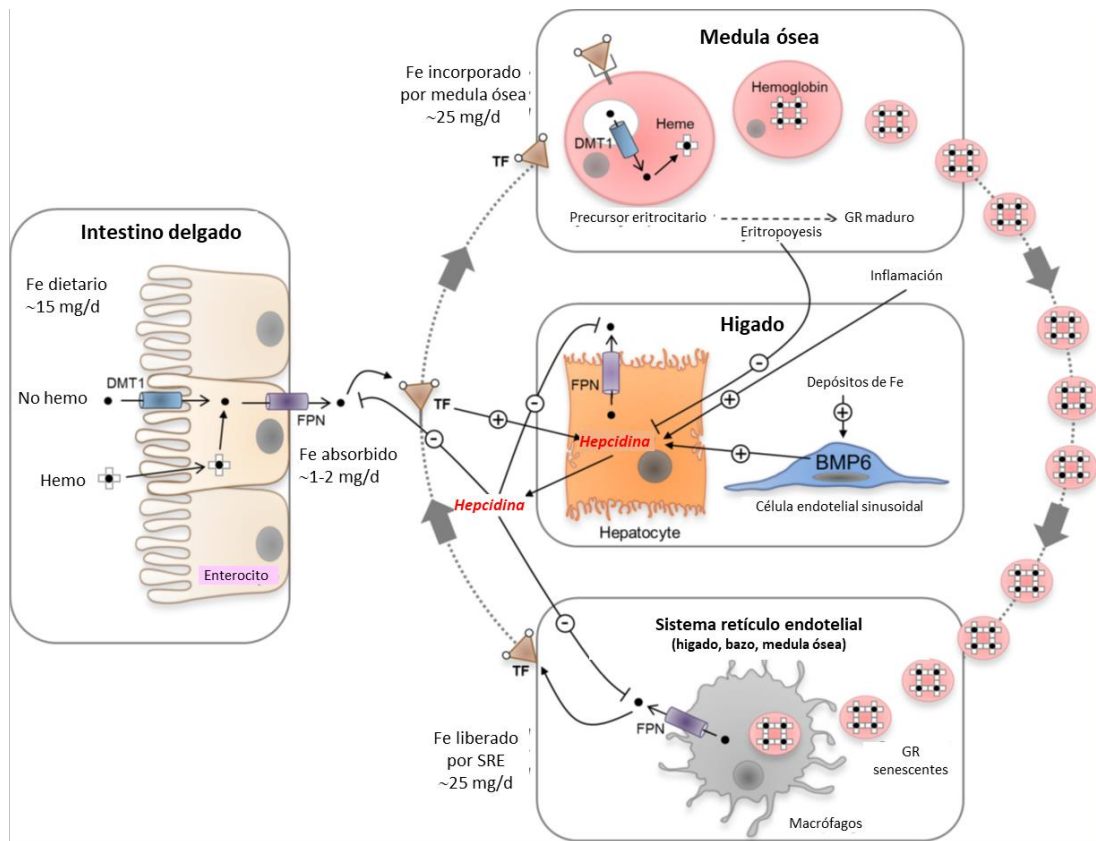


Figura 3 Principales órganos y tipos de células implicados en la regulación de la homeostasis sistémica del hierro, adaptado de Knutson 2017(32). Los enterocitos del intestino delgado proximal absorben hierro (como Fe^{+2} , ●). En circulación el hierro (como Fe^{+3} , ○) circula unido a la transferrina. La mayor parte es tomado por los precursores de eritrocitos en la médula ósea, donde el hierro se incorpora al componente hemo de la hemoglobina en los glóbulos rojos recién sintetizados. El Hierro de los glóbulos rojos senescentes o dañados es reciclado por los macrófagos del hígado, el bazo y la médula ósea. La hepcidina, producida por hepatocitos, controla el flujo de hierro al plasma uniéndose a la ferroportina (en enterocitos, macrófagos y hepatocitos), lo que provoca su internalización y degradación. La producción de hepcidina está regulada positivamente por la transferrina del plasma, las reservas de hierro hepático y la inflamación. Los depósitos de hierro son detectados por células endoteliales sinusoidales hepáticas, que producen BMP6, proteína morfogenética ósea 6, un regulador endógeno clave de la expresión de hepcidina. La síntesis de hepcidina está regulada negativamente por aumento de la actividad eritropoyética.

Regulación celular del Hierro

El mantenimiento de la homeostasis del Fe por las células implica acciones similares a las del nivel sistémico, como coordinar la incorporación, utilización y almacenamiento del metal para asegurar la disponibilidad de un suministro adecuado y prevenir la toxicidad.

Mientras que los aspectos claves del metabolismo sistémico son regulados a nivel transcripcional (expresión de la hepcidina) y postraduccional (Ferroportina por acción de la hepcidina), la homeostasis celular es coordinada postranscripcionalmente por las proteínas reguladoras de Fe, IRP 1 y 2, que interactúan con regiones conservadas de los ARNm, de estructura lazo-tallo, conocidas como IRE (elemento de respuesta al Fe), que están presentes en las regiones 5' o 3' no traducidas (UTR) de los ARNm (44). Cualquiera de las IRP inhibe la iniciación de la traducción cuando se une al IRE simple en la región 5' UTR de los ARNm de la ferritina, Ferroportina, aconitasa mitocondrial o factor inducible de hipoxia 2a (HIF2 α), mientras que la unión a los múltiples IRE dentro de la región 3' UTR del ARNm de TfR1 previene su clivaje endonucleolítico y subsecuente degradación. Las IRP también parecen regular positivamente la expresión del ARNm del DMT1 a través de un IRE simple en 3' UTR (45).

La unión de IRP al IRE responde a los niveles de Fe celular. En células deficientes de Fe, IRP 1 o 2 se unen a los IRE presentes en las UTR de los ARNm que codifican proteínas involucradas en el transporte y almacenamiento. La unión a los IRE simples de la región 5' UTR inhibe la traducción, mientras que la unión a los múltiples IRE dentro de la región 3' UTR en el transcripto del TfR aumenta su estabilidad y evita la degradación. Como consecuencia, aumenta la captación de Fe mediada por el TfR1, mientras que el almacenamiento en la ferritina y la exportación vía Ferroportina disminuyen. En las células repletas de Fe se produce la ubiquitinación y degradación proteosómica de las IRP. Las IRP también modulan la traducción de los ARNm que codifican las enzimas específicas de la síntesis del hemo ALAS2, la aconitasa mitocondrial y el HIF2 α (46, 47).

Deficiencia de Hierro (DH)

Como hemos visto, el balance de Fe es esencial para la vida celular, diferentes mecanismos homeostáticos participan para prevenir el exceso que generaría especies reactivas de oxígeno nocivas; estos mecanismos hacen que el Fe sea reutilizado

limitando su captación del medio ambiente; sin embargo, es común que se produzca deficiencia. La deficiencia de Fe se produce como consecuencia del agotamiento de los depósitos de Fe principalmente de los macrófagos y hepatocitos, cuando ésta es grave y prolongada se manifiesta como anemia debido a que grandes cantidades de hierro se utilizan para la síntesis de hemoglobina y producción de 200 mil millones de eritrocitos diariamente. La anemia es el signo más evidente de DH y la anemia por deficiencia de hierro (ADH) a menudo se considera sinónimo de DH. Sin embargo, la DH es una condición más amplia que a menudo precede al inicio de la anemia o indica una deficiencia en órganos / tejidos distintos de los involucrados en la eritropoyesis, como los músculos esqueléticos y el corazón, este último altamente dependiente del hierro para la mioglobina y la producción de energía para sostener la contracción mecánica (48).

La DH se manifiesta en todas las etapas de la vida; sin embargo, los grupos más vulnerables son los niños menores de dos años, los adolescentes y las mujeres en edad reproductiva, particularmente las mujeres embarazadas (3).

Epidemiología

La DH es reconocida como la carencia nutricional más prevalente y la principal causa de anemia a nivel mundial, afectando a unos 1,24 billones de personas, con grandes diferencias entre países de bajos y altos ingresos (49). La prevalencia mundial de DH sin anemia sigue siendo difícil de estimar, aunque la cifra sugerida es al menos el doble que la de la anemia por DH. Globalmente se estima que aproximadamente el 25 % de los niños preescolares padecen DH (50).

Las estimaciones de la prevalencia de DH en los países desarrollados, se derivan generalmente de muestras representativas a nivel nacional con indicadores específicos del estatus de hierro. Por el contrario, las estimaciones en los países en vías de desarrollo a menudo se basan en mediciones solo de la hemoglobina en regiones restringidas o poblaciones objetivo, y debe ser interpretado con precaución ya que pueden sobreestimar los valores al no tener en cuenta otras causas de anemia, como otras deficiencias nutricionales, trastornos infecciosos, hemoglobinopatías, y diferencias étnicas (51). La hemoglobina sola, que se usa para detectar la ADH, tiene poca sensibilidad y especificidad. La ventaja de usar este indicador es que requiere menos tiempo y recursos para evaluar, y por lo tanto, la anemia a menudo se usa como un sustituto del estado de hierro.

En el año 2009 la OMS reportó que la anemia afectaba al 47,4% de los niños en edad preescolar (50), más recientemente la prevalencia global de anemia fue estimada en 43% (52). En nuestro país la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) mostró que el 35,3% de los niños con edades entre 6 y 23 meses estaba anémico, siendo esta cifra más alta al considerar los hogares con necesidades básicas insatisfechas (20). Según la OMS, la frecuencia de la DH en los países en desarrollo es aproximadamente 2 a 5 veces mayor que la de la anemia (3).

De acuerdo con el reporte de 2016 de Carga Mundial de Enfermedad, la anemia por deficiencia de Fe se encuentra entre las primeras cinco causas principales de años vividos con carga de discapacidad (53).

Causas de la DH

En los países en desarrollo, la DH y ADH generalmente son nutricionales como resultado de una ingesta dietética insuficiente y/o, de la pérdida de sangre debido a la colonización de parásitos intestinales. En los países de ingresos altos, excepto en los individuos en riesgo, la depleción de hierro es el resultado de ciertos hábitos alimenticios (por ej., una dieta vegetariana) y afecciones patológicas (por ej., pérdida crónica de sangre o malabsorción) (54). La DH con o sin anemia puede ser aislada o secundaria a un trastorno causal u ocurrir en el contexto de múltiples condiciones patológicas (como ocurre en los ancianos). La DH generalmente se adquiere y se hereda excepcionalmente. En la tabla 1, se resumen las causas que pueden conducir a la DH.

La deficiencia nutricional de hierro ocurre cuando los requerimientos fisiológicos del organismo no pueden cumplirse mediante la absorción de hierro de la dieta. La biodisponibilidad de hierro en la dieta es baja en las poblaciones que consumen dietas monótonas a base de vegetales, con poca carne. En la carne, el 30–70% del hierro es hierro hemo, del cual se absorbe el 15–35%. Sin embargo, en las dietas basadas en vegetales, como ocurre en los países en desarrollo, la mayoría del hierro en la dieta es hierro no hemo, y su absorción es a menudo inferior al 10%. La absorción de hierro no hemático aumenta con la carne y el ácido ascórbico, pero es inhibida por los fitatos, polifenoles y calcio (51). Debido a que el hierro está presente en muchos alimentos y su ingesta está directamente relacionada con la ingesta energética, el riesgo de deficiencia es mayor cuando las necesidades de hierro son mayores que las necesidades energéticas. Esta situación ocurre en lactantes y niños pequeños, adolescentes y en mujeres durante la menstruación y en el embarazo.

Durante la infancia, el rápido crecimiento agota las reservas de hierro acumuladas durante la gestación y a menudo se produce deficiencia, si no se suministran fórmulas fortificadas con hierro o alimentos para el destete. El consumo temprano excesivo de leche de vaca también puede contribuir a la DH en la primera infancia. En muchos países en desarrollo, los alimentos de destete a base de vegetales rara vez se fortifican con hierro, y la frecuencia de anemia supera el 50% en niños menores de 4 años (3). En niños en edad escolar, el estado del hierro generalmente mejora a medida que el crecimiento se ralentiza y las dietas se vuelven más variadas. En esta etapa de la vida adquieren importancia otras causas, especialmente las pérdidas sanguíneas aumentadas y el síndrome de malabsorción.

En las regiones tropicales una causa común de pérdida crónica de sangre son infestaciones por parásitos intestinales hematófagos. Las infecciones por *Trichuris trichiura* (tricocéfalos) y *Necator americanus* (anquilostomas) provocan pérdida de sangre intestinal y son causas importantes de anemia por DH. En áreas endémicas, se estima que la anquilostomiasis representa el 35% de la anemia ferropénica y el 73% de su forma grave, y la desparasitación disminuye la aparición de anemia (55).

Las causas más comunes de malabsorción de hierro son la enfermedad celíaca, la gastrectomía, la cirugía de bypass gástrico y la colonización por *Helicobacter pylori*. Las causas poco frecuentes de malabsorción son resección intestinal sustancial, gastritis atrófica y sobrecrecimiento bacteriano. La pica es un trastorno compulsivo caracterizado por el apetito por sustancias sin valores nutricionales significativos (como papel, arcilla, tierra, vidrio o arena) que pueden provocar una mala absorción de hierro. Muchos fármacos se asocian con anemia por DH, ya sea aumentando la pérdida de sangre (AINES) o disminuyendo la absorción de hierro (inhibidores de la bomba de protones). También se presenta con frecuencia en trastornos crónicos, que incluyen enfermedades inflamatorias del intestino, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, cáncer, artritis reumatoide y obesidad (56).

Las anemias causadas por defectos genéticos son un gran grupo de trastornos raros y heterogéneos, que incluyen anemias hemolíticas y anemias que surgen de mutaciones en genes que controlan la absorción de hierro duodenal (SLC11A2), o la homeostasis sistémica de hierro (TMPRSS6). El defecto en el gen TMPRSS6 da lugar a la anemia ferropénica refractaria al hierro, ya que se produce una desregulación de la hepcidina, produciendo un aumento de la misma que conduce a una DH (57).

Tabla 1: Causas de la DH

Causas	Ejemplo
Fisiológicas <i>Aumento de la demanda</i>	Infancia, rápido crecimiento (adolescencia), embarazo (segundo y tercer trimestre), pérdida de sangre por menstruación, donación de sangre.
Ambiental	Ingesta insuficiente, como resultado de la pobreza, la desnutrición, la dieta (por ejemplo, vegetariana, vegana, pobre en hierro)
Patológicas <i>Disminución en la absorción</i>	Gastrectomía, derivación duodenal, cirugía bariátrica, infección por <i>Helicobacter pylori</i> , enfermedad celíaca, gastritis atrófica, enfermedades inflamatorias del intestino.
<i>Pérdida crónica de sangre</i>	Tracto gastrointestinal, que incluye esofagitis, gastritis erosiva, úlcera péptica, diverticulitis, tumores benignos, cáncer intestinal, enfermedades inflamatorias del intestino, angiodisplasia, hemorroides, infestación por anquilostomas. Sistema genitourinario, que incluye menstruaciones abundantes, menorragia, hemólisis intravascular Hemorragia sistémica, incluida telangiectasia hemorrágica, esquistosomiasis crónica, Síndrome de Munchausen
Relacionado con Drogas	Glucocorticoides, salicilatos, AINE, inhibidores de la bomba de protones
Genéticas	Anemia por DH refractaria al hierro Otros (anemia por deficiencia de transportador de metal divalente 1, anemia de Fanconi, deficiencia de piruvato quinasa, etc.)
Eritropoyesis con restricción de hierro	Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, anemia de enfermedad crónica, enfermedad renal crónica.

Consecuencias de la DH

Las manifestaciones de la carencia de hierro derivan de aquellas propia de la anemia, y de otras no hematológicas causadas por un mal funcionamiento de las enzimas hierro dependientes. Se han descrito alteraciones de la capacidad de trabajo físico y de la actividad motora espontánea, alteraciones de la inmunidad celular, una controvertida mayor susceptibilidad a las infecciones especialmente del tracto respiratorio, disminución de la termogénesis, alteraciones funcionales e histológicas del tubo digestivo, falla en la movilización de la vitamina A hepática, mayor riesgo de parto prematuro y de morbilidad perinatal, menor transferencia de hierro al feto, disminución de la velocidad de crecimiento, alteraciones conductuales y del desarrollo mental y motor, velocidad de conducción más lenta de los sistemas sensoriales auditivo y visual, y reducción del tono vagal (58-60)

El hierro es un elemento esencial en el metabolismo cerebral y es importante para el desarrollo neurológico de lactantes y niños. La DH puede causar cambios en la homeostasis de los neurotransmisores, disminuir la producción de mielina, alterar la sinaptogénesis y disminuir la función de los ganglios basales. La investigación ha demostrado que la DH es una comorbilidad frecuente en el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastorno del espectro autista. La DH también puede inducir o exacerbar la deficiencia de otros nutrientes esenciales, lo que puede tener un impacto negativo en el desarrollo del cerebro y otros órganos de los bebés (61).

El hierro corporal en su mayoría, forma parte de dos proteínas, la hemoglobina y la mioglobina, que se encargan del transporte del oxígeno. Un pequeño porcentaje de Fe –aunque importante– es parte de otras enzimas y compuestos clave. El hierro es un mineral contenido en enzimas que participan en la síntesis de lípidos que a su vez, son insumo para las membranas celulares y para la síntesis de mielina en el cerebro y por tanto, las funciones cognitivas y motoras se afectan negativamente ante un problema en la mielinización (62). El hierro también es parte de los procesos metabólicos de neurotransmisores principalmente dopaminérgicos y serotoninérgicos que tendrían un impacto en la conducta. Todos estos procesos se llevan a cabo en el hipocampo, que es la región cerebral en la que se procesa el aprendizaje y la memoria, así como comportamientos afectivos como la depresión y ansiedad (62). Es por ello que las etapas fetal y neonatal son consideradas cada vez más importantes en el desarrollo de la persona (62, 63)

Desde hace varias décadas se conoce que la deficiencia de hierro impacta negativamente en el desempeño psicomotor, cognitivo y conductual (61, 64). Estos efectos, que pueden durar un período prolongado, pueden tener un impacto negativo en la capacidad de aprendizaje y la adquisición de habilidades profesionales (65, 66). No existe consenso si el tratamiento con Fe puede revertir estos efectos. Son necesarios más estudios clínicos dedicados al tratamiento y prevención con suplementos de hierro o mayor ingesta de hierro en la dieta en mujeres embarazadas y niños en edad temprana (67).

- *Efecto en el desarrollo motor*

El área motora se relaciona a la habilidad de los niños para controlar el movimiento de sus músculos, clasificándose en habilidades motoras finas y gruesas (68).

El desarrollo motor del niño es el resultado de muchos factores, propios del niño y otros de su entorno, siendo un riesgo muy importante la presencia de anemia durante el período crítico de los primeros años o meses de vida (64).

La prueba de evaluación del desarrollo de Denver II (DDST-II) es una herramienta reconocida internacionalmente que se utiliza para evaluar el desarrollo psicomotor en los niños. Pala y col. (2010) lo aplicaron para evaluar el desarrollo psicomotor en niños con DH y ADH en comparación con controles sanos. Los resultados de las puntuaciones del DDST-II fueron anormales en el 67.3 % de los niños con ADH, en el 22% de los niños con DH, mientras que en los niños sanos, con parámetros hematológicos normales, fue del 15%. La diferencia con el grupo control en el porcentaje de puntuaciones anormales fue significativa para los sujetos con anemia por deficiencia de hierro ($p < .001$) pero no para aquellos con deficiencia de hierro sin anemia ($p = 0.203$; $p > .05$)(69).

En un estudio de seguimiento a largo plazo de niños que presentaron ADH en la infancia mostró que, a pesar del tratamiento proporcionado, los niños tenían un rendimiento académico más bajo y una disminución de la motricidad fina incluso 10 años después del tratamiento. Además, se observó una disminución de las respuestas evocadas por la corteza auditiva junto con la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el ciclo sueño-vigilia que se considera que están asociadas con una disminución en la síntesis de mielina debido a la deficiencia de hierro (70).

Un metaanálisis realizado por Sachdev y col. (2005); sobre la eficacia de la suplementación oral de hierro o leche y cereales ricos en hierro en niños menores de 27 meses, en el que se controlan las variables ambientales, no encontró evidencia que sustente que luego del tratamiento, se mejore el desarrollo motor en los niños (71).

Un estudio observacional que incluyó a 106 niños afroamericanos con el objetivo de establecer una asociación entre el nivel de hierro corporal y los indicadores del desarrollo psicomotor, concluyó que los niños con deficiencia de hierro mostraron signos de función motora reducida incluso cuando no había anemia (72).

Una revisión sistemática realizada por Szajewska y col. (2010); donde compararon los efectos de la suplementación y la no suplementación, en madres gestantes no anémicas y niños saludables no anémicos menores de 3 años, excluyendo a los sujetos con anemia, encontró que la suplementación de hierro en niños influye

positivamente en su desarrollo psicomotor, pero no se encontró influencia en su desarrollo mental y su conducta (73).

- *Efecto en el desarrollo mental o cognitivo*

El desarrollo mental o cognitivo incluye funciones de ejecución del pensamiento, memoria, razonamiento, atención, procesamiento visual, así como solución de problemas (68).

De manera similar que con el desarrollo motor, la anemia en la infancia reduce las habilidades cognitivas de los niños. Sin embargo, una revisión sistemática del 2001, precisa que no está claro si el bajo desarrollo cognitivo y pobre desempeño escolar está asociado con la deficiencia de hierro en la infancia o se debe a un posible efecto de variables ambientales (64). Por otro lado, en el metaanálisis mencionado anteriormente, Sachdev y col reportaron que luego de la suplementación con hierro, hubo una mejora leve del desarrollo mental, siendo mayor entre quienes estaban inicialmente anémicos (71). En el metaanálisis realizado por Szajewska y col. (2010), que cuenta con menos limitaciones metodológicas, se encontró que la suplementación de hierro en niños de 0 a 3 años podría no influenciar positivamente en su desarrollo mental (73).

En una cohorte de Costa Rica que evaluaron a 185 niños enrolados entre los 12 y 23 meses de edad, y cuyos datos se han analizado a los 5, 11 a 14, 15 a 18 y 19 años de edad, se observó que en los participantes de nivel medio, las puntuaciones de las pruebas cognitivas promediaron 101,2 en el grupo con deficiencia crónica de hierro frente a 109,3 en el grupo con buen estado de hierro en la infancia y permanecieron de 8 a 9 puntos más bajos durante 19 años (IC 95%, -10,1 a - 6.2). Para los participantes de bajo nivel socioeconómico, la brecha se amplió de 10 puntos en la infancia, a 25 puntos (93,1 frente a 102,8; y 70,4 frente al 95,3; respectivamente) (60).

Por otro lado, en una cohorte realizada en Chile, se encontró que en adultos que tuvieron anemia en su primer año de vida y que luego fue corregida mediante suplementación, se presentaron patrones alterados de la conectividad cerebral a la edad promedio de 21,5 años. Esto sugiere que la anemia produce algún efecto en el desarrollo mental a largo plazo, a pesar de la corrección de los niveles de hemoglobina (74).

- *Efecto en la conducta*

La conducta socioemocional es otra de las áreas del desarrollo infantil, y comprende el establecimiento de relaciones con otras personas usando sus emociones, así como la regulación de sí mismo y su interés hacia el exterior(68).

En un estudio realizado por Algarin y col (2013), en niños que tuvieron anemia en el primer año de vida (a los 6, 12 y 18 meses), y que luego fue corregida mediante suplementación, se encontró que a los 10 años de seguimiento, tuvieron tiempos de reacción más lentos y menor capacidad para controlar respuestas impulsivas, lo que se le denomina como pobre control inhibitorio (75).

Esta dificultad es uno de los déficits conductuales que se relaciona con trastornos como déficit de atención e hiperactividad (TDAH), entre otros. Los resultados de los estudios sobre la asociación entre deficiencia de hierro y TDAH son inconsistentes y contradictorios (76). Un metaanálisis que combinó 17 ensayos que investigaron las asociaciones entre el TDAH y el estado de hierro demostró que los niveles de ferritina eran significativamente más bajos en niños con TDAH. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles séricos de hierro y transferrina entre los dos grupos. Además, los niños con deficiencia de hierro tenían síntomas de TDAH significativamente más graves en comparación con los controles sanos (OR = 1,636, p = 0,031). Se necesitan más estudios longitudinales para confirmar estas asociaciones y dilucidar los posibles mecanismos (77) .

Sin embargo existen limitaciones en las revisiones sistemáticas, como la combinación de muchos tipos de evaluaciones (mental y motora), otras no consideraron la diferencias de edad, ni los instrumentos con los cuales se evaluó el desarrollo mental o motor. Además en muchos de los estudios, no hacen diferenciación entre anemia por deficiencia de hierro y deficiencia de hierro.

Evaluación del estado de Hierro. Diagnóstico de laboratorio de la DH y ADH

Las mediciones de laboratorio son esenciales para un diagnóstico adecuado de la DH y anemia por DH y son más informativos cuando se evalúan y combinan múltiples indicadores del estado del hierro en el contexto del historial nutricional y médico.(25, 78)

Los indicadores más utilizados son:

Hierro plasmático o sérico: es la fracción de todo el hierro en el cuerpo que circula unido principalmente a la transferrina. Existen tres maneras de medirlo: medir el contenido total de hierro por unidad de volumen en $\mu\text{g/dL}$; medir el número total de sitios de unión de hierro en la transferrina, conocida como capacidad total de unión de hierro, TIBC (total iron-binding capacity) en $\mu\text{g/dL}$; y estimar el porcentaje de unión de Fe en la transferrina, llamada porcentaje de saturación de transferrina (Tsat). Sin embargo, puede producirse una marcada variación biológica en estos valores como resultado de la variación diurna, la presencia de infección o inflamación y la reciente ingesta dietética de hierro (79).

Zinc-protoporfirina eritrocitaria (ZPP) refleja la escasez de suministro de hierro en las últimas etapas de la síntesis de hemoglobina, por lo que el zinc se inserta en la molécula de protoporfirina en el lugar del hierro. (79)

Ferritina es un buen indicador de las reservas corporales de hierro en la mayoría de las circunstancias. Sin embargo, la ferritina es una proteína reactiva de fase aguda y sus concentraciones séricas pueden elevarse, independientemente de un cambio en las reservas de hierro, por infección o inflamación. Esto significa que podría ser difícil interpretar la concentración de ferritina donde las enfermedades infecciosas son comunes.(79)

Receptor soluble de transferrina (sTfR): deriva principalmente de los glóbulos rojos en desarrollo y así refleja la intensidad de la eritropoyesis y la demanda de hierro. A medida que se agotan las reservas de hierro, la concentración aumenta. El sTfR sérico se ve menos afectado por la inflamación que la ferritina sérica, y es su principal ventaja (80)

La **relación de sTfR a ferritina (sTfR / ferritina)** se diseñó para evaluar los cambios tanto en el hierro almacenado como en el hierro funcional, y se pensó que era más útil que sTfR o ferritina sola. Estima las reservas corporales de hierro en niños y adultos. Sin embargo, el alto costo de la determinación y la falta de estandarización del ensayo sTfR han limitado la aplicabilidad del método (81).

Hemoglobina (Hb): La concentración baja de hemoglobina es una medida de anemia, la etapa final de la DH. Como ya se mencionó es un indicador de baja sensibilidad y especificidad si se usa solo.(79)

Volumen corpuscular medio (VCM): indica si los glóbulos rojos son más pequeños de lo habitual (microcíticos), que es un signo común de anemia por DH.(79)

Hepcidina: es un nuevo biomarcador prometedor para el diagnóstico de trastornos de hierro. La hepcidina es el principal regulador de hierro en humanos, su expresión es

suprimida por la DH y el aumento de la actividad eritropoyética. Concentraciones muy bajas de hepcidina se han observado en pacientes con ADH pura o con anemias con elevada actividad eritropoyética. En contraste con la FS, los cambios en las concentraciones de hepcidina son la causa más que el resultado del desorden del metabolismo del mineral. Hay disponibles diferentes pruebas para medir la hepcidina sérica, al igual que ocurre con el sTfR, y pueden existir diferencias en los valores según el procedimiento utilizado. La falta de armonización entre las diferentes pruebas, dificulta la comparación de diferentes estudios y dificulta el uso clínico de la determinación de hepcidina, ya que los valores de referencia dependen del método (82)

La Figura 4, adaptada de la OMS (83), ilustra el cambio en los diferentes índices bioquímicos del estado del hierro de la DH normal a funcional.

	ESTADO DE HIERRO			
	NORMAL	ESTADO I Depleción de los depósitos (Fe depósito bajo)	ESTADO II Deficiencia funcional de Fe (DH)	ESTADO III Deficiencia funcional de Fe (Anemia por DH)
Hierro de depósito	[Barra azul que cubre las columnas de Estado I, II y III]			
Hierro de transporte	[Barra azul que cubre las columnas de Estado I, II y III]			
Hierro funcional	[Barra azul que cubre las columnas de Estado I, II y III]			
Cambios hematológicos	Normal	↓ Ferritina	↓ Ferritina; ↓ FeS; ↓ Tsat; ↓ Hep; ↑ TIBC; ↑ sTfR; ↑ ZPP	↓ Ferritina; ↓ FeS; ↓ Tsat; ↓ Hep; ↓ Hb; ↓ VCM; ↓ HCM; ↑ sTfR; ↑ ZPP

Bien	Deplecionado
------	--------------

Hb: hemoglobina; Hep: Hepsidina; HCM: Hb corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio; ZPP: Zn-protoporfirina eritrocitaria; FeS: hierro sérico; sTfR: receptor de transferrina; TIBC: capacidad total de unión al Fe; Tsat: saturación de transferrina.

Figura 4: Indicadores para evaluar el estado del hierro en las diferentes etapas de la deficiencia, adaptado de WHO 2017 (83). Inicialmente ocurre un agotamiento de los depósitos de hierro caracterizado por una reducción de la ferritina sérica bajo lo normal (depleción de los depósitos). Al progresar el déficit se compromete el aporte de hierro a los tejidos (eritropoyesis deficiente en hierro) que se caracteriza en forma precoz por un aumento de la concentración sérica del STfR, disminución de Tsat y un aumento de la Zpp. En esta etapa se aprecia una reducción de la síntesis de hemoglobina, sin embargo su concentración aún no cae por debajo del límite normal. Finalmente se llega a la etapa más severa de la deficiencia en la cual se constata una anemia microcítica hipocrómica.

En la presente tesis se utilizaron como indicadores para evaluar el estado nutricional de Fe, la Hb, el VCM, y la ferritina. Ya que la ferritina es una proteína de

fase aguda, también se determinó la Proteína C Reactiva (PCR) para medir un posible estado inflamatorio.

En la parte de metodología, se definen y operacionalizan dichas variables y se aclaran los puntos de corte utilizados.

PLOMO

Los efectos nocivos de la intoxicación por plomo son reconocidos desde la antigüedad. Hasta comienzos del siglo XX, ésta fue considerada sólo como enfermedad profesional. Desde que en 1890 se demuestra por primera vez la intoxicación en niños expuestos a pinturas con compuestos de plomo, las intoxicaciones por plomo en la infancia se convirtieron en importantes preocupaciones de las autoridades sanitarias en todo el mundo (84).

La intoxicación por plomo en la infancia se describió por primera vez en los Estados Unidos en 1914. En ese momento se pensaba que la intoxicación aguda tenía solo dos resultados: muerte o recuperación completa sin ninguna secuela. Este error fue descartado en 1943 con el primer seguimiento de niños que se habían recuperado de una toxicidad aguda. Diecinueve de 20 sobrevivientes tenían déficits significativos: trastornos de conducta, dificultades de aprendizaje y fracaso escolar. En esta etapa, se aceptó en general que la toxicidad del plomo causaba déficits a largo plazo, pero se pensaba que estos déficits ocurrían solo en aquellos niños que habían mostrado signos clínicos de encefalopatía durante el episodio agudo. Finalmente en la década de 1970, se reconoció que aún niños expuestos al plomo sin signos clínicos de toxicidad mostraban déficits en puntajes de inteligencia, atención y comportamiento como veremos más adelante (85).

Distribución del plomo en el ambiente

El plomo es un elemento metálico, y en la naturaleza se lo encuentra en tres estados de oxidación: 0, +2 y +4. Su número usual de valencia es +2, que es el más comúnmente encontrado en las sales inorgánicas del metal, mientras que el estado +4 es el más importante en los compuestos orgánicos que contienen plomo y suelen ser bastante estables (86).

El plomo se encuentra en depósitos minerales en la naturaleza y representa el 0,002% de la corteza terrestre, pero debido a la actividad humana, se ha producido un aumento alarmante de la concentración de plomo en el ambiente, en el orden de 1000 respecto a medidas realizadas tres siglos atrás, especialmente durante la segunda mitad del siglo XX, y tuvo que ver con el uso masivo en las naftas (87). Es entonces, el ser humano quien con sus actividades, como la industrial, remueve dichos elementos de los depósitos naturales insolubles, convirtiéndolos en formas solubles y así se dispersan en los diferentes compartimientos ambientales.

Las fuentes de exposición ambiental más frecuentes a este metal son: las naftas que utilizan plomo como antidetonante; desechos industriales que lo contengan; fundiciones y recuperadoras de plomo; pinturas a base de plomo; cerámicas y porcelanas vidriadas; cañerías de agua fabricadas con plomo; alimentos cultivados en suelos contaminados; latas de alimentos selladas con soldaduras de plomo; plastilinas y pinturas usadas para recreación infantil que contienen plomo en sus pigmentos; cosméticos; artículos de joyería; cercanía a talleres de mecánica automotor donde se trabaja con baterías o aceites con plomo; cercanía a sitios donde se quema basura a cielo abierto; ingesta de carne de animales cazados con munición de plomo (88). Otras fuentes surgen de actividades en pequeños talleres improvisados donde se funden metales y se reciclan artículos con plomo (fabricación de plomadas, reciclado de baterías) (22, 89).

La exposición a fuentes de contaminación es más importante en los niños que viven en situación de pobreza y/o en aquellos que realizan trabajos/juegos relacionados con la manipulación de metal. Varias publicaciones han demostrado que el nivel de plomo en sangre en niños se encuentra asociado a características socioeconómicas especiales como contexto ambiental empobrecido, vivienda precaria, hacinamiento, malnutrición, bajo nivel educativo de los padres y trabajo infantil (90-92). Condiciones climáticas especiales pueden, también, favorecer la suspensión de plomo en la atmósfera urbana ya que la absorción de plomo parece estar controlada por la humedad y la fluctuación del clima. Hay estudios que indican que los niveles atmosféricos de plomo altos aparecen durante periodos de alta humedad. Las variables ambientales como humedad del suelo, material particulado, temperatura y velocidad de los vientos, son predictores significativos de los niveles de plomo en la atmósfera, que se incrementan en los meses estivales (93).

En Argentina, la Secretaría de Energía prohibió el uso de aditivos de plomo en la nafta súper, en el año 1996, en todo el territorio; y el contenido de plomo en pinturas al látex, se encuentra regulado en concentraciones por debajo de 0,06%. Por ello, en nuestro país, las fuentes más importantes de exposición al metal derivan de la contaminación de suelo, aire, agua o alimentos con desechos industriales o por la actividad minera y presencia de fundiciones (88).

Toxicocinética

El plomo no es un nutriente, ni cumple rol fisiológico alguno en el organismo, sin embargo se lo encuentra en los tejidos y en sangre de los individuos, especialmente aquellos que habitan en países industrializados; esa presencia del metal se debe como ya se ha mencionado, a la incorporación del mismo desde el medioambiente.

En adultos y niños el plomo se absorbe por ingestión, inhalación y a través de la piel. En los adultos es absorbido entre el 5–15% del plomo que se ingiere; mientras que en los niños, dependiendo de su estado nutricional y la edad, la absorción se estima entre el 30–50%. En ambos, alrededor del 40% del plomo inspirado se absorbe en el pulmón y, si bien la absorción cutánea del plomo inorgánico es insignificante, los compuestos orgánicos de plomo son absorbidos completamente a través de la piel. Una vez absorbido, el 99 % del plomo circulante se une a los eritrocitos durante aproximadamente 30-35 días (solo el uno por ciento del plomo absorbido se encuentra en plasma y suero) y se dispersa en los tejidos blandos - hígado, corteza renal, aorta, cerebro, pulmones, bazo, dientes y huesos: durante las siguientes 4-6 semanas. Debido a la corta vida media (35 días) en el torrente sanguíneo, los niveles de plomo en la sangre no se pueden usar para diagnosticar o descartar evidencia de exposición que ocurrió más de seis semanas antes de la prueba. El plomo se excreta en forma muy lenta principalmente por la orina, por eso aún en niveles bajos la exposición crónica conlleva a la acumulación de plomo en huesos y dientes donde la vida media es de 25 años. Sin embargo, durante el embarazo y la lactancia, los compartimientos óseos de la madre, aparentemente inertes, se pueden convertir en activos y entrar nuevamente en circulación (89). Figura 5

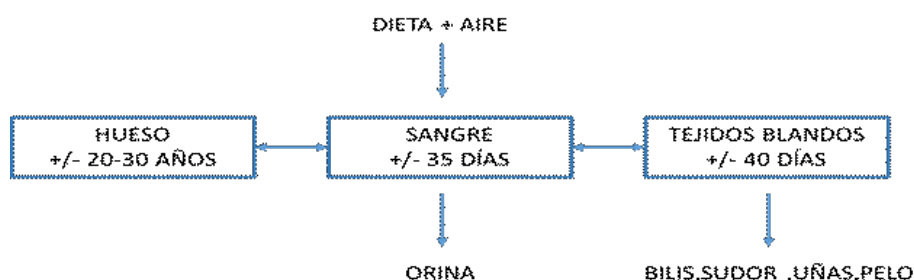


Figura 5: Distribución del plomo en el organismo humano, Modelo de los tres compartimentos. El plomo circula en sangre unido a los eritrocitos, luego se distribuye en los tejidos blandos, hígado, riñón, medula ósea y sistema nervioso central, luego de 1 a 2 meses se deposita en los huesos donde es inerte y no tóxico.

Los niños son especialmente vulnerables al plomo durante su estancia en el útero materno ya que este metal cruza a través de la placenta y puede dañar el sistema nervioso central del feto. Durante los primeros 6 años de vida posnatal, los niños están muy expuestos al plomo debido a las características de su fisiología, biología y patrones de conducta entre los que se deben mencionar la exploración del medio durante la etapa oral (mano-boca), el hábito de pica y el contacto frecuente con el suelo. Además de la capacidad de absorción aumentada (absorben 4 a 5 veces más que los adultos); la eliminación deficiente por inmadurez y el mayor acceso del plomo al cerebro por tener la barrera hematoencefálica permeable a este metal. (85) La toxicidad que causa el plomo en un niño no solo dependerá de las posibilidades de exposición ambiental que este tenga, sino también de la etapa de desarrollo en la que se encuentre, el nivel de plomo en sangre alcanzado y su estado nutricional.

Mecanismos de toxicidad

El plomo, por encontrarse en solución acuosa dentro de la célula, interactúa con distintos elementos, siendo la mitocondria, la estructura celular más sensible. Tiene una gran afinidad por los grupos sulfhidrilos, aminos, carboxilos e hidroxilos de diferentes aminoácidos (cisteína, lisina, aminoácidos ácidos y tirosina, respectivamente), presentes en las proteínas celulares, con los que se combina generando alteraciones que producen inhibición de sus funciones, principalmente en las enzimas (85). A continuación se describen los efectos tóxicos sobre distintos sistemas, con énfasis sobre el sistema hematológico y sobre el SNC.

Toxicidad sobre la síntesis del Hemo

Una de las vías metabólicas más afectadas, es la de síntesis del hemo, presente en todas las células del organismo. En esta vía, la inhibición ocurre en diferentes enzimas, principalmente en la enzima ácido delta-aminolevulínico deshidratasa (delta-ALAD) y la Ferroquelatasa (enzima intramitocondrial). (Figura 6).(89)

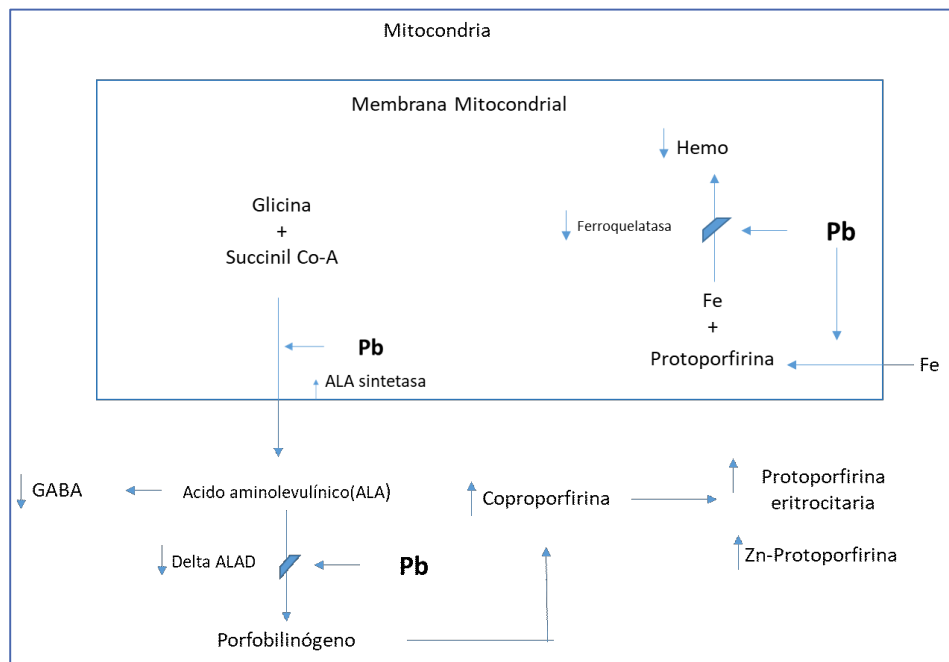


Figura 6. Efecto del plomo en la síntesis del Hemo. Adaptado de Patrick L. 2006 (89)

Cuando los niveles de plomo en sangre (PbBs) exceden $20 \mu\text{g} / \text{dL}$ la actividad de ALAD se inhibe en un 50 por ciento. Sin embargo, la actividad ALAD también puede verse afectada por la porfiria, la cirrosis hepática, y el alcoholismo. Una concentración elevada de ALAD en orina ha sido usado como marcador de toxicidad por plomo pero solamente cuando PbBs excede $35 \mu\text{g}/\text{dL}$ in adultos y $25\text{-}75 \mu\text{g}/\text{dL}$ en niños; por esto no es un buen biomarcador con niveles bajos de exposición. La inhibición de delta-ALAD evita que ALA sea convertida en porfobilinógeno, inhibiendo la incorporación de hierro en el anillo de protoporfirina, por lo tanto se reduce la síntesis del hemo tanto para la Hb como para la respiración celular, contribuyendo a la fatiga y anemia vistas en la toxicidad crónica por plomo.

La ferroquelatasa, la enzima que cataliza la inserción de hierro en la protoporfirina IX, también se ve afectada por el plomo. La interrupción de esta enzima da como resultado un aumento de los sustratos de la protoporfirina eritrocitaria (EP), cuando se une al hierro, y la Zinc protoporfirina, cuando se une al zinc. Aunque se usa

para diagnosticar la toxicidad aguda del plomo, estas elevaciones no aparecen en la sangre hasta que los niveles de plomo alcanzan los 35 $\mu\text{g/dL}$. Otra limitación para usar los niveles de EP para evaluar la exposición al plomo es que otras enfermedades o afecciones como la porfiria, la cirrosis hepática, la deficiencia de hierro, la edad y el alcoholismo también pueden producir efectos similares en la síntesis de hemo.

El plomo también puede afectar la actividad de la pirimidina 5'-nucleotidasa, aumentando los nucleótidos de pirimidina en glóbulos rojos y previniendo la maduración de elementos eritroides, lo que conduce a una disminución recuentos de glóbulos rojos y eventualmente anemia. Un potencial biomarcador para los efectos hematológicos del plomo es la observación de punteado basófilo y hemólisis prematura de eritrocitos. Este efecto, sin embargo, puede ocurrir en otras exposiciones a tóxicos, como el benceno y arsénico. El Punteado basófilo y la anemia microcítica no son indicadores de exposición a bajo nivel de plomo, ya que solo puede ocurrir después de niveles significativos de exposición a Pb de más de 50 $\mu\text{g/dL}$ en adultos y 25-40 $\mu\text{g/dL}$ en niños. Ni punteado basófilo ni anemia hipocrómica son indicadores de exposición de bajo nivel. Lo mismo sucede con la disminución de hemoglobina,

- *Toxicidad sobre el sistema nervioso*

Una de las principales razones de los efectos neurotóxicos del plomo es que compite o imita la acción del calcio. A concentraciones picomolares extremadamente pequeñas, el plomo compite por los sitios de unión en el cerebelo para la fosfoquinasa C. Este proceso afecta la entrada de calcio en las células y la función neuronal, y altera la estructura mitocondrial, lo que conduce a la respiración celular inhibida y a la alteración de la señalización neuronal. Esta toxicidad es particularmente perjudicial para el sistema nervioso en desarrollo. El plomo es tóxico para los astrocitos inmaduros e interfiere con la formación de mielina, los cuales están involucrados en la formación de la barrera hematoencefálica (85, 94).

La neurotoxicidad del plomo es una de las mejor estudiadas, se sabe que el plomo afecta los procesos de desarrollo neural (sinaptogénesis, migración celular, crecimiento de células gliales), y por lo tanto la interrupción de estos procesos puede conducir a una función cerebral permanentemente alterada.

- *Toxicidad sobre el sistema renal*

La nefropatía por plomo está bien documentada en trabajadores expuestos ocupacionalmente al plomo. Se manifiesta como daño tubular proximal, esclerosis glomerular y fibrosis intersticial. Los signos incluyen proteinuria, alteración transporte de glucosa y aniones orgánicos, y disminución de la tasa de filtración glomerular (96). Clásicamente, la insuficiencia renal se encuentra en la toxicidad aguda por plomo y se acompaña de dolor abdominal (cólico por plomo), defectos cognitivos, neuropatía periférica, artralgias, anemia con punteado basófilo, y concentraciones de plomo mayores a $> 80 \mu\text{g/dL}$ (95). Sin embargo, existe evidencia de que el daño renal ocurre a niveles de exposición mucho más bajos en la población general. Se ha documentado una fuerte relación entre los niveles de plomo en sangre y una disminución de la función renal asociada con la edad en poblaciones de estudio no expuestas ocupacionalmente (96, 97).

- *Toxicidad sobre el sistema cardiovascular*

Varios ensayos clínicos y estudios en poblaciones de individuos expuestos ocupacionalmente, han demostrado que la exposición al plomo se correlaciona con una mayor incidencia de hipertensión, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardiovascular (98, 99). Existe evidencia sustancial de que la exposición prolongada y de bajo nivel al plomo puede contribuir a la hipertensión tanto en animales como en humanos (100).

Efectos tóxicos sobre la salud en niños

El plomo está asociado con una amplia variedad de efectos tóxicos en los niños, relacionado con el grado de exposición al que están expuestos. A altos niveles de exposición aguda, el plomo ataca el cerebro y el sistema nervioso central y causa coma, convulsiones e incluso la muerte. Los niños que sobreviven a una intoxicación aguda por plomo suelen tener un retraso mental y trastornos del comportamiento muy obvios. A niveles más bajos de exposición que no causan síntomas clínicos evidentes y que anteriormente se consideraban seguros, ahora se sabe que el plomo produce un espectro de lesiones que causa déficit cognitivo, disminución del cociente intelectual, alteración del comportamiento, dislexia, trastorno por déficit de atención, entre otros. En su mayor parte, estos efectos son permanentes e irreversibles (101).

El conjunto de efectos crónicos de la exposición a dosis bajas es lo que preocupa actualmente a la salud pública. Una gran cantidad de evidencia científica muestra una asociación entre la exposición al plomo durante la infancia y el deterioro de la función cognitiva en los niños (85, 94, 102-105). La exposición temprana al plomo también puede ser un factor de riesgo de deterioro neurocognitivo en la edad adulta (106). Una evaluación de los resultados neuroconductuales no mostró evidencia de un umbral por debajo del cual los niveles de plomo estén asociados con efectos dañinos (107); ningún nivel de exposición al plomo se considera seguro (8, 10).

Los primeros estudios transversales de la asociación entre el plomo y el cociente intelectual (CI) se realizaron en la década de 1970 (108, 109). Estos estudios mostraron que los niños clínicamente asintomáticos con niveles elevados de plomo tenían un déficit de cuatro a cinco puntos en los puntajes de CI verbal promedio en comparación con los niños de las mismas comunidades con niveles de plomo más bajos. (En estos estudios los niveles de plomo considerados más bajos de los grupos de referencia fueron bastante elevados para los estándares actuales, a veces por encima de 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Este hallazgo aún era muy evidente después de corregir una amplia gama de factores socioeconómicos y de comportamiento. Hoy en día, sobre la base de múltiples estudios en varios países, se estima que el CI disminuye de 0,25 a 0.5 puntos por cada aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ en el nivel de plomo en sangre para los niños en edad preescolar que tienen niveles de plomo en sangre en el rango de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (110, 111).

En los niños pequeños, aún los niveles de plomo en sangre tan bajos como 1-3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ se asocian con toxicidad neuroconductual subclínica (8). Un importante estudio que examinó este tema, basado en un análisis de datos de más de 4800 niños de 6 a 16 años de edad que participaron en la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) en los Estados Unidos, encontró una relación inversa entre el plomo en sangre y puntajes en matemáticas y lectura en niños con concentraciones de plomo en sangre inferiores a 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (112). La relación aún era evidente después del ajuste de una amplia serie de posibles factores de confusión. Un estudio posterior del mismo autor donde analizaron los datos recopilados de 1333 niños que participaron en siete estudios de cohortes longitudinales internacionales, seguidos desde el nacimiento o la infancia hasta los 5-10 años de edad, hallaron una disminución de 6,2 puntos de CI (IC 95%: 3.6–8.8) asociada con un aumento en los niveles de plomo en sangre de $<1 \mu\text{g}/\text{dl}$ a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, que fue considerablemente mayor que la disminución asociada con un

aumento en el nivel de plomo en sangre de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ a 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Numerosos investigadores han confirmado los hallazgos de este análisis conjunto, que existen efectos adversos por debajo de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y que los efectos son más pronunciados en los niveles más bajos de exposición (113-120).

Existe un fuerte consenso científico de que es probable que cualquier cantidad de plomo en la sangre afecte la salud de niños y adultos. Los niveles de plomo que se consideran tolerables para los niños han disminuido repetidamente durante las últimas tres décadas. En 2012, el Comité Asesor para la Prevención del Envenenamiento Infantil por Plomo de los Estados Unidos (ACCLPP) recomendó eliminar el término "nivel preocupante de plomo en la sangre", basándose en la evidencia de los efectos adversos para la salud de los niños con niveles menores a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Recomendó, en cambio, la adopción de un "valor de referencia" basado en el percentil 97.5 de la distribución de los niveles de plomo en sangre (NPS) en niños de 1 a 5 años en los EE. UU., que actualmente es de 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Diagnóstico

La intoxicación con plomo en niños es una patología ambiental de curso fundamentalmente subclínico. No existen signos patognomónicos de este trastorno y los valores de plumbemia no siempre guardan relación con el cuadro clínico o con la duración de la exposición. Generalmente se produce como consecuencia de exposiciones repetidas, a bajas concentraciones prolongadas en el tiempo. Por ello, su diagnóstico no puede estar basado solamente en la clínica del paciente, que la mayoría de las veces estará ausente.

En poblaciones de riesgo que presenten antecedentes compatibles de exposición al plomo, se debe realizar una adecuada historia clínica ambiental, y estudios de plumbemias (plomo en sangre). Estos monitoreos deberán ser practicados de manera temprana, de ser posible en el primer año de vida, debido al mayor riesgo de exposición en esa edad. Los picos de plumbemias suelen verse alrededor de los dos años de edad, siendo además el momento donde pueden implementarse medidas de prevención realmente efectivas (88, 121, 122).

Los estudios de laboratorio incluyen:

Plombemia: es el mejor marcador disponible para medir la exposición al plomo y determinar las conductas terapéuticas a implementar(87). Se considera elevada toda plumbemia mayor o igual a 5 µg/dl (123).

Plomburia (plomo en orina): este es un método de utilidad clínica limitada, puesto que la excreción urinaria de plomo es baja, aún en aquellos niños que presenten un gran depósito óseo del metal, motivo por el cual no se recomienda su realización (87).

Medición de contenido de **plomo óseo**: es una técnica llamada fluorescencia de rayos X. Permite evaluar, de manera no invasiva, el contenido de plomo en huesos. Su aplicación sirve como biomarcador de exposición previa. Su uso está limitado primariamente a la investigación (87).

Medición de **plomo en pelo**: existen pocos estudios. Posee limitaciones de orden técnico, como es la contaminación de la muestra. No es un método clínico útil para evaluación de intoxicación plúmbica en niños (87).

Cuantificación de la inhibición de la síntesis del hemo: Los métodos incluyen medición de Protoporfirina Eritrocitaria (PPE), de niveles de Ácido Delta Aminolevulínico Urinario (ALA-U), e inhibición de la enzima Delta Aminolevulínico Deshidratasa (ALA-D). En general se utilizan para exposiciones agudas y /o con exposiciones prolongadas y es pobre su correlación con bajos niveles de plumbemia (< 30 µg/dl).

INTERACCIÓN Fe –Pb

Las conexiones metabólicas y fisiológicas entre ambos metales, que incluyen una ruta común de entrada al cuerpo y objetivos neuronales similares, sugieren una superposición considerable en sus efectos sobre los resultados funcionales.

Tanto el Fe como el Pb son metales divalentes absorbidos por el mismo mecanismo intestinal. A su vez la DH y la exposición al plomo, ocurren desproporcionadamente en poblaciones desfavorecidas, y ambas producen déficits cognitivos y conductuales potencialmente irreversibles en niños. Además, la DH y los niveles elevados de plomo ocurren a menudo coincidiendo con el período de desarrollo cerebral intensivo, que actúan como ventanas de mayor vulnerabilidad a las agresiones ambientales (124).

Co-ocurrencia de la DH y la exposición al plomo

La DH es la deficiencia de micronutrientes más común en el mundo. Se estima que el 24,8% de la población mundial, o 1,62 billones de personas, padece anemia, y que el 25,7% y 42,8% de las personas afectadas viven en países de ingresos medianos y bajos, respectivamente. La OMS estima que la mitad de todas las anemias son causadas por la DH y que la prevalencia de la DH en los países en desarrollo es aproximadamente 2,5 veces el de la anemia (3). Esto sugiere que en países en vías de desarrollo, 1.500 billones de personas tienen DH, en particular mujeres en edad reproductiva y niños.

Los niños también son vulnerables a los efectos de la exposición al plomo. Aunque no existen datos de prevalencia mundial sobre la exposición ambiental al plomo, un nuevo informe del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la organización Pure Earth, revela que uno de cada tres niños, unos 800 millones en todo el mundo, tienen niveles de plomo en sangre de 5 µg/dL o más, el nivel considerado por los CDC que se requiere realizar alguna acción (125).

Además de la superposición geográfica entre la DH y la exposición al plomo, varios autores han informado sobre las asociaciones entre un estado deficiente de hierro y niveles elevados de plomo en sangre en niños (14, 15, 19, 126, 127). Además hay evidencia que indica que la anemia o la DH está relacionada con niveles más altos de plomo en sangre (128-133).

En dos investigaciones realizadas por Yip et al. (1981) y Yip y Dallman (1984), la deficiencia de hierro estuvo asociada significativamente con la intoxicación por plomo. Los datos de NHANES II mostró que un 3,4% de niños (de 1 a 12 años) con Fe/TIBC < 10% tenía intoxicación por plomo, y solo fue de 1,1% en los niños con valores de Fe/TIBC > 30% (126) (el valor de corte para DH fue Fe/TIBC <16 %). Asimismo encontraron que la correlación de Fe/TIBC y plomo en sangre fue más fuerte entre los niños de 1 y 2 años de edad. En un estudio transversal realizado por Hammad et al. (1996) en niños de edad preescolar urbanos, encontraron que los niños que se encontraban en el cuartil más alto de ingesta dietética de hierro se asociaba con concentraciones más bajas de plomo, aunque no identificaron una asociación entre el hierro sérico y el plomo en sangre (134). En otro estudio de niños urbanos, Wright et al. (1999) encontraron una asociación significativa entre la exposición a bajo nivel de

plomo y la deficiencia de hierro, estimada por el volumen corpuscular medio (VCM), y el ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE) (14). Bradman et al. (2001) realizó un estudio en 319 niños (de 1 a 5 años) en ambientes contaminados con plomo, dividiendo su análisis en terciles de exposición al plomo. Los niños con deficiencia de hierro tenían concentraciones más altas de plomo en sangre por cada tercil que sus controles repletos de hierro. La disparidad fue mayor en los niños que vivían en los entornos más contaminados (15).

En un estudio de casos y controles, Khan et al. (2011) estudiaron los efectos sinérgicos de la deficiencia de hierro y la exposición crónica; para ello reclutaron aleatoriamente a 246 niños, los casos incluyeron 123 niños hijos de trabajadores de plantas de reciclaje de baterías que vivían cerca de las industrias en Wah / Gujranwala, Pakistán (grupo expuesto al plomo) y 123 niños que vivían a 30 km de la zona industrial (controles). Los niños expuestos al plomo tuvieron una correlación negativa más fuerte ($r = -0,54$; $P = 0,001$) entre el NPS y la ferritina sérica que los controles ($r = -0,36$; $P = 0,01$) (135).

Además de los estudios transversales, existe un estudio longitudinal realizado por Wright y col. (2003), donde estudió la asociación entre la deficiencia de hierro y la intoxicación por plomo en 1275 niños seguidos desde los 9 hasta 42 meses. Los niños que tenían deficiencia de hierro tenían un riesgo mucho mayor de intoxicación por plomo posterior (OR: 4.12, IC 95%: 1.96; 8.65) en comparación con niños con estado normal de hierro (19).

Sin embargo otros estudios no encontraron asociaciones significativas entre las dos condiciones (17, 18, 134, 136). En el estudio de Hershko, no hallaron correlación entre la deficiencia de hierro y la intoxicación por plomo en niños entre 10 y 18 años (17). Es probable que la interacción entre la deficiencia de hierro y el envenenamiento por plomo sea más fuerte en niños pequeños. El estudio de Hammad no identificó una asociación entre el hierro sérico y el plomo en sangre (134). El análisis de Serwint de los datos de NHANES III para niños urbanos no detectó una diferencia en el estado del hierro entre los niños con concentraciones bajas y moderadas de plomo en sangre (18). El estudio definió la depleción de hierro como ferritina < 10 ng/mL, que es un corte más estricto que en estudios similares que usaron ferritina como una medida del estado del hierro.

En un estudio publicado más reciente, realizado por Martinez-Hernanz et al (2019), donde analizaron niños entre 0,54 y 14,87 años, no encontraron ninguna asociación estadísticamente significativa entre el logaritmo de los niveles de plomo en sangre y los oligoelementos analizados entre ellos el Fe, probablemente debido a los niveles relativamente bajos de plomo y al adecuado estado nutricional de los niños (137).

La discrepancia entre los estudios mencionados podría deberse en los criterios utilizados por los autores para definir la deficiencia de hierro (saturación de transferrina, ferritina, hematocrito, hemoglobina, hierro sérico, ancho de distribución de glóbulos rojos y capacidad total de fijación de hierro). Algunos de estos indicadores de DH, son más sensibles a los cambios en las reservas de hierro del organismo, mientras que otros no se ven afectados hasta la etapa final de la deficiencia de hierro. Además, otras diferencias podrían ser la edad de los niños evaluados, el tamaño de muestra utilizado, y el grado de exposición al que están expuestos los niños.

Vías comunes de absorción de Fe y Pb

Como ya mencionamos el plomo no tiene ninguna función biológica en el cuerpo humano, por lo que es poco probable que exista un transportador específico para su absorción. El transportador de metal divalente 1 (DMT1) es uno de los mecanismos que se cree que participa en la absorción de plomo en el intestino delgado. El DMT1 es también el principal transportador de hierro y su expresión aumenta en el estado de DH y disminuye una vez que se normalizan las reservas de hierro en el cuerpo (13). Es esta regulación positiva en la deficiencia la que puede ser responsable de una mayor absorción de plomo por parte de las células intestinales y puede explicar los niveles más altos de plomo en individuos con DH. Los estudios *in vitro* muestran que el DMT1 transporta plomo(138), pero que el hierro puede inhibir este transporte, posiblemente porque el DMT1 tiene una mayor afinidad por el hierro (139). Por el contrario, el plomo no parece inhibir la absorción de hierro (140).

Efectos del déficit de hierro y exposición al plomo sobre los glóbulos rojos

Tanto la deficiencia de hierro como la intoxicación por plomo pueden producir de forma independiente microcitos y anemia. En el eritrocito, ambas afecciones afectan a muchos de los mismos procesos celulares y producen consecuencias similares. Varios

investigadores han encontrado evidencia de una relación sinérgica, señalando que la anemia presente en la deficiencia de hierro con presencia simultánea de intoxicación por plomo es más severa que la anemia encontrada en la deficiencia de hierro puro (141, 142).

Tanto la deficiencia de hierro como la intoxicación por plomo son capaces de inhibir el último paso de la síntesis de hemo. Como consecuencia, se incorpora zinc en lugar de hierro a la protoporfirina, lo que da como resultado niveles elevados de protoporfirina de zinc (ZPP). En presencia de ambas condiciones, los estudios encuentran una síntesis de hemo particularmente defectuosa. Clark et al. (1988) observaron un nivel de ZPP dramáticamente elevado en la deficiencia de hierro con intoxicación concomitante por plomo (142). La enzima involucrada es la ferroquelatasa, y es especialmente sensible a los niveles bajos de hierro en presencia de plomo (143). El plomo, aparentemente interfiere con el transporte de hierro en las mitocondrias, el sitio de la ferroquelatasa.

Existe un efecto sinérgico similar sobre la excreción urinaria de ácido d-aminolevulínico (ALA), otro precursor en la síntesis de hemo. Cuando se inhibe la ALA deshidratasa, el ALA se acumula y se excreta en la orina. Los niveles urinarios de ALA no se ven afectados por la deficiencia de hierro, pero están elevados en la intoxicación por plomo. La aparición simultánea de deficiencia de hierro y niveles elevados de plomo da como resultado un aumento de casi el doble del ALA urinario que con la presencia de niveles elevados de plomo solamente (141).

Al evaluar la evidencia sobre la relación entre plomo y anemia, es importante considerar que la mayoría de los estudios sobre la inhibición de síntesis de hemo se realizaron en adultos con exposiciones ocupacionales que producen NPS más altos que los esperados en la población pediátrica general. Además parece poco probable que la reducción en la síntesis del hemo sea la única causa responsable de la reducción de hemoglobina observada en los individuos expuestos al plomo. El plomo también se asoció con reducciones en los niveles de eritropoyetina (EPO) en adultos y niños y una respuesta de EPO deteriorada a la anemia en hombres adultos (144, 145).

Efectos adversos del Fe y Pb sobre el neurodesarrollo

Tanto la deficiencia de hierro como la exposición al plomo están asociados con una serie de anomalías del desarrollo en los niños (mencionados anteriormente).

Los déficits cognitivos y conductuales de la DH y la exposición al plomo tienen sus bases en los efectos que producen sobre la estructura y función del cerebro. Una revisión exhaustiva está más allá del alcance de esta tesis, pero brevemente puede explicarse, por la mielinización interrumpida y alteraciones de la neurotransmisión de dopamina (124).

Hasta la fecha, pocos autores han intentado específicamente responder a la pregunta de si los niños con DH son más susceptibles a los efectos neurotóxicos del plomo o si la provisión de hierro a los niños expuestos al plomo podría mejorar con éxito su cognición o comportamiento (146, 147). La mayor parte de la evidencia encuentra asociaciones independientes de la DH y la exposición al plomo con el desarrollo cognitivo y el comportamiento del niño (148-150). Las asociaciones independientes son indicativas de efectos aditivos, y es probable que los niños con deficiencia de hierro y expuestos al plomo experimenten peores resultados que los niños con deficiencia de hierro únicamente o expuestos únicamente al plomo.

Sin embargo, debido a que la DH y la exposición al plomo ocurren juntas y cada una está asociada con resultados cognitivos, es posible que los resultados hallados se deban a un ajuste de covariables incompleto y confuso, más que a los efectos independientes de la DH y la exposición a plomo sobre la cognición.

Se necesitan estudios amplios y bien diseñados para examinar sistemáticamente los efectos independientes y combinados de la DH y la exposición al plomo sobre el desarrollo cognitivo y el comportamiento de los niños. Estos estudios deben tener en cuenta la edad de los niños en el momento de la exposición a ambas agresiones, la duración de la exposición, así como la prevalencia y gravedad de la deficiencia de hierro en la población (124).

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo General

Evaluar la relación entre el estado nutricional de hierro y los niveles de plomo en sangre en niños de 1 a 6 años.

Objetivos específicos

- ✚ Determinar la prevalencia de DH y anemia por DH en la población estudiada.
- ✚ Determinar los niveles de plomo en sangre (NPS) y la prevalencia de NPS superior al valor de referencia CDC (5 $\mu\text{g/dL}$) en la población estudiada.
- ✚ Comparar las concentraciones de ferritina y Hb entre los niños con y sin NPS superior al valor de referencia CDC (5 $\mu\text{g/dL}$).
- ✚ Determinar la asociación entre la DH y los NPS superior al valor de referencia CDC (5 $\mu\text{g/dL}$).

Hipótesis

La hipótesis principal de este trabajo es que existe una asociación directa entre la deficiencia de hierro y la presencia de niveles de plomo mayor a 5 $\mu\text{g/dL}$ (valor de referencia CDC), la proporción de niños en edad preescolar con NPS mayores a 5 $\mu\text{g/dL}$ es mayor en los niños con DH. Y además que los niños con deficiencia de hierro presentan niveles de plomo en sangre mayores que los niños sin deficiencia.

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Observacional analítico, de corte transversal.

Universo o población objetivo:

Niños de 1 a 6 años de edad que realizaron sus controles de salud en el sistema público de salud de La Plata y gran La Plata.

Unidad de análisis: Niños de 1 a 6 años de edad

Criterios de inclusión: Niños entre 1 y 6 años de edad, clínicamente sanos, de ambos sexos, que concurren por controles de salud periódicos al Observatorio de Salud del IDIP y a Centros de Atención Primaria de la Salud de La Plata y Gran La Plata

Criterios de exclusión: Enfermedades crónicas diagnosticadas; enfermedades agudas y/o infecciosas en el momento del estudio; niños con síndromes genéticos y antecedentes neurológicos, prematuros y/o de bajo peso al nacer o con desnutrición moderada o grave al momento de la evaluación; o cuyas madres (o tutor) no aceptaron participar en el estudio.

Muestra

No probabilística, por conveniencia. El período de reclutamiento fue entre de marzo 2012 y marzo de 2017

Tamaño muestral: El tamaño muestral fue calculado para detectar una diferencia en la concentración de plumbemia de $1.2\mu\text{g/dL}$ entre los niños con y sin DH, con una confianza del 95% y una potencia del 80%, considerando un desvío en la concentración de plomo en sangre de $2.4\mu\text{g/dL}$ según estudio previo (24). El número calculado fue de 126 niños (63 niños por grupo), pero considerando que aproximadamente el 33% de los niños tiene DH, para asegurar la cantidad de deficientes se debían considerar por lo menos 192 niños.

Definición operacional de las variables y categorías:

- ✚ **Estado nutricional de hierro**, se valoró mediante la medición de ferritina en sangre y como medida indirecta a través de la presencia de anemia ya que la principal causa de ésta es la DH.

El contenido de ferritina en sangre se correlaciona bien con las reservas de hierro y en la primera etapa de DH la concentración de ferritina disminuye de inmediato, lo cual lo hace el parámetro más sensible. La ferritina baja siempre indica depleción de las reservas de hierro.

- **Deficiencia de Hierro:** concentración de ferritina en sangre < 12 ng/mL (4). Debido a que la ferritina es un reactante de fase aguda se midió proteína C reactiva (PCR) para determinar un posible estado inflamatorio. En presencia de un valor de PCR anormal (≥ 5 mg/L), se tomó como punto de corte para la DH un valor de ferritina < 30 ng/mL. (151).

- **Anemia:**

Se define anemia como “la disminución de la masa de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para edad y sexo”. Indicador: valor de Hemoglobina en sangre < 11 g/dL y $< 11,5$ en los niños mayores de 5 años (4).

- **Anemia microcítica:** Se consideró a todo niño/a que presente un valor de hemoglobina < 11 g/dL y VCM (volumen corpuscular medio) < 70 fL (4).
- **Anemia por deficiencia de hierro (ADH):** Se consideró a todo niño/a que presente un valor de hemoglobina < 11 g/dL y ferritina < 12 ng/mL (con recuento de glóbulos blancos < 15.0 mm³ y/o PCR < 5 mg/L) (4).

- ✚ **Exposición al plomo.**

El plomo es un metal que no tiene función conocida en el organismo humano, por lo tanto la presencia de cualquier cantidad es indicativa de contaminación ambiental al plomo.

Indicador: concentración de plomo en sangre (plombemia). Se categorizaron en;

Nivel de plomo No detectable: plombemia < 0.8 µg/dL

Nivel de plomo detectable: plombemia ≥ 0.8 µg/dL y < 2.7 µg/dL

Nivel de plomo cuantificable: plumbemia ≥ 2.7 $\mu\text{g/dL}$ y < 5.0 $\mu\text{g/dL}$

Nivel elevado de plomo en sangre: plumbemia ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$. Valor de referencia CDC (criterio recomendado por Comité Asesor sobre la Prevención de la Intoxicación con Plomo en Niños (ACCLPP) y aceptado por CDC en 2012) (123).

Estado Nutricional Antropométrico

Es el conjunto de mediciones corporales (peso y talla) con el que se determinan los diferentes niveles y grados de nutrición de un niño. A partir de la edad (E, expresada en meses) y de la medición del peso (P, expresado en Kg) y la talla (T, expresada en centímetros) se elaboraron los indicadores peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) e Índice de Masa Corporal (IMC), y se evaluaron según las tablas propuestas por la OMS (152). Para la clasificación nutricional se usaron las categorías: retraso crónico de crecimiento < -2 score Z de T/E, insuficiente progresión de peso < -2 score Z P/E, sobrepeso $> +1$ score Z de IMC y obesidad $> +2,0$ score Z de IMC.

Condiciones socio ambientales

Se relevaron a través de una encuesta las características de cada familia a fin de describir la población del estudio. Se tomaron datos generales de los padres: edad, nivel educativo, situación laboral, cantidad de hijos, y condiciones del hogar para determinar si el mismo presentaba necesidades básicas insatisfechas.

Definiciones:

- **Nivel educacional:** Se consideró el máximo nivel educativo alcanzado.
- **Situación laboral:** Se consideró si realiza una actividad productiva por la que recibe un salario.
- **Hogares con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI):**

Son aquellos que presentan al menos una de las siguientes condiciones de privación:

- 1) Hacinamiento: se refiere a los hogares habitados por más de tres personas por habitación
- 2) Vivienda: son los hogares que habitan una vivienda de tipo inconveniente (pieza de inquilinato, vivienda precaria u otro tipo, lo que excluye casa, departamento y rancho)
- 3) Condiciones sanitarias: aquellos hogares que no tienen ningún tipo de retrete.
- 4) Asistencia escolar: son los hogares que tienen al menos un niño o niña en edad escolar (6 a 12 años) que no asiste a la escuela.
- 5) Capacidad de subsistencia: hogares que tienen cuatro o más personas por miembro ocupado, cuyo jefe no hubiese completado el tercer grado de escolaridad primaria.

Técnicas e instrumento de recolección de datos

Para la obtención de las muestras: Se realizó una extracción de 5 ml de sangre por punción venosa y se dividió en 3 fracciones: 1 ml se recogió en un tubo con EDTA para la determinación del hemograma sanguíneo que se realizó dentro de las 24 hs de tomada la muestra, 1 ml se colocó en un tubo con heparina de litio para la determinación de plombemia y el resto en un tubo con heparina para la determinación de ferritina y PCR. Esta última fracción se separó por centrifugación inmediatamente para la obtención del plasma. Las muestras de plasma y sangre entera en heparina se conservaron a -70 °C hasta su procesamiento.

La *determinación de plomo en sangre* se realizó por Espectrofotometría de Absorción Atómica-Atomización Electrotérmica (Varian AA 240Z, Programmable Sample Dispenser 120, corrección de fondo por efecto Zeeman, Mulgrave, Australia; longitud de onda: 283.3 nm), en el laboratorio del IDIP. Para la determinación de plombemia, las muestras de sangre heparinizada se diluyeron 1:5 con ácido nítrico (Merck) al 15%, se centrifugaron y el sobrenadante se inyectó en el equipo. Como control de calidad interno (CCI), se usó el material BIO-RAD Lyphochek Whole Blood Metal (BR-527) con un valor medio esperado de 2,6 µg/dL, la media observada fue de 3,0 µg/dL con un coeficiente de variación porcentual (CV) entre corridas de 12,8 %. También se utilizaron CCI preparados en el laboratorio sobre la base de sangre entera con el agregado de nitrato de plomo $-Pb(NO_3)_2-$ (Merck), cuya media de concentración fue 5,1 µg/dL, y el CV entre corridas fue 8,8 %. El límite de detección (LD) del método fue de 0.8 µg/dL y el límite de cuantificación (LC), 2.7 µg/dL. El valor de referencia de plombemia utilizado fue de 5 µg/dL, recomendado por los CDC (123).

La *concentración de Hemoglobina en sangre y el VCM* se determinaron en un analizador hematológico (ABX Pentra 60 Montpellier, Francia). El *dosaje de ferritina* se realizó por quimioluminiscencia (Access Beckman Coulter) y la PCR se determinó por inmunoturbidimetría (Wiener BT 3000 Plus). Estas tres determinaciones se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital de Niños de La Plata.

Las *mediciones de peso y talla* fueron realizadas por nutricionistas previamente entrenados, con técnicas estándar(153). El peso se midió con balanza electrónica digital (Tanita UM-061, precisión 0,1 g, Tanita Corporation of America, Inc. Illinois, EE. UU). La talla fue tomada con estadiómetro portátil (precisión 0,5 cm, SECA, Reino Unido).

Análisis de los resultados.

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico R versión 3.3.2. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de las variables. Las concentraciones de ferritina y de plomo en sangre se expresaron como media geométrica (MG) e IC95% debido a su distribución lognormal. El VCM se informó como mediana y rango intercuartílico (IQR) y las demás variables se informaron como media \pm desvío ya que resultaron con distribución normal. Las variables cualitativas fueron informadas como frecuencia (%).

Debido a las limitaciones del procedimiento analítico para la determinación de plomo en sangre, concentraciones pequeñas no pueden medirse con precisión, son las concentraciones que están por debajo del límite de detección (LD). Entonces, para poder estimar la media se usó el método de extrapolación basado en una regresión lineal que considera las características de la distribución de los valores por encima del LD para estimar los valores por debajo del LD, y tiene tasas de error más pequeña que todas las técnicas de reemplazo estándar (154). Los NPS se categorizaron en; NPS No detectable: plombemia $<0.8 \mu\text{g/dL}$, NPS detectable: plombemia $\geq 0.8 \mu\text{g/dL}$ y $< 2.7 \mu\text{g/dL}$, NPS cuantificable: plombemia $\geq 2.7 \mu\text{g/dL}$ y $< 5.0 \mu\text{g/dL}$ y NPS elevado: plombemia $\geq 5 \mu\text{g/dL}$.

Se utilizaron el test de Mann Whitney o el Test de Student para comparar las variables cuantitativas entre las distintas categorías de edad y sexo, asimismo también se utilizaron estos test para comparar los niveles de plomo entre los grupos de niños con y sin DH, y con y sin anemia.

Se estudiaron las correlaciones entre la ferritina y Hb con los NPS mediante el test de Spearman para realizar dicho análisis solo se utilizaron los datos de las plombemias cuantificables ($\geq 2.7 \mu\text{g/dL}$), es decir aquellos que podemos asignarles un valor numérico confiable, ya que por debajo de este valor los valores tienen imprecisión.

Se estudiaron las distribuciones de plombemia en los niños con y sin DH y las distribuciones de las ferritinas en los niños con y sin NPS $\geq 5 \mu\text{g/dl}$. En ambos casos se compararon los percentiles de las distribuciones con la función `qcomhd` del paquete WRS2.

Se utilizó el test de chi-cuadrado para la comparación de prevalencia de niños con anemia y DH y $NPS \geq 5 \mu\text{g/dl}$; se calcularon las razones de odds con intervalos de confianza del 95%.

Por último, se ajustó un modelo de regresión logística para $NPS \geq 5 \mu\text{g/dL}$ como variable dependiente y, como variables independientes, la DH y las variables confusoras (sexo y edad de los niños). Se utilizó el método de selección de variables por pasos hacia atrás (backward stepwise) con criterio de ajuste con la mínima cantidad de parámetros posible según Akaike Information Criterion (AIC).

En todos los casos, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El proyecto se desarrolló conforme a los principios proclamados en la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948, las normas éticas instituidas por el Código de Nüremberg de 1947 y la declaración de Helsinski de 1964 y sus sucesivas enmiendas y clarificaciones. La recolección de datos personales se realizó de acuerdo al artículo 3°, mediando en todos los casos la autorización escrita en la que constó el consentimiento libre y expreso de los padres o tutores e informado en los términos de los artículos 5° y 6°.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del Hospital de Niños Sor María Ludovica y satisfizo todas las normas éticas en juego a nivel académico y científico. Además, no implicó ningún tipo de riesgo para el ambiente o la salud de la población.

Las madres o adultos responsables de todos los participantes del estudio fueron informadas sobre el alcance del estudio y aceptaron participar del mismo mediante la firma de un consentimiento informado. Asimismo fueron informadas de los resultados del estudio. Los niños con resultados no deseables de plomo ($>5 \mu\text{g/dL}$) fueron derivados al Servicio de Toxicología del Hospital para su tratamiento.

CAPITULO 5: RESULTADOS

Descripción de la Muestra

Se analizaron datos de 394 niños entre 1 y 6 años. La edad promedio fue de 2,4 \pm 1,4 años, y la distribución según sexo fue 176 niñas (44,7 %) y 218 niños (55,3%). Las características de los niños participantes en el estudio se resumen en la Tabla 2.

Con respecto a las características socio-demográficas de las familias se encontró que el 64% de las familias presentaban necesidades básicas insatisfechas. La mayoría de las madres eran amas de casa, sólo el 38,3 % trabajaba fuera del hogar. El 96,7 % de los padres tenía trabajo. El 85 % de las familias recibían algún plan social. La edad promedio de las madres fue 26,6 \pm 6,2 años y de los padres 30,0 \pm 7,8 años. Con respecto al nivel educativo se observó que la mediana de escolaridad fue de 10 años (8; 12) para las madres (el 38,7 % había terminado la escuela secundaria), y de 8 años (7; 12) para los padres (el 28,1 % había terminado la escuela secundaria).

Tabla 2: Características de los niños estudiados (n=394)

Variables	<i>Media \pm DS</i> n (%)
Edad (años)	2,4 \pm 1,4
Distribución de la edad en años	
1 - 1,9	225 (57,4)
2 - 2,9	53 (13,5)
3 - 3,9	49(12,5)
4 - 4,9	33 (8,4)
5 - 5,9	32 (8,2)
Sexo	
Masculino	218 (55,3)
Femenino	176 (44,7)
Medidas antropométricas	
ZPE	0,18 \pm 1,11
Bajo peso (n=379)	6 (2)
ZTE	-0,42 \pm 1,35
Retraso crónico de crecimiento (n=375)	30 (8)
ZIMC	0,63 \pm 1,16
Sobrepeso	87 (23)
Obesidad	42 (11)

ZPE: score Z de Peso/ Edad, ZTE: score Z de Talla/Edad; ZIMC score Z IMC

Estado Nutricional de Hierro

En la tabla 3 se presentan los valores medios de hemoglobina, VCM y ferritina según los distintos grupos etáreos y según sexo. Se observó que tanto la concentración de Hb como la ferritina aumentan al aumentar la edad, con un coeficiente de correlación de 0,35 entre Hb y edad ($p < 0,0001$), y de 0,36 entre la concentración de ferritina y la edad ($p = 0,001$).

Tabla 3: Distribución de los niveles de Hb, VCM y ferritina según edad y sexo

	Distribución n (%)	Hb (g/dl) Media \pm DS	VCM(fL) Media \pm DS	Ferritina(ng/ml) MG (IC 95%)
Total de niños	394 (100)	11,4 \pm 0,9	77 (72,5; 79)	17,62 (16,51; 18,80)
Edad				
1-1,9 años	225 (57,4)	11,1 \pm 0,9	74 (70; 77)	14,81 (13,52; 16,22)
2-2,9 años	53 (13,5)	11,6 \pm 0,7	77 (74; 79)	17,11 (14,61; 20,03)
3-3,9 años	49 (12,5)	11,6 \pm 0,9	79 (77; 81)	22,48 (19,25; 26,25)
4-4,9 años	33 (8,4)	11,9 \pm 0,9	80 (78; 82)	26,37 (22,35; 31,10)
5-6,0 años	32 (8,2)	11,9 \pm 0,7	79 (77,8; 82)	26,80 (23,64; 30,37)
Sexo F	176 (44,7)	11,4 \pm 0,8	77 (73; 79,5)	18,56 (16,86; 20,43)
M	218 (55,3)	11,4 \pm 1,0	76 (71; 79)	16,88 (15,46; 18,44)

Las prevalencias, en el total de la población, fueron de 26,1% para la DH y 31,6% para la anemia. Asimismo, la prevalencia de anemia microcítica y anemia por DH fueron de 9,3 % y 14,3 % respectivamente. En el gráfico 1 se presentan las prevalencias de DH y anemia, según las categorías de edad. Se hallaron diferencias significativas entre los distintos grupos etáreos ($p < 0,001$). Como era de esperar, en el grupo de niños entre 1 y 2 años las prevalencias fueron las más altas.

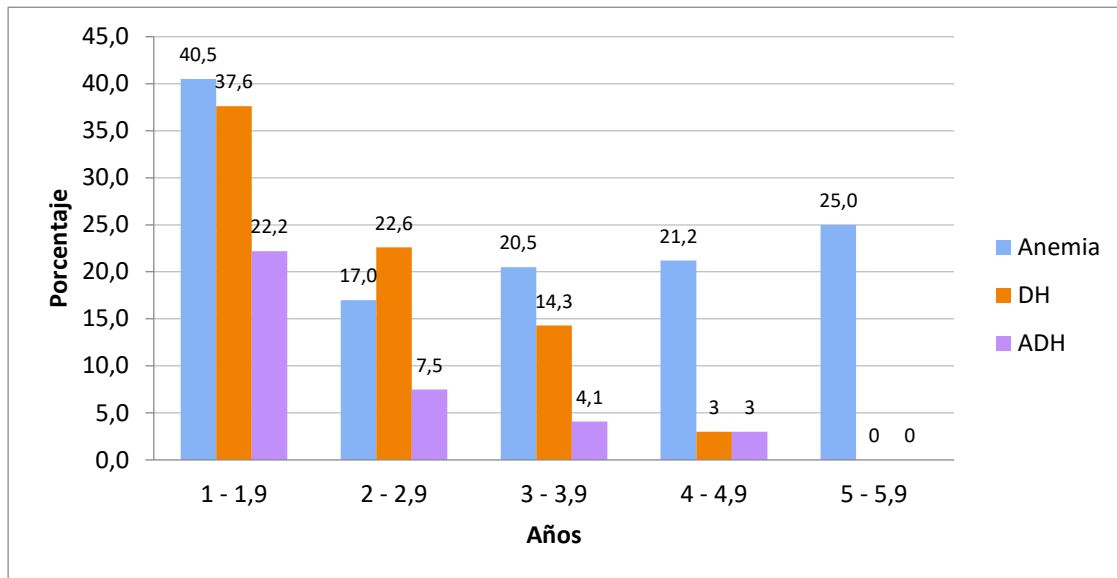


Gráfico 1: Prevalencia (%) de anemia y DH según categorías de edad en años

Al hacer el análisis dividiendo los niños en dos categorías de edad, según sean < 2 o ≥ 2 años, se observaron diferencias significativas tanto en los valores medios como en las prevalencias. Tabla 4.

Tabla 4: Niveles medios y prevalencias según categorías de edad < 2 o ≥ 2 años

	Niños < 2 años n=225	Niños ≥ 2 años n=167	p-valor
Hb (g/dL)	11,14 \pm 0,90	11,72 \pm 0,80	$< 0,0001$
Anemia (%)	40,5	20,4	$< 0,0001$
VCM (fL)	73,17 \pm 3,62	78,53 \pm 5,36	$< 0,0001$
Anemia microcítica (%)	15,9	0,6	$< 0,0001$
Ferritina* (ng/mL)	14,72 (13,47; 16,09)	22,63 (20,86; 24,54)	$< 0,0001$
DH (%)	37,6	12	$< 0,0001$
ADH (%)	19,8	4,2	$< 0,0001$

*MG (IC 95%)

Al dividir los niños según sexo, no se observaron diferencias significativas en las prevalencias de anemia, DH y ADH. Con respecto a los valores medios solo se observó diferencias en el valor medio del VCM: 74,80 \pm 5,73 para los niños, vs 76,33 \pm 4,82 para las niñas con $p=0.0065$.

Niveles de Plomo en Sangre (NPS)

La media geométrica (MG IC95%) de plumbemia fue de 1,96 $\mu\text{g/dL}$ (1,83; 2,11). La distribución de los niños según las categorías de plumbemia y según el sexo se presenta en la tabla 5. Se observó que el 35,5 % de los niños tenían NPS cuantificables y que la prevalencia de NPS $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ fue de 8,6 %.

Tabla 5 : Distribución de lo NPS y prevalencias según grupos de edad

	NPS ($\mu\text{g/dl}$) MG (IC95%)	NPS < LD %	NPS \geq LD y < LC %	NPS \geq LC y < 5 $\mu\text{g/dl}$ %	NPS $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ %
Total de niños (n=394)	1,96 (1,83; 2,11)	14,7	49,8	26,9	8,6
Edad					
1-1,9 años	2,01 (1,81; 2,23)	16,4	44,4	27,2	12
2-2,9 años	2,04 (1,70; 2,44)	13,2	47,2	33,9	5,7
3-3,9 años	1,85 (1,53; 2,24)	8,2	63,3	20,4	8,2
4-4,9 años	2,04 (1,72; 2,43)	15,2	54,5	30,3	0
5-6 años	1,78 (1,47; 2,14)	15,6	62,5	21,9	0
Sexo					
F	1,82 (1,62; 2,04)	18,8	44,3	29,5	7,4
M	1,99 (1,81; 2,20)	11,5	54,1	24,8	9,6

MG: media geométrica; LD: 0,8 $\mu\text{g/dl}$; LC: límite de cuantificación: 2,7 $\mu\text{g/dl}$

Al hacer el análisis dividiendo los niños según sean $<$ o ≥ 2 años, se observó que la prevalencia de NPS $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ fue significativamente superior en los niños más pequeños. Las mismas fueron de 12% para los niños < 2 años y de 3,8% para los ≥ 2 años, $p=0,0009$.

No se hallaron diferencias en las prevalencias de NPS $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ al dividir los niños según sexo.

Relación entre el Estado nutricional de Hierro y los NPS

Comparación de los valores de ferritina o Hb según categorías de plomo

Al estudiar el estado nutricional de hierro, considerando la concentración de ferritina, según las categorías de plomo se encontró que existían diferencias significativas entre las 4 categorías ($p=0,0413$). Se observa claramente una diferencia

importante en la concentración de ferritina entre los niños con $NPS \geq 5 \mu\text{g/dL}$ y el resto de las categorías de plomo. Grafico 2

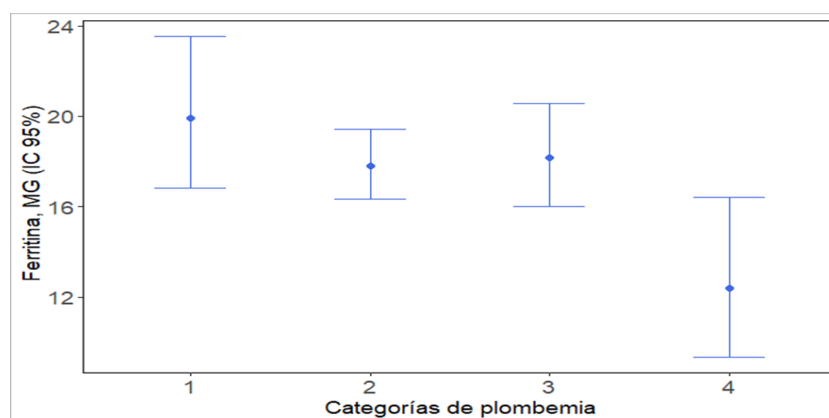


Gráfico 2: Valores de ferritina según categorías de plombemia

Categoría 1: $NPS < 0,8 \mu\text{g/dL}$ (LD: límite de detección); categoría 2: NPS entre $0,8$ y $2,7 \mu\text{g/dL}$ (LC: límite de cuantificación); categoría 3: NPS entre $2,7$ y $4,9 \mu\text{g/dL}$, y categoría 4: $NPS \geq 5 \mu\text{g/dL}$.

Al hacer el análisis pero solo considerando los niños según tuvieran NPS mayores o menores que el valor de referencia CDC ($5 \mu\text{g/dL}$) se halló que existen diferencias significativas en los niveles medios de ferritina entre los que tienen $NPS \geq 5 \mu\text{g/dL}$: $12,41 \text{ ng/ml}$ ($9,37$; $16,43$) y los de $NPS < 5 \mu\text{g/dL}$: $18,20 \text{ ng/ml}$ ($17,05$; $19,43$) ($p=0,0086$). Grafico 3.

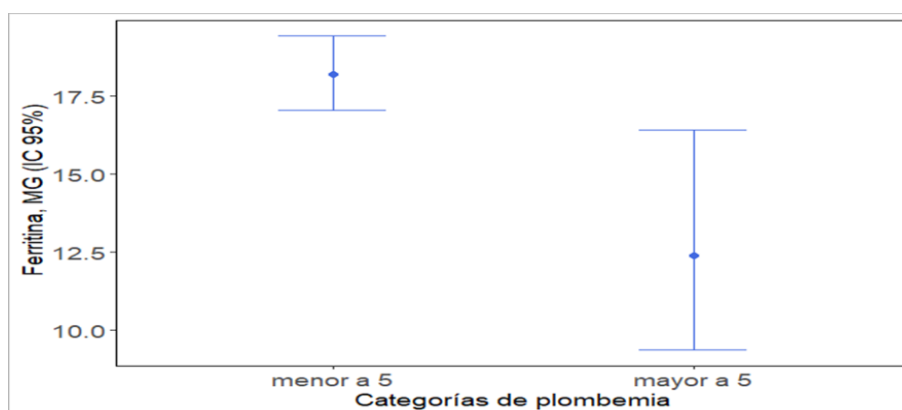


Gráfico 3: Valores de ferritina según $NPS < o \geq 5 \mu\text{g/dL}$

Lo mismo se observó al analizar la Hb, se hallaron diferencias significativas en los valores medios de Hb entre las distintas categorías de plombemia ($p=0,0090$) Gráfico 4.

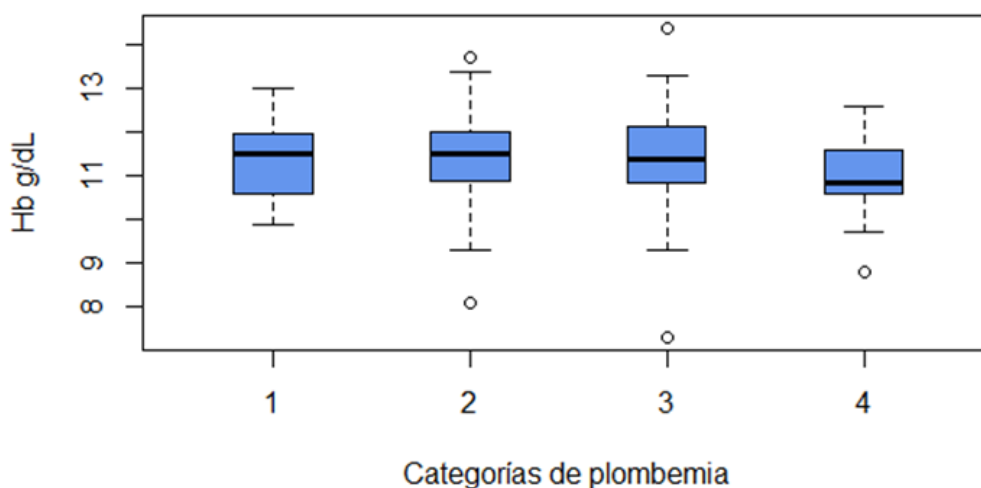


Gráfico 4: Valores de Hb según categorías de plomo

Categoría 1: NPS < 0,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (LD: límite de detección); categoría 2: NPS entre 0,8 y 2,7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (LC: límite de cuantificación); categoría 3: NPS entre 2,7 y 4,9 $\mu\text{g}/\text{dL}$, y categoría 4: NPS ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Asimismo, dividiendo los niños según tuvieran NPS mayores o menores que el valor de referencia CDC (5 $\mu\text{g}/\text{dL}$) se halló diferencias significativas en los valores medios de Hb (mediana IQR) entre los que tienen plomo ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$: 10,9 g/dL (10,6 – 11,6) y los de plomo < 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$: 11,5g/dL (10,9 – 12,0) ($p=0,001$). Gráfico 5.

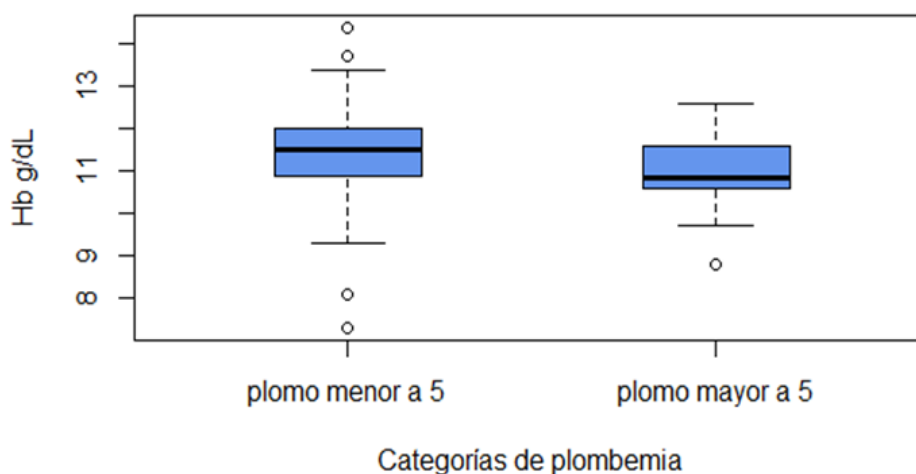


Gráfico 5: Valores de Hb según NPS < 5 vs ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$

Correlación entre la concentración de Ferritina o Hb y los NPS

Para estudiar la correlación entre la concentración de ferritina o Hb y la concentración de plomo en sangre, solo se consideraron los niños con valores de plomo

en sangre que pudieron ser cuantificados (n=138), ya que por debajo del LC los datos poseen cierta incertidumbre en su valor.

La correlación entre la ferritina y los NPS, aunque fue negativa no llegó a ser significativa: $-0,15$ $p=0.0537$. Si se halló una correlación inversa significativa entre la concentración de Hb y la de plombemia: -0.25 $p=0.0028$

Comparación de los NPS entre los niños con y sin DH

Al comparar los valores medios de plombemias entre los niños con y sin DH, se encontró que aunque había diferencias, estas no eran significativas, sin embargo cuando se analizaron los percentiles de distribución de los NPS en los niños con y sin DH sí se observaron diferencias en los percentiles superiores.

En la tabla 6 se comparan los valores de plombemia en los percentiles de distribución 75 y 90 entre los niños con y sin DH. En ambos percentiles los NPS en los niños con DH resultaron significativamente mayores que los correspondientes a los niños sin DH. Si miramos lo que ocurre en el percentil 90 de distribución, observamos que la diferencia en los NPS entre los niños con y sin DH es más de $1,5\mu\text{g/dL}$. Además observamos que el 10% de los niños con DH tienen NPS mayores a $5,84\mu\text{g/dL}$, siendo este último aún más alto que el nivel de referencia OMS. En cambio en los niños sin DH el 90 % tiene valores por debajo de $4,25 \mu\text{g/dL}$ y solo el 3,6% tiene NPS mayores a $5,84\mu\text{g/dL}$. Grafico 6

Tabla 6: Comparación de NPS en los percentiles de distribución 75 y 90, según los niños presenten o no DH

Percentil	DH	NPS ($\mu\text{g/dL}$) MG	Diferencia (IC 95 %)	p-valor
75	No	3,16	-0.84 (-1,90, 0,21)	0,039
	Si	4,00		
90	No	4,25	-1,59 (-3,55 -0,29)	0,003
	Si	5,84		

MG: media geométrica

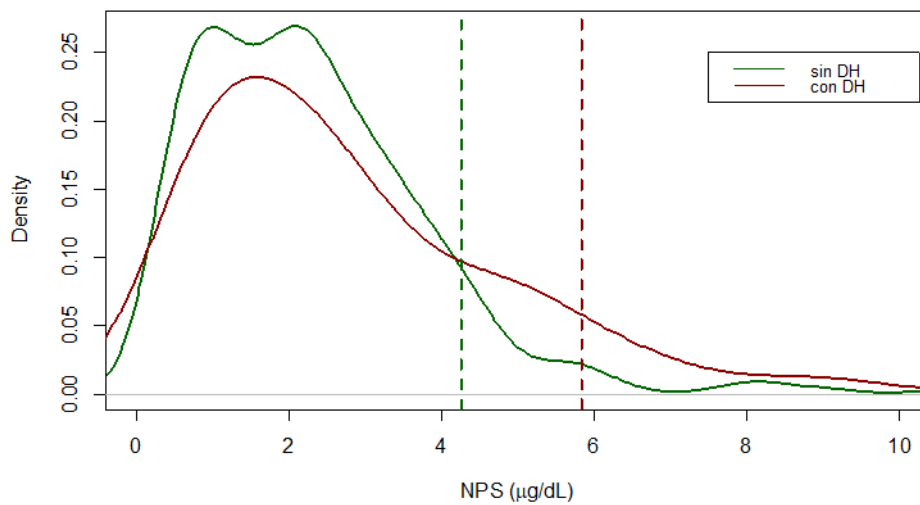


Gráfico 6: Distribución de los NPS entre los niños con y sin DH

La línea punteada corresponde al percentil 90, se observa que hay diferencias de más de 1.5 $\mu\text{g/dL}$ entre el p90 de los niños DH y no DH. En los niños con DH el 10 % de los niños tienen NPS por encima de 5,84 $\mu\text{g/dL}$ mientras que en los SIN DH solo el 3,6 % de los niños se hallan por encima de ese valor. Asimismo en los DH el 23,2% tiene NPS mayores a 4,25 $\mu\text{g/dL}$.

Comparación de las distribuciones de las ferritinas entre los niños con y sin NPS $\geq 5\mu\text{g/dl}$

Similarmente cuando se estudió los percentiles de la distribución de la ferritina entre los que niños que tienen NPS $< 5 \mu\text{g/dL}$ también se halló que fue diferente.

Se observaron diferencias significativas en las concentraciones de ferritina para los percentiles 10, 25 y 50. Tabla 6. Se observa que las diferencias en las concentraciones de ferritina entre percentiles son bastante amplias. Además es interesante lo que se observa en el percentil 25 que los niños con NPS $\geq 5 \mu\text{g/dL}$, quedan deficientes mientras que los de NPS $< 5 \mu\text{g/dL}$ no. En el gráfico Gráfico 7 se puede observar el desplazamiento hacia la izquierda de la distribución de los valores de ferritina, en los niños con NPS $\geq 5\mu\text{g/dL}$ respecto de los que tienen plumbemias menores.

Tabla 7: Comparación de concentración de ferritina en los percentiles 10,25 y 50 según los niños tengan NPS < 5 o ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$

Percentil	NPS	Ferritina(ng/mL) MG	Diferencia (IC 95 %)	p-valor
10	< 5 $\mu\text{g/dL}$	7,72	3,10 (0,23 5,68)	0,004
	≥ 5 $\mu\text{g/dL}$	4,62		
25	< 5 $\mu\text{g/dL}$	12,67	5,59 (1,96 8,19)	0,000
	≥ 5 $\mu\text{g/dL}$	7,08		
50	< 5 $\mu\text{g/dL}$	19,08	6,51 (1,62 11,45)	0,039
	≥ 5 $\mu\text{g/dL}$	12,57		

MG: media geométrica

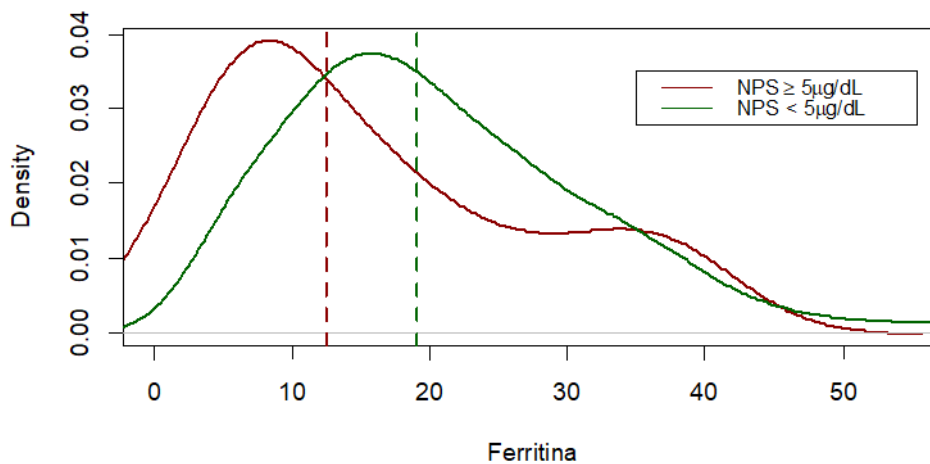


Gráfico 7: Distribución de las ferritinas según los niños tengan NPS < 5 o ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$

La línea punteada corresponde al percentil 50, se observa claramente un corrimiento a la izquierda de la distribución de los niveles de ferritina en niños con NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ respecto a la correspondiente a los niños con NPS < 5 $\mu\text{g/dL}$ observándose una diferencia 6,51 ng/mL entre las medianas de ferritina entre los niños con NPS < 5 o ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$.

Asociación entre DH y prevalencia de NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$

El análisis bivariable mostró una asociación estadísticamente significativa entre la DH y la prevalencia de NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ con un OR (IC95%): 3,18 (1,52; 6,68). La prevalencia de NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ fue 16,2 % en niños con DH y de 5,7 % en los niños sin DH. (p=0,0027).Tabla 8. Los niños con DH tienen el triple de chances de tener NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ respecto de los no deficientes.

Tabla 8: Asociación entre la DH y el NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$

DH	NPS < 5 $\mu\text{g/dL}$ n (%)	NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ n (%)	OR IC95%
No	264 (94,3%)	16 (5,7%)	3,18 (1,52; 6,68)
Si	83 (83,8%)	16 (16,2%)	

OR, odds ratio, IC intervalo de confianza

Asociación entre Anemia y prevalencia de NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$

El análisis bivariado mostró una asociación estadísticamente significativa entre la anemia y la prevalencia de NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ con un OR (IC95%): 3,05 (1,50; 6,33). La prevalencia de niños con NPS ≥ 5 fue 15,4 % en niños con anemia y 5,6 % en los niños sin anemia ($p=0,0022$), Tabla 9. Los niños con anemia tienen el triple de chances de tener NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ respecto de los no anémicos.

Tabla 9: Asociación entre anemia y el NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$.

Anemia	NPS < 5 $\mu\text{g/dL}$ n (%)	NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ n (%)	OR IC95%
No	251 (94.4%)	15 (5.6%)	3.05 (1.50; 6.33)
Si	104 (84.6%)	19 (15.4%)	

OR, odds ratio IC intervalo de confianza

Por último se realizó un modelo de regresión logística multivariable para NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ como variable dependiente y, como variables independientes, la DH y las variables confusoras (sexo y edad de los niños), este análisis confirmó la asociación entre la DH y los NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ con un OR (IC95%): 2,48 (1,15; 5,38), ajustado por edad y sexo.

CAPITULO 6: DISCUSIÓN

En el presente estudio la prevalencia de DH hallada fue alta, 1 de cada 4 niños en edad preescolar presentaron los depósitos de hierro deplecionados. En el caso de los niños menores de dos años la DH afectó a una mayor proporción de niños (37,6%) y fue comparable a lo reportado en nuestro país por la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) (20). Las prevalencias halladas son superiores a las reportadas por países industrializados (155-157).

En nuestro país la anemia nutricional es un problema de larga data que continua siendo prevalente en niños de corta edad (158). Nuestros datos muestran una alta prevalencia de anemia, considerada por la OMS como un problema moderado de salud pública, siendo aún más severo en los niños entre uno y dos años. Las prevalencias halladas en este estudio superan lo hallado en la ENNyS, que reportó una prevalencia de anemia del 16,5 % en los niños de 6 meses a 5 años de edad, y de 34,1 % en los niños entre 6 y 23 meses (20). Posiblemente estas diferencias sean debidas al tipo de población estudiada, ya que en nuestro estudio un 65% de las familias tenían NBI, en cambio la ENNyS incluyó todos las regiones geográficas y todos los estratos socioeconómicos.

Por otro lado, la media de plombemia obtenida evidenció un nivel bajo de exposición ambiental al Pb, siendo levemente más altos a lo publicado en países desarrollados como EEUU, Francia y Japón (123, 159, 160). Asimismo observamos una disminución de los NPS en la población estudiada con respecto a los obtenidos en un estudio previo por nuestro grupo, en población de semejantes características (22). Sin embargo sigue siendo preocupante que el 8.6 % de los niños (y el 12 % de los niños entre 1 y 2 años) que asiste a controles de salud, sin signos o síntomas de intoxicación por plomo, presenten NPS elevados, mayores al valor de referencia CDC. Asimismo y considerando que ningún nivel de plomo en sangre se considera seguro es alarmante que el 35.5 % de los mismos tengan niveles cuantificables de plomo en sangre.

El principal hallazgo de nuestro estudio fue que encontramos una asociación directa entre el estado nutricional del hierro y los NPS en la muestra de niños de entre 1 y 6 años expuestos a bajos niveles de plomo ambiental. Los niños que presentaron deficiencia de hierro tuvieron el triple de chances de tener $NPS \geq 5 \mu\text{g/dL}$ respecto de los no deficientes; esta asociación persistió aun cuando se estratificó por edad mayor o

menor a dos años. Similar hallazgo fue reportado por Wright y col. (2003) en un estudio longitudinal en 1275 niños seguidos desde los 9 hasta 42 meses. Los niños que tenían deficiencia de hierro tenían un riesgo mayor de intoxicación por plomo posterior (OR: 4.12, IC 95%: 1.96; 8.65) en comparación con niños con estado normal de hierro (19).

Estos resultados sugieren que un estado nutricional de hierro inadecuado puede amplificar el efecto de la contaminación por plomo del ambiente, aumentando la absorción intestinal del Plomo y/ o aumentando el comportamiento de la mano a la boca o el hábito de pica y por lo tanto la ingestión de plomo del ambiente.

Nuestros resultados son consistente con varios estudios que han informado proporciones más altas de niños con niveles elevados de plomo en sangre entre aquellos con niveles bajos de hierro. En el presente estudio la prevalencia de NPS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ fue 16,2 % en niños con DH y de 5,7 % en los niños sin DH. En el estudio de Yip y Dallman (1984) hallaron que un 3,4% de niños (de 1 a 12 años) con deficiencia de hierro tenía intoxicación por plomo, y solo fue de 1,1% en los niños sin deficiencia (126). En el estudio transversal realizado por Hammad et al. (1996) en niños de edad preescolar urbanos, encontraron que los niños que se encontraban en el cuartil más alto de ingesta dietética de hierro se asociaba con concentraciones más bajas de plomo, aunque no identificaron una asociación entre el hierro sérico y el plomo en sangre(134). En el estudio de Bradman et al. (2001) en 319 niños (de 1 a 5 años) en ambientes contaminados con plomo hallaron que los niños con deficiencia de hierro tenían concentraciones más altas de plomo en sangre por cada tercil que sus controles repletos de hierro. La diferencia fue mayor en los niños que vivían en los entornos más contaminados (15).

Un estudio reciente en una población de China donde analizaron datos de 17486 niños entre 0 y 5 años para evaluar la asociación entre bajos niveles de exposición al plomo y el estatus de hierro, como en nuestro estudio, confirmó que aun con bajo nivel de exposición al plomo, menores a 10 $\mu\text{g/dL}$, las concentraciones de plomo se asociaron inversamente con el estatus de hierro (161).

Además de encontrar una proporción mayor de niños con niveles elevados de plomo entre los que están con DH, nuestros datos muestran que las concentraciones de ferritina fueron diferentes según las categorías de los NPS, los niños con NPS mayores al valor de referencia CDC tenían significativamente concentraciones de ferritina más bajas. Esto mismo se observó con la concentración de hemoglobina. Los niños con NPS

mayor a 5 tuvieron significativamente valores de hemoglobina más bajos. Además encontramos una correlación negativa significativa entre la concentración de HB y las plombemias. Dicha correlación para la ferritina y la plombemia no alcanzó a ser significativa ($p=0.0537$), posiblemente sea debido al tamaño muestral. Similar resultado fue hallado por Ngueta et al (2016), que hallaron correlación con HB pero no con los otros parámetros para evaluar el estatus de hierro. Sin embargo cuando estudiamos la distribución de los NPS en los niños con DH y los sin DH, si observamos diferencias significativas en los percentiles masas altos.

Numerosos estudios demostraron que los niveles de ferritina y hemoglobina se relacionan negativamente con los NPS. Rondo et al.(2006), encontró una asociación negativa significativa entre plombemia y ferritina en niños de 2 a 11 años en Brasil (133). Shah et al.(2010) también detectó correlaciones inversas entre los NPS y el contenido de hemoglobina y hierro en niños en Pakistán (162). Tripathi et al.(2001) observó una asociación inversa entre la hemoglobina y el NPS en niños de 3 a 6 años de India (163) .

El presente estudio es uno de los pocos realizados en nuestro país que permitió evaluar la relación entre el estatus de hierro y los niveles de plomo en una población pediátrica que asiste a controles de salud sin signos o síntomas de intoxicación por este metal. Pudimos confirmar que, aun con bajo nivel de exposición ambiental al plomo, existe asociación entre la DH y los NPS elevados, mayores al nivel de referencia CDC. Los niños deficientes de hierro tienen más chances a intoxicarse con plomo que los niños sin deficiencia. Esta asociación es particularmente importante en los niños menores que tienen su sistema nervioso en desarrollo. La mayor parte de la evidencia encuentra asociaciones independientes de la DH y la exposición al plomo con el desarrollo cognitivo y el comportamiento del niño (151-153). Las asociaciones independientes son indicativas de efectos aditivos, y es probable que los niños con deficiencia de hierro y expuestos al plomo experimenten peores resultados que los niños con deficiencia de hierro únicamente o expuestos únicamente al plomo.

Se necesitan estudios amplios y bien diseñados para examinar sistemáticamente los efectos independientes y combinados de la DH y la exposición al plomo sobre el desarrollo cognitivo y el comportamiento de los niños. Estos estudios deben tener en cuenta la edad de los niños en el momento de la exposición a ambas agresiones, la

duración de la exposición, así como la prevalencia y gravedad de la deficiencia de hierro en la población (124).

Sin embargo el estudio presenta limitaciones. En primer lugar, los datos son representativos de población pediátrica que asiste al sistema público de salud y no es posible generalizarlo para la población general. Por otro lado, debido a que el estudio es de corte transversal, es imposible establecer causalidad entre ambos problemas. Por último el hecho de no haber encontrado correlación significativa entre las concentraciones de ferritina y las plombemias no implica que no exista, nosotros creemos que podría deberse al tamaño muestral. Los niños evaluados en este estudio tienen una baja exposición ambiental al plomo, y el 65,5 % de los mismos no tenían un nivel cuantificable de plomo, y por lo tanto contamos con menos datos para poder establecer dicha correlación.

Aunque los niveles de exposición al plomo no son altos en esta población, es posible que sea necesario evaluar el riesgo de exposición individual después de considerar el estado de hierro, o la presencia de anemia durante los controles de salud pautados para el niño. Es necesario una educación de los padres meticulosa para la prevención de la DH, así como los esfuerzos para mantener el nivel de hierro adecuado mediante la detección o la ingesta preventiva de hierro.

Es necesario establecer políticas públicas de educación y comunicación sobre la prevención de la anemia y la DH, así como también de los riesgos de contaminación ambiental por plomo, para tratar de prevenir los efectos combinados de la DH y la exposición al plomo sobre el desarrollo cognitivo y el comportamiento de los niños.

CAPITULO 7 CONCLUSIÓN

- La prevalencia de DH y de anemia es alta en la población estudiada y más aún en los niños menores de 2 años.
- Los NPS hallados evidencian un bajo nivel de exposición. Sin embargo es preocupante que el 8.6 % de los niños entre 1 y 6 años presenten NPS mayores al valor de referencia CDC, y que el 35.5 % de los mismos tengan niveles cuantificables de plomo en sangre.
- Se encontró asociación entre la DH y NPS mayor al valor de referencia CDC, es decir los niños con DH tienen el triple de chances de presentar NPS ≥ 5 μ /dL que los niños sin DH.
- Asimismo se encontró asociación entre la anemia y NPS mayor al valor de referencia CDC, los niños anémicos tienen el triple de chances de presentar NPS ≥ 5 μ /dL que los niños sin anemia.

CAPÍTULO 8: BIBLIOGRAFÍA

1. Kordas K, Lönnerdal B, Stoltzfus RJ. Interactions between nutrition and environmental exposures: effects on health outcomes in women and children. *J Nutr* 2007;137(12):2794-7.
2. De Benoist M, E., Egli, I., Cogswell, M Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database of Anaemia. Technical Report. World Health Organization, Geneva. 2008.
3. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001.
4. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ* 2000;78(9):1068-77.
5. Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr* 2007;137(2):524S-530S.
6. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(3):158-65.
7. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007;85(4):931-45.
8. Canfield RL, Henderson CR, Jr., Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348(16):1517-26.
9. Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004;112(9):987-94.
10. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113(7):894-9.
11. Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* 2008;116(2):243-8.
12. Kwong WT, Friello P, Semba RD. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ* 2004;330(1-3):21-37.
13. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289(4):G631-5.
14. Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Public Health* 1999;89(7):1049-53.
15. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR. Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environ Health Perspect* 2001;109(10):1079-84.
16. Schell LM, Denham M, Stark AD, Ravenscroft J, Parsons P, Schulte E. Relationship between blood lead concentration and dietary intakes of infants from 3 to 12 months of age. *Environ Res* 2004;96(3):264-73.
17. Hershko C, Konijn AM, Moreb J, Link G, Grauer F, Weissenberg E. Iron depletion and blood lead levels in a population with endemic lead poisoning. *Isr J Med Sci* 1984;20(11):1039-43.

18. Serwint JR, Damokosh AI, Berger OG, Chisolm JJ, Jr., Gunter EW, Jones RL, et al. No difference in iron status between children with low and moderate lead exposure. *J Pediatr* 1999;135(1):108-10.
19. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr* 2003;142(1):9-14.
20. Duran P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeya Gilardon E. [Nutrition status in Argentinean children 6 to 72 months old: results from the National Nutrition and Health Survey (ENNyS)]. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
21. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, Disalvo L, Apezteguia M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1337-48.
22. Disalvo L, Aab C, Pereyras S, Pattin J, Apezteguia M, Iannicelli JC, et al. [Blood lead levels in children from the city of La Plata, Argentina. Relationship with iron deficiency and lead exposure risk factors]. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):300-6.
23. Martins E, Varea A, Apezteguia M, Gonzalez HF, Girardelli A, Caro LS, et al. Prenatal lead exposure and relationship with maternal exposure determinants in a public maternity hospital of La Plata, Argentina. *Sci Total Environ* 2014;473-474:43-7.
24. Martins E, Varea A, Hernández K, Sala M, Girardelli A, Fasano V, et al. Blood lead levels in children aged between 1 and 6 years old in La Plata, Argentina. Identification of risk factors for lead exposure. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):543-549.
25. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014;19(2):164-74.
26. Finberg KE. Unraveling mechanisms regulating systemic iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:532-7.
27. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int* 2017;21 Suppl 1:S6-S20.
28. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283(2-3):65-87.
29. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(1):72-81.
30. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112(2):219-30.
31. Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2006;21:115-23.
32. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem* 2017;292(31):12735-12743.
33. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5(2):299-309.
34. Andrews NC. Understanding heme transport. *N Engl J Med* 2005;353(23):2508-9.
35. Arosio P, Carmona F, Gozzelino R, Maccarinelli F, Poli M. The importance of eukaryotic ferritins in iron handling and cytoprotection. *Biochem J* 2015;472(1):1-15.
36. Vanoaica L, Darshan D, Richman L, Schumann K, Kühn LC. Intestinal ferritin H is required for an accurate control of iron absorption. *Cell Metab* 2010;12(3):273-82.

37. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab* 2015;22(5):777-87.
38. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Adv Clin Chem* 2016;75:71-97.
39. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med* 2019;133:46-54.
40. Camaschella C, Pagani A. Advances in understanding iron metabolism and its crosstalk with erythropoiesis. *Br J Haematol* 2018.
41. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013;93(4):1721-41.
42. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306(5704):2090-3.
43. Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol* 2017;137(4):220-236.
44. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142(1):24-38.
45. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008;28:197-213.
46. Forrellat Barrios M. Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2016;32:4-14.
47. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011;434(3):365-81.
48. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133(1):30-39.
49. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
50. 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.
51. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370(9586):511-20.
52. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. 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.
53. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-1259.
54. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372(19):1832-43.
55. Bungiro R, Cappello M. Hookworm infection: new developments and prospects for control. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(5):421-6.
56. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907-16.

57. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler MU, Iolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica* 2013;98(6):845-53.
58. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellöf M, Hellström-Westas L. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):631-8.
59. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53(2):217-23.
60. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(11):1108-13.
61. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci* 2019;68(1):1-10.
62. Murray-Kolb LE. Iron and brain functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(6):703-7.
63. Vallée L. [Iron and Neurodevelopment]. *Arch Pediatr* 2017;24(5s):5s18-5s22.
64. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131(2s-2):649S-666S; discussion 666S-668S.
65. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci* 2013;7:585.
66. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2087-95.
67. Larson LM, Phiri KS, Pasricha SR. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence? *Ann Nutr Metab* 2017;71 Suppl 3:25-38.
68. Frongillo EA, Tofail F, Hamadani JD, Warren AM, Mehrin SF. Measures and indicators for assessing impact of interventions integrating nutrition, health, and early childhood development. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1308:68-88.
69. Pala E, Erguven M, Guven S, Erdogan M, Balta T. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Food Nutr Bull* 2010;31(3):431-5.
70. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull* 2003;24(4 Suppl):S104-10.
71. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005;8(2):117-32.
72. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev* 2008;84(7):479-85.
73. Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1684-90.
74. Algarín C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, Lozoff B, Peirano P, et al. Differences on Brain Connectivity in Adulthood Are Present in Subjects with Iron Deficiency Anemia in Infancy. *Front Aging Neurosci* 2017;9:54.
75. Algarín C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(5):453-8.

76. Doom JR, Georgieff MK, Gunnar MR. Institutional care and iron deficiency increase ADHD symptomology and lower IQ 2.5-5 years post-adoption. *Dev Sci* 2015;18(3):484-94.
77. Tseng PT, Cheng YS, Yen CF, Chen YW, Stubbs B, Whiteley P, et al. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):788.
78. Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1606s-1614s.
79. Joint World Health Organization/Centers for Disease C, Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
80. Thorpe SJ, Heath A, Sharp G, Cook J, Ellis R, Worwood M. A WHO reference reagent for the Serum Transferrin Receptor (sTfR): international collaborative study to evaluate a recombinant soluble transferrin receptor preparation. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):815-20.
81. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2012;138(5):642-9.
82. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127(23):2809-13.
83. WHO. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017. Available : <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemias-tools-prevention-control/en>
84. Gibson JL. A plea for painted railings and painted walls of rooms as the source of lead poisoning amongst Queensland children. *Australasian Medical Gazette*, reprinted in: *Public Health Reports*, 120:301–304. 1904.
85. Needleman H. Lead poisoning. *Annu Rev Med* 2004;55:209-222.
86. Haynes WM. 2014. Lead. In: *CRC handbook of chemistry and physics*. 95th ed. Boca Raton FCP, 4-20.
87. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, et al. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles. In: *Toxicological Profile for Lead*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007.
88. García SI. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones ambientales infantiles con plomo. - 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones 2014.
89. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev* 2006;11(1):2-22.
90. Obeng-Gyasi. Sources of lead exposure in various countries. *Rev Environ Health* 2019;34(1): 25-34).
91. Ahamed Mea. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clinical Nutrition*, Volume 26, Issue 4, 400 - 408 2007.
92. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention d, and management. *Pediatrics* 2005;116:1036-1046.

93. Laidlaw MA, Mielke HW, Filippelli GM, Johnson DL, Gonzales CR. Seasonality and children's blood lead levels: developing a predictive model using climatic variables and blood lead data from Indianapolis, Indiana, Syracuse, New York, and New Orleans, Louisiana (USA). *Environ Health Perspect* 2005;113(6):793-800.
94. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1016-22.
95. Marsden PA. Increased body lead burden--cause or consequence of chronic renal insufficiency? *N Engl J Med* 2003;348(4):345-7.
96. Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, Hu H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. *The Normative Aging Study. Jama* 1996;275(15):1177-81.
97. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int* 2003;63(3):1044-50.
98. Lustberg M, Silbergeld E. Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med* 2002;162(21):2443-9.
99. Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ Health* 1988;43(3):247-51.
100. ATSDR. Toxicological profile for lead. Draft for Public Comment. Atlanta, Ga.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2019.
101. World Health Organization. Childhood lead poisoning. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2010.
102. Lanphear BP. Childhood lead poisoning prevention: too little, too late. *JAMA* 2005;293(18):2274-6.
103. Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect* 2009;117(8):1309-12.
104. Blackowicz MJ, Hryhorczuk DO, Rankin KM, Lewis DA, Haider D, Lanphear BP, et al. The Impact of Low-Level Lead Toxicity on School Performance among Hispanic Subgroups in the Chicago Public Schools. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(8).
105. Mazumdar M, Bellinger DC, Gregas M, Abanilla K, Bacic J, Needleman HL. Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. *Environ Health* 2011;10:24.
106. Carpenter DO, Nevin R. Environmental causes of violence. *Physiol Behav* 2010;99(2):260-8.
107. Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J, et al. Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29(5):538-46.
108. Landrigan PJ, Whitworth RH, Baloh RW, Staehling NW, Barthel WF, Rosenblum BF. Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption. *Lancet* 1975;1(7909):708-12.
109. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979;300(13):689-95.
110. Schwartz J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994;65(1):42-55.
111. Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Bmj* 1994;309(6963):1189-97.

112. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 2000;115(6):521-9.
113. Emory E, Ansari Z, Pattillo R, Archibold E, Chevalier J. Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 months. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):S26-32.
114. Bellinger DC, Needleman HL. Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med* 2003;349(5):500-2; author reply 500-2.
115. Wasserman GA, Factor-Litvak P, Liu X, Todd AC, Kline JK, Slavkovich V, et al. The relationship between blood lead, bone lead and child intelligence. *Child Neuropsychol* 2003;9(1):22-34.
116. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26(3):359-71.
117. Hu H, Téllez-Rojo MM, Bellinger D, Smith D, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect* 2006;114(11):1730-5.
118. Kordas K, Canfield RL, López P, Rosado JL, Vargas GG, Cebrián ME, et al. Deficits in cognitive function and achievement in Mexican first-graders with low blood lead concentrations. *Environ Res* 2006;100(3):371-86.
119. Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, Schnaas-Arrieta L, et al. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 2006;118(2):e323-30.
120. Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology* 2007;28(6):1170-7.
121. COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Prevention of Childhood Lead Toxicity. *Pediatrics*. 2016;38(1):e20161493. *Pediatrics* 2017;140(2).
122. Wengrovitz AM, Brown MJ. Recommendations for blood lead screening of Medicaid-eligible children aged 1-5 years: an updated approach to targeting a group at high risk. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(Rr-9):1-11.
123. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommendations in “Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention.” [on line] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available in: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.pdf.
124. Kordas K. Iron, Lead, and Children's Behavior and Cognition. *Annu Rev Nutr* 2010;30:123-48.
125. UNICEF and Pure Earth. The Toxic Truth: Children's exposure to lead pollution undermines a generation of potential. 2020. <https://www.unicef.org/media/73246/file/The-toxic-truth-children%E2%80%99s-exposure-to-lead-pollution-2020.pdf>.
126. Yip R, Dallman PR. Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: roles of iron deficiency and lead toxicity. *J Pediatr* 1984;104(5):710-3.
127. Yip R, Norris TN, Anderson AS. Iron status of children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr* 1981;98(6):922-5.
128. Jain NB, Laden F, Guller U, Shankar A, Kazani S, Garshick E. Relation between blood lead levels and childhood anemia in India. *Am J Epidemiol* 2005;161(10):968-73.

129. Muwakkit S, Nuwayhid I, Nabulsi M, al Hajj R, Khoury R, Mikati M, et al. Iron deficiency in young Lebanese children: association with elevated blood lead levels. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(5):382-6.
130. Olivero-Verbel J, Duarte D, Echenique M, Guette J, Johnson-Restrepo B, Parsons PJ. Blood lead levels in children aged 5-9 years living in Cartagena, Colombia. *Sci Total Environ* 2007;372(2-3):707-16.
131. Queirolo EI, Ettinger AS, Stoltzfus RJ, Kordas K. Association of anemia, child and family characteristics with elevated blood lead concentrations in preschool children from Montevideo, Uruguay. *Arch Environ Occup Health* 2010;65(2):94-100.
132. Raymond JS, Anderson R, Feingold M, Homa D, Brown MJ. Risk for elevated blood lead levels in 3- and 4-year-old children. *Matern Child Health J* 2009;13(1):40-7.
133. Rondó PH, Carvalho Mde F, Souza MC, Moraes F. Lead, hemoglobin, zinc protoporphyrin and ferritin concentrations in children. *Rev Saude Publica* 2006;40(1):71-6.
134. Hammad TA, Sexton M, Langenberg P. Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 1996;6(1):30-3.
135. Khan DA, Ansari WM, Khan FA. Synergistic effects of iron deficiency and lead exposure on blood lead levels in children. *World J Pediatr* 2011;7(2):150-4.
136. Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *J Pediatr* 2003;143(6):789-95.
137. Martínez-Hernanz Á, González-Estecha M, Blanco M, Fuentes M, Ordóñez-Iriarte JM, Palazón-Bru I, et al. Blood lead in children and associations with trace elements and sociodemographic factors. *J Trace Elem Med Biol* 2020;58:126424.
138. D IB, Portnoy ME, Olivi L, Lees PS, Culotta VC, Bressler JP. Uptake of lead and iron by divalent metal transporter 1 in yeast and mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295(4):978-84.
139. Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo HC, Zhao L, Knöpfel M, et al. DMT1: which metals does it transport? *Biol Res* 2006;39(1):79-85.
140. Bannon DI, Abounader R, Lees PS, Bressler JP. Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284(1):C44-50.
141. Six KM, Goyer RA. The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J Lab Clin Med* 1972;79(1):128-36.
142. Clark M, Royal J, Seeler R. Interaction of iron deficiency and lead and the hematologic findings in children with severe lead poisoning. *Pediatrics* 1988;81(2):247-54.
143. Kapoor S, Seaman C, Hurst D, Matos S, Piomelli S. The biochemical basis of the clinical interaction of Fe deficiency and Pb intoxication. *Pediatric Research* 1984;18(4):242 A.
144. Liebelt EL, Schonfeld DJ, Gallagher P. Elevated blood lead levels in children are associated with lower erythropoietin concentrations. *J Pediatr* 1999;134(1):107-9.
145. Osterode W, Barnas U, Geissler K. Dose dependent reduction of erythroid progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anaemia induced by lead. *Occup Environ Med* 1999;56(2):106-9.
146. Kordas K, Casavantes KM, Mendoza C, Lopez P, Ronquillo D, Rosado JL, et al. The association between lead and micronutrient status, and children's sleep, classroom behavior, and activity. *Arch Environ Occup Health* 2007;62(2):105-12.

147. Ruff HA, Markowitz ME, Bijur PE, Rosen JF. Relationships among blood lead levels, iron deficiency, and cognitive development in two-year-old children. *Environ Health Perspect* 1996;104(2):180-5.
 148. Wasserman G, Graziano JH, Factor-Litvak P, Popovac D, Morina N, Musabegovic A, et al. Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):695-703.
 149. Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B. No evidence of developmental III effects of low-level lead exposure in a developing country. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15(4):224-31.
 150. Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, Ma YC, Rosen JF. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *Jama* 1993;269(13):1641-6.
 151. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (WHO/NMH/NHD/MNM/112); Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
 152. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
 153. Desarrollo CNDCy. Guías para la Evaluación del Crecimiento. 2° Edición. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires; 2001.
 154. Croghan C, Egeghy. PP. METHODS OF DEALING WITH VALUES BELOW THE LIMIT OF DETECTION USING SAS. Presented at Southern SAS User Group, St. Petersburg, FL, September 22-24, 2003.
- https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=64046.
155. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126(5):1040-50.
 156. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr* 2001;90(5):492-8.
 157. van der Merwe LF, Eussen SR. Iron status of young children in Europe. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1663s-1671s.
 158. González HF. Iron deficiency, an unfair inheritance. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):156-158.
 159. Oulhote Y, Le Bot B, Poupon J, Lucas JP, Mandin C, Etchevers A, et al. Identification of sources of lead exposure in French children by lead isotope analysis: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011;10:75.
 160. Yoshinaga J. Lead in the Japanese living environment. *Environ Health Prev Med* 2012;17(6):433-43.
 161. Guo Y, Deng YH, Ke HJ, Wu JL. Iron Status in Relation to Low-Level Lead Exposure in a Large Population of Children Aged 0-5 Years. *Biol Trace Elem Res* 2021;199(4):1253-1258.
 162. Shah F, Kazi TG, Afridi HI, Baig JA, Khan S, Kolachi NF, et al. Environmental exposure of lead and iron deficit anemia in children age ranged 1-5 years: a cross sectional study. *Sci Total Environ* 2010;408(22):5325-30.
 163. Tripathi RM, Raghunath R, Mahapatra S, Sadasivan S. Blood lead and its effect on Cd, Cu, Zn, Fe and hemoglobin levels of children. *Sci Total Environ* 2001;277(1-3):161-8.