

DetECCIÓN de deficiencias subclínicas de hierro a partir del índice receptor soluble de transferrina-ferritina en niños sanos de 1 a 10 años de edad residentes en alturas de 300 y 2600 msnm

Martha Castillo Bohórquez¹, Ana Isabel Mora Bautista²,
Angela Munévar Valderrama³

1. Bacterióloga y Laboratorista Clínico, especialista en Microbiología, Magíster en evaluación de la educación, docente investigadora en el área de Hematología de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
2. Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Magíster en evaluación de la educación, docente investigadora en el área de Hematología de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
3. Bacterióloga, experta en citometría de flujo, morfología y criopreservación de médula ósea y Stem Cells del Servicio de Hematología del Hospital Militar Central.

Correspondencia: amorab@unicolmayor.edu.co

Recibido: 11-02-09/Aprobado: 27-03-09

Resumen

La medición de la hemoglobina dentro de los rangos considerados normales no determina el depósito de hierro funcional. El objetivo de este estudio consistió en la descripción hematológica del comportamiento de la ferritina sérica, el receptor soluble de transferrina y el índice receptor soluble de transferrina-ferritina, frente a la concentración de hemoglobina para detectar los estadios subclínicos I y II en 92 niños y 81 niñas entre los 1 y 10 años de edad en poblaciones colombianas ubicadas a diferentes niveles sobre el nivel del mar. Para el análisis estadístico se utilizaron análisis de tipo descriptivo. También se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis. El software de apoyo para el análisis de los resultados es SPSS 15.0. Un P valor menor de 0.05 en las pruebas se consideró significativo.

La concentración de hemoglobina estuvo dentro de los valores de referencia, sin embargo, el índice receptor soluble de transferrina-ferritina detectó el 9% de los niños estudiados con estado subclínico grado I, II; el 3% con enfermedad crónica; el 2% con anemia de la enfermedad crónica acompañada de anemia ferropénica, el 14% de los niños presentó proceso infeccioso agudo o crónico sin anemia y el 76% presentaron adecuados depósitos de hierro. Los resultados para ferritina sérica, para el receptor soluble de transferrina y para el índice receptor soluble de transferrina-ferritina mostraron un comportamiento similar en niños y niñas independientemente de la altura sobre el nivel del mar. Lo anterior fue confirmado mediante el uso de pruebas estadísticas, permitiendo concluir que la determinación del índice receptor soluble de transferrina-ferritina, es una excelente herramienta para la detección de deficiencias subclínicas de hierro.

Palabras clave: anemia, ferritina sérica, hemoglobina, receptor soluble de transferrina, trombocitosis.

Abstract

Detecting Subclinical Deficiency of Iron from the Index Soluble Transferrin Receptor-Ferritin in Healthy Children 1 to 10 Years of Age Living at Altitudes of 300 and 2,600 meters

The measurement of hemoglobin within the range considered normal does not determine the functional iron deposit. The aim of this study was the description of the behavior of hematological serum ferritin, soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor index-ferritin, compared with hemoglobin to detect subclinical stages I and II in 92 children and 81 girls between 1 and 10 years of age in Colombian populations located at different levels above the sea level. For statistical analysis the descriptive analysis and the nonparametric test of Kruskal-Wallis are used. The support software for the analysis of results is SPSS 15.0. A P value of less than 0.05 in the tests was considered significant.

The hemoglobin concentration was within reference values, however, the index of soluble transferrin receptor-ferritin detected 9% of the studied children with subclinical status grade I, II, 3% with chronic disease, the 2% anemia of chronic disease accompanied by iron deficiency anemia, 14% of children had acute or chronic infectious process without anemia and 76% had adequate iron stores. The results for serum ferritin for the soluble transferrin receptor for the index and soluble transferrin receptor-ferritin exhibited similar behavior in children regardless of the height above sea level. This was confirmed by using statistical tests to reveal that the rate determining soluble transferrin receptor-ferritin is an excellent tool to detect subclinical iron deficiency.

Keywords: anemia, hemoglobin, serum ferritin, soluble transferrin receptor, thrombocytosis.

Introducción

En países en vía de desarrollo el 53% de los escolares y el 42% de los pre-escolares son anémicos. En Colombia la prevalencia de Anemia ferropénica (AF) es del 47% en escolares (1). No se tiene registros de deficiencia de hierro (DH) subclínicas en el país salvo un estudio realizado en escolares y adolescentes en Medellín (2). Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), en la última década el problema ha aumentado, especialmente en niños desde la primera infancia hasta la edad escolar, es decir entre los 1 y 10 años de edad.

Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han reiterado la necesidad de realizar investigaciones que proporcionen información precisa acerca de la prevalencia de la anemia ferropénica. Con la información obtenida la OMS, el Fondo de Naciones Unidas para la infancia (UNICEF), la Universidad de las Naciones Unidas y el Plan Nacional de Alimentación y Nutrición señalan la necesidad de realizar programas de intervención para controlar las DH. Lo anterior con el fin de disminuir las secuelas nefastas sobre el desarrollo psicomotor, periodo de crecimiento rápido y diferenciación cerebral, sistema inmune y maquinaria energética aeróbica, ya que estos aspectos interfieren directamente en el proceso de

aprendizaje. Además, es importante caracterizar con base en la procedencia geográfica y los patrones gastronómicos, la incidencia de los estados subclínicos.

Hay tres categorías previas a la deficiencia de hierro. En la fase I hay depleción de los depósitos de hierro, sin evidencia de alteración en el cuadro rojo y la ferritina sérica (FS); en la fase II se evidencia afectación de la eritropoyesis, y en la fase III hay alteración en la síntesis de hemoglobina y el paciente es clasificado como ferropénico. Considerando la hipoxia hipobárica (3) que estimula la eritropoyesis en las grandes alturas e intermedias, las variaciones horarias (4) y la baja sensibilidad de los métodos convencionales de sideremia, la capacidad de saturación de la transferrina y el porcentaje de saturación de transferrina (5,6) la DH subclínica es difícil de diagnosticar. Por lo tanto, la medición de la FS, el receptor soluble de transferrina (sTfR) y el índice del receptor soluble de transferrina – log ferritina (Índice sTfR-FS), aportan medidas cuantitativas del hierro corporal, sin necesidad de acudir a pruebas invasivas en médula ósea para confirmar la deficiencia (7,8).

De igual manera, el Índice sTfR-FS informa sobre el almacenamiento y comportamiento funcional del hierro (9). Es hasta este momento la única prueba que al ser comparada con la biopsia de médula ósea tiene

una sensibilidad y especificidad del 100%. La falta de correlación entre el Índice sTfR-FS y la Hemoglobina es un aspecto ampliamente conocido que recuerda que la Hb no es un parámetro sensible para identificar reservas de hierro, pues un sujeto adaptado a la altura puede tener niveles de Hb relativamente bajos con una buena saturación de oxígeno (3).

El presente estudio describe las características hematológicas de una población de 173 niños sanos entre los 1 y 10 años de edad, nativos y residentes de diferentes alturas sobre el nivel del mar en Colombia: Garzón (Huila) 828 msnm, Carmen de Apicalá (Tolima) 328 msnm, Tocancipá, Engativá y Pasquilla (Cundinamarca) a 2600 msnm, valorados por pruebas como Hb, FS, sTfR y el índice sTfR-FS.

Materiales y métodos

Selección de muestras

Se analizaron 173 muestras sanguíneas de sangre total y suero de niños y niñas aparentemente sanos entre los 1 y 10 años de edad, de las cuales 81 fueron tomadas a bajas alturas sobre el nivel del mar en las poblaciones colombianas de Garzón, (828 msnm) Huila; Carmen de Apicalá (328msnm), Tolima; y 92 provenientes de niños y niñas ubicados a grandes alturas sobre el nivel del mar, Pasquilla, (3200 msnm) zona rural del D.C., localidad de Engativá, D.C. y Tocancipá, Cundinamarca, ambas ubicadas a 2600 msnm.

La población escolar en estudio fue convocada por medio de circular, con previo consentimiento informado y correspondió a las instituciones educativas: Institución Educativa Distrital Rural Pasquilla Sede A, Santa Bárbara y Pasquillita, Corregimiento Pasquilla, Ciudad Bolívar Kilómetro 8 vía Olarte; Institución Educativa Distrital República de China, Localidad de Engativá, Bogotá, D.C.; Institución Educativa Rafael Méndez Tamayo, Población de Garzón departamento del Huila; Institución Educativa Técnica Pedro Pabón Parga, población de Carmen de Apicalá departamento del Tolima y la Institución Educativa Técnica comercial sede La Esmeralda, población de Tocancipá, departamento de Cundinamarca. De igual manera se contó con la presencia voluntaria de niños y niñas entre los 1 y 3 años de edad, hermanos de algunos escolares del estudio.

Valoración médica

Fue realizada por 4 médicos especialistas, provenientes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y del Hospital de Tocancipá, quienes se desplazaron a las diferentes poblaciones. El protocolo adoptado para la valoración médica incluyó la determinación de peso, talla, valoración de cavidad nasofaríngea, otoscopia y la realización de una encuesta preliminar que fue diligenciada por los padres de familia ó acudiente de los niños del estudio (anamnesis). Esta valoración médica se empleó como primer criterio de exclusión, pudiéndose afirmar que los niños aceptados se encontraban clínicamente sanos.

Una vez finalizada la primera fase, fueron valorados por el laboratorio clínico con la determinación del hemograma automatizado, lo que permitió generar un segundo criterio de exclusión teniendo en cuenta los parámetros primarios como el Conteo de Glóbulos Rojos (RBC), hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) y parámetros secundarios como el Volumen Corpuscular Medio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Media (HCM), Concentración Corpuscular Media de Hemoglobina (CHCM), Amplitud del Volumen de Distribución de los Eritrocitos (RDW) cuyos valores estuvieran por debajo de los límites inferiores de referencia. Es importante precisar que se adoptaron y cumplieron todos los protocolos de la garantía de calidad. Es decir, la población que finalmente fue seleccionada cumplió con todos los criterios de inclusión y sus parámetros primarios y secundarios eritroides se encontraban dentro de los valores de referencia y los establecidos por la OMS para determinar el paciente en estado anémico.

Todos los infantes nativos y/o residentes de las poblaciones mencionadas han generado mecanismos de adaptación a las diferentes alturas sobre el nivel del mar. Una vez se delimitó la población objeto del estudio, se obtuvo el suero (muestra no hemolizada), se conservó a -80°C hasta su transporte al Laboratorio Clínico del Hospital Militar Central donde se hicieron las determinaciones serológicas especializadas.

Determinaciones hematológicas

La determinación de los índices primarios y secundarios de la serie roja en sangre total, se obtuvo a partir del hemoanalizador de cuarta generación, considerando

que no tienen anemia aquellas muestras con valores de hemoglobina y hematocrito establecidos en el punto de corte suministrado por la OMS.

La determinación de ferritina se hizo con el ensayo de Tina-Quant Ferritin, de Laboratorios Roche Diagnostics, que corresponde a una técnica de inmunoturbidimetría para la determinación *in vitro* de ferritina humana en suero o plasma, en el analizador automático "MODULAR ANALYZERS Roche Hitachi 911". El ensayo de ferritina automatizada de Roche está basado en el principio de la aglutinación inmunológica con reacción por látex mejorada. El principio de la prueba incluye la adición de la muestra y el buffer, posteriormente la adición con el anticuerpo antiferritina en látex comenzando la reacción. Los anticuerpos antiferritina unidas al látex reaccionan con el antígeno en la muestra para formar un complejo antígeno anticuerpo. Posterior a la aglutinación ésta es medida turbidimétricamente. Los valores de referencia para niños y niñas entre los 3 meses y los 16 años, oscilan entre 20 y 200 ng/mL.

Par la determinación del receptor soluble de transferrina se utilizó el ensayo basado en la técnica de microplaca en sándwich de ELISA; la cual usa dos anticuerpos específicos diferentes monoclonales para el sTfR. Muestras o estándares son pipeteados dentro de las celdas del microplato preincubadas con un anticuerpo monoclonal que puede capturar el sTfR e inmovilizarlo. Después de un lavado para eliminar las moléculas libres, un segundo antiTfR monoclonal conjugado con peroxidasa de caballo es adicionado. El anticuerpo conjugado completa el sándwich, después de otra lavada para liberar los anticuerpos conjugados libres. La cantidad de conjugado que permanece en la celda es proporcional a la cantidad de sTfR capturado. La enzima conjugada en las celdas es medible mediante incubación con un sustrato cromógeno. Los valores de referencia para sujetos blancos habitantes de alturas inferiores a 1600 msnm están entre 8.7 y 28.1 nmol/L; para sujetos de raza negra y residentes de alturas iguales o superiores a 1600 msnm se incrementa un 6% el valor superior, es decir están entre 8.7 y 29.8 nmol/L (10).

La determinación del índice sTfR-Ferritina se obtuvo a partir de los valores de FS y del sTfR de cada muestra, los cuales se asociaron de acuerdo a la siguiente fórmula propuesta por Skikne: $sTfR/\log$ Ferritina (11). El índice

se obtiene de dividir el sTfR, expresado en mg/L en el logaritmo en base 10 de la ferritina sérica. En sujetos a nivel del mar, sin enfermedades inflamatorias, crónicas ni neoplásicas, los valores mayores de 1.5 indican DH (7,10). Este índice varía a medida que se asciende sobre el nivel del mar, pues la concentración de sTfR aumenta, reflejando la eritropoyesis secundaria a la hipoxia. Sin embargo, estos receptores pueden también aumentar ante deficiencias de hierro. Se ha observado que si un sujeto no padece de DH y asciende a una altura entre 2600 y 3600 msnm, como respuesta a la eritropoyesis, los receptores no alcanzan a aumentar en un 10% (7,10). Por lo tanto, el índice corregido para las grandes alturas y que se utilizará en este estudio será de 1.65.

Los valores de ferritina expresados inicialmente en ng/mL fueron convertidos en mg/L y los valores del sTfR expresados inicialmente en nmol/L fueron convertidos a mg/L. Los valores de referencia del índice $>1.8 - 2.2$ (bajas alturas sobre el nivel del mar), consideran la deficiencia de hierro en grado I; y el índice > 2.2 considera la deficiencia de hierro grado II, con base en la ferritina < 30 ng/mL. Los valores de referencia del índice <1.8 considera la anemia de la enfermedad crónica y el índice ≥ 1.8 considera la anemia de la enfermedad crónica junto con la deficiencia de hierro, con base en la ferritina entre 30 y 150 ng/mL (7). Si el índice es calculado a grandes alturas sobre el nivel del mar, entonces se aplica el valor corregido de 1.65.

Otra determinación que se realizó como criterio de exclusión de los sujetos del estudio, consistió en la cuantificación de la Proteína C Reactiva (PCR) por el método de Tina-quant C-Reactive Protein (Látex) por inmunoturbidimetría en suero o plasma, en el analizador automático Roche Hitachi. Como valor de referencia especificado por la casa comercial se tuvo <0.5 mg/dL para los sujetos sanos.

Análisis estadístico

Se utilizaron análisis de tipo descriptivo. Análisis de varianza de un solo factor, donde el factor es la altura sobre el nivel del mar que presenta dos niveles: 300 msnm y 2600 msnm. También se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis. El software de apoyo para el análisis de los resultados es SPSS 15.0. Un P valor menor de 0.05 en las pruebas se consideró significativo.

Tabla 1. Hallazgos significativos por poblaciones estudiadas.

POBLACIÓN	msnm	No. Análisis	A.F		D.H.I		D.H.II		AEC + DH		AEC		P.I.I.	
			H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Carmen de Apicalá	328	33			2	5	1			1	2			1
Garzón	828	48		1			3					1	4	4
Pasquilla	3200	37									1		5	3
Engativá	2600	17		1					1	1		2		1
Tocancipá	2600	38				3		1					3	4
Total niños		173												
Total hallazgos			0	2	2	8	4	1	1	2	3	3	12	13
Porcentajes detección			0	1.1	1.1	4.6	2.3	0.6	0.6	1.1	1.7	1.7	6.9	7.5

msnm: metros sobre el nivel del mar; A.F: anemia ferropénica; D.H.I: deficiencia de hierro tipo I; D.H.II: deficiencia de hierro tipo II; A.E.C + D.H.: anemia de la enfermedad crónica con deficiencia de hierro; P.I.I.: proceso infeccioso inflamatorio.

Resultados

Los resultados de la valoración médica inicial realizada a 236 niños y niñas discriminados por diferentes alturas sobre el nivel del mar, generó un 26% de exclusión por bajo peso y talla, dificultad respiratoria asociada a paciente sintomático respiratorio, soplo cardíaco, infección aguda de tracto respiratorio superior, tipo amigdalitis, bronquitis; y en menor frecuencia otitis e infección urinaria. Una vez agotada esta primera instancia, se incluyó el estudio preliminar por el laboratorio clínico y la medición de índices primarios eritrocitarios, situación que determinó nuevamente otro factor de exclusión asociado a bajas concentraciones de hemoglobina en niños aparentemente sanos.

A la población incluida en el estudio se le realizó pruebas especiales de laboratorio. Se detectó que de los 173 niños aparentemente sanos, el 9% cursaban con deficiencias subclínicas en los estadios I y II de deficiencia de hierro (15 casos), el 1% en anemia ferropénica (2 casos), el 2% con anemia de la enfermedad crónica acompañada de anemia ferropénica (3 casos), 3% con anemia de la

enfermedad crónica (6 casos), y el 14% con proceso infeccioso inflamatorio sin anemia; es decir el 24% de la población estudiada presentó alteración relevante. En la Tabla 1 se presenta el consolidado por género y la población estudiada, con base en los resultados obtenidos a partir de las pruebas especiales y en la Tabla 2, el número de casos totales y el porcentaje de detección.

Los resultados estadísticos son presentados como medias y desviaciones estándar. Se realizaron análisis de tipo descriptivo, correlacional, análisis de varianza y pruebas no paramétricas utilizando en SPSS 15.0 de Windows. Un P valor menor de 0.05 se consideró significativo.

El comportamiento de los valores de las características hematológicas de los niños y de las niñas que habitan a 300 y 2600 msnm, como la Hb, FS y sTfR fueron similares sin importar el género. Sin embargo, el comportamiento promedio en el valor del Índice sTfR-FS para los niños (4.12) es mayor que el de las niñas (2.59) y además presenta una mayor desviación estándar; estos resultados son presentados en la Tabla 3.

Tabla 2. Casos totales y porcentaje de detección.

5 Poblaciones estudiadas	No. Análisis	A.F	D.H. I	D.H.II	AEC +DH	AEC	P.I.I
	173	2	10	5	3	6	25
Porcentaje	24%	1.1%	5.8%	2.9%	1.7%	3.4%	14.4%

A.F: anemia ferropénica; D.H.I: deficiencia de hierro tipo I; D.H.II: deficiencia de hierro tipo II; A.E.C + D.H.: anemia de la enfermedad crónica con deficiencia de hierro; P.I.I.: proceso infeccioso inflamatorio.

Tabla 3. Características hematológicas por género.

Sujetos	n	Edad	Hb (g/dL)	FS (mg/L)	sTfR (mg/L)	Índice sTfR-F
Niños	92	7,25 ± 1,873	13,993 ± 1,0659	49,22 ± 23,889	23,440 ± 4,3402	4,11985 ± 14,338247
Niñas	81	7,24 ± 1,986	13,823 ± 1,1344	49,04 ± 29,850	22,301 ± 5,1200	2,58925 ± 0,930302

Valores expresados como Media ± Desviación Estándar. Hb: Concentración de hemoglobina; FS: Ferritina sérica; sTfR: Receptor soluble de transferrina, INDICE sTfR – FS: Índice sTfR – Ferritina.

El análisis de los valores hallados de Hb, la FS, el sTfR en las poblaciones que habitan a diferentes alturas, se encontró que estas características hematológicas no cambian sin importar el nivel de altura sobre el nivel del mar. Los valores promedios y las desviaciones estándar de los índices no presentaron diferencias significativas. En el caso del Índice sTfR – Ferritina el valor promedio en los niños que habitan a los 300 msnm (5.87), es casi dos veces el valor promedio de los niños que viven a 2600 msnm (2.58). Estos resultados se resumen en la Tabla 4.

Los valores de Hb, FS y de sTfR mostraron un comportamiento similar en los niños y las niñas de 1 a 10 años a 2600 msnm y a 300 msnm. Llama la atención el comportamiento del índice de sTfR-FS de los niños y de las niñas de 1 a 10 años ubicados a 300 msnm, quienes tienen incrementado 2 veces, convirtiéndose en un

hallazgo significativo del estudio. En la Tabla 5 se presenta la correlación de las variables de las pruebas realizadas.

Se presenta una correlación negativa estadísticamente significativa entre el índice de sTfR-FS y los valores de FS. Además, existe correlación positiva con significancia estadística entre el índice y los valores del sTfR. Con los resultados anteriores podemos afirmar que a medida que los valores de FS disminuyen, el índice de sTfR-FS aumenta, es decir son inversamente proporcionales. Caso contrario para los valores del sTfR que aumentan en la medida que aumenta el índice tanto para niños y niñas de las diferentes alturas sobre el nivel del mar.

Aunque las diferencias entre los valores promedios de la concentración de Hb, FS, sTfR y el índice sTfR-FS no son grandes, se hizo necesario validar si estas diferencias entre los valores promedio eran estadísticamente significativas. El

Tabla 4. Características hematológicas por lugar de residencia: 2600 msnm vs 300 msnm en niños y niñas.

Sujetos	Altura	n	Edad	Hb (g/dL)	F (mg/L)	sTfR (mg/L)	Índice sTfR-F
Niños	2600 msnm	49	7,25 ± 1,873	14,53 ± 1,0157	51,32 ± 21,995	4,28510 ± ,795728	2,58254 ± ,52247
	300 msnm	43		13,470 ± ,8692	46,83 ± 25,934	4,14419 ± ,766759	5,8716 ± 20,9576
Niñas	2600 msnm	42	7,24 ± 1,986	14,3450 ± 1,09754	50,30 ± 25,232	3,99780 ± 1,051444	2,5407 ± 1,02248
	300 msnm	39		13,269 ± ,9085	47,03 ± 34,254	4,04077 ± ,791439	2,67243 ± ,846815

Valores expresados como Media ± Desviación Estándar. Hb: Concentración de hemoglobina; FS: Ferritina sérica; sTfR: Receptor soluble de transferrina, INDICE sTfR – F: Índice sTfR – Ferritina.

Tabla 5. Correlaciones de las variables.

Rho de Spearman	Ferritina		Ferritina	sTfR mg/L	Índice
		Coefficiente de correlación	1,000	-,117	-,587(**)
		Sig. (bilateral)	.	,124	,000
		N	173	173	173
	sTfR mg/L	Coefficiente de correlación	-,117	1,000	,847(**)
		Sig. (bilateral)	,124	.	,000
		N	173	173	173
	Índice sTfR	Coefficiente de correlación	-,587(**)	,847(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.
		N	173	173	173

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

interés se centró entonces en realizar pruebas estadísticas para encontrar diferencias significativas en los grupos de niños y de niñas habitantes de diferentes alturas sobre el nivel del mar.

Inicialmente se consideró el análisis de varianza de un solo factor como la prueba para realizar las comparaciones entre grupos; se tuvo en cuenta a la altura sobre el nivel del mar, como el factor que se utilizó para hacer el análisis de varianza. La altura sobre el nivel del mar presenta dos niveles, uno corresponde a los que habitan a 300 msnm y el otro a los que habitan a 2600 msnm. Se estratificó el análisis de acuerdo al género, realizando pruebas que compararan a los niños y a las niñas de estas alturas, cada uno diferenciado. Después de hacer el análisis de varianza, se realizaron las respectivas verificaciones de los supuestos del modelo para garantizar la veracidad de las conclusiones. Análisis de los residuales (pruebas de normalidad, gráficos de dispersión, etc.); aquí se muestran únicamente la Figura y el test de normalidad de los residuales.

En los casos donde el análisis de varianza no cumplió los supuestos (como la distribución de normalidad en los residuales) se realizó otro análisis, la prueba no paramétrica de Kruskal –Wallis, esta prueba, similar al análisis de varianza, puede ser considerada para determinar la diferencia entre el valor medio de la distribución de los datos para los dos grupos. En este caso corresponde a las diferencias de la FS o el Índice sTfR-FS entre niños y niñas de diferentes alturas sobre el nivel del mar. La prueba comparó los valores de las medianas (percentil 50) para la distribución de los datos de los diferentes grupos.

Los resultados encontrados muestran que el comportamiento de los valores de la FS y el índice de sTfR-FS entre los niños y las niñas que habitan a diferentes alturas sobre el nivel del mar, es similar. Es decir que no hay la suficiente evidencia estadística para rechazar las hipótesis que las medias y las medianas en las poblaciones son iguales.

En la comparación Índice sTfR–FS entre niños a 2600 msnm y niños a 300 msnm, se encontró que a diferentes alturas sobre el nivel del mar, el análisis de varianza no validó los supuestos del modelo (los residuales no se ajustaban a una distribución normal); por lo tanto, se realizó la prueba de Kruskal –Wallis y un nuevo análisis de varianza excluyendo niños con valores del Índice sTfR–FS altos. En la Tabla 6 se presenta la comparación del índice sTfR–FS con exclusión de niños, por el análisis de varianza.

El resultado de este análisis de varianza muestra que no hay la suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, que efectivamente existen diferencias entre los promedios del Índice sTfR–FS, para los niños que viven a 300 msnm y los niños que viven a 2600 msnm (valor P mayor que el nivel de significancia 0.05).

La Figura 1 muestra que la tendencia en la dispersión de los residuales obedece a una distribución normal, confirmada por la prueba de Kolmogorov–Smirnov, cuyo resultado dice que no hay la suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula. En la Tabla 7 se presenta la comparación del Índice sTfR–FS con Prueba de Kruskal–Wallis para los niños.

Tabla 6. Comparación del índice sTfR-FS con exclusión de niños con valores altos

Causa	G.L	SC	CM	EST F	VALOR P
Altura	1	0,272	0,272	1,05	0,309
Error	82	21,315	0,26		
Total	83	21,587			

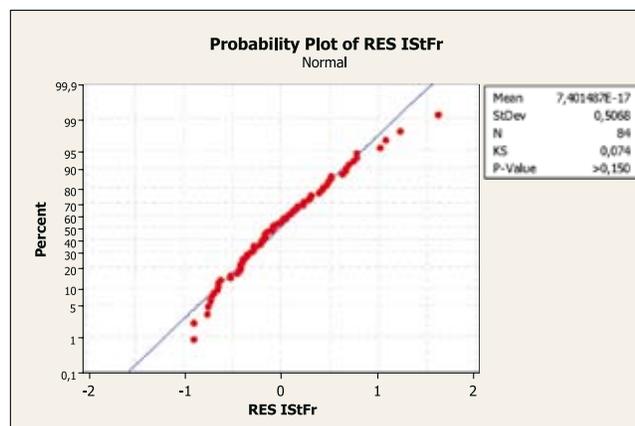
Altura	Promedio	Desviación Estándar
300 msnsm	2,42	0,5402
2600 msnsm	2,53	0,4848

Tabla 7. Comparación índice sTfR- FS

Altura	Mediana	z	Valor p
300 msnsm	2,446	-0,11	0,305
2600 msnsm	2,51	0,11	
Total	92		

Tabla 8. Comparación Índice sTfR-FS con Prueba de Kruskal-Wallis para las La prueba de Kruskal -Wallis confirmó que no hay la suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula de que las medianas del Índice sTfR-FS para las niñas que se encuentran en distintas alturas sobre el nivel del mar, pues son diferentes.

Altura	Mediana	Z	Valor P
300 msnsm	2,498	1,21	0,226
2600 msnsm	2,319	-1,21	
Total	81		

**Figura 1.** Test de probabilidad normal

La prueba de Kruskal-Wallis nos confirma que no hay la suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula de que las medianas del índice sTfR-FS, para los niños que se encuentran en diferentes alturas sobre el nivel del mar, son diferentes. Finalmente, en contraste

con los resultados anteriores, en la Tabla 8 se presenta la comparación del índice sTfR-FS con Prueba de Kruskal -Wallis para las niñas.

Discusión

A diferencia de los hallazgos encontrados en otras poblaciones, los niños y las niñas de la población de Pasquilla, no evidenciaron alteraciones hematológicas asociadas al síndrome anémico, posiblemente debido a la intervención periódica del servicio de salud en la zona rural y al establecimiento de programas nutricionales y desparasitarios que se aplican regularmente. La trombocitosis evidenciada en el hemograma, aparentemente fisiológica, puede convertirse en punto de partida para otro estudio de investigación, que se encamine hacia esta población en particular.

Los resultados de las condiciones clínicas previas en las que fueron valorados los niños y las niñas no fueron los óptimos, pues el porcentaje de exclusión fue del 35% aproximadamente en las poblaciones estudiadas, lo cual se traduce en pacientes pediátricos que evidencian bajo peso y/o talla; enfermedad respiratoria, infección urinaria. Además, en la fase de exclusión por el laboratorio preliminar, se encontró una alta proporción con bajas concentraciones de hemoglobinas (anemia). Se denota la ausencia del sector salud en las zonas rurales estudiadas, a nivel de programas de promoción, prevención y la vigilancia periódica clínico pediátrica y odontológica de la población escolar.

En las comunidades escolares intervenidas es necesario determinar la causa del estado anémico, bien sea por su asociación a la desnutrición y al poliparasitismo. Así mismo, se sugirió control en seis meses tanto de hemograma y ferritina sérica. Se puntualizó que en el marco de las patologías pediátricas, se encuentra entre otras la asociada a la desnutrición, la cual conlleva generalmente a la instauración de estados anémicos carenciales, que generan repercusiones negativas, con patrón de retraso en el crecimiento, trastornos de la atención y bajo rendimiento escolar. Es importante señalar que entre más corta sea la edad del paciente, mayores serán las repercusiones (11). El estado anémico ferropénico es de instauración lenta y progresiva, por lo tanto se debe tener sumo cuidado en la detección de los casos y las familias en riesgo.

Los resultados confirman que no hay la suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula que los valores del Índice sTfR-FS para los niños y las niñas que se encuentran en diferentes alturas sobre el nivel del mar, son diferentes. Teniendo en cuenta los resultados se puede anotar que los valores de Hb, de FS y de sTfR muestran un comportamiento similar en los niños y niñas de 1 a 10 años a 2600 msnm y a 300 msnm. Llama la atención el comportamiento del sTfR-FS de los niños y de las niñas de 1 a 10 años ubicados a 300 msnm, quienes tienen un incremento de 2 veces, convirtiéndose en un hallazgo significativo del estudio, lo que se traduce en la mayor detección de estados subclínicos de deficiencia de hierro, es decir corresponden a la población de Carmen de Apicalá.

Los resultados encontrados muestran que el comportamiento de los valores de la FS y del sTfR-FS entre los niños y las niñas que habitan a diferentes alturas sobre el nivel del mar es similar. Las pruebas de FS, de sTfR y de sTfR-FS presentan un comportamiento similar, independiente de la altura sobre el nivel del mar. Es decir que estas pruebas pueden ser implementadas en las diferentes zonas geográficas del país, sin tener alteración o modificación para la interpretación de los resultados.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a los directivos, docentes, funcionarios y padres de familia de las instituciones educativas participantes por la actitud favorable para el desarrollo de las diferentes fases del proyecto. De igual manera a la Doctora Zaida Mangones, Médico Epidemiólogo Universidad del Rosario - CES y al Doctor Camilo Andrés Torres Arboleda, Estadístico de la Universidad Nacional de Colombia. 

Referencias

1. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Deficiencia de hierro, vitamina A y prevalencia de parasitismo intestinal en la población infantil y anemia nutricional en mujeres en edad fértil. Santa Fe de Bogotá, Ministerio Nacional de Salud; 1996.
2. Agudelo G, Cardona O, Posada M, Montoya M, Ocampo M, Marin C, et al. Prevalencia de anemia ferropénica en escolares y adolescentes, Medellín, Colombia, 1999. *Pan Am J Public Health* 2003;13:376-386.
3. Cook J, Boy E, Flowers C, Daroca M. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood*. 2005;106:1441-1446.
4. Cooper M, Zlotkin S. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:738-742.
5. Rimón E, Levy S, Sapir A, Gelzer P, Ergas D, Sthoeger Z. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med*. 2002;162:445-449.
6. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997; 89:1052-1057.
7. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92:2934-2939.
8. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. New York, NY: Mc Graw Hill Medical Publishing Division; 2001:447-470.
9. Allen J, Backstrom K, Cooper J, Cooper M, Detwiler T, Essex D, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem*. 1998;44:35-39.
10. Castillo M, Mora A, Munevar A. Características hematológicas de donantes de sangre de Bogotá, D.C., Colombia (2600 m). *Rev Med*. 2007;15:40-47.
11. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-1876.
12. Dallman PR, Yip R. Changing characteristics of childhood anemia. *J Pediatr*. 1989;114:161-164.