

# Revista de la Universidad del Zulia

Fundada en 1947  
por el Dr. Jesús Enrique Lossada



**Ciencias**  

---

**Exactas**  

---

**Naturales**  

---

**y de la Salud**  

---

**65**  
Aniversario

**Año 3 N° 6**  
Mayo - Agosto 2012  
Tercera Época  
Maracaibo- Venezuela

## Coexistencia de anemia, depleción de las reservas de hierro y deficiencia de vitamina A en niños con síndrome de Down

*Jorymar Leal*<sup>1</sup>  
*Pablo Ortega*  
*Carlos Chávez*  
*Tania Romero*  
*Carolina Escalona*  
*Yanneris Medina*

---

### RESUMEN

Con el objeto de determinar la prevalencia de anemia, Depleción de las Reservas de hierro (DRFe) y Deficiencia de Vitamina A (DVA) en niños con Síndrome de Down (SD), se realizó un estudio transversal, descriptivo en 87 individuos normales ( $10,3 \pm 3,9$  años) y 77 con SD ( $9,1 \pm 4,2$  años). Se consideró anemia: hemoglobina  $< 110\text{g/L}$   $< 5$  años,  $< 115\text{g/L}$  5-11 años y  $< 120\text{g/L}$  12-14 años; DRFe=ferritina  $< 15\mu\text{g/L}$ ; riesgo de DRFe (RDRFe)= $15-20\mu\text{g/L}$  y DVA=retinol sérico  $< 20\mu\text{g/dL}$ ; Riesgo de DVA (RDVA)= $20-30\mu\text{g/dL}$ . Los datos fueron analizados con SAS,  $p < 0,05$ . En niños con SD la prevalencia de afectación del hierro (22,08%) y vitamina A (33, 36%) fue superior que en niños CN (14,94% y 31,03% respectivamente),  $p < 0,01$ . El 75% de los

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.  
E-mail: jyleal@hotmail.com

niños con SD anémicos con reservas de hierro normal mostraron afectación del estado de la vitamina A (DVA+RDVA). Los niños con SD con DVA+RDVA mostraron 6,40 veces mayor probabilidad de presentar anemia que los niños CN (OR=6,40; LC=95%; IC: 1,03-50,45).

PALABRAS CLAVE: anemia, deficiencia de vitamina A, síndrome de Down

## Co-existence of anemia, depleted reserves of iron and vitamin a deficiency in children with Down syndrome

### ABSTRACT

The objective of this study was to determine the prevalence of anemia, Depleted Reserves of Iron (RID) and Vitamin A Deficiency (VAD) in children with Down Syndrome (DS). We conducted a cross-sectional, descriptive study. We analyzed 87 normal children ( $10.3 \pm 3.9$  years) and 77 with SD ( $9.1 \pm 4.2$  years). Was considered anemia: hemoglobin <110g/L <5 years, <115g/L 5-11years and <120g/L 12-14years; RID=ferritin <15 $\mu$ g/L; risk of RID=15-20 $\mu$ g/L and VAD= serum retinol <20 $\mu$ g/dL, risk of VAD (RVAD) =20-30 $\mu$ g/dL. Data were analyzed with SAS,  $p < 0.05$ . In children with DS the prevalence of iron (22.08%) and nutritional status of vitamin A (33,36%) was significantly higher than normal children (14.94% and 31, 03% respectively),  $p < 0.01$ . The 75% of children with DS anemic with normal iron reserves showed alteration of the nutritional vitamin A status. Children with DS and RVAD+VAD showed a risk 6.40 times more likely to have anemia than normal children (OR=6.40, LC=95% CI: 1.03-50.45).

KEYWORDS: anemia, vitamin A deficiency, Down syndrome.

## Introducción

El hambre, la desnutrición y la deficiencia de micronutrientes son problemas serios de salud pública en los países en desarrollo por el impacto que ocasionan sobre la salud y el bienestar de la población

(CDC, 2008). Las deficiencias de micronutrientes conocidas como “Hambre Oculta” representan la forma de malnutrición más generalizada en el mundo. Las más frecuentes son las deficiencias de hierro, yodo y vitamina A, que afectan principalmente a niños y mujeres. Se estima que más de dos mil millones de personas en el mundo sufren distintas carencias (CNA, 2002).

La anemia es un problema de salud pública de proporciones endémicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que la prevalencia de anemia a nivel mundial es de 47% en preescolares, 42% en mujeres embarazadas y 30% en mujeres en edad fértil no embarazadas (WHO, UNICEF, ONU, 2001). En América Latina, 29% de los niños en edad preescolar, 24% de las mujeres embarazadas y 18% de las mujeres no embarazadas sufren de anemia (Gueri, 1993). En Venezuela, la prevalencia de anemia es variable, ésta oscila entre 14,92% y 78% (García-Casal, 2005; Solano et al., 2005; Landaeta-Jiménez, 2000; Gueri, 1993). Castejón y col. en el año 2004, han reportado en niños pre-escolares de Maracaibo una prevalencia de 38,11%.

La Deficiencia de hierro (DFe) y la Anemia por Deficiencia de Hierro (ADFe) son problemas de salud pública a nivel mundial que afectan principalmente las mujeres gestantes y los niños de escasa condición socioeconómica procedentes de los países en desarrollo (Black, 2012). La DFe es un desorden nutricional de alta prevalencia y la causa más común de anemia en todo el mundo. La OMS estima que 1.300 millones de personas están anémicas, de las cuales de 500 a 600 millones tienen DFe (WHO, UNICEF, ONU, 2001). En Venezuela, la prevalencia de deficiencia de hierro en preescolares, escolares y adolescentes varía entre 9% y 34,66% (García-Casal, 2005; Solano et al., 2005; Landaeta-Jiménez, 2000; Gueri, 1993).

Existen diversas causas de DFe, entre estas se encuentran una ingesta insuficiente, absorción inadecuada, o incremento en los requerimientos ocasionados por el crecimiento, el embarazo y la

lactancia (Boccio et al., 2003). Diferentes estudios indican que cuando el aporte de hierro es insuficiente para cubrir los requerimientos se producen etapas progresivas de severidad de la deficiencia de hierro, hasta llegar a su forma más severa la anemia microcítica hipocrómica (Forrelat-Barrios et al, 2000). El hierro es un elemento esencial en el metabolismo de la mayoría de los organismos vivos, necesario para la formación de la mielina, el metabolismo de las neuronas y la síntesis de neurotransmisores, por lo que afecta el crecimiento en la infancia, el desarrollo motor y la coordinación, el lenguaje y los logros educativos en los niños escolares (Black, 2012; Mahajan et al., 2011; Lozoff et al., 2006; Lozoff et al., 2001).

Tomando en consideración que la vitamina A es un micronutriente esencial requerido para mantener un nivel normal de hierro, aunque no se conoce de manera clara su papel específico, se cree que un déficit de ésta puede asociarse a la presencia de anemia aún con niveles de hierro normales. La interacción entre la ADFe y la Deficiencia de Vitamina A (DVA) ha sido estudiada en humanos y en animales, mostrándose que la baja ingesta de vitamina A en la dieta puede provocar anemia, debido a la participación de la vitamina A en la modulación del metabolismo del hierro y de la eritropoyesis (Semba y Bloem, 2002).

La DVA, afecta a 140 millones de niños y niñas en edad preescolar y más de 7 millones de mujeres embarazadas en 118 países del mundo (WHO, 2005). En Latinoamérica y el Caribe no es frecuente la DVA clínica (Mora et al, 1998). Sin embargo, la deficiencia subclínica de vitamina A se estima que afecta de 5 a 10 millones de niños y se ha asociado con el incremento en el riesgo de diarrea severa, infecciones respiratorias y de la mortalidad infantil por estas causas (Stephensen, 2001; Semba, 1999). En Venezuela, la prevalencia de DVA es variable, se han reportado cifras que van desde 0,5% hasta 60%, dependiendo de la condición socioeconómica, el grupo étnico, la región geográfica y el método de detección de la vitamina A (Castejón et al., 2004; Amaya-Castellano et al., 2002; Castejón et

al., 2001; Solano et al., 1998; Jaffe y Entrena, 1993). En el estado Zulia, la prevalencia de DVA subclínica se ubica entre 21,78% y 35,46% en niños de condición socioeconómica marginal (Castejón et al., 2004; Amaya-Castellano et al., 2002; Castejón et al., 2001).

Es evidente que las anemias nutricionales, por deficiencia de hierro y DVA, son problemas comunes en países en desarrollo, que coexisten a menudo; sin embargo, no existen estudios de determinen su coexistencia en niños con Síndrome de Down (SD), a pesar de que esta alteración cromosómica es la causa más común de deficiencia mental de origen genético en la población mundial (Montoya et al., 2008). Teniendo en consideración los antecedentes señalados, el objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de anemia, Depleción de las Reservas de hierro (DRFe) y DVA en niños con SD de Maracaibo-Venezuela.

## 1. Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo en una muestra probabilística de 169 niños entre 2 y 16 años, de ambos géneros, constituidos por 88 niños citogenéticamente normales (CN) y 81 niños con SD, seleccionados al azar en sus respectivas Unidades de Educación Primaria y Secundaria localizadas en Maracaibo – Venezuela durante el segundo semestre del año 2006 y primero del 2007. El presente estudio recibió la aprobación del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, CONDES-LUZ (Nº CC-0802-06), la Coordinación Regional de las Escuelas Bolivarianas de la Dirección Regional de Educación y la Junta Directiva de las respectivas Unidades Educativas. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres y/o representantes legales. Ambos grupos se encontraron ubicados en los estratos socio-económicos IV y V según la escala de Graffar modificada para Venezuela por Méndez Castellano y Méndez (Méndez-Castellano et al., 1994).

El criterio principal de inclusión estuvo constituido por individuos CN (46 XX o XY) e individuos con SD (47 XX o XY+21) según el análisis del cariotipo de los participantes en el estudio el cual fue realizado por especialista técnico en citogenética del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia.

La evaluación clínica fue realizada por personal médico capacitado, considerándose como criterios de exclusión: individuos con al menos un episodio de temperatura axilar  $>37^{\circ}\text{C}$  durante los últimos 15 días, tres o más evacuaciones líquidas en menos de 24 horas y procesos infecciosos activos. Además, se realizó examen oftalmológico para detectar signos clínicos de DVA (xerosis conjuntival o corneal, manchas de Bitot, ulceración corneal) o conjuntivitis (Sommer y Davidson, 2002).

La extracción de sangre se realizó bajo un adecuado control de calidad para obtener resultados precisos y confiables. Todas las pruebas fueron realizadas en ayunas y según las condiciones requeridas. Se obtuvo una muestra de sangre por punción venosa periférica teniendo en cuenta que hubiesen transcurrido por lo menos ocho horas de ayuno. La sangre fue recolectada en 3 tubos; el primer tubo sin anticoagulante, fue sometido a centrifugación (3000 rpm x 10 min) para la obtención de suero, separado en tubos ependorf para la determinación de ferritina sérica y proteína C reactiva. Un segundo tubo con EDTA fue utilizado para realizar la cuantificación de hemoglobina e indicadores hematimétricos y un tercer tubo con heparina fue utilizado para procesar el cariotipo de los participantes del estudio. Las muestras fueron protegidas de la luz durante el procedimiento de extracción y procesamiento.

La proteína C reactiva fue analizada mediante la prueba semicuantitativa de aglutinación en placa (*Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario–Argentina*). Fueron excluidos los individuos con proteína C reactiva positiva.

Las concentraciones de hemoglobina fueron determinadas con un contador hematológico automatizado Sysmex K-800. Para definir anemia se utilizó como puntos de corte los valores de hemoglobina inferiores a 110 g/L en menores de 5 años, 115 g/L entre 5 -11 años y 120 g/L entre 12-14 años según los criterios de la OMS. Valores de volumen corpuscular medio (VCM) menores a 80 fl fueron considerados como microcitosis y VCM mayor a 94 fl como macrocitosis. Con respecto a la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) valores menores a 27 pg definieron hipocromía y HCM >32 pg definió hiperchromía (Nestel y Davidsson, 2004; Layrisse 1999).

La ferritina sérica fue cuantificada mediante el método de quimioluminiscencia. Se definieron Depleción de las reservas de hierro (DRFe) valores de ferritina <15  $\mu\text{g/L}$ ; Riesgo de depleción de las reservas de hierro (RDRFe) ferritina entre 15 y 20  $\mu\text{g/L}$  y Reservas de hierro normal (RFe normal) ferritina >20  $\mu\text{g/L}$ , según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (Nestel y Davidsson, 2004).

El retinol sérico fue determinado por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) según el método de Bieri y col. (Bieri et al., 1979), utilizando un equipo marca WATERS modelo 2695, USA, con columna de fase reversa (3,9 mm  $\times$  150 mm), Novapak C18, de 60Å y 4  $\mu\text{m}$  y un detector de absorbancia dual de rango UV, WATERS, modelo 2487, EE.UU.). Los valores obtenidos fueron expresados en  $\mu\text{g/dL}$ . De acuerdo al Grupo Consultivo Internacional de vitamina A (IVACG), se considera que existe DVA cuando las concentraciones séricas de retinol son < 20  $\mu\text{g/dL}$ ; valores entre 20 y 30  $\mu\text{g/dL}$  indican riesgo de deficiencia de vitamina A (RDVA); y valores 30  $\mu\text{g/dL}$  son considerados normales (De Pee y Dary, 2002). El procesamiento de los datos se realizó con el programa de sistema de Análisis Estadístico SAS/STAT, Versión 8.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA 2000). Los valores obtenidos fueron expresados como Media  $\pm$  Desviación Estándar ( $X \pm DE$ ) y porcentajes. Para estimar las diferencias entre los valores promedio de las variables analizadas



de los individuos citogenéticamente normales y con SD, se utilizó la prueba t de Student y Análisis de la Varianza (ANOVA). Para el análisis de riesgo, se calculó odds ratio (OR) considerando como índice de confiabilidad estadística con una  $p < 0,05$ .

## Resultados

En el presente estudio se evaluaron 169 individuos de ambos géneros (Femeninos=88 y Masculinos=81) y edades comprendidas entre 2 y 16 años. Fueron excluidos 5 casos: 3 con proteína C reactiva positiva y 2 niños en quienes no se obtuvo resultado del procesamiento de la ferritina. Se analizaron 87 individuos (46 XX o XY) CN ( $10,3 \pm 3,9$  años) y 77 pacientes (47 XX o XY + 21) con SD ( $9,1 \pm 4,2$  años). No se observaron síntomas o signos clínicos sugestivos de DVA o cuadros infecciosos activos en ambos grupos estudiados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la anemia, la afectación del estado nutricional del hierro y la vitamina A en los niños estudiados en relación con el género y la edad.

En la tabla 1 se observan los valores promedio de las variables estudiadas. Los niños CN mostraron una disminución estadísticamente significativa de los valores promedio de la hemoglobina ( $p=0,0026$ ), hematocrito ( $p=0,0066$ ), VCM ( $p=0,0037$ ), HCM ( $p=<0,0001$ ), CCMH ( $p=0,0062$ ), cuenta roja ( $p<0,0001$ ) y ferritina sérica ( $p=0,028$ ), al comparar con los niños con SD. No observándose diferencias significativas en los valores promedio de retinol sérico. El retinol sérico mostró correlación estadísticamente significativa con la hemoglobina ( $0,25$ ;  $p=0,0009$ ); el hematocrito ( $0,61$ ;  $p=0,0066$ ) y el VCM ( $0,243$ ;  $p=0,0014$ ).

La tabla 2 muestra la prevalencia de anemia, depleción de las reservas corporales de hierro y deficiencia de vitamina A, en niños citogenéticamente normales y con Síndrome de Down. Nótese que la prevalencia total de anemia fue 20,12% ( $n=33$ ); en niños CN

(28,74%) fue superior a la detectada en niños con SD (10,39%). Con respecto a la prevalencia total de afectación de las reservas corporales de hierro (RDRFe+DRFe) fue 18,29% y de afectación del estado nutricional de la vitamina A (RDVA+DVA) fue 33,54%. Obsérvese, que en los niños con SD la prevalencia de afectación del hierro (22,08%) y del estado nutricional de la vitamina A (33,36%) fue significativamente superior al compararla con la detectada en niños CN (14,94% y 31,03% respectivamente),  $p < 0,01$ .

La prevalencia de microcitosis en niños CN ( $n=38$ ; No anémico=16; Anémicos=22) superior a la detectada en SD ( $n=4$ ; No anémicos=3; Anémicos=1),  $X^2=32,6$   $p < 0,0001$ ; no se observaron casos de macrocitosis; la prevalencia de hipocromía fue superior en CN ( $n=58$ ; No anémicos 28; Anémicos=30) que en niños con SD ( $n=15$ ; No anémico=9, Anémicos=6); además fueron detectados 6 casos de niños con SD no anémicos con hiperchromía,  $X^2=39,67$   $p < 0,0001$  (Datos no mostrados en tablas).

La tabla 3 muestra en los niños no anémicos y anémicos estudiados la prevalencia de la depleción de las reservas corporales de hierro y deficiencia de vitamina A. Nótese que en los niños anémicos el 84,95% mostraron ferritina normal de los cuales el 45,45% presentaba afectación del estado nutricional de la vitamina A; sólo el 15,15% mostró RDRFe, no observándose casos con DRFe. Con respecto a los niños no anémicos la prevalencia de afectación del estado nutricional de la Vitamina A fue 25,19%, afectación de las reservas corporales de hierro (14,51%), RDRFe + Afectación del estado nutricional de la Vitamina A (3,81%) y RDVA+DRFe (0,76%).

En la Tabla 4, muestra en los niños CN y con SD no anémicos y anémicos estudiados, la prevalencia de la depleción de las reservas corporales de hierro y deficiencia de vitamina A. Obsérvese que los niños con Síndrome de Down anémicos, el 87,50% mostraron reservas corporales de hierro normal, de los cuales el 75,00% presentaron afectación del estado nutricional de la vitamina A, y

tan sólo 1 caso de RDRFe (12,50%). Estas prevalencias resultaron superiores a las detectadas en los niños con síndrome de Down no anémicos, en quienes la prevalencia de afectación del estado nutricional de la vitamina A fue 26,08%. Contrario a la prevalencia de RDRFe (15,94%), la cual resultó mayor. Al comparar con los niños citogenéticamente normales anémicos los resultados fueron más bajos que en los niños con SD, mostraron reservas corporales de hierro normal 84%, de los cuales el 36,00% presentaron afectación del estado nutricional de la vitamina A. En relación con la prevalencia de RDRFe esta fue superior que en los niños con SD anémicos y no anémicos (16%). Estas diferencias no mostraron ser estadísticamente significativas.

Se calculó el Odds Ratio (OR) = 0,64 ( $1-0,64=0,36$ ), observándose que los niños con síndrome de Down que tienen un adecuado estado nutricional de la vitamina A tienen 36% menos chance de desarrollar anemia con respecto a los niños citogenéticamente normales. Se detectó un Riesgo relativo (RR)=0,68; por lo que los niños con síndrome de Down que tienen un adecuado estado nutricional de la vitamina A tienen un menor riesgo de presentar anemia que los niños con síndrome de Down que tienen afectación del estado nutricional de la vitamina A (RDVA o DVA). El Riesgo atribuible (RA) fue 0,61; RA%=61%, lo cual revela que el 61% de los casos de anemia en los niños con síndrome de Down puede ser atribuible a la alteración del estado nutricional de la vitamina A.

Tabla 1

Valores promedio de la edad, variables hematimétricas, ferritina y retinol sérico en niños citogenéticamente normales y con síndrome de Down

	TOTAL	CITOGENÉTICAMENTE NORMALES (n=87)	SÍNDROME DE DOWN (n=77)	p
<b>EDAD (años)</b>	9,7±4,1	10,3±3,9	9,1±4,2	0,54
<b>VARIABLES HEMATIMÉTRICAS</b>				
Hemoglobina (g/L)	124,2±11,8	120,9±9,4	127,8±13,1	0,0026
Hematocrito (%)	37,7±3,3	37,0±2,7	38,5±3,6	0,0066
VCM	83,2±6,2	80,4±4,6	86,3±6,4	0,0037
HCM	27,4±2,5	26,3±1,7	28,7±2,6	<0,0001
CCMH	32,9±1,0	32,7±0,8	33,2±1,1	0,0062
Cuenta Roja Plaquetas	4,5±0,4 335,4±90,2	4,6±0,3 325,8±85,3	4,4±0,5 346,0±94,8	<0,0001 0,33
<b>FERRITINA SERICA (μg/L)</b>	36,2±22,9	36,3±20,2	36,0±25,8	0,028
<b>RETINOL SERICO (μg/dl)</b>	36,6±14,0	36,9±14,6	36,2±13,5	0,48

VCM: Volumen Corpuscular Medio. HCM: Hemoglobina Corpuscular Media. CCMH: Concentración corpuscular media de hemoglobina

TABLA 2

Prevalencia de anemia, depleción de las reservas corporales de hierro y deficiencia de vitamina A, en niños citogenéticamente normales y con síndrome de Down.

	Niños citogenéticamente normales		Niños con Síndrome de Down		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
NO ANEMIA	62	71,26	69	89,61	131	79,88
ANEMIA	25	28,74	8	10,39	33	20,12
NO AFECTACION Fe	74	85,06	60	77,92	134	81,71
AFECTACION Fe	13	14,94	17	22,08	30	18,29
RDFe	12	13,79	15	19,48	27	14,46
DFe	1	1,15	2	2,60	3	1,83
NO AFECTACION VA	60	68,97	49	63,64	109	66,46
AFECTACION VA	27	31,03	28	36,36	55	33,54
RDVA	21	24,14	18	23,38	39	23,78
DVA	6	6,89	10	12,98	16	9,76
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>100,00</b>	<b>77</b>	<b>100,00</b>	<b>164</b>	<b>100,00</b>

Tabla 3  
 Prevalencia de depleción de las reservas corporales de hierro y deficiencia de vitamina A,  
 en el total de niños no anémicos y anémicos estudiados.

	TOTAL		No anémicos		Anémicos	
	n	%	n	%	n	%
<b>Ferritina normal</b>	<b>134</b>	<b>81,21</b>	<b>106</b>	<b>80,92</b>	<b>28</b>	<b>84,85</b>
VA normal	86	52,12	73	55,73	13	39,40
Riesgo DVA	33	20,00	23	17,56	10	30,30
DVA	15	9,09	10	7,63	5	15,15
<b>Riesgo DRFe</b>	<b>27</b>	<b>16,37</b>	<b>22</b>	<b>16,79</b>	<b>5</b>	<b>15,15</b>
VA normal	21	12,73	17	12,98	4	12,12
Riesgo DVA	5	3,03	4	3,05	1	3,03
DVA	1	0,61	1	0,76	-	-
<b>DRFe</b>	<b>3</b>	<b>1,82</b>	<b>3</b>	<b>2,29</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
VA normal	2	1,21	2	1,53	-	-
Riesgo DVA	1	0,61	1	0,76	-	-
DVA	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>164</b>	<b>100,00</b>	<b>131</b>	<b>100,00</b>	<b>33</b>	<b>100,00</b>

TABLA 4

Prevalencia de anemia, depleción de las reservas corporales de hierro y deficiencia de vitamina A, en niños citogenéticamente normales y con síndrome de Down.

	TOTAL						CN (n=87)						Down (n=77)					
	No anémicos			Anémicos			No anémicos			Anémicos			No anémicos			Anémicos		
	n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%	
<b>Ferritina normal</b>	134	81,21		53	85,48		21	84,00		53	76,81		7	87,50				
<i>VA normal</i>	86	52,12		38	61,29		12	48,00		35	50,73		1	12,50				
<i>Riesgo DVA</i>	33	20,00		12	19,35		6	24,00		11	15,94		4	50,00				
<i>DVA</i>	15	9,09		3	4,84		3	12,00		7	10,14		2	25,00				
<b>Riesgo DRFe</b>	27	16,37		8	12,90		4	16,00		14	20,29		1	12,50				
<i>VA normal</i>	21	12,73		6	9,68		3	12,00		11	15,94		1	12,50				
<i>Riesgo DVA</i>	5	3,03		2	3,22		1	4,00		2	2,90		-	-				
<i>DVA</i>	1	0,61		-	-		-	-		1	1,45		-	-				
<b>DRFe</b>	3	1,82		1	1,62		-	-		2	2,90		-	-				
<i>VA normal</i>	2	1,21		1	1,62		-	-		1	1,45		-	-				
<i>Riesgo DVA</i>	1	0,61		-	-		-	-		1	1,45		-	-				
<i>DVA</i>	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-				
<b>TOTAL</b>	164	100,00		62	100,00		25	100,00		69	100,00		8	100,00				

Odds ratio (OR): 6.409 Cornfield/Wolf (1.03 - 50.45).RR= 5.250 (1.13 - 24.28).Riesgo atribuible poblacional: 0.60

## Consideraciones finales (Discusión)

La anemia es un problema generalizado de salud pública, asociado con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, especialmente en las embarazadas y niños pequeños (Badham et al., 2007). La prevalencia mundial de la anemia en niños en edad preescolar es de 47,4%. En los países en desarrollo se calcula que 36% de la población sufre de anemia nutricional, en particular se estima que su prevalencia en escolares y adolescentes de 5 a 14 años es de 21,8% (Badham et al., 2007; Mora y Mora, 1998). En el presente estudio fue detectada una prevalencia de anemia de 20,12%, similar a la estimada para países en desarrollo, considerado por la OMS como problema moderado de salud pública (20–39%) (Badham et al., 2007), resultando más prevalente en niños CN (28,74%) que en niños con SD (10,39%).

La anemia es una enfermedad ocasionada por causas múltiples que ocurren con frecuencia, tanto nutricionales (deficiencia de vitaminas y minerales), como no nutricionales (infecciones, hemoglobinopatías y a diferencias étnicas de la hemoglobina normal). Uno de los factores subyacentes que contribuyen al problema con más frecuencia es la deficiencia de hierro, por lo que la anemia ferropénica es considerada como uno de las diez principales causas de morbilidad mundial (Badham et al., 2007).

A pesar de que la anemia por deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional y de micronutrientes más generalizada a escala mundial, en la presente investigación no se observaron casos de anemia con DRFe. En tanto que, el 15,15% de los niños anémicos mostró RDRFe. Además, nuestros resultados muestran que en niños CN la prevalencia de anemia y RDRFe (28,74% y 16%, respectivamente) fueron superior a la observada en niños con SD (10,39% y 12,50%, respectivamente). Asimismo, los niños CN mostraron una disminución estadísticamente significativa de los valores promedio de la hemoglobina ( $p=0,0026$ ), hematocrito



( $p=0,0066$ ), VCM ( $p=0,0037$ ), HCM ( $p=<0,0001$ ), CCMH ( $p=0,0062$ ), cuenta roja ( $p<0,0001$ ) y ferritina sérica ( $p=0,028$ ), al comparar con los niños con SD. Nuestros resultados revelan una prevalencia de microcitosis e hipocromía en niños CN (43,68%; 66,66%, respectivamente) superior a la detectada en SD (5,19%; 19,48%, respectivamente)  $p<0,0001$ . Además, la prevalencia de microcitosis e hipocromía detectada en niños anémicos CN (25,29%; 34,48%, respectivamente) resultó superior a la detectada en niños anémicos con SD (1,30%; 7,79%)  $p<0,0001$ ; revelando la presencia de trastornos ocasionados por afectación de las reservas de hierro.

Como hemos observado en el presente estudio los individuos con SD muestran una prevalencia menor de anemia y anemia + RDRFe que los niños CN. Contrario a lo señalados por Henry y col., quienes estudiaron el perfil hematológico de 159 recién nacidos con SD (0-7 días de edad), lo cual reveló una prevalencia de anemia que no difiere de la observada en la población neonatal general (Henry et al., 2007). Sin embargo, nuestra prevalencia de anemia en niños con SD (10,39%) resultó superior a las observadas por Tenenbaum y col (8,1%) (Tenenbaum et al., 2011). Resultados similares fueron observados por Awasthi y col, quienes investigaron los parámetro hematológicos de los pacientes con SD quienes presentaban manifestaciones iniciales de desordenes hematológicos, de los 239 niños con SD evaluados durante un período de 10 años, 6,2% mostraron desordenes hematológicos, de los cuales solo 1,7% presentaron anemia (Awasthi et al., 2005).

El SD es la más común de las aneuploidias, cuyas manifestaciones clínicas incluyen trastornos cognitivos, dimorfismos craneofaciales, anormalidades del tracto gastrointestinal, defectos cardiacos congénitos, anormalidades endocrinas, defectos inmunológicos y déficit neurológico asociado con demencia precoz (Roizen & Patterson, 2003). Además, pueden presentar trastornos del sistema hematopoyético como anormalidades en la cantidad de plaquetas

e incremento de la prevalencia de leucemias (Webb et al., 2007). A pesar de que en el presente estudio no se observaron casos de macrocitosis, ha sido reportado en niños con SD muestran una ocurrencia de 45-66% de elevación de volumen corpuscular medio o macrocitosis (David et al., 1996). Aunque la etiología de la macrocitosis es desconocida se ha asociado con deficiencia de vitamina B12, folato incremento de la concentración de la hemoglobina fetal, reticulocitosis e hipotiroidismo. Cabe destacar que la presencia simultánea de la carencia de hierro y deficiencia de vitamina B12, provoca a menudo una anemia normocítica, dificultando el diagnóstico, y en consecuencia el manejo terapéutico (Wachtel & Pueschel, 1991). Otros factores tales como la enfermedad celiaca, entre otras enfermedades crónicas prevalentes en individuos con SD, pueden contribuir a la anemia (Baydoun et al., 2012). Siendo necesarias otras investigaciones que permitan evaluar la presencia de estas condiciones en los niños con SD.

Por otro lado, estudios en países en desarrollo como Venezuela, revelan como una gran proporción de la población padecen deficiencia de hierro sin anemia (Taylor et al., 1993). En los países en vías de desarrollo se estima que entre el 30 al 40% de los niños padece de deficiencia de hierro (Cook, 199; Taylor et al., 1993). Los resultados de este estudio muestran una prevalencia total de afectación de la reservas corporales de hierro (RDRFe+DRFe) fue 18,29%, superior en los niños con SD (22,08%) al comparar con los niños CN (14,94%),  $p < 0,01$ . Nuestra prevalencia de afectación del hierro en niños con SD resultó superior a la detectada por Dixon y col, quienes analizaron perfil de células rojas y el estado nutricional del hierro en 114 niños con SD, detectando una prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en 3% y de deficiencia de hierro en 10% (Dixon et al., 2010), pero inferior a la observada por Tenenbaum y col, quienes evaluaron los depósitos de hierro a través de la determinación de la ferritina sérica indicando que 26/27 niños con SD presentaban disminución por debajo de los valores considerados normales para la edad (Tenenbaum et al., 2011).

Como lo refiere Bear (2001), el hierro es necesario en el funcionamiento y desarrollo de las diversas células del Sistema Nervioso Central, como cofactor para un número de enzimas involucradas en las reacciones de oxidación-reducción, síntesis de neurotransmisores, especialmente serotonina, norepinefrina y dopamina, y catabolismo de otros neurotransmisores, y en el proceso de síntesis de mielina producida por los oligodendrocitos (Beard, 2001). Alteraciones en la dopamina mesolímbica y en el tejido nigro-estriado están asociadas con cambios en el control motor así como también la percepción, la memoria y la motivación (Beard, 2001).

Existen evidencias que sugieren que la deficiencia de hierro, particularmente si la deficiencia ocurre durante estados críticos del desarrollo, afecta el desarrollo cognitivo y conductual así como el funcionamiento cerebral (McCann y Ames, 2007; Lozoff et al., 2006; Lozoff et al., 2000). Adicionalmente, en recientes publicaciones, se ha postulado que la deficiencia de hierro puede ser considerado un factor de riesgo asociado con desordenes de hiperactividad y déficit de atención (Cortese et al., 2009; Konofal et al., 2008), Síndrome pediátrico de extremidades intranquilas y trastornos del sueño (Gozal y Kheirandish-Gozal, 2009) y niños con movimientos límbicos periódicos durante el sueño (Simakajornboon et al., 2003).

Además, la carencia de vitamina A puede aumentar el riesgo de padecer eritropoyesis deficiente en hierro y finalmente, anemia (Badham et al., 2007). La DVA es considerada un problema de salud pública en 60 a 78 países en desarrollo, y se estima que 78 a 253 millones de niños preescolares están afectados por la deficiencia de este micronutriente (WHO, 1995; WHO, 1996). En la presente investigación se observó una prevalencia de RDVA fue 23,78% y DVA 9,76%. En los niños con SD la prevalencia de afectación del estado nutricional de la vitamina A (33,36%) (RDA=23,38% y DVA=12,98%), significativamente superior al comparar con la detectada en niños CN (31,03%) (RDA=24,14% y DVA=6,89%),

$p < 0,01$ . De acuerdo con la OMS, en la población infantil estudiada, la prevalencia de DVA  $< 10\%$  detectada es indicativo de un problema leve de salud pública. Sin embargo, la prevalencia de DVA en niños con SD se ubica entre 10 a  $< 20\%$  por lo que es indicativo de la existencia de un problema moderado de salud pública (Semba y Bloem, 2002).

Es importante señalar que, en la población estudiada, el retinol sérico mostró correlación positiva significativa con la hemoglobina ( $p=0,0009$ ), el hematocrito ( $p=0,0066$ ) y el VCM ( $0,243$ ;  $p=0,0014$ ). Al respecto, estudios clínicos a principios del siglo pasado, y numerosas encuestas entre la población en países en vías de desarrollo, a mediados del siglo XX, mostraron una correlación positiva y congruente, variando de 0,2 a 0,9, entre retinol sérico y la concentración de hemoglobina (Oski, 1995). Las encuestas en países en vías de desarrollo generalmente han revelado correlaciones positivas entre el retinol sérico y la concentración de hemoglobina, con asociaciones más fuertes en poblaciones con estado nutricional más pobre de vitamina A. Sin embargo, los datos de estudios en humanos que investigan la influencia de la vitamina A sobre la absorción del hierro son ambiguos y sugieren que se necesita más investigación para aclarar el efecto actual de la vitamina A sobre la absorción del hierro. (Oski, 1995).

Aunque no se observaron diferencias significativas en los valores promedio de retinol sérico entre niños CN y con SD, en los niños los niños con Síndrome de Down anémicos, el 87,50% mostraron reservas corporales de hierro normal, de los cuales el 75,00% presentaron afectación del estado nutricional de la vitamina A; estas prevalencias resultaron superiores a las detectadas en los niños con Síndrome de Down no anémicos, en quienes la prevalencia de afectación del estado nutricional de la vitamina A fue 26,08%. Además, los niños con síndrome de Down que tienen un adecuado estado nutricional de la vitamina A tienen 36% menos chance de desarrollar anemia con respecto a los niños citogenéticamente

normales (OR) = 0,64 (1-0,64=0,36) y menor riesgo de presentar anemia que los niños con síndrome de Down que tienen afectación del estado nutricional de la vitamina A (RDVA o DVA) (RR)=0,68; el 61% de los casos de anemia en los niños con síndrome de Down puede ser atribuible a la alteración del estado nutricional de la vitamina A (RA) = 0,61.

La deficiencia de vitamina A es conocida entre las causas de anemia (Semba y Bloem, 2002), sin embargo la epidemiología y patogénesis de la anemia por DVA no ha sido bien caracterizada. Diversos estudios han demostrado como la vitamina A influye en la anemia modulando la hematopoyesis, incrementando la inmunidad frente a las enfermedades infecciosas (Semba, 1998) y a través de la modulación del metabolismo del hierro (Bloem, 1995). Diversas investigaciones intentan dilucidar las interacciones entre vitamina A y hierro. Mientras la vitamina A puede reducir el riesgo de infecciones graves, su efecto al reducir la anemia asociada a la infección todavía requiere más investigación, ya que su influencia en el metabolismo del hierro puede ser ocultada por la gravedad y los tipos de infecciones a escala individual y poblacional. Sin embargo, no existen en niños con síndrome de Down estudios que evalúen la prevalencia de DVA y su asociación con la anemia.

En conclusión, la etiología de la anemia es compleja y multifactorial. La DRFe y la DVA son deficiencias nutricionales prevalentes en niños con síndrome de Down, por lo que este es un grupo de riesgo. Aunque la prevalencia de anemia en niños con SD es menor que en la población general, los niños con SD pueden ser más susceptibles a los efectos de la DRFe relacionados con el desarrollo motor y neurocognitivo, por ello, el diagnóstico temprano y la prevención de la anemia en niños con SD representa una herramienta importante para su control, siguiendo las mismas recomendaciones para la detección de deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro, que las aplicadas en la población infantil general, e incluir además, la detección de otras condiciones asociadas. Además,

en niños con SD, quienes muestran compromiso de su capacidad intelectual, requieren de especial atención la prevención de la anemia, deficiencia de hierro y sus potenciales efectos deletéreos en el desarrollo, así como la población infantil general. La prevención y el tratamiento de la DRFe y la anemia por deficiencia de hierro debe ser una medida urgente, que puede controlarse con una o más de estas medidas: 1) suplementación con hierro, 2) fortificación de alimentos y 3) diversificación de la dieta, promoviendo el consumo de alimentos ricos en hierro heme (hígado, carnes rojas, pescado y pollo), mejorando además la biodisponibilidad del mineral.

Por su parte la DVA, ocasionada principalmente por una dieta crónicamente baja en alimentos ricos en vitamina A preformada, o en sus precursores carotenoides (especialmente el  $\beta$ -caroteno), es un problema moderado de salud pública en niños con SD, que afecta a la visión, la resistencia a infecciones, el crecimiento y la sobrevivencia de esta población, situación que puede comprometer en mayor proporción los procesos de neurogénesis en el adulto. Por lo que, la asociación DVA y DRFe puede implicar un mayor compromiso en el desarrollo cerebral en niños con SD. Por lo tanto, la administración de múltiples vitaminas y minerales parece estar indicada en la prevención de la anemia nutricional, así como el mejoramiento general de la nutrición y la salud en la población infantil CN y con SD. Son necesarios otros estudios que permitan evaluar los fenómenos bioquímicos, hematológicos e inmunológicos que permitan explicar el riesgo de anemia en niños con DS quienes presentan afectación del estado nutricional de la vitamina A; además de comprobar el efecto de la suplementación con vitamina A sobre el estado del hierro en niños con SD, lo cual podría mejorar la calidad y esperanza de vida de esta población.

## Referencias

- Amaya-Castellanos D, Vilorio-Castejón H, Ortega P, Gómez G, Urrieta JR, Lobo P, Estévez J. (2002). Deficiencia de vitamina A y estado nutricional antropométrico en niños marginales urbanos y rurales en el Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin*; 43: 89-105.
- Awasthi A, Das R, Varma N, Ahluwalia J, Gupta A, Marwaha RK, Garewal G. (2005). Hematological disorders in Down syndrome: ten-year experience at a Tertiary Care Centre in North India. *Pediatr Hematol Oncol*; 22(6): 507–512.
- Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT.(2012) Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*; 6: 1-11
- Beard JL. (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 131(2S-2):568S-579S; discussion 580S.
- Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani GL. (1979). Simultaneous determination of alpha-tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr*; 32(10):2143-9.
- Black MM. (2012). Integrated strategies needed to prevent iron deficiency and to promote early child development. *J Trace Elem Med Biol.*; 26 (2-3):120-123.
- Bloem MW (1995). Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc. Nutr. Soc.*; 54: 501 – 508.

- Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, Caro R. (2003) Iron metabolism: current concepts of an essential micronutrient. *Arch Latinoam Nutr*; 53:119-132.
- Castejón HV, Ortega P, Amaya D, Gómez G, Leal J, Castejón OJ. (2004). Co-existence of anemia, vitamin A deficiency and growth retardation among children 24-84 months old in Maracaibo, Venezuela. *Nutr Neurosci*;7(2):113-119.
- Castejón HV, Ortega P, Díaz ME, Amaya D, Gómez G, Ramos M, Alvarado MV, Urrieta JR. (2001). Prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A y desnutrición infantil en niños marginales de Maracaibo-Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*; 51:25-32.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008). Malnutrition and micronutrient deficiencies among Bhutanese refugee children-Nepal, 2007. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*; 57:370-373.
- Consejo Nacional de la Alimentación (CNA). Tercer Informe Nacional al Comité Mundial de Seguridad Alimentaria sobre la Aplicación del Plan de Acción de la Cumbre Mundial sobre la Alimentación (2000- 2001). Caracas-Venezuela 2002; 1-18.
- Cook, J. (1999). The nutritional assessment of iron status. *Arch Latinoam Nutr.*; 49 (3 Suppl 2):11S-14S.
- Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M. (2009). Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 18(7):393-399.
- David O, Fiorucci GC, Tosi MT, Altare F, Valori A, Saracco P, Asinardi P, Ramenghi U, Gabutti V. (1996) Hematological studies in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*; 13(3):271-275.



- De Pee S, Dary O. (2002). Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J. Nutr.*; 132(9 Suppl):2895S-2901S.
- Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, Zimmerman SA, Worley G, Kishnani PS. (2010). Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *J Pediatr.*;157(6):967-971.
- Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. (2007). Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A*;143(1):42-50.
- Forrellat-Barrios M, Gautier du Défaix Gómez H, Fernández-Delgado N. (2000). Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*; 16:149-160.
- García-Casal M. (2005). La deficiencia de hierro como problema de Salud Pública. *An Venez Nutr*; 18: 45-48.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. (2009). Iron deficiency and periodic leg movement disorder of sleep. *Sleep Med*; 10(2):265.
- Gueri M. (1993). Deficiencia de hierro en América Latina y el Caribe. En: Gueri M. Memorias Tercer Taller Regional sobre deficiencias de vitamina A y otros nutrientes en América Latina y el Caribe. Recife, Brasil; 23-27.
- Badham J, Michael B. Zimmermann and Klaus Kraemer. Guía sobre Anemia Nutricional. (2007). SIGHT AND LIFE Imprenta. Pp. 62. Disponible en: [http://www.sightandlife.org/fileadmin/data/Books/guidebook\\_spanish.pdf](http://www.sightandlife.org/fileadmin/data/Books/guidebook_spanish.pdf). Revisado 03-11-12
- Jaffe W, Entrena A. (1993). La situación de la vitamina A en Venezuela. *An Venez Nutr*; 6: 19-24.

- Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, Mouren MC, Arnulf I. (2008) Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol*; 38(1):20-26.
- Landaeta-Jiménez M, Nieves-García M, Bosch V. (2003). Principales deficiencias de micronutrientes en Venezuela. *Rev Esp Nutr Comunitaria*; 9:117-127.
- Landaeta-Jiménez M. (2000). Alimentación y nutrición en la Venezuela de 2000. *An Venez Nutr*; 13:143-150.
- Layrisse M. Anemia por deficiencia de hierro. En: *Hematología, fundamentos de medicina*. 4a ed. Medellín: Corporación para Ciencias Biológicas; 1999
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T (2006). Long lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 64:s34–s43
- Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen E, Wolf A. (2000). Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*; 105(4): E51.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. (1991). Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med*; 5 (325):687–694.
- Mahajan G, Sikka M, Rusia U, Bhatia MS. (2011) Iron profile in children with behavioral disorders: a prospective study in a tertiary care hospital in north India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* ;27(2):75-80.
- McCann JC, Ames BN (2007). An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and

deficits in cognitive or behavioral functions. *Am J Clin Nutr* 85(4):931–945

Méndez-Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación Social. Método Graffar-Méndez Castellano. Ediciones Fundacredesa. Caracas 1994, 206 p.

Micronutrient Initiative=UNICEF=Tulane (1998): Progress in Controlling Vitamin A Deficiency. Ottawa: Micronutrient Initiative.

Montoya Villegas Julio César, Satizábal Soto José María, García Vallejo Felipe, Sánchez Gómez Adalberto. Perspectiva y comprensión bioquímica del síndrome de Down. *El Hombre y la Máquina* No. 30 • Enero - Junio de 2008. 118-129

Mora JO, Gueri M, Mora OL. (1998). Vitamin A deficiency in Latin America and the Caribbean: an overview. *Rev Panam Salud Pública*; 4:178-186

Mora JO, Mora OL. (1998). Deficiencias de micronutrientes en América Latina y el Caribe: anemia ferropriva. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, Agencia de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Roche Regional América Latina, Opportunities for Micronutrient Interventions Project (OMNI).

Nestel P, Davidsson L. Anemia, Deficiencia de Hierro y Anemia Ferropriva. Grupo Consultor Internacional de Anemia Nutricional (INACG), Oficina de Salud, Enfermedades Infecciosas y Nutrición, Oficina de Salud Global, Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID), Junio 2004. Washington, DC, 1-6.

- Oski FA. (1995). Anemia due to other nutritional deficiencies. In Williams' Hematology, 5th edn, ed. E Beutler, MA Lichtman, BS Coller & TJ Kipps, pp 511 – 515. New York: McGraw-Hill.
- Roizen NJ and Patterson D. (2003). Down's syndrome. *The Lancet*; 361(9365): 1281–1289.
- Semba RD and Bloem MW. (2002). The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *European Journal of Clinical Nutrition*; 56: 271–281.
- Semba RD. (1999). Vitamin A as “anti-infective” therapy, 1920-1940. *J Nutr*; 129: 783-791
- Simakajornboon N, Gozal D, Vlastic V, Mack C, Sharon D, McGinley B. (2003) Periodic limb movements in sleep and iron status in children. *Sleep*; 26:735–738.
- Solano L, Barón M, del Real S. (2005). Situación nutricional de preescolares, escolares, y adolescentes de Valencia, Carabobo, Venezuela. *An Venez Nutr*; 18(1):72-76.
- Solano L, Meertens L, Peña E, Argüello F. (1998). Deficiencia de micronutrientes. Situación actual. *An Venez Nutr*; 11:48-54.
- Sommer A, Davidson FR. (2002). Annecy Accords. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Annecy Accords. *J Nutr.*; 132(Suppl9):S2845–50.
- Stephensen CB. (2001). Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr.*; 21:167-192
- Taylor, P., Martínez-Torres, C., Méndez-Castellano, H., Bosch, V., Leets, I., Trooper, E. and Layrissé, M. (1993). “The relationship between iron deficiency and anemia in Venezuelan children”, *American Journal of Clinical Nutrition* 58: 215-218.

- Tenenbaum A, Malkiel S, Wexler I, Levy-Khademi F, Revel-Vilk S, and Stepensky P. (2011). Anemia in Children with Down Syndrome. *International Journal of Pediatric*; 2011: 1-5.
- Wachtel TJ, Pueschel SM. (1991). Macrocytosis in Down syndrome. *Am J Ment Retard*; 95: 417– 420.
- Webb D, Roberts I, Vyas P. (2007). Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*; 92(6):F503-507.
- WHO (1995). Global Prevalence of Vitamin A Deficiency. MDIS Working Paper 2. Geneva: WHO:1-34.
- WHO (1996). Indicators for assessing Vitamin A Deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. WHO/NUT/96.1. Geneva: WHO:5-13.
- World Health Organization Department of Nutrition for Health and Development /United Nations University/UNICEF. (2001). Iron deficiency anemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva.