

# Niveles de Hemoglobina y Anemia en Niños: Implicancias Para el Desarrollo de Las Funciones Ejecutivas

## *Hemoglobin And Anemia Levels In Children: Implications For The Development Of Executive Functions*

Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia,<sup>1</sup> Blanca Milagros Viza Vásquez<sup>1,2</sup>

### Resumen

**Introducción:** La anemia es uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo. En países en vías de desarrollo coexiste con la desnutrición, la falta de acceso a agua y saneamiento. En el Perú afecta a más del 40% de niños, alterando su funcionamiento cerebral y distintos procesos cognitivos durante su desarrollo, incluso hasta la vida adulta.

**Objetivo:** Este estudio buscó [1] conocer los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia en niños del área rural y urbana de Arequipa, así como otros indicadores de salud física, [2] comparar el nivel de desarrollo de las funciones ejecutivas entre ambos grupos de niños, y [3] analizar si los niveles de hemoglobina predicen el desempeño cognitivo.

**Método:** Se evaluaron a 49 sujetos (55% del medio rural, 46% niñas). Ambos grupos iniciaban la educación básica regular, se evaluaron distintas medidas ponderales, la hemoglobina (HemoCuer®) y saturación de oxígeno. Las funciones ejecutivas se evaluaron con el test BANFE.

**Resultados:** Se encontraron niveles preocupantes de anemia en la zona rural de Arequipa, así como obesidad en los niños del área urbana. Distintos procesos de las funciones ejecutivas, especialmente del área neurofuncional dorsolateral se encontraron disminuidas en los niños del área rural, a pesar de tener un nivel educativo y socioeconómico similar. Finalmente, encontramos que los niveles de hemoglobina explicaban la varianza del puntaje correspondiente al área neurofuncional prefrontal dorsolateral en un 27%.

**Conclusión:** La anemia condiciona el desarrollo de las funciones ejecutivas en niños y niñas, generando graves consecuencias en su neurodesarrollo.

**Palabras clave:** Anemia; BANFE; cognición; función ejecutiva; población infantil; Perú.

### Abstract

**Introduction:** Anemia is one of the most important health problems in the world. In developing countries; anemia coexists with malnutrition, lack of access to water, and sanitation. In Peru, more than 40% of children have anemia that affects their brain function and cognitive processes during their development, even to adult life.

**Objective:** This study sought (1) to know the levels of hemoglobin and the presence of anemia in children in rural and urban Arequipa, as well as other indicators of physical health, (2) compare the level of development of executive functions between both groups of children, and (3) analyzes of hemoglobin levels predict the cognitive profile.

**Method:** 49 subjects were evaluated (55% from rural area, 46% girls). Both groups begin regular basic education, different weight measurements were evaluated, including hemoglobin (HemoCuer®) and O<sub>2</sub> saturation. The executive functions were assessed with the BANFE test.

**Results:** Disturbing levels of anemia have been found in the rural area of Arequipa, as well as obesity in children in the urban area. Different processes of executive functions, especially from dorsolateral area have been reduced in rural children; despite having a similar educational and socioeconomic level. Finally, we found that hemoglobin levels explained the 27% of the variance; corresponding to the dorsolateral prefrontal score.

**Conclusion:** Anemia affects the development of executive functions in children, generating toms consequences in their neurodevelopment.

**Keywords:** Anemia; BANFE; cognition; executive function; child-population; Peru.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

<sup>1</sup>Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

<sup>2</sup>Centro de Salud Mental Comunitario – Ministerio

Correspondencia:

Jonathan Adrián Zegarra Valdivia

Av. Venezuela S/N. Arequipa – Perú. Instituto de Investigaciones Sociales, Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.

E-mail: jzegarrav@unsa.edu.pe

## Introducción

La anemia es uno de los problemas de salud pública más importantes en el Perú y el mundo. Es un trastorno causado por la carencia de micronutrientes, especialmente del hierro, lo que provoca un número reducido de eritrocitos y un menor transporte de oxígeno,<sup>1</sup> constituyendo así un indicador significativo del estado nutricional y de salud, especialmente de madres, lactantes y niños pequeños. La anemia no suele presentarse sola, ya que suele coexistir junto con infecciones parasitarias, enfermedades como la malaria o la desnutrición,<sup>2</sup> aunque su presencia se asocia también con la falta de acceso al agua, saneamiento e higiene.<sup>3-5</sup>

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) suele ser el tipo más frecuente en el mundo, y afecta principalmente a países en vías de desarrollo.<sup>6</sup> En el mundo, la OMS estima una prevalencia de anemia entre el 45 y 49% para niños en edad preescolar, y entre el 19 – 30% en niños de edad escolar. En Latinoamérica, se menciona que los niveles de anemia varían entre el 20 y 40% según la OMS.<sup>7</sup> Sin embargo, estos promedios regionales esconden las diferencias entre países, por ejemplo, en Bolivia se estiman niveles por encima del 80%.<sup>8</sup> En Ecuador, el ministerio de salud pública estima la anemia en un 39.9%.<sup>9</sup> En el Perú, alcanza niveles en la población infantil de área urbana (40.0%) y rural (53.3%),<sup>10</sup> pero en otros países como India, estos niveles pueden incrementarse incluso hasta un 70%.<sup>11</sup> Así mismo, no todas las regiones del país muestran similar prevalencia. Por ejemplo, en las regiones de Perú como la Libertad, Ucayali y Puno muestran elevados niveles de anemia (48-51%), mientras que en las regiones como Arequipa y Piura, uno de cada tres niños la presenta (30-33%).<sup>12</sup>

En este contexto, distintas investigaciones resaltan la importancia del hierro para una adecuada función cerebral ya que su ausencia altera el metabolismo neuronal, la actividad sináptica, la síntesis y neurotransmisión dopaminérgica, el desarrollo del hipocampo, así como el funcionamiento de los oligodendrocitos y la mielinización,<sup>13-15</sup> al intervenir en importantes actividades celulares como el crecimiento, transporte de oxígeno, generación del ATP mitocondrial y la replicación del ADN.<sup>13</sup> A pesar del intento del cerebro por compensar la deficiencia de hierro en la sangre, con el incremento de su transporte en la barrera hematoencefálica, principalmente a través de células endoteliales y astrocitos,<sup>16,17</sup> su afectación suele persistir hasta la edad escolar, y posiblemente durante la adolescencia y la adultez.<sup>18,19</sup>

A nivel cognitivo, distintos estudios señalan que importantes funciones como la atención y la memoria, la función motora y socio-emocional, así como el lenguaje se encuentran afectadas.<sup>20,21</sup> Incluso se ha observado una disminución en las puntuaciones de test estandarizados de desarrollo infantil, que comparó niños con y sin anemia, de hasta 1.3 desviaciones estándar, afectando principal-

mente al lenguaje.<sup>22,23</sup> Dentro de los distintos procesos cognitivos afectados, consideramos a las funciones ejecutivas (FE) de especial importancia, aunque en la literatura actual no existen muchos trabajos que la aborden en relación a la anemia infantil.

Las FE son un conjunto de procesos cognitivos de alto nivel, que involucran la planificación, organización, secuenciación, monitoreo y control de actos cognitivos y comportamentales.<sup>24</sup> Este concepto multifacético involucra la flexibilidad mental, el control inhibitorio, planeación, memoria de trabajo, control atencional y otras categorías cognitivas. Uno de los aspectos fundamentales de las funciones ejecutivas es su papel central en la regulación de los procesos cognitivos y la conducta,<sup>25</sup> entendiendo esta característica como independiente de la fuente de información, ya que recibe y utiliza información multisensorial (percepciones, o recuerdo de esas percepciones), que procesa de forma multinivel (atención, memoria, emociones, decisiones), y generando una respuesta adaptativa al medio (acción motora, lenguaje verbal, respuesta emocional de tolerancia, etc.<sup>26</sup>

Existen distintas teorías y modelos que abordan las FE,<sup>24,27,28</sup> desde los modelos de constructo unitario, hasta los modelos integradores y jerárquicos,<sup>26</sup> esta abundancia de modelos teóricos coinciden ampliamente en que la corteza prefrontal es una estructural fundamental de estos procesos, aunque no la única, y está dividida en región dorsolateral, ventro-medial, y orbitofrontal. Así mismo, coinciden en la importancia de 3 procesos: inhibición, shifting o control/cambio atencional y memoria de trabajo.<sup>29</sup> La aparición de las funciones ejecutivas gira entorno a los 3-4 años de edad, y se puede evidenciar cuando los niños pequeños pueden centrar su atención momentáneamente, y escoger entre dos opciones (dos tipos de comida o juguete de su preferencia).<sup>29</sup>

Distintos estudios señalan que la conectividad cerebral, especialmente prefrontal, es intensa en la infancia y adolescencia, y suele estabilizarse en la adultez joven, es decir, la corteza prefrontal es una de las últimas áreas cerebrales en completar su desarrollo.<sup>30,31</sup> Durante los primeros años de vida, distintos procesos de vital importancia ocurren para el desarrollo y posterior integración funcional de las FE, por ejemplo el crecimiento dendrítico, sinaptogénesis, mielinización, poda sináptica, etc.<sup>31,32</sup> Siendo la anemia un importante problema de salud que afecta el desarrollo cerebral, consideramos que puede ser un importante factor de riesgo para la alteración de las funciones ejecutivas en el infante, ya que las áreas cerebrales y procesos metabólicos/celulares en el cerebro son especialmente sensibles y vulnerable a la carencia de nutrientes y la disminución de oxígeno.

Por otro lado, se ha estudiado que la presencia de anemia puede afectar distintos procesos cognitivos, sin embargo el estudio de las funciones ejecutivas no ha sido

extenso, además, es importante realizar investigaciones en poblaciones de Latinoamérica, para conocer como las distintas variables en el desarrollo y mantenimiento de la anemia, afectan el desarrollo cognitivo, y al cerebro. Consideramos que este es uno de los aportes de este trabajo. Además, como hipótesis general creemos que la anemia, identificada por los niveles de hemoglobina en sangre, serán un determinante del desarrollo de las funciones cognitivas.

Por eso la presente investigación tiene como objetivos [1] determinar los niveles de hemoglobina y la pre-

sencia de anemia en niños del área rural y urbana de Arequipa-Perú, así como otros indicadores de salud física, [2] comparar el nivel de desarrollo cognitivo de las funciones ejecutivas entre ambos grupos de niños, y [3] analizar si los niveles de hemoglobina predicen el nivel de desarrollo de las funciones ejecutivas.

## Método

### Muestra

Para este estudio se evaluaron a 49 sujetos, 27 niños provenientes de un medio rural (Cabanaconde-Caylloma) y 22 niños del medio urbano de Arequipa (parte alta del distrito de Miraflores). Ambos grupos iniciaban la educación básica regular y tenían un nivel socioeconómico similar. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de todos los padres en ambas instituciones. Del total de la muestra, 46.9% fueron niñas, con una media de edad de  $6.35 \pm 0.481$ . El 77.6% de los niños evaluados tuvo un peso normal mientras que el 14.3% sobrepeso, y obesidad en un 8.2%, así mismo, el 69.4% no presentaba anemia, mientras que el 18.4% mostró anemia leve y el 12.2% moderada. Mayores detalles sobre las características de los grupos evaluados pueden observarse en la Tabla 1 y 2.

### Diseño y Procedimiento

Estudio ex post facto retrospectivo con dos grupos.<sup>33</sup> El muestreo fue de tipo no probabilístico e intencional.<sup>34</sup> Para la selección de la muestra se procedió a solicitar los permisos respectivos en los colegios a través de sus respectivos directores. Posteriormente se notificaron a los padres solicitando el consentimiento informado de los mismos. Tras la aprobación, se seleccionaron a los niños

**Tabla 1.** Datos Sociodemográficos de la muestra.

		Rural (%)	Urbano (%)	X <sup>2</sup>	gl	P valor
Sexo	Femenino	55.6	36.4	1.793	1	1.81
	Masculino	44.4	63.6			
Lateralidad	Diestro	86.4	96.3	2.606	2	0.272
	Zurdo	9.1	----			
	Ambidiestro	4.5	3.7			
Escolaridad de la Madre	Primaria	22.2	4.5	3.323	2	0.19
	Secundaria	70.4	81.8			
	Superior	7.4	18.2			
IMC <sup>a</sup>	Bajo Peso	----	----	17.408	2	0.000**
	Normo Peso	100	50			
	Sobre Peso	----	31.8			
	Obesidad	----	18.2			
Presencia de Anemia	Sin Anemia	48.1	95.5	12.951	2	0.002*
	Anemia Leve	29.6	4.5			
	Anemia Moderada	22.2	----			

a=Categoría del IMC, X<sup>2</sup>=Chi cuadrada de Pearson, \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

**Tabla 2.** Medidas ponderales, de hemoglobina y saturación de oxígeno

	Área	M	D.E.	F	t	95% IC	
						Inferior	Superior
Edad <sup>a</sup>	Rural	6.41	0.50	3.759	257	0.33	0.413
	Urbano	6.27	0.45				
Talla <sup>b</sup>	Rural	119.45	3.47	0.344	0.641	0.525	2.8483
	Urbano	118.76	4.03				
IMC <sup>a</sup>	Rural	15.68	1.30	4.566	96.5	0.000**	-1.29735
	Urbano	18.02	2.25				
Peso <sup>a</sup>	Rural	22.41	2.43	2.601	139.5	0.002*	-1.2402
	Urbano	25.46	3.82				
Perímetro abdominal <sup>a</sup>	Rural	57.39	3.41	3.17	174.5	0.014*	-1.1704
	Urbano	61.10	5.37				
Frecuencia cardíaca <sup>a</sup>	Rural	90	10.19	0.086	219	0.116	2.776
	Urbano	93.36	11.14				
Hemoglobina <sup>b</sup>	Rural	13.77	0.82	1.55	-1.864	0.069	0.0334
	Urbano	14.19	0.72				
Hemoglobina corregida <sup>b,c</sup>	Rural	11.57	0.82	1.55	-7.181	0.000**	-1.1665
	Urbano	13.19	0.72				
Saturación de Oxígeno <sup>a</sup>	Rural	94.15	3.85	17.086	208.5	0.018*	-0.249
	Urbano	96.14	1.39				

a: Prueba de U de Mann Whitnet, b: Prueba T de Student, c: Según los datos de conversión MINSa, \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

considerando los siguientes puntos de inclusión/exclusión: a) Presencia de alguna enfermedad médica o niños convalécientes (por ejemplo, problemas respiratorios, estado febril o diarreas; b) alteración sensorial no corregida (problemas visuales) que impidieran la correcta ejecución a la prueba neuropsicológica; c) manejo y entendimiento de las pruebas en castellano; d) asistencia regular a los centros educativos, e) consentimiento de los padres.

La evaluación se realizó en 2 sesiones, en la primera se tomaron distintas medidas ponderales (peso, talla, perímetro abdominal, etc.), así como el test de hemoglobina (HemoCuer®, expresado en g/dl) y saturación de oxígeno. En la segunda sesión, se procedió a la evaluación neuropsicológica en un ambiente con iluminación controlada y ausente de estímulos perturbadores.

### *Análisis Estadístico*

Se utilizó estadística descriptiva mediante frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central, además de pruebas de contraste de tipo paramétrico (T de Student) o no paramétrico (U de Mann-Whitney), dependiendo de la prueba de normalidad y la homogeneidad de varianzas (Test de Levene y Kolmogorov-Smirnov, respectivamente). Utilizamos también regresión lineal múltiple, buscando un modelo con mejor predicción y ajuste, que explique las puntuaciones en las funciones ejecutivas. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics 24 (IBM) y el software GraphPad Prism 6 (USA). Los resultados se consideraron significativos con \* $p < 0.05$  y \*\* $p < 0.01$ .

### *Instrumento*

**BANFE-2:** Esta batería neuropsicológica valora las funciones ejecutivas y desarrollo neuropsicológico de los lóbulos frontales a través de la aplicación de distintos sub-tests divididos en tres áreas anatómicamente diferenciadas: a) prefrontal-dorso-lateral (memoria de trabajo verbal, ordenamiento, Prueba de clasificación de cartas (flexibilidad mental, Laberintos (planeación visuo-espacial), Torre de Hanói (planeación secuencial), Resta consecutiva (secuenciación inversa), Generación de verbos (fluidez verbal)), b) Prefrontal orbito-medial (Stroop (control inhibitorio), prueba de cartas “Iowa” (procesamiento riesgo-beneficio), y laberintos (seguimiento de reglas)), y c) Prefrontal anterior (Generación de clasificaciones semánticas (productividad), comprensión y selección de refranes (comprensión del sentido figurado), curva de meta-memoria (control, juicio y monitoreo metacognitivo).

Su aplicabilidad es para niños entre 6 y 80 años. Específicamente, en este estudio se muestran las subpruebas de señalamiento autodirigido, laberintos, clasificaciones, fluidez verbal, memoria visuoespacial y torre de Hanoi, correspondientes a la corteza prefrontal dorsolateral. Por otro lado, se evalúan también la generación de clasifi-

caciones semánticas, metamemoria, juego de cartas de “Iowa,” como parte de la actividad orbitofrontal y medial anterior. Las pruebas utilizadas en el BANFE-2 son un conjunto de test neuropsicológicos ampliamente usados en la comunidad científica e internacional de la especialidad; aplicada a sujetos con daño cerebral y con el soporte de estudios por neuroimagen funcional.<sup>35</sup> Este es un procedimiento de validez convergente y clínica propuesto desde la neuropsicología.<sup>36</sup> Se ha encontrado que esta prueba muestra un coeficiente de confiabilidad de 0.80, lo que la clasifica a esta prueba como consistente.<sup>37</sup>

### *Declaración Ética*

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a la declaración de Helsinki. Los padres de los niños participantes del estudio dieron su consentimiento informado de forma escrita. Así como las instituciones educativas.

### *Resultados*

En la Tabla 1, se muestran distintas características de la muestra. No se encontraron diferencias en la edad de los niños evaluados ( $t=257$ ,  $p=0.33$ ); en su talla ( $t=0.647$ ,  $p=0.525$ ) o frecuencia cardíaca ( $t=219$ ,  $p=0.116$ ). Por otro lado, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el peso ( $t=139.5$ ,  $p=0.002^*$ ), IMC ( $t=96.5$ ,  $p=0.000^{**}$ ), perímetro abdominal ( $t=174.5$ ,  $p=0.014^*$ ) y saturación de oxígeno ( $t=208.5$ ,  $p=0.018^*$ ).

Respecto a los niveles de hemoglobina, no se encontraron diferencias con los niveles directos de hemoglobina ( $t=-1.864$ ,  $p=0.069$ ). Sin embargo, al realizar la corrección de los niveles de hemoglobina, según los datos de conversión del MINSa, se obtuvieron diferencias significativas ( $t=-7.181$ ,  $p=0.000^{**}$ ). Por otro lado, en la Tabla 2, se observan los porcentajes para el sexo ( $X^2=1.793$ ,  $p=1.81$ ), lateralidad ( $X^2=2.606$ ,  $p=0.272$ ) y escolaridad de la madre ( $X^2=3.323$ ,  $p=0.19$ ) sin encontrar diferencias. Respecto a la categorización del IMC y la presencia de Anemia, se encontraron diferencias significativas ( $X^2=17.408$ ,  $p=0.000^{**}$  y  $X^2=12.951$ ,  $p=0.002^*$ , respectivamente).

Al comparar las diferencias en las puntuaciones de los distintos sub-test que componen el BANFE, en el área neurofuncional prefrontal dorsolateral (Tabla 3), puede observarse mejores puntuaciones en los niños del área urbana sobre el rendimiento de los niños del área rural en la planeación visuoespacial – Sub prueba de Laberintos, en tiempo y performance ( $u=147.5$ ,  $p=0.002^*$ ) y ( $u=133$ ,  $p=0.001^{**}$ ), respectivamente. En la memoria de trabajo visuoespacial auto-dirigida, respecto a cantidad de aciertos ( $u=120$ ,  $p=0.000^{**}$ ) y perseveraciones ( $u=39$ ,  $p=0.000^{**}$ ); o en la planeación secuencial y organización – Torres de Hanoi, en la ejecución temporal ( $u=137.5$ ,  $p=0.002^*$ ) y los errores tipo 1 o perseveraciones ( $u=157.5$ ,  $p=0.002^*$ ).

**Tabla 3.** Comparación de las puntuaciones del BANFE – sección de pruebas dorsolateral, en niños de 6-7 años del area rural y urbana de la región Arequipa.

SUB TEST - BANFE	RURAL		URBANO		Prueba no paramétrica		
	M	DS	M	DS	u	Z	P Valor
<b>LABERINTO</b>							
Toca total	1.59	1.366	2.77	2.544	226	-1.458	0.145
Atraviesa	0.74	0.984	1.05	1.362	278.5	-0.407	0.684
Sin salida	0.81	1.36	2	1.447	133	-3.43	<b>0.001**</b>
Tiempo	104.3	32.57	76.14	20.46	147.5	-3.125	<b>0.002*</b>
<b>SEÑALAMIENTO AUTODIRIGIDO</b>							
Tiempo	242.5	62.23	264.1	43.53	250.5	-0.974	0.33
Perseveraciones	6.22	4.117	2.55	1.595	120	-3.583	<b>0.000**</b>
Omisiones	3.11	1.805	2.36	1.733	230.5	-1.354	0.176
Aciertos	14.07	3.772	19.32	1.287	39	-5.22	<b>0.000**</b>
<b>CLASIFICACION DE CARTAS</b>							
Aciertos	46.15	2.627	53.27	5.513	75	-4.476	<b>0.000**</b>
Errores	7.74	2.411	6.5	2.858	235.5	-1.249	0.212
Perseveraciones	5.15	2.051	1.91	1.377	60	-4.805	<b>0.000**</b>
Perseveraciones	0.33	0.62	0.27	0.767	265.5	-0.901	0.368
<b>Diferidas</b>							
Error de mantenimiento	3.74	1.583	2.55	1.224	171	-2.626	<b>0.009*</b>
Tiempo	544.7	48.75	550.9	49.51	278.5	-0.372	0.71
<b>FLUIDEZ VERBAL</b>							
Intrusiones	0.11	0.32	0	0	264	-1.597	0.11
Perseveraciones	0.33	0.48	0.64	0.902	252	-1.059	0.289
Aciertos	7.22	2.679	9.77	2.759	139	-3.2	<b>0.001**</b>
<b>TORRE DE HANOI</b>							
Movimientos	21.52	7.501	18.27	9.437	225.5	-1.441	0.15
Error tipo 1	1.52	1.051	0.64	0.848	157.5	-2.93	<b>0.003*</b>
Error tipo 2	0.59	0.572	0.73	0.985	293	-0.089	0.929
Tiempo	186.7	75.51	110.1	66.63	137.5	-3.207	<b>0.001**</b>
<b>MEMORIA VISUOESPACIAL</b>							
Secuencia máxima	1.52	1.051	2.64	1.293	154.5	-2.985	<b>0.003*</b>
Total sustituciones	0.3	0.669	0.05	0.213	254	-1.519	0.129
Total errores	0.96	1.506	2	2.225	217.5	-1.737	0.082

M: Media, DS: Desviación estándar, \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

Al comparar las puntuaciones del BANFE, en el área neurofuncional orbitofrontal y medial-anterior (Tabla 4), encontramos que en la generación de categorías semánticas, los niños del área urbana presentan una mejor puntuación en el sub test de categorías concretas ( $u=163, p=0.005^*$ ), no mostrándose diferencias en las categorías abstractas ( $u=275, p=0.629$ ). En el juego de cartas de Iowa, -sub prueba de toma de decisiones, se observan también diferencias significativas en la puntuación total ( $u=159.5, p=0.006^*$ ). Finalmente no se encontraron diferencias en ninguna de las puntuaciones del sub test de metamemoria.

La Tabla 5 muestra los modelos de regresión lineal probados con las variables de estudio que mostraron significancia estadística en las correlaciones (datos no mostrados). Se ejecutaron 3 modelos de regresión para el puntaje total dorsolateral; siendo el modelo número 3 (Niveles de hemoglobina corregida) el que mejor predice el puntaje

total de las pruebas de función ejecutiva, del área neurofuncional prefrontal dorsolateral ( $R^2=0.278, p<0.000^{**}$ ), con un 27% de la varianza. En todos los modelos, los niveles de hemoglobina corregidos predecían con mayor peso las puntuaciones en el rendimiento ejecutivo dorsolateral (Tabla 6). A pesar que el nivel de predicción se incrementa al considerar ambas puntuaciones de hemoglobina (directa y corregida), consideramos que solo esta última muestra los valores más acordes a nuestra muestra. Sin embargo, ambas regresiones se muestran en la Figura 1 y 2, correspondientes para los niveles de hemoglobina directa y corregida, en relación al rendimiento ejecutivo.

### Discusión

El presente estudio tuvo objetivos múltiples. Primero, determinar los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia en niños del área rural y urbana de Arequipa-Perú,

**Tabla 4.** Comparación de las puntuaciones del BANFE – sección de pruebas orbitomedial y anterior, en niños de 6-7 años del area rural y urbana de la región Arequipa.

SUB TEST - BANFE	RURAL		URBANO		Prueba no paramétrica		
	M	DS	M	DS	u	Z	P Valor
<b>Generación de Clasificaciones</b>	1.11	1.188	1.188	1.91	163	-2.798	<b>0.005*</b>
<b>Categorías concretas</b>							
Promedio animales	4.67	4.1034	4.1034	9.245	98.5	-4.07	<b>0.000**</b>
Categorías funcionales	1.78	1.34	1.34	1.73	291.5	-0.115	0.908
Promedio animales	5.633	3.2599	3.2599	8.9	89	-4.22	<b>0.000**</b>
Categorías abstractas	1	0.92	0.92	0.82	275	-0.484	0.629
Promedio animales	4.159	3.3861	3.3861	6.545	181	-2.386	<b>0.017*</b>
Total categorías	4	1.109	1.109	4.45	198	-2.092	0.036
Promedio total animales	6.756	1.5184	1.5184	9.127	27	-5.448	<b>0.000**</b>
Puntuación total	8	2.746	2.746	7.82	281.5	-0.315	0.753
<b>Juego de Cartas</b>							
Puntuación total	28.22	9.669	9.669	21.73	159.5	-2.768	<b>0.006*</b>
Porcentaje de cartas	39.893	6.6974	6.6974	41.573	262	-0.713	0.476
<b>Metamemoria</b>							
Intrusiones	0.67	1.387	1.387	0.55	284	-0.315	0.753
Perseveraciones	1.96	1.808	1.808	1.77	260	-0.766	0.444
Errores positivos	3.56	4.218	4.218	5.77	209	-1.786	0.074
Errores negativos	4.59	4.218	4.218	4.45	287.5	-0.193	0.847
Total de errores	4.22	2.19	2.19	3.77	289	-0.168	0.867

M: Media, DS: Desviación estándar, \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

**Tabla 5.** Modelos de regresión lineal entre las variables ponderales, saturación de oxígeno y hemoglobina con el puntaje total del BANFE – sección de pruebas dorsolateral.

Modelo	R <sup>2</sup>	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	P valor
1	0.311	2446.93	3	815.643	6.761	<b>0.001**</b>
2	0.342	2690.987	5	538.197	4.464	<b>0.002*</b>
3	0.278 <sup>a</sup>	2185.712	1	2185.712	18.054	<b>0.000**</b>
	0.548 <sup>b</sup>	4319.508	2	2159.754	27.937	<b>0.000**</b>

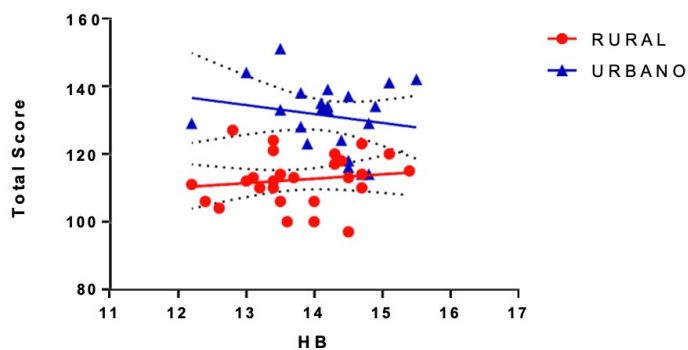
a=Al considerar el puntaje corregido únicamente, b= utilizando ambas medidas de hemoglobina, R<sup>2</sup>=Coeficiente de determinación, gl=Grados de libertad, Media, F=Prueba de Fisher DS: Desviación estándar, \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

**Tabla 5.** Coeficientes Beta e intervalos de confianza al 95% de los modelos de regresión lineal.

Modelo	Variables	Coeficiente β	P valor	IC al 95%	
				Límite inferior	Límite Superior
Modelo 1	Edad	3.73	0.274	-3.061	10.53
	IMC	9.941	0.258	-0.714	2.596
	HB <sup>a</sup>	5.509	<b>0.001**</b>	2.425	8.592
Modelo 2	EDAD	4.568	0.193	-2.391	11.528
	IMC	0.941	0.258	-0.716	2.598
	Frecuencia Cardíaca	0.17	0.272	-0.138	0.477
	SAT O <sub>2</sub> %	0.563	0.303	-0.527	1.652
Modelo 3	HB <sup>a</sup>	4.88	<b>0.004*</b>	1.659	8.1
	HB <sup>a</sup>	5.993	<b>0.000**</b>	3.156	8.831
	HB <sup>b</sup>				

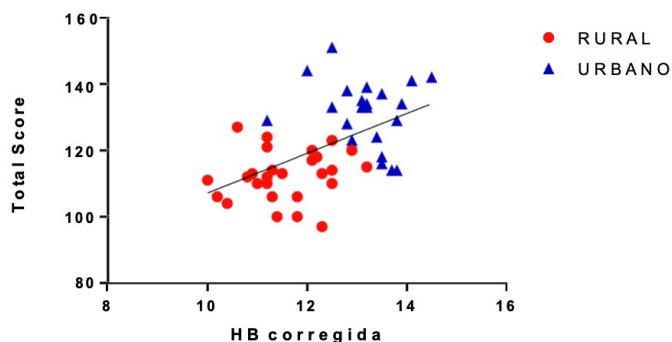
a=Nivel de hemoglobina en sangre, puntaje convertido, β=Coeficiente Beta, IC=Intervalo de Confianza al 95%, \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

**Prefrontal Dorsolateral**



**Figura 1.** Regresión lineal. Puntuaciones totales para el área neurofuncional prefrontal dorsolateral y niveles sanguíneos de hemoglobina no corregida.

**Prefrontal Dorsolateral**



**Figura 2.** Regresión lineal. Puntuaciones totales para el área neurofuncional prefrontal dorsolateral y niveles sanguíneos de hemoglobina, datos corregidos según el MINSAL.

así como otros indicadores de salud física. Encontramos niveles preocupantes de anemia leve (29.6%) y moderada en el área rural (22.2%); mientras que en el área urbana eran bajos (anemia leve 4.5%); estos datos representan en la totalidad de la muestra la presencia de anemia en un 30.6%; datos similares a los reportados por el INEI sobre la presencia global de la anemia en Arequipa de un 34.2% para el año 2017.<sup>10</sup> Así mismo, se encontró un peso, perímetro abdominal, índice de masa corporal y saturación de oxígeno diferenciado entre grupos, a pesar que los niños del área rural tenían estas variables dentro del rango de normalidad, los niños del área urbana tenían indicadores de sobrepeso (31.8%) y obesidad preocupantes (18.2%). Por otro lado, no se encontró diferencias en talla o frecuencia cardíaca, encontrándose dentro del rango de normalidad. Respecto a los niveles de hemoglobina, hallamos diferencias entre ambos grupos de niños, solo a través del puntaje corregido, recomendado por el sector salud según la altitud geográfica.

Nuestro segundo objetivo fue conocer si existían diferencias en el funcionamiento ejecutivo de los niños provenientes del área rural y urbana. A pesar que ambos grupos de niños cursaban el mismo año educativo, encontramos amplias diferencias en el desarrollo del funcionamiento ejecutivo, específicamente, en el área neurofuncional prefrontal dorsolateral, que involucra procesos como la planeación visuoespacial, la memoria de trabajo visuoespacial auto-dirigida, la planeación secuencial y organización; así como en la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, toma de decisiones (procesamiento riesgo-beneficio) y flexibilidad mental. En otros procesos como el control, monitoreo metacognitivo y juicio, propios a las áreas orbital, anterior y medial, no encontramos diferencias significativas.

Finalmente, nuestro tercer objetivo fue estudiar si los niveles de hemoglobina podrían predecir el rendimiento de la función ejecutiva. Al analizar distintos modelos de regresión y áreas neuro-funcionales, encontramos que sólo los niveles de hemoglobina explicaban la varianza del puntaje correspondiente al área neurofuncional prefrontal dorsolateral en un 27%, otros modelos que incluían la edad, el IMC, frecuencia cardíaca o la saturación de oxígeno no mostraron este poder de predicción. A pesar que en la región Arequipa, el porcentaje global de la presencia de anemia se ha reducido, esta realidad se mantiene o se ha incrementado en otras regiones del Perú, especialmente la zona oriental del país.

Los efectos de la anemia, la desnutrición, el acceso sanitario y el acceso al agua son importantes factores que condicionan el desarrollo cognitivo de niños y niñas, provocando un efecto de retardo mental posterior.<sup>13</sup> En nuestro estudio, encontramos que esta población es doblemente vulnerable ya que en la misma región coexisten la obesidad y la anemia.<sup>38</sup> Sin embargo, no hallamos una asociación del sobrepeso/obesidad con ADH. Es necesario con-

siderar que la prevención de la anemia, en mujeres jóvenes y futuras madres, madres, lactantes y niños es más importante y significativa que la detección y tratamiento de la misma, ya que no se ha comprobado que los efectos a mediano y largo plazo del suplemento de hierro o de macronutrientes,<sup>39</sup> prevengan las consecuencias en el neurodesarrollo causadas por la anemia.<sup>40</sup>

Estudios que han abordado las funciones ejecutivas en la infancia, han encontrado que a pesar del tratamiento para la anemia, y de enseñanza escolar, aquellos niños de 10 años que sufrieron anemia en su infancia rinden peor en tareas ejecutivas, especialmente de control inhibitorio,<sup>41</sup> así como en memoria de reconocimiento, y el circuito neural del mismo,<sup>42</sup> el sistema visual y auditivo.<sup>43</sup> Existe una particular controversia sobre si el tratamiento para la anemia puede combatir o no las alteraciones de la función cognitiva, ya que se ha visto que en aquellos niños que han recibido tratamiento, a pesar de mejorar su performance en tareas aritméticas, no mejoran en tareas ejecutivas como tareas de dígitos y símbolos, spam de dígitos o diseño de bloques,<sup>44</sup> es decir los resultados no suelen ser del todo claros ni a favor de una mejora cognitiva a largo plazo.<sup>45</sup> Por el contrario, distintos estudios apuntan a que los efectos pueden ser duraderos en el cerebro, ya que afectan a etapas importantes del neurodesarrollo, evidenciado por ejemplo, en una peor conectividad cerebral.<sup>18</sup>

Consideramos que nuevos trabajos deben abordar conjuntamente, la detección temprana de la anemia, así como el seguimiento posterior tras un tratamiento efectivo, analizando el desarrollo de las funciones cognitivas en infantes, y en especial de las funciones ejecutivas para corroborar no solo la afectación de las funciones cognitivas, sino sobre todo el nivel de recuperación de las mismas. Por otro lado, consideramos de gran utilidad valorar otras medidas nutricionales y metabólicas (vitamina D, IGF-1, etc.). Dentro de las limitaciones de este trabajo podemos mencionar el número de la muestra, así como la ausencia de otras medidas nutricionales/metabólicas no consideradas. Finalmente, concluimos que los niveles de hemoglobina disminuidos generan graves consecuencias en el neurodesarrollo.

## Referencias

1. Salud OMD La. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. Ginebra; 2011. Available from: [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob%0Ain\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob%0Ain_es.pdf)
2. Alcazar L. Impacto Económico de la Anemia en el Perú. Lima - Perú: GRADE, Acción contra el Hambre.; 2012. 86 p.
3. Hutton G. Global costs and benefits of reaching universal coverage of sanitation and drinking-water supply. 2015;1-12.

4. Larsen DA, Grisham T, Slawsky E, Narine L. An individual-level meta-analysis assessing the impact of community-level sanitation access on child stunting, anemia, and diarrhea: Evidence from DHS and MICS surveys. 2017;1–13.
5. Engle-stone R, Aaron GJ, Huang J, Wirth JP, Namaste SML, Williams AM, et al. Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. 2017;106:402–15.
6. Llanos G, José M, Zamudio G, Los JLL De, García R-. Significance of anaemia in the different stages of life. *Enferm Glob*. 2016;43:407–18.
7. WHO. Guideline: Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children. WHO, editor. Geneva; 2011. 1-32 p.
8. Urquidi C, Vera C, Trujillo N, Mejía H. Prevalencia de anemia en niños de 6 a 24 meses de edad de tres centros de salud de la ciudad de La Paz. *Rev Soc Bol Ped*. 2006;45(3):153–6.
9. Collazo C, Pardo M, Cornejo J, Campoverde D. Prevalencia de anemia en niños del proyecto EquiDar de la región de Azuay-Ecuador. *Rev Cubana Pediatr*. 2018;90(4):1–14.
10. Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2017 - Nacional y Regional (ENDES). Instituto. 2017. 398 p.
11. Swaminathan S, Edward BS, Kurpad A V. Micronutrient deficiency and cognitive and physical performance in Indian children. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. Nature Publishing Group; 2013;67(5):467–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.14>
12. (SIEN) S de I del EN. Estado Nutricional en niños y gestantes de los Establecimientos de Salud del Ministerio de Salud. CENTRO NAC. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MDSDP, editor. Lima - Perú; 2018. 50 p.
13. Mills E, Xian-ping D, Fudi W, Xu H. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorder. *Futur Med Chem*. 2010;2(1):51.
14. Connor JR, Menzies SL. Relationship of Iron to Oligodendrocytes and Myelination. 1996;93:83–93.
15. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and Myelination: The Role of Iron. 2009;478(April 2008):467–78.
16. Dang TN, Robinson ÆSR. The Pivotal Role of Astrocytes in the Metabolism of Iron in the Brain The Pivotal Role of Astrocytes in the Metabolism of Iron in the Brain. 2007;(December).
17. Taylor EM, Crowe A, Morgan EH. Transferrin and Iron Uptake by the Brain: Effects of Altered Iron Status. *J Neurochem*. 1991;
18. Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, State P, Hershey MS. Differences on Brain Connectivity in Adulthood Are Present in Subjects with Iron Deficiency Anemia in Infancy. 2017;9(March):1–10.
19. Jahhanshad N, Kohannmin O, Hibar DP, Stein J, McMahon, Katie et al, Toga AW, et al. Brain structure in healthy adults is related to serum transferrin and the H63D polymorphism in the HFE gene. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(14):5162–3.
20. Lozoff B. Iron deficiency and child development. 2007;28(4):560–71.
21. Larson M. FOCUS A critical rationale for preventing anemia in preschool children, and especially in children under 2 years, is the improvement of short- and long-term cognitive development Iron and Cognitive Development: What is the Evidence? *Iron and Cognitive*. 2017;71(suppl 3):25–38.
22. Hokama T, Gushi Ken M, Nosoko N. Iron deficiency anaemia and child development. *Asia-Pacific J Public Heal*. 2005;
23. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;
24. Zegarra-Valdivia JA. FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO: MODELOS CONCEPTUALES. *Rev Psicol Trujillo* 16(1). 2014;16(1):108–19.
25. Verdejo-garcía A, Bechara A, Bechara AVYA. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Direct*. 2010;22:227–35.
26. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina a, Luna Lario P, Verdejo García a, Ríos Lago M. Funciones ejecutivas y regulación de la conducta. *Neuropsicol la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. 2012;89–120.
27. Valdivieso CU. Apreciaciones generales sobre las funciones ejecutivas y algunas consideraciones especiales sobre su desarrollo en la infancia. 2009;1–10.
28. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina a., Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev Neurol*. 2008;46(12):742–50.
29. Levine DS. Neural Network Models of Human Executive Function and Decision Making [Internet]. *Executive Functions in Health and Disease*. Elsevier Inc.; 2017. 105-127 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00005-2>
30. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;
31. Fiske A, Holmboe K. Neural substrates of early executive function development. *Dev Rev*. 2019;52:42–62.
32. Kalbfleisch L. Neurodevelopment of the Executive Functions [Internet]. *Executive Functions in Health and Disease*. Elsevier Inc.; 2017. 143-168 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00007-6>
33. Montero I, León OG. A guide for naming research studies in Psychology. *Int J Clin Heal Psychol*. 2007;7(3):847–62.



34. Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., Baptista L. Metodología de la Investigación. 2010. 1-613 p.
35. Castro J. Perfil Neuropsicológico de la Función Ejecutiva de los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 de 18 a 55 años con un tiempo de evolución de 5 a 10 años. Universidad Central del Ecuador; 2015.
36. Stuss DT, Levine B. Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies A DULT C LINICAL N EUROPSYCHOLOGY: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. 2014; (February 2002).
37. Flores J, Ostrosky F, Lozano A. BANFE-2. Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México: Manual Moderno; 2014. 1-37 p.
38. Rodríguez-Zúñiga MJ. OBESIDAD, SOBREPESO Y ANEMIA EN NIÑOS DE UNA ZONA RURAL DE LIMA, PERÚ. Medicina (B Aires). 2015;75(6):379–83.
39. Warthon-Medina M, Qualter P, Zavaleta N, Dillon S, Lazarte F, Lowe NM. The long term impact of micronutrient supplementation during infancy on cognition and executive function performance in pre-school children. Nutrients. 2015;7(8):6606–27.
40. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia ( Review ). 2013;(6).
41. Algarin, Cecilia, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. Dev Med Child Neurol. 2013;55:453–8.
42. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Patricio D, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. J Pediatr. 2012;160(6):1027–33.
43. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F. Iron Deficiency Anemia in Infancy: Long-Lasting Effects on Auditory and Visual System Functioning. 2003;53(2):217–23.
44. Bell M, Fiszdon J, Greig T, Wexler B, Bryson G. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy in schizophrenia: 6-month follow-up of neuropsychological performance. J Rehabil Res Dev. 2007;44(5):761–70.
45. Hermoso M, V. V, Vollhart C, Arsic A, Roman-Viñas B, Iglesia-Altaba I, et al. The Effect of Iron on Cognitive Development and Function in Infants, Children and Adolescents: Ann Nutr Metab. 2011;59:154–65.

**Conflicto de intereses:** Los autores de este manuscrito declaran la no existencia de conflictos de interés.

**Financiamiento:** Investigación financiada con recursos propios.

**Contribución de autores:** JZV hace contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio. BVV administró la batería neuropsicológica. JZV y BVV trabajan juntos en el análisis e interpretación de los datos. JZV escribió el manuscrito. JZV y BVV revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

**Agradecimientos:** Agradecemos a los directores, padres y niños que colaboraron en este estudio. Así mismo, a la Dra. Roxana Castillo, directora del Instituto de Investigaciones Sociales y del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, quien nos proporcionó el material neuropsicológico BANFE para su aplicación en este estudio.