

PRINCIPIOS GENERALES QUE RIGEN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN CONTEXTO DE GRAN ALTITUD, CASO BOLIVIA: DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN ALTITUD

GENERAL PRINCIPLES GOVERNING SCIENTIFIC RESEARCH IN A HIGH ALTITUDE CONTEXT, CASE OF BOLIVIA: DIAGNOSIS OF ANEMIA AT ALTITUDE

San Miguel-Simbrón José L¹

¹ Especialista Médico Pediatra, Subespecialista Pediatra Inmunólogo, Docente investigador Titular Emérito, IINSAD; Jefe de la Unidad de Crecimiento y Desarrollo, Laboratorio de Biología Atómica, UCREDE-LABA-IINSAD; Profesor de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, UMSA. Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infanto-Juvenil, Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA)

Autor para correspondencia: José Luis San Miguel Simbrón, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), Av. Saavedra 2246. La Paz-Bolivia, josanto10@yahoo.es

RESUMEN

La importancia de la investigación científica referida a la definición de la anemia por deficiencia de hierro en altitud, se relaciona con los hallazgos de los estudios realizados y que permiten avanzar al conocimiento científico, en poblaciones vulnerables, siendo que están dirigidos a mejorar la salud pública e influir en políticas de salud.

Se presenta el análisis y reflexión de una innovadora modalidad para nuestro medio de altitud, basada en la suplementación con hierro y folatos para definir anemia en la población estudiada, situación que difiere de investigaciones previas sobre el tema en nuestro contexto de altitud. Estos estudios han tenido un escrutinio intenso de parte de los revisores que han valorado las publicaciones sobre anemia ferropénica a gran altitud.

La claridad de los diseños de ensayos clínicos formales y controlados aleatorizados, pertinentes en tiempo y necesarios por su importancia fueron realizados, en regiones de altitud de Bolivia. La falta de reconocimiento por terceros de este nivel de evidencia logrado, equivaldría a sustituirlos por estudios de ensayos no formales y no controlados, es decir seguir aplicando diseños de tipo observacional, con contrastación teórica y lógica que solo incrementan el **estado de incertidumbre** sobre el tema en Bolivia.

El sumario presentado de la historia sobre la anemia ferropénica en regiones de altitud en Bolivia nos permite reflexiones importantes, a saber: 1. Es importante resaltar, como claro ejemplo, que la observación simple puede llevar a la incertidumbre y lo costoso de sus consecuencias futuras por la persistencia de la anemia ferropénica en poblaciones de altitud, más aún si se mantiene el posible manejo de prueba y error en resultados difundidos. 2. Se demuestra la necesidad de los controles en la investigación científica, y finalmente 3. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados son la mejor fuente de evidencia confiable.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia de hierro, anemia nutricional, suplementación con hierro y folato, ensayo clínico controlado aleatorizado, gran altitud.

ABSTRACT

The importance of scientific research related to the definition of iron deficiency anemia at altitude is related to the findings of the studies carried out and that allow advancing scientific knowledge, in vulnerable populations, being that they are aimed at improving public health and influence health policies.

The analysis and reflection of an innovative modality for our altitude environment is presented, based on supplementation with iron and folates to define anemia in the studied population, a situation that differs from previous research on the subject in our altitude context. These studies have received intense scrutiny from reviewers who have evaluated the publications on high altitude iron deficiency anemia.

The clarity of the designs of formal and randomized controlled clinical trials, pertinent in time and necessary due to their importance, were carried out in highland regions of Bolivia. The lack of recognition by third parties of this level of evidence achieved, would be equivalent to replacing them with studies of non-formal and uncontrolled trials, that is, to continue applying observational designs, with theoretical and logical contrast that only increase the state of uncertainty on the subject in Bolivia.

The summary presented of the history of iron deficiency anemia in high-altitude regions of Bolivia allows us important reflections, namely: 1. It is important to highlight, as a clear example, that simple observation can lead to uncertainty and the cost of its future consequences due to the persistence of iron deficiency anemia in high altitude populations, even more so if the possible trial and error management is maintained in disseminated results. 2. The need for controls in scientific research is demonstrated, and finally 3. Randomized controlled clinical trials are the best source of reliable evidence.

KEY WORDS: *Iron deficiency, nutritional anemia, iron and folate supplementation, randomized controlled clinical trial, high altitude.*

El propósito de comprender los diseños de investigación científica es en última instancia lograr mejorar la interpretación de cada fenómeno.

Si el diseño de estudio se lo entiende por sus características, una de las más importantes, es la que clasifica a los diseños en los que existirá o no una intervención. Si no existe una intervención el diseño será de tipo observacional; es decir los datos del fenómeno son observados, y se podrán generar estudios, acorde a una gradación de calidad dentro de ellos, a saber: de series de casos, transversal, de caso-control y de cohorte; por otro lado si existe una intervención, llámese con medicamentos, con suplementos alimentarios, de tipo educacional, u otro, se denominan en general ensayos clínicos, en el caso de intervención en seres humanos. Es trascendental definir si la fuente de datos es de tipo primaria o secundaria, en esta última generalmente no se puede asegurar la precisión, exactitud y validez de los mismos y ello podría generar sesgos.

Entre los que sí existe una intervención, se tiene diseños experimentales, por sobre todo en animales. Cuando existe una maniobra o una intervención, a saber, de medicamentos, cirugía o educación en seres humanos, tendremos diseños de Ensayos Clínicos, de tipo explicativos, como: los ensayos clínicos antes y después, los cuasi experimentales, los ensayos clínicos cruzados y finalmente el nivel más alto de evidencia, los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), con este diseño lograremos, si de explicación se trata, el propósito de un estudio del nivel más alto, confiable y seguro, en el que se puede demostrar una causa.

En este contexto, la **Anemia por Deficiencia de Hierro**, es una patología prevalente a nivel mundial, que afecta principalmente a grupos vulnerables como la mujer, el niño y niña desde hace décadas atrás. En **Bolivia**, se ha buscado la causa predominante de esta patología, principalmente en regiones de altitud y de gran altitud, para enfrentarla y disminuirla y finalmente hacerla desaparecer.

Así, se ha generado una verdadera **Historia**, posiblemente con una penosa secuela de gran número de mujeres, de niños y niñas con una capacidad disminuida para pensar y desarrollarse, con una disminución de su capacidad física frente al trabajo y con una mayor frecuencia de sufrir procesos de morbilidad infecciosa.

Lo anterior debía ser enfrentado, y debe ser un **ejemplo vivo**, de las características del método de investigación científica y de los principios que deben regirlo, para conocer la verdad sobre un tema determinado.

En ese entendido, por **historia viva**, se debe describir lo siguiente, en Bolivia, a principios de la década de los 90, se difundió que la prevalencia de anemia en altitud era alrededor del 3%, dato que podría ser fundamentado porque los análisis y las hipótesis teóricos deductivos llevaban a establecer que, la fisiología de altitud era la respuesta al problema y que cada organismo residente de altitud respondería naturalmente ante la hipoxia hipobárica, con un incremento de la concentración de hemoglobina para compensar la necesidad de oxígeno en sus tejidos, por lo tanto no habría una frecuencia elevada de sujetos anémicos a gran altitud. Sin embargo, en estos análisis existía una gran ausencia de la verificación experimental sobre el tema.

Como existían dudas acerca de la causa de la anemia, se plantearon hipótesis, y se seguían examinando estas hipótesis desde el campo de la lógica y no se producían estudios que llevarán a una contrastación de hipótesis, es decir no eran sometidas a una experimentación o dicho mejor a diseños de estudios en humanos de tipo ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Todo lo anterior, se deducía de hipótesis y teorías bien establecidas en el campo de la salud, mismas que solo fueron confrontadas **teóricamente** con los hechos observados en esos momentos y sin respaldo de un conocimiento científico rigurosamente aceptado.

Proyecto: Definición de la anemia en altura

Ante esta situación, surgió como efecto de una verdadera cooperación entre la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), de La Paz, Bolivia y la Cooperación Francesa, mediante la ORSTOM, actualmente el Instituto

de Investigación y Desarrollo (IRD), el realizar un estudio sobre la “**Definición de la Anemia en la Altura: Efecto de una suplementación con hierro y folatos sobre los indicadores hematológicos y evaluación del estado nutricional de los niños del Altiplano boliviano**”. El estudio fue realizado en el departamento de Potosí, en la década de los 90, en la Unidad Sanitaria de Tupiza, en las localidades de gran altitud de Atocha (3658 m) con una población al momento del estudio de 2718 habitantes y Santa Bárbara un campamento minero (4800 m). Se realizó un censo de los niños y niñas de ambas localidades entre los 6 meses a 9 años de edad, existiendo 429 niños en Atocha y 371 en Santa Bárbara, de ellos se estudió a 336 y 301 niños respectivamente. En el grupo de las mujeres, se estudió a 85 mujeres por localidad, con un grupo control de 30 mujeres por localidad, siendo un total en ambas localidades de 230 mujeres.

El proceso de la hipótesis de trabajo fue, establecer que el criterio más objetivo y fiable para el diagnóstico de la anemia ferropénica **es la respuesta a una suplementación con hierro y folatos**, siendo que la misma estaba determinada por el aumento de la concentración de hemoglobina mayor a 10 g/L, posterior a una suplementación adecuada con hierro y folatos. Esta intervención es también denominada “prueba terapéutica” que retrospectivamente define un estado de anemia ferropénica en un sujeto de estudio; misma que esta refrendada por múltiples estudios internacionales. La bibliografía establece que esta suplementación no tiene ningún efecto en los niños y niñas no anémicos. La hipótesis de trabajo específica fue: “Las mujeres, niños y niñas que presentan una anemia por deficiencia de hierro y/o folatos, **responderán a la suplementación** con un incremento de la concentración de hemoglobina, esta respuesta constituye **el mejor Indicador Fisiológico/Biológico** de la carencia de estos nutrientes en estos sujetos de estudio”.

El objetivo del estudio fue: “Determinar mediante una suplementación con hierro y folatos los valores umbrales de la hemoglobina que corresponden a la realidad de una anemia ferropénica en las mujeres en edad fértil, niños y niñas de 6 meses a 9 años de edad, residentes de gran altitud”.

La formulación de esta hipótesis casi impecable desde el punto de vista deductivo, fue establecida y solo quedaba pendiente la verificación experimental o mejor dicho la contrastación de dicha hipótesis. Así, se realizó el primer ensayo clínico sobre la causa de la anemia ferropénica en las localidades de gran altitud de Atocha (3650 msnm) y Chorolque (4800 msnm), en los que se evaluó a 857 sujetos de estudio, y se realizó un examen clínico general y la determinación de valores hematológicos. En el grupo de mujeres, la infección fue controlada mediante la exclusión del análisis del estudio aquellos sujetos de estudio que presentaban una concentración de leucocitos mayor a $10.000/\text{mm}^3$ en muestras de sangre. Se evaluó un antes y después de la suplementación con hierro y folatos, con subgrupos controles, que tomo un tiempo de alrededor de 1 año de trabajo presencial en su ejecución en dichas regiones de gran altitud. La bibliografía producida al respecto fue difundida a nivel local e internacional, dando respuesta a la hipótesis y al objetivo general de dicho estudio. Así mismo, se complementó con la ejecución de otros estudios realizados, en la misma temática, en zonas periurbanas de la ciudad de La Paz, mismos que fueron dando consistencia al conocimiento científico producido. En Bolivia, hemos sido generadores del epítome de estos trabajos de investigación científica sobre anemia ferropénica, siendo que sus resultados publicados son parte de la referencia de la Guía sobre Anemia generadas por la OMS (2011) en preescolares y escolares; es decir hemos alcanzado el nivel más alto de evidencia científica a nivel mundial con lo producido intelectualmente en nuestro país sobre anemia ferropénica en altitud. Lo anterior forma parte del Programa de Investigación Científica sobre Deficiencia de Hierro y Anemia en Altitud del IINSAD, de la Facultad de Medicina-UMSA.

El trabajo continuo que se realiza en el programa de investigación científica de Deficiencia de hierro y Anemia en Altitud, ha logrado un re-análisis de las bases de datos del estudio de la década de los 90. En base a este re-análisis, con la tabulación y re-ingreso de la base de datos, en el año 2010, en la Unidad de Crecimiento y Desarrollo (UCREDE) del IINSAD se logró ejecutar el siguiente trabajo, que pasamos a describir.

Como lo indica el cuadro 1, el incremento de la concentración de hemoglobina posterior a los 3 meses ha sido mayor en los niños y niñas más pequeños (Estrella, 1987).

Por otro lado, se verifica que los datos de hemoglobina de Atocha son objetivamente superiores a los valores de niños y niñas residentes del nivel del mar (Olivares, 1987). Así mismo, como lo ha descrito Estrella (1987), a una altitud de 2800 metros sobre el nivel del mar, en la ciudad de Quito, los valores promedio de hemoglobina, en niños de 5 a 10 años de edad presentan valores más bajos que los descritos en Atocha, siendo los de Quito de 10 a 14 g/L menos.

Cuadro N° 1. Efecto de la suplementación con hierro sobre los valores de la concentración de hemoglobina y hematocrito, según edad, en niños y niñas de Atocha.

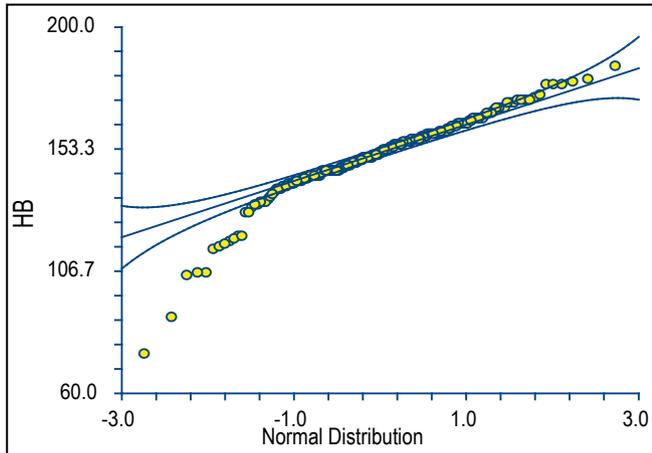
	T0	T3	P
Edad 6-23 m:			
Hemoglobina (g/L)	128.9 ± 20.3	145.4 ± 11.9	0.005
Hematocrito (%)	41.3 ± 7.1	45.2 ± 3.4	0.03
N	21	21	
Edad 24-35 m:			
Hemoglobina (g/L)	144.1 ± 13.0	151.1 ± 8.3	0.001
Hematocrito (%)	43.8 ± 3.8	46.5 ± 2.9	0.000
N	38	38	
Edad 36-59 m:			
Hemoglobina (g/L)	150.9 ± 10.4	154.0 ± 8.4	0.01
Hematocrito (%)	44.9 ± 3.0	47.2 ± 2.8	0.000
N	61	61	
Edad 60-107 m:			
Hemoglobina (g/L)	158.1 ± 10.6	160.2 ± 8.7	0.02
Hematocrito (%)	47.9 ± 3.9	48.2 ± 2.5	0.4
N	92	92	

Fuente: elaboración propia. Valores presentados en promedio y desvío estándar. T0, tiempo basal antes de la suplementación; T3, tiempo de 3 meses post suplementación con hierro. Test "t" Student pareado; p significativa < 0.05

Para obtener una distribución de valores de hemoglobina no afectados por la infección, es decir para controlar la variable "infección", se ha suprimido a los niños con valores de leucocitos por encima de $12000/\text{mm}^3$ (analizados por medio de un contador celular - Coulter Counter MS30, Counter Electronic Ltd. England).

Previo a la suplementación, el diagrama de **probabilidad de normalidad**, muestra el desvío de la normalidad, en la parte inferior, con valores bajos de hemoglobina. Figuras 1.

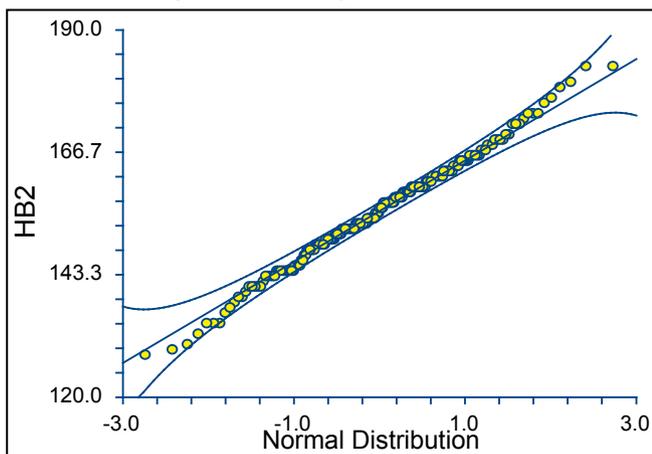
Figura N° 1. Diagrama de probabilidad previo a la suplementación y sin infección.



Fuente: elaboración propia.

Posterior a la suplementación, el diagrama de **probabilidad de normalidad**, se muestra sin la presencia de desvíos de la normalidad. Se han excluido los niños infectados; y es notoria la representación de los valores de la concentración de hemoglobina, y todos se encuentran dentro de las bandas de confianza. Figura 2.

Figura N° 2. Diagrama de probabilidad post suplementación y sin infección.



Fuente: elaboración propia.

El análisis realizado hasta este punto, nos permite reafirmar que la búsqueda de umbrales que definan anemia, no ha sido realizada tomando en cuenta varias altitudes, en realidad se ha tomado en

cuenta **el cambio de la hemoglobina en función de la edad**. La relación lineal encontrada es que a mayor edad se incrementa la concentración de hemoglobina. Una situación similar fue descrita a nivel del mar. Sin embargo, sin tomar en cuenta las diferentes edades, han decidido establecer que en los infantes del nivel del mar, el umbral elegido para diagnosticar anemia es de 110 g/L, o 11 g/dL.

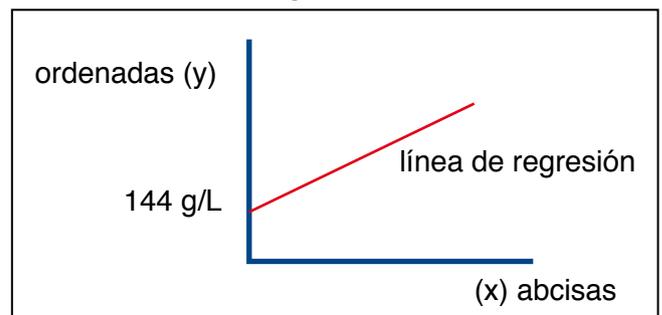
Mediante el estudio de Atocha, es posible a gran altitud, asumir que a partir de una población infantil que ha sido convertida en "referencia" por todas las características antes descritas, se ha podido generar mediante un método matemático, **un modelo de predicción** a través de la regresión lineal, utilizando la **hemoglobina en función de la edad**, y se ha logrado obtener una ecuación, a saber:

$$\text{Hemoglobina (g/L)} = 144.126 + \text{Edad (meses)} \times 0.18917$$

Método del intercepto

En la ecuación, uno de los elementos es una constante que corresponde al Intercepto "y", que es la intersección de la línea de regresión sobre el eje de ordenadas, el intercepto **establece el valor de la concentración de hemoglobina, cuando la edad es "cero" (en el eje de abcisas), y su valor es de 144.126 g/L**. Figura 3.

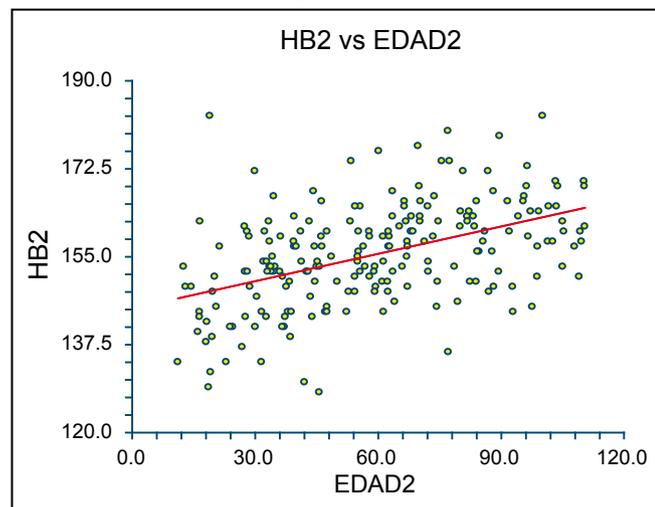
Figura N° 3.



Dicho de otra forma, se indica que a los 3600 metros de altitud, en una población infantil, se ha podido determinar, por el método matemático, que el umbral óptimo para definir anemia ferropénica a gran altitud es el valor de 144 g/L, valor que es **independiente de la edad** de un infante, obviamente con los límites racionales que se debe tener en cuenta, acorde al rango de edad estudiado en los niños y niñas de Atocha.

En la figura 4, se observa el coeficiente de regresión, como la pendiente en función de la edad, y se puede verificar la tendencia de “interceptor” a la línea del eje de ordenadas de “y” en el nivel cercano a 144.0 (valor de hemoglobina post suplementación con hierro, HB2), cuando en el eje de abscisas, el valor de la edad es 0.0, análisis que corresponde a la población infantil post suplementación con hierro y folato.

Figura N° 4. Regresión lineal de la hemoglobina en función de la edad, a gran altitud. Atocha 3600 m.



Fuente: elaboración propia. HB2: hemoglobina Posterior a la suplementación con hierro+folato (g/L)

El umbral óptimo de 144 g/L para gran altitud, ha sido generado a través del uso de un modelo “Bio-Probabilístico”, con el aporte de nutrientes como el hierro, el folato y el uso del método matemático. Por otro lado, este umbral óptimo ha sido puesto a prueba en su eficacia, mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado (Berger & San Miguel, 1997), y a través de varios estudios realizados posteriores al estudio de Atocha, en la ciudad de La Paz, a 3600 y El Alto a 3900 metros de altitud, en poblaciones infantiles.

Más allá del análisis de la evidencia científica

Saliendo de esta etapa de análisis probabilístico, se puede plantear que en esos momentos de esta historia, es cuando se “Alinearon los planetas” por el bien de nuestras poblaciones. Esta expresión, guarda mucho de lo que se está escribiendo en la actualidad, referido a la otra cara de la “moneda” en la investigación científica, que trata sobre el componente Humano, Emocional y Social, sobre la investigación científica en países en vías de

desarrollo o con bajo o moderado ingreso. Los resultados de esta investigación se produjeron gracias a la interacción que ha existido de múltiples instituciones, a saber: 1. Institutos de Investigación Universitarios, de la UMSA, La Paz, Bolivia, de Montpellier, Francia; 2. Ministerio de Salud, Unidad Sanitaria de Tupiza; 3. Hospital Civil de Atocha, 4. Hospital de Santa Bárbara y 5. Cruz Roja Boliviana, La Paz. La participación multidisciplinaria y los hechos que se han dado en muchos momentos del trabajo de investigación, de autoridades, de personas y personajes que surgieron, y que todos ellos merecen tener una descripción detallada a futuro, en relación al esfuerzo real con el que han aportado para el trabajo de investigación científico realizado, que puede ser definida como una verdadera fortaleza, para obtener resultados en beneficio de nuestra comunidad.

Tomando en cuenta la modalidad de suplementación diaria versus la intermitente, se ha podido obtener el resultado de una suplementación intermitente con hierro en grupos de los escolares, y en mujeres embarazadas residentes de gran altitud, habiendo demostrado ser tan eficaz como la suplementación diaria, y ha aportado un nivel de solución a las estrategias de lucha contra la anemia. Las reuniones regulares con niveles pertinentes del Ministerio de Salud de Bolivia, lograron en primera instancia, la decisión administrativa del cambio de suplementación con hierro a la modalidad intermitente en grupos de población vulnerables, para la gestión 2020 y también se consolidaría en la gestión 2021.

Como en toda historia académica y como siempre en el proceso de producción de conocimiento científico, con el devenir del tiempo, van surgiendo posiciones de unos y de otros, como que unos plantean que existe suficiente evidencia de que la anemia ferropénica no es tan importante en pobladores de altitud y que es necesario realizar más estudios para demostrar otra realidad. Por el contrario, no ser perseverante en obtener resultados de impacto real por lo demostrado hasta el momento sobre la anemia ferropénica en regiones de altitud en Bolivia; donde en forma alterna, han existido cambios en la prevalencia de anemia ferropénica en los últimos 18 años, tanto en un nivel global como país y en grupos estratificados, demostrado por **la existencia de**

diferencias estadísticamente significativas, en el campo de variables cualitativas como las proporciones de prevalencia de anemia en períodos de tiempo determinados, que merecen un mayor y mejor análisis de los mismos.

En consecuencia, se sostiene que los ensayos clínicos formales y controlados aleatorizados, pertinentes al tiempo y necesarios ya fueron realizados, evidentemente no en su totalidad en las regiones de altitud, ya que siempre se sigue aprendiendo. No querer reconocer por terceros este nivel de evidencia y no realizar el esfuerzo necesario para convencer a los terceros de parte de los ejecutores de diseños ECCA sobre los resultados obtenidos en anemia ferropénica en la región de altitud, equivaldría a sustituirlos por estudios de ensayos no formales y no controlados, es decir seguir aplicando diseños de tipo observacional, con contrastación teórica y lógica que solo incrementan el **estado de incertidumbre** sobre el tema en Bolivia.

Este resumen de la historia sobre la anemia ferropénica en regiones con altitud de Bolivia nos permite reflexiones importantes, a saber:

1. Es importante resaltar, como claro ejemplo, de la incertidumbre a que puede llevar la observación simple y lo costoso de sus consecuencias futuras por la persistencia de la anemia ferropénica en poblaciones de altitud, más si se mantiene el posible manejo de prueba y error en resultados difundidos.
2. Se muestra la necesidad de los controles en la investigación científica.
3. Los ECCA son la mejor fuente de evidencia confiable.

REFERENCIAS

1. Berger J, San Miguel JL, Aguayo V, Tellez W, Lujan C, Traissac P. Definición de la anemia en niños bolivianos residentes a gran altitud. *ORSTOM*, 1996: 97-130.
2. Berger J, Aguayo V, San Miguel JL, Tellez W, Lujan C, Traissac P. Estrategias de control de la anemia ferropénica en niños bolivianos residentes a gran altitud. *ORSTOM*, 1996: 227-248.
3. Berger J, Aguayo VM, San Miguel JL, Lujan C, Tellez W, Traissac P. Definición y prevalencia de la anemia en mujeres bolivianas de edad fértil residentes a gran altitud: efecto de una suplementación con hierro-folato. *Desnutrición oculta en Latinoamérica: deficiencia de hierro*, CESNI 1997:279-295.
4. Berger J, Aguayo VM, San Miguel JL, Lujan C, Tellez W, and Traissac P. Definition and prevalence of anemia in Bolivian women of childbearing age living at high altitudes: The effect of iron-folate supplementation. *Nutr Rev* 1997; 55: 247-256.

Evidencia científica

Nivel de Evidencia I: (Oxford Center Evidence-Based Medicine, 2009).

- Berger J, Aguayo VM, Tellez W, Lujan C, Traissac P and **San Miguel JL**. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. *Eur J Clin Nutr* 1997;51: 381-386.

Acorde a la clasificación de la **Medicina Basada en Evidencia** (Yale University School Of Medicine), **Revisión Sistemática con Metaanálisis**.

Publicación seleccionada bajo criterios de Revisiones Sistemáticas con Metaanálisis, junto al **Sistema Grading of Recommendation Assesment, Development, and Evaluation (GRADE)**.

La revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ha generado la siguiente Guía:

- **WHO. Guideline:** Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children. Geneva, World Health Organization, 2011.
- Publicación seleccionada y referenciada en la guía arriba indicada: "Berger J, Aguayo VM, Tellez W, Lujan C, Traissac P and **San Miguel JL**. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 381-386." (Según el número de referencia: 11).

5. *Berger J, Aguayo VM, Tellez W, Lujan C, Traissac P and San Miguel JL. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 381-386.*
6. *San Miguel JL. Principios epistemológicos en investigación aplicada en salud: A propósito de la investigación de la anemia ferropénica en niños residentes de gran altitud. Cuadernos 2008;53:23-32.*
7. *San Miguel Simbrón JL, Muñoz Vera M, Urteaga Mamani N, Espejo Aliaga E. Deficiencia de hierro y anemia en escolares residentes de gran altitud: asociación con infección. Cuadernos 2014;55(2):24-33*
8. *San Miguel Simbrón JL. La regulación fisiológica para explicar y aplicar en fisiología de la altura. Cuadernos 2017;58(1):61-65.*