



**EFFECTO DE UNA SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO SOBRE LA
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN LACTANTES**

TESIS DOCTORAL

Alumna:

M en C Laura Ávila Jiménez.

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud Pública con Área de Concentración en
Epidemiología, Instituto Nacional de Salud Pública.

Cuernavaca, Morelos

COMITÉ DE TESIS

Director

Dr. Homero Martínez Salgado

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
México, D.F.

Corporación RAND Santa Mónica, California
Estados Unidos de América

Asesores

Dr. Salvador Villalpando Hernández

Instituto Nacional de Salud Pública
Cuernavaca, Morelos, México

Dr. Ignacio Méndez Ramírez

Departamento de Probabilidad y Estadística
IIMAS-UNAM
México, DF

Dra. Eva Hertrampf Díaz

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Universidad de Chile
Santiago de Chile

INDICE	PAG
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	34
OBJETIVO GENERAL	35
OBJETIVOS PARTICULARES	35
HIPÓTESIS GENERALES	36
RESULTADOS	37
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS	40

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de un tercio de la población a nivel mundial presenta anemia, considerada un problema de salud pública y afecta tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo.

En México, los datos más recientes de la prevalencia de anemia en población general (niños <5 años), según la Encuesta Nacional de Nutrición 2006 fue de 23.7%, pero durante el 2º año de vida esta prevalencia supera el 37%. En derechohabientes del IMSS del Régimen Obligatorio la prevalencia de anemia en menores de 6 meses fue de 9.8%, en el grupo de edad de 6 a 11 meses y de 12 a 13 meses superó el 20%. Aún cuando la anemia se produce en todas las edades; la mayor preocupación se establece por la magnitud con la que se presenta en lactantes y niños.

La anemia se considera como una enfermedad sistémica, que al presentarse durante el embarazo, afecta el crecimiento fetal; pero también, si ocurre en el primer año de vida, afecta la función inmune, muscular y neuronal del lactante.

El estado nutricional del hierro en el organismo puede ser considerado como un continuo que va desde el estado de suficiencia hasta la deficiencia clínica (anemia). En los primeros cuatro meses de vida, debido a diferentes mecanismos biológicos, las concentraciones de hemoglobina varían constantemente, y debido al rápido crecimiento infantil resulta crucial que se mantengan en niveles adecuados.

Los tratamientos vigentes para combatir la deficiencia de hierro y la anemia propuestos por la Academia Americana de Pediatría sugiere suplementar hierro a dosis no mayor a 1 mg/kg/día en recién nacidos de término y 2 mg/kg/día en recién nacidos pretérmino; terapéuticamente la dosificación es hasta de 3 mg/kg/día. En el 2009, el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia de México publica los lineamientos de la suplementación preventiva de hierro en lactantes, similares a los aplicados por el IMSS a partir del 2002, recomendando la aplicación universal con un esquema de administración diaria y durante 3 meses de 10 mg de sulfato ferroso administrado por vía oral. Asumiendo una absorción del 10%, esta dosis corresponde a 1 mg de hierro elemental absorbido. PREVENIMSS, el programa de Salud del Niño menor de 10 años administra 2 mg/kg/día en todos los recién nacidos a término con peso adecuado, a partir de los 4 meses hasta los 23 meses de edad; con la finalidad de prevenir la deficiencia de hierro y la anemia ferropriva .

Los requerimientos de hierro son proporcionales a la velocidad de crecimiento Sin embargo, al estudiar la relación de la suplementación con hierro y las modificaciones con los patrones de crecimiento es difícil separar el efecto de dicha suplementación del de las modificaciones en el consumo de otros nutrimentos o el incremento concomitante en el consumo de energía. Partiendo de que los niños en el México rural y en América Central nacen más pequeños, con un retardo en longitud cercano a una desviación estándar, no obstante, este deterioro en crecimiento puede continuar durante el primero ó segundo año de vida.

Por otro lado, las estimaciones reportadas para niños mexicanos derechohabientes del IMSS y/o población general; la deficiencia de hierro y anemia alcanza una prevalencia mayor al 5%; ante esta evidencia nos enfrentamos a un problema de salud pública que requiere de acciones preventivas.

Por este motivo, combatir la deficiencia de hierro y la anemia a través de la suplementación con hierro puede ser una estrategia exitosa siempre y cuando el tratamiento profiláctico sea el apropiado para la población; de tal forma que exista una potencial respuesta sin efectos adversos, por lo que es imperante conocer las repercusiones en el estado nutricional de estas acciones de tipo preventivo para hacer propuestas de interés para la salud pública de nuestro país, con la confianza de que no se está propiciando daño a los usuarios de tales intervenciones.

Este estudio provee información de cómo la suplementación profiláctica con hierro interviene sobre el estado de nutrición y específicamente sobre la velocidad del crecimiento en lactantes aparentemente sanos suplementados a partir del primer mes de vida hasta los 12 meses de edad. Además, añade información sobre el efecto de dos esquemas de suplementación semanal y mensual utilizando dos vehículos; sulfato ferroso vs hierrobisglicino-aminoquelado.

MARCO TEÓRICO

Metabolismo de hierro

El hierro es un oligoelemento imprescindible para el funcionamiento corporal. Es un constituyente básico de muchas moléculas con actividades de tipo funcional como la metabólica y enzimática y de almacenamiento, que son aquellas utilizadas para el depósito y transporte de hierro; adicionalmente desempeña un importante papel en la maduración del sistema nervioso y síntesis de ADN, así como transporte de oxígeno y electrones (1-5).

Hay tres aspectos principales que influyen en el balance y el metabolismo del hierro: la ingestión, los depósitos y las pérdidas. En cuanto a la ingestión, los determinantes son la cantidad y biodisponibilidad del hierro en la dieta y la capacidad de absorción del metal (6, 7).

El mecanismo regulador fundamental del balance orgánico del metal es su absorción en el aparato digestivo. La entrada de hierro en el organismo está regulada por las células de la mucosa del intestino delgado, donde la mayor parte de la absorción del hierro inorgánico se lleva a cabo en el duodeno, específicamente la capa del epitelio que es la responsable de detectar los cambios en las demandas corporales de hierro y adaptarse para lograrlas (5) disminuyendo

rápidamente al pasar al yeyuno e íleo, debido al tamaño y número de unidades por área de las vellosidades del duodeno comparadas con las del yeyuno e íleon y el menor número de células caliciformes por unidad de área que los otros segmentos (8, 9). Cuando hay suficiencia en el hierro orgánico, la absorción es de 0-5% del hierro ingerido. Cuando hay un incremento en los requerimientos de hierro, la absorción puede incrementarse hasta el 25% del hierro presente en los alimentos, dependiendo de la composición de la dieta (10). El porcentaje absorbido depende del tipo de alimentos ingeridos y de la interacción entre estos y los mecanismos de regulación propios de la mucosa intestinal que reflejan la necesidad fisiológica de hierro que tiene el organismo en un momento dado y que disminuye la captación ante una sobrecarga de hierro (6, 11).

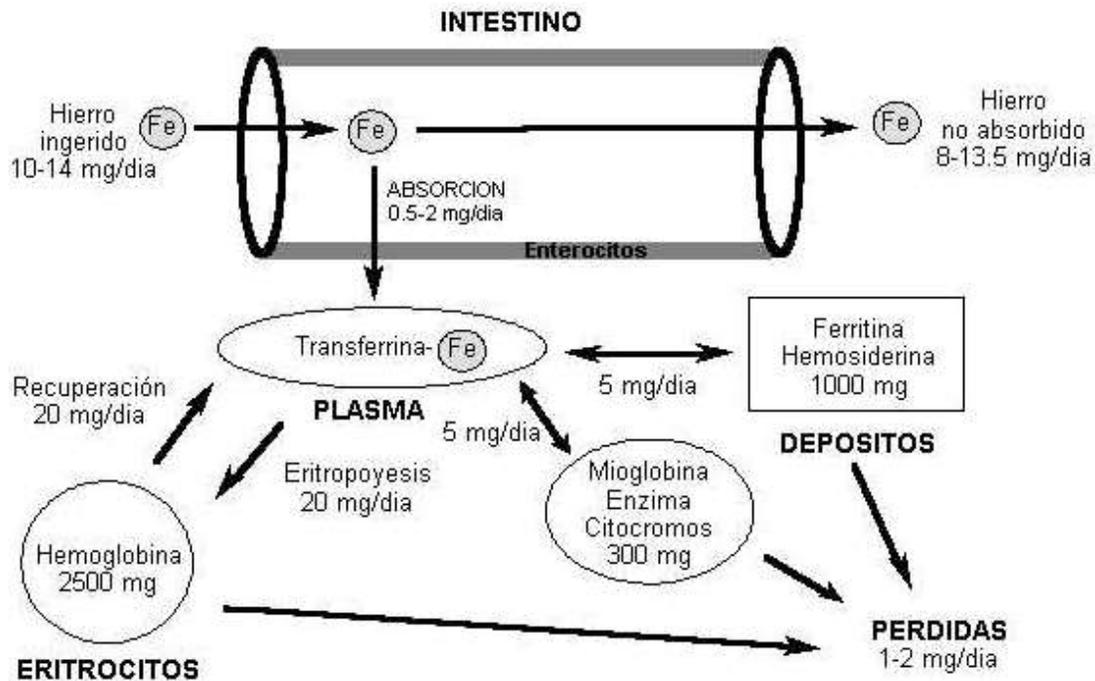
La absorción de hierro está afectada por la biodisponibilidad, que es la proporción del total de hierro presente en la dieta que el organismo puede absorber, incorporándolo a la poza fisiológicamente funcional (9, 12). El hierro de origen animal es conocido como hierro hematómico ó hierro **hem** y tiene una biodisponibilidad de alrededor de 10% a 15%. Esto se debe a que el hierro **hem** es soluble en medio alcalino, como el del duodeno y por lo tanto no requiere de proteínas enlazadoras para su absorción luminal (13). El mecanismo descrito es que el hierro **hem** es solubilizado en la cámara gástrica y, sin ser modificado, se transporta en compañía del anillo de protoporfirina hacia el duodeno en donde es absorbido. Se ha descrito una proteína transportadora intestinal para el hierro

hem, la HCP-1 (Hem Carrier Protein)(14). Luego de que el hierro **hem** ingresa al citoplasma del enterocito, la enzima hem oxigenasa libera los iones del metal y los hace indistinguibles del hierro **no hem**, conformando una poza común conocida como hierro lábil, el cual se almacena en la Ft (proteína citoplasmática ferritina), se utiliza en los procesos metabólicos de la célula ó se exporta por medio de la Fp (proteína transportadora ferroportina) (15).

Por otro lado, el hierro de origen vegetal, conocido como hierro no hematínico o hierro **no hem**, tiene una biodisponibilidad de 1% a 5% (16, 17). Esta baja biodisponibilidad obedece fundamentalmente a que el hierro **no hem** no es soluble en agua, y por lo tanto requiere de los siguientes mecanismos ingresar en la célula intestinal: 1) solubilización y reducción en el medio ácido gástrico; 2) absorción en el duodeno proximal (a pH básico el hierro tiende a formar precipitados con factores intraluminales y componentes de la dieta, disminuyendo su solubilidad, y por ende reduciendo su absorción. Por este motivo, el hierro **no hem** se absorbe mayoritariamente en el duodeno proximal); 3) reducción de Fe^{+3} a Fe^{+2} en el borde en cepillo, la cual se realiza por una oxidoreductasa (citocromo β reductasa duodenal), conocida como Dcytb; 4) co-transporte de Fe^{+2} e Hidrógeno a través del transportador de metales divalentes (DMT1), ubicado en la membrana apical del enterocito, el Fe^{+3} no es transportado a través del DMT1; 5) según las necesidades corporales del nutrimento, se almacena en la proteína citoplasmática ferritina, se utiliza en los procesos metabólicos celulares ó se transporta hacia la sangre; 6) el eflujo del hierro desde el enterocito hacia la sangre se realiza a

través de la membrana basolateral mediante la proteína transportadora ferroportina, luego es reoxidado a Fe^{+3} por una de dos proteínas dependientes de cobre la Hefestina (Hefes) o la ceruloplasmina, finalmente, es captado y transportado hacia los tejidos periféricos por la proteína plasmática transferrina (18, 19).

FIGURA 1. Ciclo biológico del hierro. Distribución e intercambio entre los distintos compartimentos (20)



Consecuencias funcionales de la deficiencia de hierro y la anemia

En los primeros cuatro meses de vida se mantienen las concentraciones de Hemoglobina (Hb) en niveles adecuados, a pesar del rápido crecimiento infantil, ya que aún se cuenta con los depósitos de hierro obtenidos durante la gestación – particularmente en el último trimestre–, así como con la Hb fetal obtenida a través de la transferencia sanguíneo-placentaria (21) y de la destrucción por envejecimiento de los eritrocitos que se produce durante los primeros tres meses de vida, esta degradación de la Hb produce un período de relativa abundancia de hierro en el organismo (22, 23).

Durante el primer año de la vida, la leche humana constituye la principal fuente de hierro en la dieta de los niños, la concentración de hierro en la leche humana (≈ 0.3 mg/L) es muy baja a pesar de que su biodisponibilidad es alta ($\approx 50\%$). De esta manera, con una ingestión promedio de 750 mL diario y una absorción estimada del hierro de 50%, el niño absorbería 150 a 187 microgramos de hierro al día, cantidad insuficiente para satisfacer las necesidades de hierro del infante (≈ 1 mg/día) (19, 24). Del nacimiento al tercer mes de vida se reporta una disminución de 16.8 a 12.0 g/dL (25); entre el cuarto y sexto mes de vida la reserva corporal de hierro disminuye (26, 27). Las necesidades de hierro, ácido fólico y otros nutrimentos no se satisfacen con los aportes que los niños reciben en su dieta. A este balance negativo contribuye que los niños ingieren alimentos preferentemente de origen vegetal, cuya biodisponibilidad en cuanto a hierro es menor que la que tiene los alimentos de origen animal. Los más vulnerables son los niños que nacieron pretérmino (<37 semanas de gestación), con peso bajo (<2.5 kg), los que se amamantan y no reciben hierro suplementario, los que reciben fórmulas que no están adicionadas de hierro, y más aún los que ingieren leche entera bovina (28). El aporte de hierro a partir de alimentos complementarios puede tener una baja biodisponibilidad (29, 30), por tanto el periodo de los cinco a los doce meses de vida se torna crítico para el desarrollo de anemia por deficiencia de hierro con disminuciones más profundas entre los 12 y los 24 meses, permaneciendo así hasta la edad preescolar (31, 32).

El estado nutricional del hierro en el organismo puede ser considerado como un continuo (33). Cuando el aporte de hierro es insuficiente para cubrir los requerimientos se producen etapas progresivas de severidad de la deficiencia de hierro, en donde el daño clínico se expresa como anemia por deficiencia de hierro(34):

- Primero se agotan los depósitos (deficiencia latente), lo que se caracteriza por una disminución de la ferritina sérica,
- si el aporte insuficiente continúa se compromete el aporte de hierro tisular (eritropoyesis deficiente de hierro), que se caracteriza precozmente por un aumento de los receptores de transferrina sérica,
- y más tarde por una disminución de la saturación de la transferrina con aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria (35).

La *Anemia* es definida como una concentración de Hb por debajo de las dos desviaciones estándar de la distribución media de Hb para sujetos sanos, bien nutridos, de la misma edad y sexo, viviendo a la misma altura (33, 36).

La *Anemia por Deficiencia de Hierro* está asociada a depleción de hierro con evidencia de baja concentración sérica de ferritina, baja saturación de transferrina, elevación en el nivel de protoporfirina eritrocitaria (33, 36). Adicionalmente se ha incorporado el receptor soluble de transferrina como una herramienta en el diagnóstico de deficiencia de hierro. El receptor de transferrina (RTf) es una

proteína trans-membrana, presente en todas las células del organismo, a excepción de los eritrocitos maduros. El receptor "soluble" de transferrina (RsTf) es un fragmento del receptor de membrana, producto de la proteólisis del dominio extracelular. Puede ser medido en suero o plasma y su valor es proporcional a la cantidad total de receptores expresados sobre la superficie celular (33, 37). El RsTf ofrece ventajas de no afectarse por la respuesta de fase aguda y puede ser usado para distinguir la anemia ferropénica de la anemia de estados inflamatorios e infecciosos (37).

Actualmente se considera a la anemia como una enfermedad sistémica, que si ocurre en la madre gestante, afecta el crecimiento fetal; si ocurre en el primer año de vida, afecta la función inmune, muscular y neuronal del lactante, entre otras alteraciones que pueden persistir aún después de que los niños hayan recibido hierro para suplir la deficiencia y eliminar la anemia (31, 38).

La *Deficiencia de Hierro* sin anemia representa una deficiencia relativamente leve de hierro en el cual la concentración de Hb permanece dentro de valores normales. Aun cuando ningún indicador solo del estado de hierro establece un diagnóstico de la deficiencia funcional de hierro, una concentración baja de ferritina sérica usualmente indica que las reservas de hierro están disminuidas (36).

La deficiencia de hierro es un padecimiento que en la actualidad se encuentra presente en todo el mundo. No está claramente cuantificada la prevalencia de

deficiencia de hierro, pero se ha usado a la anemia por deficiencia de hierro como un indicador indirecto, aunque inespecífico, a partir del cual se puede estimar que la mayoría de los niños preescolares en países no industrializados son deficientes en hierro (33, 39).

Otras condiciones diferentes a las relacionadas con la deficiencia de hierro que producen casos de anemia, incluyen la hemólisis presente en casos de malaria, la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, defectos congénitos hereditarios en la síntesis de Hb y déficit de otros nutrimentos como son Vitaminas A, B₁₂ y C así como Acido Fólico (33, 40).

Cuadro 1. Prevalencia de anemia a nivel mundial y en México (población abierta y derechohabiente IMSS en Régimen Obligatorio)

Por grado de industrialización	Prevalencia
Prevalencias Globales (<i>niños de 0 a 4 años</i>)	
<i>Países Industrializados</i>	20.1%
<i>Países no industrializados</i>	39.0%
Prevalencia de Anemia en población general en México [†] (<i>niños <5 años</i>), de acuerdo a la <i>Encuesta Nacional de Nutrición - 1999</i> (41)	27.2%
Por grupo de edad	
<i>1er año de vida</i>	13.1%
<i>2º año de vida</i>	48.9%
Prevalencia de Anemia en población general en México [†] (<i>niños <5 años</i>), de acuerdo a la <i>Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – 2006</i> (42, 43)	23.7%
Por grupo de edad	
<i>1er año de vida</i>	NHR
<i>2º año de vida</i>	37.8%
Prevalencia de Anemia en población derechohabiente IMSS en Régimen Obligatorio [†] (44)	20.5%
Por grupo de edad	
<i>Menores de 6 meses</i>	9.8%
<i>6 a 11 meses</i>	20.9%
<i>12 a 23 meses</i>	22.7%

[†] con base en la concentración de Hb. NHR: No hay reporte

Cuadro 2. Prevalencia de deficiencia de hierro en población abierta y en población derechohabientes IMSS en Régimen Obligatorio.

	Prevalencia
Prevalencia de Deficiencia de hierro* en población general en México), de acuerdo a la Encuesta Nacional de Nutrición - 1999 (45) Por grupo de edad	
12 a 24 meses	66.6 %
Prevalencia de Deficiencia de hierro† en población derechohabiente IMSS en Régimen Obligatorio (44) Por grupo de edad	32.6%
Menores de 6 meses	6.8 %
6 a 11 meses	26.7 %
12 a 23 meses	43.6 %

* con base en el porcentaje de saturación de transferrina. † con base en la concentración de ferritina.

Tratamientos vigentes para el combate de la deficiencia de hierro y anemia.

Fomon en 1993 y Vásquez-Garibay en 1997 sugirieron como recomendación general que a los lactantes alimentados al seno materno se les administrara un suplemento de sulfato ferroso o de otra sal soluble de hierro que proporcione 7 mg de hierro diariamente durante los primeros 6 meses de vida, y de 7 a 10 mg de hierro diariamente desde el sexto mes hasta el año de vida (46, 47). A partir del año 2002 se implementaron, en el IMSS, los Programas Integrados de Salud (PREVENIMSS), que es una estrategia de prestación de servicios que tiene como propósito general la provisión sistemática y ordenada de acciones relacionadas con la promoción de la salud, la vigilancia de la nutrición, la prevención, detección y control de enfermedades, y a la salud reproductiva. Dentro del PREVENIMSS, el programa de Salud del Niño menor de 10 años tiene como objetivo prevenir la deficiencia de hierro y la anemia ferropriva a través de la administración de 2

mg/kg peso corporal/día en todos los recién nacidos a término con peso adecuado, a partir de los 4 meses hasta los 23 meses de edad (48).

Cuadro 3. Esquemas de tratamiento de hierro

	De término	Pre término
Inicio (meses)	4 meses	2 meses
Dosis Fe SO ₄	10 mg/día	15 mg/día
Cantidad de gotas	10 gotas	15 gotas
Duración*	3 meses	4 meses

* A partir de la fecha de inicio

Para el año 2009, el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia publica un documento con los lineamientos de la suplementación preventiva de hierro en lactantes, similares a los aplicados por el IMSS desde el año de 2002, ahora con aplicación universal (23) con un esquema de administración diaria y durante 3 meses de 10 mg de Sulfato Ferroso administrado por vía oral. Asumiendo una absorción del 10%, esta dosis corresponde a 1 mg de hierro elemental absorbido (49).

El aporte de hierro se realiza habitualmente mediante la administración de sulfato ferroso o de fumarato ferroso. Del sulfato ferroso, que contiene 20% de hierro elemental, se administran 30 mg/kg/día por vía oral, divididos en tres tomas. El fumarato ferroso contiene 33% de hierro elemental y su dosis diaria es de 15 mg/kg/día por vía oral en tres tomas (50). En diversos estudios se ha asociado que la suplementación con hierro presenta efectos colaterales relativos a intolerancia

gástrica, como náusea, vómito, epigastralgia y se ha vinculado con la alteración del ritmo intestinal, provocando baja adherencia al tratamiento (25, 49, 51, 52).

En 1990 Wright, al suplementar con hierro a ratas anémicas, observó que la administración diaria aporta iguales beneficios a los obtenidos con administración del suplemento en dosis menos frecuentes (53). Bajo la premisa de que una buena parte de los efectos colaterales de la suplementación con hierro se debe a la presencia de hierro no absorbido en la mucosa intestinal, Viteri y sus colaboradores (54) desarrollaron, en 1995, un modelo animal para probar la eficacia de la suplementación más espaciada. Este modelo recurrió a la administración de hierro ligada al ciclo de recambio de las células de la mucosa intestinal, bajo la propuesta de que al evitarse la saturación del hierro no absorbido por las células intestinales la dosis ofrecida sería mejor absorbida, y el tratamiento tendría menos efectos adversos.

En 1994 se realizó la primera comparación de diferentes esquemas de administración del suplemento de hierro, en dosis de 60 mg de Fe elemental (200 mg de sulfato ferroso). En este estudio se comparó la administración semanal y la administración diaria en 86 mujeres (8 embarazadas), no encontrándose diferencias en los valores de hemoglobina entre los dos grupos al final de un periodo de 9 semanas de tratamiento (55).

Schultink en 1995 hizo una comparación de la eficacia de la suplementación diaria y dos veces por semana, con dosis de 30 mg de Fe elemental, en grupos de 32

preescolares. Hubo recuperación de los niveles de Hb y de ferritina en todos los niños suplementados. No se encontraron diferencias entre los dos esquemas de administración del suplemento (56).

Cook concluyó, a partir de un estudio de absorción de hierro, utilizando sulfato de hierro radioactivo en dos grupos de 11 mujeres, que la administración semanal de hierro no da mayores ventajas que las que ofrece la administración diaria (57).

También en escolares, Palupi en 1997, evaluó el esquema de administración semanal a nivel de intervención comunitaria, encontrando recuperación de los niveles de Hb al final de nueve semanas de suplementación con dosis de 30 mg de Fe elemental en grupos de 95 niños (58). Finalmente, Angeles-Agdeppa suplementó a adolescentes (grupos de 64 mujeres) de Indonesia con diferentes dosis de hierro y durante diferentes periodos de tiempo, obteniendo resultados similares a partir del tipo de suplementación diaria y semanal (59).

Berger en 1997, en un estudio que tuvo la finalidad de comparar la eficacia de la suplementación con hierro de manera diaria y semanal en 176 niños escolares, a los cuales se les proporcionó entre 3 y 4 mg de hierro por kilogramo de peso en los dos grupos encontrando incremento en los valores de Hb en ambos grupos (60).

En el año 2000, Martínez y colaboradores llevaron a cabo un estudio donde se buscó evaluar el efecto preventivo de la administración intermitente de hierro en 100 lactantes desde el nacimiento hasta el año de vida. Los lactantes fueron suplementados con 7.5 mg de sulfato ferroso y 30 mg de vitamina C durante los primeros seis meses, dosis que se incrementó a 15 mg de sulfato ferroso en el segundo semestre de vida, en tres modalidades, suplementación semanal, suplementación quincenal y suplementación mensual y se contó con un grupo control. El hallazgo principal fue que la menor depleción de la reserva corporal de hierro se identificó en el grupo de suplementación semanal. Esto fundamenta que este tipo de suplementación es más efectiva que la suplementación mensual (61).

Montenegro y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la efectividad del programa universal profiláctico con sulfato ferroso en una modalidad diaria y semanal en la prevención de anemia en infantes de 6 a 12 meses a través de un ensayo clínico de campo donde administraron 12.5 mg de hierro por día al grupo de suplementación diaria y 25 mg por semana en el grupo de suplementación semanal. Su hallazgo principal fue que el régimen de suplementación diaria mostró un efecto protector hacia el desarrollo de anemia por deficiencia de hierro y este efecto no se identificó en el grupo de suplementación semanal (62)

Usualmente se recomienda que el tratamiento de la deficiencia de hierro y de la anemia se extienda por un período de 1 a 3 meses. Aunque algunos autores han

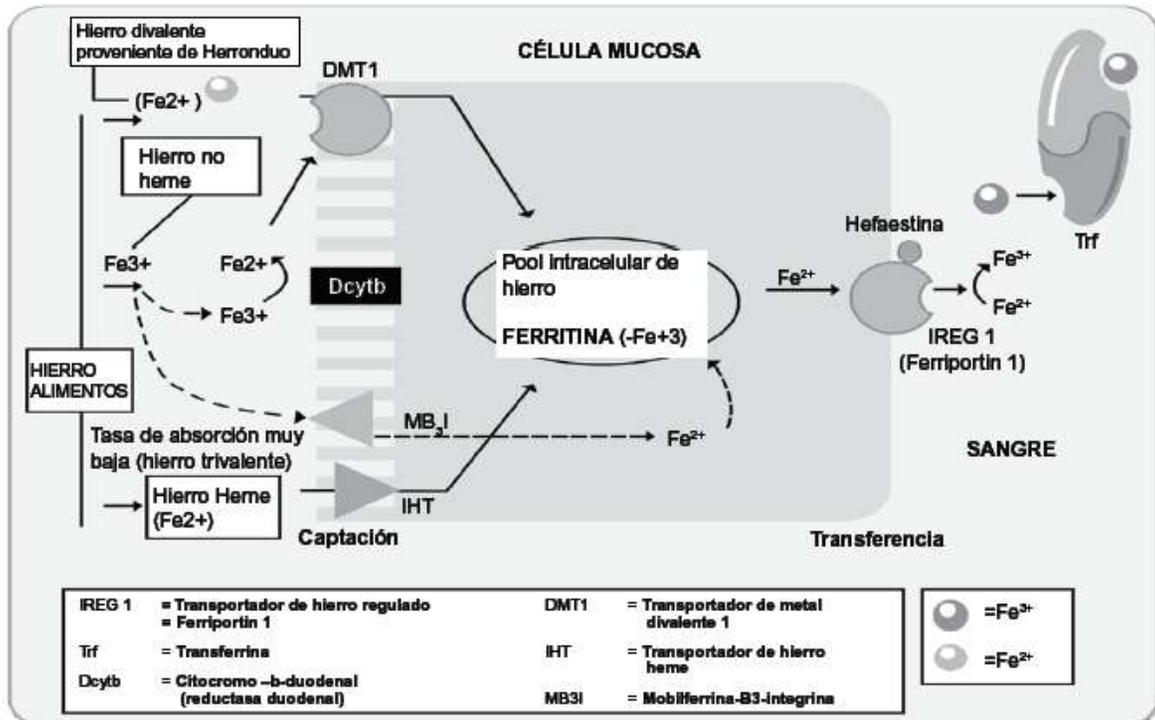
expresado su preocupación por tratamientos más prolongados con hierro, particularmente en áreas donde existen infecciones con parásitos intracelulares, los cuales, como el *plasmodium* compiten por la captación de hierro, otros no han encontrado evidencia de este efecto competitivo, aun con intervenciones de varios meses de duración (63).

Mitra y cols. con el objetivo de evaluar la posible asociación de la suplementación con hierro y la presencia de enfermedades agudas, suplementaron 349 niños de 2 a 48 meses de edad durante 15 meses con 125 mg de gluconato ferroso diariamente (equivalente a 15 mg de hierro elemental) y vitaminas A, D y C, evaluando la morbilidad por enfermedades agudas, sin encontrar incremento en los episodios de diarrea acuosa o infecciones respiratorias en comparación con el grupo control, el cual sólo recibió el suplemento vitamínico (64); de igual forma Berger y cols en un ensayo clínico aleatorizado en 229 niños de 6 a 36 meses a los cuales se les suministró una dosis diaria de 2 a 3 mg de hierro elemental por kilogramo de peso por tres meses, no encontraron ningún impacto sobre la incidencia de infecciones (65). Gera and Sachdev en el 2002 llevaron a cabo una revisión sistemática de 28 ensayos clínicos que comprendió a 7892 niños, evaluando la suplementación oral o parenteral con hierro o fórmulas lácteas fortificadas o cereales fortificados, y en donde los resultados mostraron que la suplementación no incrementó significativamente el riesgo de infección en general pero sí incrementó el riesgo de desarrollar diarrea (66). Finalmente, Mebrahtu y cols. en el 2004 condujeron un ensayo clínico en 614 niños de 4 a 71 meses en un

área endémica para malaria sin que se encontrara asociación entre la dosis oral con una suplementación de baja dosis de hierro por 12 meses y la prevalencia de infección por malaria (67).

El hierro por vía oral es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes debido a que es altamente efectivo, seguro y de bajo costo. Entre los compuestos de hierro se encuentran las sales, que contiene este metal en su forma ferrosa, el cual precisa ser convertido a la forma férrica para hacer posible su unión a la transferrina y ferritina (7, 68).

Figura 2. Mecanismo de absorción del hierro



Modificado de Am J Hematol 2005; 78: 225-231, Blood Cells Mol Dis 2002; 29(3): 384-99 y ArzneimittelForschDrugRes 2005; 5 (7): 376-81.

Desde un punto de vista farmacológico, los compuestos de hierro pueden agruparse en:

- a) sales inorgánicas u orgánicas
- b) compuestos orgánicos.

Las sales de hierro se presentan como sales ferrosas o férricas (69) El sulfato ferroso ha sido el compuesto más utilizado, y usualmente se toma como el estándar de referencia para comparar la eficacia de otros compuestos, así como su tolerancia. Los compuestos orgánicos contienen hierro en forma **hem**, que no es ionizable, tales como los compuestos que contienen hemoglobina y mioglobina.

Las preparaciones orales de sales de hierro usualmente presentan efectos adversos relacionados con su solubilidad, como resultado de la presencia de hierro ionizado en el sistema gastrointestinal proximal. Estos efectos incluyen pirosis, náusea, malestar y dolor abdominal tipo cólico, constipación y diarrea. Los efectos colaterales disminuyen al reducir la dosis o bien al administrarse junto con los alimentos. Desafortunadamente, estas dos maniobras disminuyen la eficacia terapéutica porque el sulfato ferroso forma sales insolubles con los fitatos, los tanatos y los fosfatos que están presentes en los alimentos; éstos son excretados en las heces y por tanto no están disponibles para su absorción (7). Cabe mencionar que las sales férricas resultan particularmente irritantes de la mucosa gástrica, por lo que se utilizan poco en la terapéutica (69).

La absorción de hierro marcado con isótopos radiactivos a partir de sales de sulfato ferroso muestran que la absorción promedio con una administración diaria en ayuno es de 8.5%, y se eleva a 9.8% cuando se administra semanalmente. Al administrarse la dosis junto con los alimentos la absorción de la dosis diaria disminuye al 2.3% y la semanal al 2.6%(57).

La Academia Americana de Pediatría sugiere como suplemento una dosis de hierro a partir de sales inorgánicas no mayor a 1 mg/kg/día en recién nacidos de término y de 2 mg/kg/día en recién nacidos pretérmino. Con fines terapéuticos, se eleva la dosificación hasta 3 mg/kg/día (70). Dado que la recomendación de hierro absorbido es de 120 µg/kg/día para niños hasta de 1 año, para calcular la dosis adecuada de hierro es importante estimar la absorción a partir de su biodisponibilidad, así como conocer su porcentaje en las diferentes sales.

En años más recientes se ha experimentado con compuestos de hierro amino ácido quelados, que fueron desarrollados y ha sido usados como fortificantes de alimentos ricos en fitatos y agentes terapéuticos en la prevención y tratamiento de la deficiencia de hierro (71). En general el hierro bisglicino aminoquelado (FeBC) y el hierro triglicino aminoquelado tienen una equivalencia molecular de Fe^{2+} or Fe^{3+}

y 2 ó 3 moléculas equivalentes de glicina respectivamente y están disponibles comercialmente (71, 72).

En particular, en el compuesto de hierro bisglicino quelado un átomo de hierro se liga a dos moléculas de glicina, formando dos anillos heterocíclicos con ángulos tetraédricos, configuración que protege a la molécula de la acción de fosfatos, fitatos, taninos y fibras, impidiendo la irritabilidad que causa la ingestión de sales inorgánicas de hierro sobre la mucosa gástrica (73, 74). Al ser estable a la acción del jugo gástrico, el hierro bisglicino aminoquelado puede ser absorbido en el duodeno, con porcentajes de absorción que van del 30 al 40%, por lo que, según Pineda y cols., se puede considerar como el tratamiento de elección para la anemia por deficiencia de hierro por su alta biodisponibilidad y buena regulación (75).

Existen estudios, realizados en adolescentes y en mujeres embarazadas, que han concluido que no hay diferencia en los cambios en las concentraciones de hemoglobina y en las reservas corporales de hierro al comparar las administraciones de hierro aminoquelado y sulfato ferroso (74-76).

Pizarro y cols., en 1998 evaluaron la biodisponibilidad del hierro glicinado y su control de absorción a través de las reservas corporales de hierro mediante

estudios con radioisótopos en 30 sujetos aparentemente sanos con estado nutricional de hierro normal y de nivel socioeconómico alto, a los cuales se les suministró leche fortificada con 6 y 15 mg de hierro elemental en forma de hierro glicinado. Cuando la absorción de hierro fue estandarizada a la dosis de referencia, los porcentajes de absorción de hierro fueron de 13.1% y 9.6% respectivamente, con lo que demostraron que la absorción de hierro glicinado se define por las reservas de hierro (77).

El hierro mejor absorbido es el FeBC a partir de leche, trigo, harina integral y harina precocida de maíz, sin embargo la principal limitante es el costo y los cambios organolépticos potenciales en algunas matrices de alimentos (71). En el año 2000, Bovell-Benjamin y cols. compararon la absorción de hierro a partir de tres formas: sulfato ferroso, hierro bisglicino aminoquelado y hierro triglicino aminoquelado adicionado a un alimento de maíz; concluyeron que la absorción de hierro fue mejor en la forma bisglicino aminoquelada comparada con la forma de sulfato ferroso o el triglicino aminoquelado, con lo cual sustentaron que la forma bisglicino aminoquelada es más efectiva y segura de obtener hierro y particularmente útil ante una dieta rica en fitatos. Su principal conclusión fue que la forma bisglicino aminoquelada de hierro no se intercambia en la poza intestinal de hierro no *hem* proveniente del maíz o del sulfato ferroso (72).

Consideraciones del papel del hierro en el crecimiento Infantil en el primer año de vida

Durante el primer año de vida, un lactante normal triplica su peso e incrementa su longitud a una velocidad que no lo volverá a hacer; adicionalmente se postula que el crecimiento humano en longitud durante los primeros dos años de vida, de acuerdo a lo reportado por Lampl, Veldhuis y colaboradores, sucede a intervalos cortos (≤ 24 horas), de manera episódica y no periódica; estos intervalos ponen en evidencia un fondo de estasis, lo que es contrario al supuesto de que la ausencia de crecimiento de los organismos en desarrollo es necesariamente patológica (78). Durante el crecimiento tanto la función orgánica como la composición corporal muestran cambios importantes. Las rápidas tasas de crecimiento imponen necesidades nutricias únicas que se cubren con las estimaciones de las recomendaciones alimentarias. En los lactantes estas recomendaciones suplen las necesidades nutricias en la cantidad necesaria para mantener una velocidad de crecimiento satisfactoria (79).

Los requerimientos de hierro son proporcionales a la velocidad de crecimiento (33) y lo óptimo es que el hierro orgánico se obtenga a partir de una dieta adecuada, ya sea alimentación al seno materno o alimentación complementaria a partir del segundo semestre de la vida (28, 80). En teoría, el incremento en peso puede ser debido a una disminución en la morbilidad, a un incremento en la ingestión de alimentos o a un efecto directo del hierro en sí mismo, (81) pero en algunos niños,

específicamente en niños con estado nutricional de hierro normal, se ha mostrado que la suplementación con hierro tiene efectos adversos sobre el crecimiento. En relación con el efecto de la suplementación por vía oral sobre otros nutrientes esenciales para el crecimiento, como el cinc, la suplementación con hierro por vía oral puede inhibir su absorción. Sin embargo, una revisión reciente de ensayos clínicos publicados no encontró evidencia concluyente de esta asociación (82).

La relación de la suplementación con hierro y las modificaciones en los patrones de crecimiento difícilmente se puede separar del efecto de las modificaciones en el consumo de otros nutrientes. Así por ejemplo, Lawless reportó una recuperación del crecimiento en escolares suplementados con hierro, sin embargo, también reportó un incremento del 10% en el consumo de energía (83).

Algunos estudios, no obstante, reportan algún grado de recuperación de ciertos parámetros de crecimiento a partir de la administración de hierro, como la recuperación del indicador talla/edad en niños de 3-5 meses de edad y menor deterioro de este índice en niños con edad de 6-15 meses (84). En escolares anémicos exentos de parasitosis, un tratamiento de 10 mg de Fe/kg/día durante 12 semanas logró incrementar de manera significativa el peso, la talla y la circunferencia de brazo (85). El incremento en los índices talla/edad y peso/talla también se obtuvo a partir de suplementación con hierro en preescolares de Indonesia y la India (86, 87).

Algunos investigadores han encontrado sólo relación entre estado del hierro y el incremento de peso corporal pero no con crecimiento longitudinal. Morais logró documentar incrementos en los índices peso/edad y peso/talla en niños con edad promedio de 32 meses, en respuesta a una suplementación con 4 a 5 mg/kg/día de hierro elemental en forma de sulfato ferroso por 8 semanas (88). Otro estudio, realizado en Kenia, con un periodo de suplementación de 32 semanas con administración de hierro solo en días de actividad escolar, reportó únicamente crecimiento en peso corporal (89). Idjradinata, estudiando niños de 12-18 meses de edad, observó que la administración de hierro a niños sin deficiencia puede producirles un retraso en el crecimiento, fenómeno que, según él mismo, no ocurre en niños con deficiencia de hierro (90).

Cuadro 4. Requerimientos estimados de hierro absorbido por día en el primer año de vida (91, 92).

Necesidades	Hierro corporal total	Hierro funcional	Hierro de Reserva
Al nacimiento	213.8	183.8	30
Al año de edad	450	350	100
Necesidad de absorción diaria	0.78 a 1 mg de hierro elemental		

* Aproximadamente el 10% del hierro ingerido se absorbe; esto puede cambiar dependiendo del compuesto de hierro del que se trate.

Un meta-análisis que incluyó veintiún ensayos clínicos para evaluar el efecto de suplementación con hierro y micronutrientes no se encontró ningún efecto significativo en crecimiento aun después de controlar por la concentración basal de hemoglobina (93). En un nuevo meta-análisis, realizado por la misma autora no encontró beneficio en las intervenciones que incluían hierro y vitamina A y

contrario a lo encontrado en el estudio previo se encontró mejoría en el crecimiento linear en intervenciones con cinc solamente (94).

El proyecto “Investigación Internacional en Suplementación Infantil” (IRIS por sus siglas en inglés) en un análisis de datos agrupados que comparó los hallazgos de ensayos clínicos en niños de 6 a 12 meses en Indonesia, Perú, Sudáfrica y Vietnam, de suplementación diaria con hierro, micronutrientes y placebo, se encontró que el tratamiento con hierro no tuvo efecto significativo en la ganancia de peso o talla después de 6 meses de seguimiento (95).

Un estudio de intervención realizado en Honduras encontró que en niños de 4 a 6 meses, con hemoglobina basal ≥ 110 g/L, no hubo ganancias en la longitud con respecto a los niños que recibieron placebo (32). Este mismo estudio examinó los efectos del tratamiento con hierro en una población de niños alimentados al seno materno en Suecia, y reportó menores ganancias de longitud y circunferencia de cabeza en niños suplementados por 4 a 9 meses (32). De manera similar, un estudio en la India encontró un efecto adverso de la suplementación con hierro en la ganancia de peso y crecimiento lineal en niños con estado nutricional normal de hierro de 6 a 24 meses (96) similar a otro estudio realizado en la Unión Americana en 171 niños de 1 mes de edad y que fueron intervenidos de los 4 a los 9 meses de edad, completando un seguimiento hasta los 24 meses de edad, se comparó la intervención hierro (sulfato ferroso vs alimento para bebé) encontrando que las dos intervenciones fueron efectivas en el mantenimiento del estado nutricional de

hierro, sin embargo identificaron que el hierro en preparado medicinal estuvo asociado con menor ganancia de longitud (97). En Indonesia, un efecto negativo fue observado en peso pero no en longitud (98). En otros estudios, no se reportó efecto de la suplementación con hierro sobre el peso o la talla (29, 58, 99-102).

Si bien los estudios realizados para evaluar asociación entre el efecto de la suplementación con hierro y la talla no documentan asociación, algunos de los estudios mostrados en la revisión de Ianotti y cols. (80) muestran que la suplementación con hierro tuvo un efecto significativo en las ganancias de talla o longitud y en el índice de talla para la edad (81, 96). En esta misma revisión, un estudio de Indonesia concluyó que un decremento en la morbilidad en el grupo de suplementación pudo haber mediado el efecto del crecimiento (81). En la India, la ganancia mensual de peso y el crecimiento lineal incrementaron significativamente en niños con deficiencia de hierro pero no en niños con estado nutricional normal de hierro (96). Dos estudios también encontraron reducciones en el crecimiento lineal en grupos con tratamiento con hierro (32, 96).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niños en el México rural y en América Central nacen más pequeños comparados con las naciones industrializadas y con las poblaciones urbanas, aun dentro del mismo país, con un promedio de retardo en longitud de cerca de una desviación estándar y el deterioro en crecimiento continúa durante el primero ó segundo año de vida (103), (104).

Los periodos prenatal y postnatal temprano son críticos para el crecimiento normal y el desarrollo, así mismo se caracterizan por incremento en los requerimientos de nutrimentos, incremento en la susceptibilidad a la infección y vulnerabilidad a un cuidado inadecuado (105), por lo que la inversión en estrategias efectivas que promuevan el crecimiento y desarrollo durante la infancia temprana son necesarias para mejorar el capital humano y prevenir las consecuencias funcionales a largo plazo en la vida, tales como el pobre desempeño escolar (106) y probablemente el riesgo incrementado de enfermedades crónicas durante la etapa adulta (107).

La valoración del crecimiento, expresado como velocidad de crecimiento o como crecimiento alcanzado al año de vida, es un indicador del estado nutricional y la salud de los niños; también mide en forma indirecta la calidad de vida de una población. De los índices antropométricos comúnmente utilizados, la talla para edad refleja retardo en el crecimiento lineal o desnutrición crónica; el peso para talla refleja proporción corporal o armonía en el crecimiento o desnutrición aguda y

el peso para edad es una síntesis de ambos reflejando la magnitud de la desnutrición global.

Dado que la prevalencia de deficiencia de hierro y anemia que se han reportado para los niños mexicanos, tanto en población general como en población derechohabiente del IMSS, afecta a más del 5% de la población, podemos establecer que nos enfrentamos a un problema de salud pública que requiere de acciones preventivas.

Una condición necesaria para cualquier intervención exitosa es que el tratamiento sea apropiado para la población, de forma que exista una potencial respuesta sin efectos adversos (108), por lo que es imperante conocer las repercusiones en el estado nutricional de estas acciones de tipo preventivo para hacer propuestas de interés para la salud pública de nuestro país, con la confianza de que no se está propiciando daño a los usuarios de tales intervenciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la suplementación con hierro utilizando sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado en dosis semanal ó mensual sobre la velocidad de crecimiento de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, durante su primer año de vida?

OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de una suplementación con hierro utilizando sulfato ferroso o hierro bisglicino-aminoquelado en dosis semanal o mensual sobre la velocidad de crecimiento y el crecimiento alcanzado al primer año de vida de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS.

OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Comparar la *velocidad de crecimiento* durante el primer año de vida, de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, en función de su estado nutricional de hierro.

- b) Analizar el *crecimiento alcanzado* al año de vida de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, como una función de la dosis total y tipo de suplemento de hierro recibida durante el primer año de vida.

- c) Comparar el crecimiento alcanzado al año de vida de niños aparentemente sanos sometidos a una suplementación con hierro utilizando sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado en dosis semanal ó mensual derechohabientes del IMSS, en relación al patrón de referencia internacional de la OMS.

HIPÓTESIS GENERALES

La suplementación con hierro en forma de sulfato ferroso o hierro bisglicino-aminoquelado administrado en dosis semanal ó mensual *tendrá un efecto positivo* sobre la velocidad del crecimiento y el crecimiento alcanzado al año de vida de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS *con deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro.*

La suplementación con hierro en forma de sulfato ferroso o hierro bisglicino-aminoquelado administrado en dosis semanal ó mensual *tendrá efecto positivo* sobre la velocidad del crecimiento y el crecimiento alcanzado al año de vida de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS *con estado nutricio normal de hierro.*

RESULTADOS

MANUSCRITO 1: Efecto de una suplementación con hierro sobre la velocidad de crecimiento en lactantes

MANUSCRITO 2: Suplementación preventiva con hierro y estado nutricional medido por antropometría de lactantes del régimen obligatorio del IMSS

CONCLUSION

El presente estudio mostró que la suplementación preventiva durante el primer año de vida de niños aparentemente sanos con diferentes formas de hierro; específicamente en forma de hierro bisglicino aminoquelado mostró efectos benéficos al aumentar el valor de los promedios estimados ajustados de los puntajes Z de los diferentes estados de nutrición, lo que representa que los lactantes terminaron con un mejor estado de nutrición basado en ese puntaje de Z. Una potencial limitación por diseño fue que, en vista de la información ampliamente documentada de la incidencia de deficiencia de hierro y anemia cuando se deja a un grupo de niños de esta edad sin suplementación, en el estudio original de Prevención de Anemia (PREVEANEMIA) se tomó la decisión de no dejar de suplementar a ningún grupo, adicionalmente a la consideración ética que esto tiene. El no contar con un grupo estrictamente llamado de “control” podría estar reduciendo la magnitud de las diferencias estimadas en crecimiento, sin que esto modifique en forma alguna el parámetro poblacional. Se trató de solventar esta dificultad con un análisis estadístico pertinente.

El reto de la reducción de la anemia por deficiencia de hierro dependerá del desarrollo de propuestas de intervención que contemplen formas diferentes de hierro como los compuestos amino ácido quelados, inicialmente usados como fortificantes de alimentos y posteriormente se emplea como suplemento, que por su configuración química impiden la irritabilidad gástrica que causa la ingestión de sales inorgánicas de hierro, mejorando la adherencia y podría constituirse en el

tratamiento de elección para la anemia por deficiencia de hierro por su alta biodisponibilidad y buena regulación.

Los factores psicosociales y económicos en los hogares son predictores importantes del crecimiento y desarrollo de los niños. Partiendo de que son diversos los componentes para el cuidado de los niños; es importante considerar el concepto global de salud de los niños al momento de diseñar estrategias que mejoren el estado nutricional y la salud; adicional a la suplementación preventiva con hierro, brindar una atención integral de vigilancia de crecimiento y salud en general.

Aun cuando asumimos que la aleatorización nos permitió la comparabilidad de los grupos; no se contó con la medición del estado nutricional de hierro al ingreso del estudio e inicio de la suplementación, perdemos la oportunidad de caracterizar el estado nutricional de hierro en este periodo.

Se implementaron medidas, en el estudio original, para minimizar las pérdidas en el seguimiento, sin embargo el potencial sesgo de selección puede estar dado por las pérdidas diferenciales y relacionadas a la exposición. Las medidas para garantizar el seguimiento son relativas a asesoría por el pediatra del grupo, sobre la atención de los cuidados de la salud del lactante, dependiendo que la madre lo solicitara.

La extrapolación de los hallazgos identificados en este estudio es hacia los lactantes que conforman parte de población derechohabiente del IMSS en áreas urbanas, donde se cuenta con un manejo integral para la salud en primer nivel de atención.

REFERENCIAS

1. Linder M. Nutrition and metabolism of the trace elements. In: Linder M, editor. *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. 2ª ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1991. p. 215-76.
2. Dallman R. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Fomon S, Ztolkin S, editors. *Nutritional anemias*. New York: Raven Press; 1992. p. 105-19.
3. Olivares M, Walter T. Causes and consequences of iron deficiency. *Rev Nutr*. 2004 Jan./Mar;17(1):05-14.
4. Yip R, Dallman P. Hierro. In: Ziegler E, Filer L, editors. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 6 ed. Washington: OPS/OMS; 1997. p. 294-305.
5. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*. 2000 December 15, 2000;96(13):4020-7.
6. Yip R, Dallman P. Hierro. In: Ziegler E, Filer L, editors. *Conocimientos actuales sobre Nutrición*. Washington, DC, EUA: International Life Sciences Institute, OPS, WHO; 1997. p. 294-311.
7. Borbolla JR, Cicero Cicero RE, Dibildox M M, Sotres R D, Gutiérrez G R. Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Rev Mex Pediatr*. 2000;67(2):63-7.
8. Cormack DH, Ham AW. *Histología de Ham*. 9 ed. Cormack DH, Ham AW, editors. México: Harla; 1965.
9. Carpenter C, Mahoney A. Contribution of heme and non-heme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1992;31:333-67.
10. Wienk K, Marx J, Beynen A. The concept of iron bioavailability and its assessment. *Eur J Nutr*. 1999;38:51-75.
11. Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Absorption. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002 November;29(3):384-99.
12. Fairweather-Tait SJ. Iron. *J Nutr*. 2001 April 1, 2001;131(4):1383S-6.
13. Dawson B, Rafal S, Weintraub L. Absorption of hemoglobin iron: The role of Xanthin Oxidase in the intestinal heme-splitting reaction blood. *Blood*. 1970;35:94-103.
14. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an Intestinal Heme Transporter. 2005;122(5):789.
15. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. PHYSIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY OF DIETARY IRON ABSORPTION. *Annual Review of Nutrition*. 2003;23(1):283-301.
16. Lönerdal B. Dietary factors affecting trace elements absorption in infants. *Acta Paediatr Scand*. 1989;351:S(109-13).
17. Lombard M, Chua E, O'toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut*. 1997;40:435-9.
18. Gaitán C D, Olivares G M, Arredondo O M, Pizarro A F. Biodisponibilidad de Hierro en humanos. *Rev Chil Nutr*. 2006 Agosto;33(2):142-8.
19. Martínez-Salgado H, Casanueva E, Rivera-Dommarco J, Viteri F, Bourges-Rodríguez H. La deficiencia de hierro y la anemia en niños mexicanos. Acciones para prevenirlas y corregirlas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008;65(2):86-99.
20. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, et al. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *ALAN*. 2003;53(2).
21. Dallman P, Siimes M, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr %R*. 1980 Jan;33(1):86-118.
22. Baptista-González H, Peñuela-Olaya M, Navarro-Necochea S, Bernal-Juárez M, Negrete-Valenzuela F, Ramírez-Vela J. Estudios de la reserva de hierro en el lactante menor a los dos y ocho meses de edad. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 1993;50:731-5.
23. Secretaría de Salud. Lineamientos para la suplementación con hierro y vitamina A en recién nacidos, niños y adolescentes. Adolescencia CNplSdllyl, editor. México, DF: Secretaria de Salud; 2009.
24. Life Science Research Office. Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:1318-30.
25. Martínez Salgado H, Flores Huerta S, Garduño Espinosa J, Duque López MX, Martínez Andrade GO, Ramos Hernández RI, et al. Prevención de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en los niños menores de un año de edad. México, DF: IMSS; 2000.
26. ACC/SCN. Fourth Report on the World Nutrition Situation 2000: ACC/SCN in collaboration with IFPRI2000.
27. Domellöf M, Cohen R, Dewey K, Hernell O, Landa Rivera L, Lönerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr*. 2001;138:679-87.

28. Flores-Huerta S, Martínez-Andrade G, Toussaint G, Adell-Gras A, Copto-García A. Alimentación complementaria en los niños mayores de seis meses de edad: Bases técnicas. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2006;63:129-44.
29. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr*. 2004 September 1, 2004;80(3):729-36.
30. Persson L, Lundstrom M, Lonnerdal B, Hernell O. Are weaning foods causing impaired iron and zinc status in 1-year-old Swedish infants? A cohort study. *Acta Paediatr*. 1998 Jun 87(6):618-22.
31. Lonnerdal B. Iron intake and requirements. Interactions with other trace elements. In: Heird W, editor. *Nutritional needs of the six to twelve months old infants*. New York: Raven Press; 1991.
32. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron Supplementation Affects Growth and Morbidity of Breast-Fed Infants: Results of a Randomized Trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002 November 1, 2002;132(11):3249-55.
33. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NHD/. Geneva2001. p. 1-107.
34. Rivera Rommarco J, Hotz C, Rodriguez Ramirez S, García Guerra A, Pérez Expósito AB, Martínez H, et al. Hierro. In: Bourges R H, Casanueva E, Rosado JL, editors. *Recomendaciones de Ingestión de Nutrimientos para la Población Mexicana Bases Fisiológicas*. México, DF: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 245-64.
35. Dallman P. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: N G, editor. *Hematology of infancy and childhood*. 3ª ed. Philadelphia: Saunders; 1987. p. 274-314.
36. Committee on the Prevention Detection and Management of Iron Deficiency Anemia Among US Children and Women of Childbearing Age, FNB, IOM. *Iron Deficiency Anemia: Recommended Guidelines for the Prevention, Detection, and Management Among U.S. Children and Women of Childbearing Age* Earl R, Woteki CE, editors. Washington, DC: National Academie Press; 1993.
37. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr*. 2000 November 1, 2000;72(5):1191-5.
38. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*. 2001;131:649S-68S.
39. International Nutritional Anemia Consultive Group. *Anemia prevention and control: what works*. Washington, D.C.2008 [cited 2008 17 de octubre]; Available from: <http://www.phnip.com/>.
40. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Lopez P, Munoz E, Garcia OP, et al. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am J Clin Nutr*. 2000 June 1, 2000;71(6):1485-94.
41. Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Gonzalez de Cossio T, Hernandez B, Sepulveda J. *Encuesta Nacional de Nutricion 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en Mexico*. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Publica; 2001.
42. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al., editors. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
43. Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Dommarco J. *Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2007.
44. Flores Huerta S, Martínez Salgado H. *Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños menores de 2 años en México. Atendidos por el Instituto Mexicano del Seguro Social*. 1a ed. Flores Huerta S, Martínez Salgado H, editors. México, DF: IMSS; Gerber; 2004.
45. Villalpando S, Shamah T, Ramírez Silva C, Mejía Rodríguez F. Prevalence of anemia in children 1 to 12 years of age. Results from a nationwide survey in Mexico. *Salud Pub Mex*. 2003;45:S520-S9.
46. Fomon S. Iron. In: SJ Fomon, editor. *Nutrition of Normal Infants*. St. Louis MO: Mosby; 1993. p. 239-60.
47. Vásquez-Garibay E, Romero-Velarde E, Nápoles-Rodríguez F, Nuño-Cosío M, Trujillo-Contreras F, Sánchez-Mercado O. Prevalencia de deficiencia de hierro y yodo, y parasitosis en niños de Arandas, Jalisco, México. *Salud Publica Mex*. 2002;44:195-200.
48. Aguilar Camacho H, Aguilar Rodriguez ME, Camacho Rodriguez MdlA, Contreras Lemus J, Coreño Juárez MO, Echeverría Martínez J, et al. *Atención Preventiva Integrada Niños menores de 10 años*. IMSS UdSP, editor: IMSS; 2005.
49. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Iron deficiency. In: *Pediatrics AAO, editor.: Pediatric Nutrition Handbook*; 1998. p. 233-46.

50. Ramirez M. El niño con anemia. In: Salas AM, editor. Diagnóstico y terapéutica en pediatría. Mexico: Prensa médica mexicana; 1987. p. 208.
51. Yip R. Iron Deficiency: Contemporary Scientific Issues and International Programmatic Approaches. American Institute of Nutrition. 1994:1479S-90S.
52. Donato H, Rapetti C M, Morán L, Cavo M. Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch Argent Pediatr. 2007;105(6):491-7.
53. Wright A, Southon S. The effectiveness of various iron-supplementation regimens in improving the iron status of anemic rats. Br J Nutr. 1990;63:579-85.
54. Viteri F, Liu X, Tolomei K, Martin A. True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats. J Nutr. 1995;125:82-91.
55. Gross R, Juliawuati W. Treatment of anaemia with weekly iron supplementation. Lancet. 1994;344:821.
56. Schultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyadi D, Matulesi P. Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. Am J Clin Nutr. 1995;61:111-5.
57. Cook J, Reddy M. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. Am J Clin Nutr. 1995;62:117-20.
58. Palupi L, Schultink W, Achadi E, Gross R. Effective community intervention to improve hemoglobin status in preschoolers receiving once-weekly iron supplementation. Am J Clin Nutr. 1997;65:1057-61.
59. Angeles-Agdeppa I, Schultink W, Sastroamidjojo S, Gross R, Karyadi D. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. Am J Clin Nutr. 1997;66:177-83.
60. Berger J, Aguayo V, Tellez W, Lujan C, Traissac P, San Miguel J. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. EJCN. 1997(51):381-6.
61. Martínez Salgado H, Evangelista Salazar JJ, Avila Jiménez L. Suplementación con hierro para prevenir anemia en la primera infancia. In: Durán Arenas L, Muñoz Hernández O, editors. La traducción del conocimiento Del resultado de la investigación a la aplicación en los servicios de salud. 1a ed. México, DF: CISS, IMSS, Fundación IMSS; 2006. p. 71-86.
62. Montenegro Engstrom E, Ribeiro de CastroInês R, Portela M, Oliveira Cardoso L, Augusto Monteiro C. Effectiveness of daily and weekly iron supplementation in the prevention of anemia in infants. Rev Saúde Pública. 2008;42(5).
63. Crawley J. Reducing the burden of anemia in infants and young children in Malaria-endemic countries of Africa: from evidence to action. Am J Trop Med Hyg. 2004 August 1, 2004;71(2_suppl):25-34.
64. Mitra A, Akramuzzaman S, Fuchs G, Arman M, Mahalanabis D. Long-term oral supplementation with iron is not harmful for young children in a poor community of Bangladesh. J Nutr. 1997;127:1452-5.
65. Berger J, Dyck JL, Galan P, Aplogan A, Schneider D, Traissac P, et al. Effect of daily iron supplementation on iron status, cell-mediated immunity, and incidence of infections in 6-36 month old Togolese children. EJCN. 2000 January;54(1):29-35.
66. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. BMJ. 2002 November 16, 2002;325(7373):1142-.
67. Mebrahtu T, Stoltzfus RJ, Chwaya HM, Jape JK, Savioli L, Montresor A, et al. Low-Dose Daily Iron Supplementation for 12 Months Does Not Increase the Prevalence of Malarial Infection or Density of Parasites in Young Zanzibari Children. J Nutr. 2004 November 1, 2004;134(11):3037-41.
68. Molero León SE. Mecanismos de absorción del hierro: estado actual. Revista del AWGLA. 2007 Abril;3(2):10-3.
69. Litter M. Farmacología experimental y clínica. Buenos Aires: Ateneo; 1986.
70. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Iron supplementation for infants. Pediatrics. 1976;58:765-8.
71. Hertrampf E, Olivares M. Iron Amino Acid Chelates. International Journal for Vitamin and Nutrition Research. 2004 October 31, 2004;74(6):435-43.
72. Bovell-Benjamin AC, Viteri FE, Allen LH. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. Am J Clin Nutr. 2000 June 1, 2000;71(6):1563-9.
73. Jeppsen R, editor. Biochemistry and physiology of albion metal amino acid chelates as proofs of chelation. International Conference on Human Nutrition; 1995; Salt Lake City.
74. Pineda O, Ashmead H, Perez J, Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. J Appl Nutr. 1994;46:2-13.
75. Pineda O, Ashmead H, Perez J, Lemus C. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. Nutrition. 2001;17(5):381.

76. Cornbluth S. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. *Arch Lat Nutr.* 2001;51:42-7.
77. Pizarro MT F, Uicich R, Olivares M, Almeida C, Díaz ML, Carmuega E, et al. Iron absorption of ferric glycinate is controlled by iron stores *Nutrition Research.* 1998 January;18(1):3-9.
78. Lampl M, Veldhuis J, Johnson M. Saltation and stasis: a model of human growth. *Science.* 1992 30 Oct;258(5083):801-3.
79. Heird W. Necesidades nutricionales del Lactante. In: Ziegler E, Filer L, editors. *Conocimientos actuales sobre Nutrición.* Washington, DC, EUA: International Life Sciences Institute, OPS, WHO; 1997. p. 423-30.
80. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr.* 2006 December 1, 2006;84(6):1261-76.
81. Angeles I, Schultink W, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1993 September 1, 1993;58(3):339-42.
82. Walker CF, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am J Clin Nutr.* 2005 July 1, 2005;82(1):5-12.
83. Lawlees J, Latham M, Stephenson L, Kinoti S, Pertet A. Iron supplementation improves appetite and growth. *J Nutr.* 1994;124:645-54.
84. Tulchinsky T, Ebwenini E, Ginsberg G. Growth and nutrition patterns of infants associated with a nutrition education and supplementation programme in Gaza 1987-92. *Bull WHO.* 1994;72:869-75.
85. Chwang L, Soemantri A, Pollitt E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:496-501.
86. Angeles I, Schultink W, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:339-42.
87. Bathia D, Seshadri S. Growth performance in anemia and following iron supplementation. *Indian Pediatr.* 1993;30:195-200.
88. Morais M, Ferrari A, Fisberg M. Effect of oral therapy on physical growth. *Rev Paul Med.* 1993;111:439-44.
89. Latham M, Stephenson L, Kinoti S, Zaman M, Kurz K. Improvements in growth following iron supplementation in young Kenyan school children. *Nutrition.* 1990;6:159-65.
90. Idjradinata P, Watkins W, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet.* 1994;343:1252-4.
91. Stekel A. Necesidades de hierro en el lactante y el niño. *El hierro en la alimentación del lactante y del niño.* Switzerland: NESTEC LTD; 1984. p. 7-10.
92. Oski F. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1993;329:190-3.
93. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient Interventions but Not Vitamin A or Iron Interventions Alone Improve Child Growth: Results of 3 Meta-Analyses. *J Nutr.* 2004 October 1, 2004;134(10):2592-602.
94. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr.* 2009 January 1, 2009;89(1):191-203.
95. Smuts CM, Lombard CJ, Benade AJS, Dhansay MA, Berger J, Hop LT, et al. Efficacy of a Foodlet-Based Multiple Micronutrient Supplement for Preventing Growth Faltering, Anemia, and Micronutrient Deficiency of Infants: The Four Country IRIS Trial Pooled Data Analysis. *J Nutr.* 2005 March 1, 2005;135(3):631S-8.
96. Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The Effect of Iron Therapy on the Growth of Iron-replete and Iron-deplete Children. *J Trop Pediatr.* 2003 April 1, 2003;49(2):84-8.
97. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron-fortified cereal. *Am J Clin Nutr.* 2009 July 1, 2009;90(1):76-87.
98. Idjradinata P, Watkins W, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet.* 1994 May 21;343(8908):1252-4.
99. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal. Effects of Iron and Zinc Supplementation in Indonesian Infants on Micronutrient Status and Growth. *J Nutr.* 2001 November 1, 2001;131(11):2860-5.
100. Dossa RAM, Ategbo EAD, de Koning FLHA, van Raaij JMA, Hautvast JGAJ. Impact of iron supplementation and deworming on growth performance in preschool Beninese children. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:223-8.
101. Rosado JL, Lopez P, Munoz E, Martinez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr.* 1997 January 1, 1997;65(1):13-9.

102. Rahman MM, Akramuzzaman SM, Mitra AK, Fuchs GJ, Mahalanabis D. Long-Term Supplementation with Iron Does Not Enhance Growth in Malnourished Bangladeshi Children. *J Nutr.* 1999 July 1, 1999;129(7):1319-22.
103. Huttly S, Victora C, Barros F, Teixeira A, JP V. The timing of nutritional status determination: implications for interventions and growth monitoring. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45:85-96.
104. Waterlow J. Observations on the natural history of stunting. In: Waterlow J, editor. *Linear growth retardation in less developed countries.* 1 ed. Vevey: Nestle Nutrition/New York: Raven Press; 1988.
105. UNICEF. *Strategy for improved nutrition of children and women in developing countries.* New York: UNICEF; 1990.
106. Martorell R, Rivera J, Kaplowitz H, Pollitt E. Long-term consequences of growth retardation during early childhood. In: M H, editor. *Human Growth: Basic and clinical aspects: Argente J;* 1992.
107. Leon D, Lithell H, Vagero D, McKeigue P, Koupilova I, Mohsen R, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15,000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998;317:241-5.
108. Lutter C, Mora J, Habicht J, Rasmussen K, Robson D, Herrera M. Age-specific responsiveness of weight and length to nutritional supplementation. *Am J Clin Nutr %R.* 1990 Mar;51(3):359-64.

Efecto de una suplementación con hierro sobre la velocidad de crecimiento en lactantes

Effect of iron supplementation on growth velocity in infants

Ávila Jiménez Laura¹, Méndez Ignacio², Villalpando Hernández Salvador³,
Martínez Salgado Homero⁴

¹ Alumna del programa de Doctorado en Ciencias de la Salud Pública con Área de Concentración en Epidemiología, Instituto Nacional de Salud Pública.

² Departamento de Probabilidad y Estadística. IIMAS-UNAM. México, DF.

³ Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

⁴ Hospital Infantil de México “Federico Gómez” México, D.F. Corporación RAND Santa Mónica, California Estados Unidos de América

Autor de correspondencia

Homero Martínez Salgado

RAND, 1776 Main Avenue,

PO Box 2138,

Santa Monica,

CA 90407-2138, USA

Resumen

Objetivo: comparar el efecto de la suplementación con hierro utilizando sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado en administración semanal ó mensual sobre la velocidad de crecimiento de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, durante su primer año de vida.

Material y métodos: Se condujo un análisis de un ensayo clínico controlado en 1701 niños asignado aleatoriamente a 4 grupos de suplementación en dosis total de 150 mg de sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado más 200 µg de ácido fólico en esquemas semanal o mensual

Resultados y discusión: No se observaron diferencias significativas en los puntajes de Z de talla para la edad en ninguno de los grupos. Es de resaltar que el grupo que recibió suplementación con hierro bisglicino-aminoquelado en administración semanal (SS2) terminó con un puntaje de Z por arriba de todos los grupos lo que refuerza el efecto positivo de la suplementación con hierro sobre el crecimiento.

Palabras claves: Suplementación, hierro, crecimiento, lactantes

Abstract

Objective: To compare the effect of supplementation with ferrous sulfate or iron using iron bisglycinate in administration weekly or monthly on growth rate of apparently healthy children from IMSS during their first year of life.

Material and methods: We conducted an analysis of a controlled clinical trial in 1701 children randomly assigned to 4 groups of supplementation in doses of 150 mg of ferrous sulfate or iron bisglycinate over 200 µg of folic acid weekly or monthly schedules

Results and discussion: There were no significant differences in Z scores of height for age in either group. It is noteworthy that the group that received supplementation with iron bisglycinate in weekly scheduled (SS2) finished with a score of Z above all groups which reinforces the positive effect of iron supplementation on growth.

Keywords: Supplementation, iron, growth, infants

Introducción

El hierro es un constituyente básico de muchas moléculas con actividades de tipo funcional debido a sus acciones metabólicas y enzimáticas; adicionalmente desempeña un importante papel en la maduración del sistema nervioso y síntesis de ADN (1-6).

El estado nutricional del hierro en el organismo puede ser considerado como un continuo que va desde el estado de suficiencia hasta la deficiencia clínica (anemia) (7). En los primeros cuatro meses de vida, debido a diferentes mecanismos biológicos, las concentraciones de hemoglobina (Hb) varían mucho (8-10). Dado que los requerimientos de hierro son proporcionales a la velocidad de crecimiento, es crucial que durante esta etapa de crecimiento acelerado se mantenga un estado nutricional de hierro normal (7). La Academia Americana de Pediatría recomienda suplementar hierro a una dosis no mayor a 1 mg/kg/día en recién nacidos de término y de 2 mg/kg/día en recién nacidos pretérmino, a partir de sales inorgánicas. En México, desde el 2009 el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia de México recomienda la suplementación preventiva de hierro en lactantes (11) mediante la aplicación universal para lactantes nacidos a término (10) de un esquema de administración diaria y durante 3 meses de 10 mg de sulfato ferroso por vía oral. Asumiendo una absorción del 10%, esta dosis corresponde a 1 mg de hierro elemental absorbido (12).

Morais y cols. documentaron incrementos en los índices peso/edad y peso/talla en niños con edad promedio de 32 meses, en respuesta a una suplementación

con 4 a 5 mg/kg/día de hierro elemental en forma de sulfato ferroso por 8 semanas (13). Por su parte Idjradinata, estudiando niños de 12-18 meses de edad, observó que la administración de hierro a niños sin deficiencia podía producir un retraso en el crecimiento, fenómeno que no ocurre en niños con deficiencia de hierro (14). Esta situación fue similar a la reportada en un estudio de intervención realizado en Honduras, que encontró que en niños de 4 a 6 meses, con hemoglobina basal ≥ 110 g/L, no hubo ganancias en la longitud con respecto a los niños que recibieron placebo (15). Este mismo estudio examinó los efectos del tratamiento con hierro en una población de niños alimentados al seno materno en Suecia, y reportó menores ganancias de longitud y circunferencia de cabeza en niños suplementados con hierro por 4 a 9 meses (15). En un estudio llevado a cabo en la India se encontró un efecto adverso de la suplementación con hierro en la ganancia de peso y crecimiento lineal en niños de 6 a 24 meses con estado nutricional normal de hierro (16). Walker y cols. en una revisión de ensayos clínicos en el 2005, no encontraron evidencia concluyente de esta asociación (17).

Un meta-análisis de publicación reciente evaluó el efecto de suplementación con hierro y micronutrientes sobre el crecimiento infantil y no encontró ningún efecto significativo en crecimiento aun controlando por la concentración basal de hemoglobina (18). En 2009 Ramakrishnan y cols. en un nuevo meta-análisis documentan que no hubo ganancia en crecimiento infantil de las intervenciones que incluían hierro y vitamina A y, contrario a lo encontrado en el estudio previo, se encontró ganancia en el crecimiento lineal en intervenciones con cinc solamente (19).

En México, la deficiencia de hierro en niños 12 a 24 meses de edad en población general (66.6%) y de anemia en el primer año de vida (13.1%) (20) y en niños menores de 6 meses derechohabiente del IMSS (6.8% de deficiencia de hierro y 9.8% para anemia). (21) Dada la prevalencia se requiere de acciones preventivas efectivas y establecer propuestas de tratamientos preventivos para la deficiencia de hierro y anemia sustentadas en una evaluación de la respuesta potencial sin efectos negativos en el tubo digestivo y generación de radicales hidroxilo, daño en la capacidad cognitiva, motora y crecimiento (22).

En 1990 Wright, al suplementar con hierro a ratas anémicas, observó que la administración diaria aporta iguales beneficios a los obtenidos con administración del suplemento en dosis menos frecuentes (23), sustentado en que buena parte de los efectos colaterales de la suplementación con hierro se debe a la presencia de hierro no absorbido en la mucosa intestinal, por lo que Viteri y sus colaboradores (24) en 1995, posterior al desarrollo de un modelo animal, concluyeron que al evitarse la saturación del hierro no absorbido por las células intestinales la dosis ofrecida sería mejor absorbida, y el tratamiento tendría menos efectos adversos.

En años más recientes se ha experimentado con compuestos de hierro amino ácido quelados, que fueron desarrollados y han sido usados como fortificantes de alimentos ricos en fitatos y como agentes terapéuticos en la prevención y tratamiento de la deficiencia de hierro (25). En particular, en el compuesto de hierro bisglicino quelado un átomo de hierro se liga a dos moléculas de glicina,

formando dos anillos heterocíclicos con ángulos tetraédricos, configuración que protege a la molécula de la acción de fosfatos, fitatos, taninos y fibras, impidiendo además la irritabilidad que causa la ingestión de sales inorgánicas de hierro sobre la mucosa gástrica (26, 27). Al ser estable a la acción del jugo gástrico, el hierro bisglicino aminoquelado puede ser absorbido en el duodeno, con porcentajes de absorción que van del 30 al 40%, por lo que, según Pineda y cols., se puede considerar como el tratamiento de elección para la anemia por deficiencia de hierro por su alta biodisponibilidad y buena regulación (28).

En un estudio realizado en México y publicado en 2006 se estudió el efecto preventivo de la administración intermitente de hierro en tres modalidades de administración (semanal, quincenal y mensual) con una dosis de sulfato ferroso de 7.5 mg/dosis y vitamina C, misma que se duplicó a partir del 6^o mes de vida. Esta intervención mostró un efecto preventivo significativo de los tres esquemas de suplementación, con un efecto de dosis respuesta: entre más corto fue el período de suplementación fue mayor la concentración de ferritina (29).

En la recomendación del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (10) no se hace referencia a los posibles efectos secundarios de dicha suplementación sobre el crecimiento. El efecto de esta política sobre la prevalencia de anemia o sobre el impacto en el crecimiento infantil no ha sido evaluado. El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de la suplementación con hierro utilizando sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado en administración semanal ó mensual sobre la velocidad de

crecimiento de niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, durante su primer año de vida.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un análisis de los datos provenientes de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico denominado *“Prevención de la Anemia por Deficiencia de Hierro y Acido Fólico en los niños menores de un año de edad”* (PREVEANEMIA), cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la administración por vía oral de dos formas de hierro (sulfato ferroso y/o hierro bisglicino aminoquelado) combinadas con ácido fólico, administradas en forma semanal y mensual, durante el primer años de vida, para prevenir la depleción de las reservas corporales de hierro y la aparición de la anemia por deficiencia de estos nutrimentos. El estudio se desarrolló en cinco Unidades de Medicina Familiar (UMF) de diferentes sedes del IMSS (Zacatecas, Colima, Mérida, Distrito Federal UMF No. 22 y UMF No. 140), a fin de captar la variabilidad representada por diferentes condiciones socioeconómicas, diferentes patrones de ablactación y dieta durante el primer año de vida. Adicionalmente se evaluó alimentación del niño, morbilidad, eventos adversos y adherencia (21)

El estudio se desarrolló en el periodo de enero del 2004 a mayo del 2010. Se realizó un muestreo por cuota ajustado por el número de consultas de control prenatal de cada una de las Unidades de Medicina familiar (UMF). Se inició el reclutamiento de las madres de los niños participantes desde la etapa prenatal, y la intervención dio inicio a los primeros 30 días de vida (± 7 días) de los niños. A partir de ahí se les hizo seguimiento mensual con mediciones de antropometría y en los meses 3^o, 6^o, 9^o y 12^o de vida se realizaron tomas de muestras sanguíneas. En el presente estudio se analizaron los datos de los niños cuyos expedientes contaran con información bioquímica del estado nutricio de hierro y antropometría (peso y longitud).

La intervención consistió en la suplementación de 1 mg de hierro elemental/día, en forma de 5.3 mg de sulfato ferroso heptahidratado ó de hierro bisglicino-aminoquelado/mL en solución, y ácido fólico, ofrecidos con diferente periodicidad. En el primer esquema se recurrió a una periodicidad semanal, y en el segundo a una periodicidad mensual. Ambos esquemas fueron equivalentes en cuanto a la cantidad total de hierro y ácido fólico ofrecida a los niños (Cuadro I)

La formulación de hierro estuvo a cargo de Laboratorios Columbia S.A. de C.V., de forma que 1 mL de la solución tuviera la dosis requerida, independientemente del compuesto. La suplementación mensual del hierro la realizó en forma directa el personal del proyecto, por lo que la adherencia fue de 100%. La suplementación semanal se administró en forma directa una vez al mes, y el resto del mes se encargó a las madres que la realizaran. A fin de estimular y medir el apego, a cada mamá se le dio un registro para anotar la suplementación de las siguientes semanas. Adicionalmente, para otorgar la siguiente suplementación se le pidió a la mamá la devolución de los frascos vacíos, los cuales se pesaron en una báscula de precisión de 0.1 hasta 500 gramos para evaluar la adherencia. Todos los niños que recibieron suplementación con hierro semanal o mensual se les otorgó atención integral: evaluación de morbilidad, nutricional y tratamiento cuando fue necesario al detectarse enfermedades durante su participación en el estudio.

En vista de la amplia evidencia sobre la alta incidencia de anemia en niños no suplementados durante el primer año de vida (21, 30), no se consideró ético

incluir en el diseño del estudio a un grupo sin intervención. Además, dado que el estudio incluyó población derechohabiente del IMSS, se ofreció tratamiento con hierro en el esquema universal: a los niños y niñas con bajo peso al nacer o pretérmino, a partir de los 2 meses de edad se les ofrece una suplementación universal en dosis de 2 mg de hierro elemental/kg de peso corporal/día, durante 6 meses. De 4 a 23 meses de edad, la suplementación universal es una dosis de 2 mg de hierro elemental/kg de peso corporal/día durante 6 meses a cualquier niño en quien se detectó anemia a lo largo del estudio. A la mamá o tutor del niño, se le solicitó por escrito su consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité Nacional de Ética de la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Las variables de resultado fueron la velocidad de crecimiento y el crecimiento alcanzado al año de vida. La velocidad de crecimiento fue medida a través de la proporción de cambio de las variables antropométricas (longitud recumbente y peso) con la edad (31) a partir del primer mes de vida y hasta el año de vida. La velocidad de crecimiento provee información de la proporción de cambio de las variables antropométricas (longitud, peso y perímetro cefálico) con la edad (32). La antropometría se llevó a cabo de acuerdo a lo propuesto por Lohman (33) de forma mensual a partir del primer mes de vida. En cada sede se hicieron evaluaciones de precisión y exactitud de las medidas a fin de controlar la calidad de las mediciones antropométricas. Para fines de este estudio se consideraron los valores reportados en intervalos de tres meses. La fecha de registro de antropometría estuvo basada en la fecha de nacimiento del niño ± 7 días. Los sujetos fueron pesados sin ropa al nacimiento en el área de

tococirugía ó quirófano de las Unidades participantes y con un mínimo de ropa para las mediciones subsecuentes. Se utilizó una báscula electrónica portátil especial para pesar bebés con una precisión de 5 g y una capacidad máxima de 20 kg (Marca Seca, Modelo 334). Todas las lecturas de peso fueron registradas al 0.01 kg más cercano. La báscula fue calibrada con un patrón de referencia de peso conocido de manera periódica. La longitud recumbente fue medida usando un infantómetro de madera con capacidad de medición hasta 86 centímetros. Las mediciones fueron cerradas al 1 milímetro más cercano.

El crecimiento alcanzado al año de vida se identificó a través de la longitud obtenida al año de vida. Se calcularon los puntajes de Z de peso para la edad, peso para la longitud y longitud para la edad tomando como población de referencia a la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (34).

La exposición fue definida como la suplementación con hierro, donde los niños participantes del ensayo clínico recibieron una dosis de hierro 1 mg/día, en administración semanal ó mensual. De manera acumulada, se ofrecieron 7 mg de hierro elemental en la administración semanal y 28 mg de hierro elemental al mes, siendo esta dosis segura para ofrecer por largo tiempo a los niños participantes.

El estado nutricional de hierro fue medido a través de ferritina sérica y hemoglobina. El punto de corte propuesto en hemoglobina para definir anemia fue el siguiente: para los lactantes de 3 meses de edad un valor de hemoglobina ≤ 9.5 g/dL, para los 6 meses de edad una hemoglobina ≤ 10.5

g/dL, a los 9 meses de edad, hemoglobina ≤ 10.5 g/dL y para los 12 meses de edad hemoglobina ≤ 10.7 g/dL; para la deficiencia de hierro por ferritina sérica el punto de corte se planteó como un valor < 20 $\mu\text{g/dL}$. Tanto ferritina sérica como hemoglobina se consideraron como variables confusoras. Como variables de control se tomaron el peso y longitud al nacimiento, que fueron tomadas por personal operativo de las unidades participantes.

Aleatorización

La asignación aleatoria del niño a uno de los cuatro grupos de suplementación (sulfato ferroso en administración semanal y mensual, hierro bisglicino aminoquelado en administración semanal y mensual) fue por bloques balanceados, donde se buscó la intercambiabilidad de los sujetos y control de los factores de confusión. El esquema de asignación aleatoria fue generado por medio de un programa obtenido en el sitio Web (35) utilizando un esquema de bloques aleatorios. Se contaron con 8 etiquetas para enmascarar a los cuatro códigos, y se generó un listado con 20 bloques. El listado fue enviado a cada una de las sedes, de acuerdo con el número de niños que ingresaban al estudio.

Cegamiento

Para cada grupo de suplementación, los frascos y su contenido fueron similares en color y sabor. Laboratorios Columbia S.A. de C.V. fue el responsable de preparar los frascos. El equipo de PREVEANEMIA, así como las madres y los niños participantes desconocieron el tipo de hierro que les estaba siendo proporcionado.

Análisis Estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la información que incluyó la exploración de las distribuciones de las variables de antropometría y de las características del estado nutricional de hierro por grupo de suplementación manteniendo el cegamiento. En los resultados se reportan la media y desviación estándar de las variables continuas. Se evaluaron los supuestos de normalidad utilizando gráficos de puntos y pruebas de normalidad y se exploró la presencia de datos fuera de rango.

Se analizó toda la información obtenida de manera mensual desde el nacimiento hasta los 12 meses. En los casos de valores faltantes en las mediciones antropométricas se usaron procedimientos de imputación múltiple (36). Para el análisis de la velocidad de crecimiento e indicadores bioquímicos se hicieron las estimaciones de cambio para los meses 3, 6, 9 y 12 meses de vida y empleando ecuaciones de estimación generalizada (GEE por sus siglas en inglés) (37) se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple robusta para la predicción del puntaje de Z de talla para la edad a los 12 meses de los niños suplementados con hierro, ajustado por el efecto de conglomerado de las 5 sedes del estudio. Se evaluaron las posibles interacciones entre el tipo de suplemento por visita y por sexo de los lactantes. Aun cuando se recolectó información sobre morbilidad y dieta, para este análisis no fue incorporada.

Resultados

En este análisis se incluyeron 1701 niños que contaban con información completa. A pesar de que el grupo de administración semanal con hierro bisglicino-aminoquelado y ácido fólico mostró un número discretamente menor en una de las sedes, la distribución de las características entre las sedes fue similar en términos de la edad gestacional de las madres (información no mostrada), la edad de los niños al ingreso del estudio (30 días en promedio), el sexo de los niños, el peso al nacer y la longitud (Cuadro II).

Los valores promedio de la ferritina sérica sólo mostraron diferencia estadísticamente significativa a los 6 meses entre el grupo de suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico (SS1) vs el grupo de suplementación semanal con hierro bisglicino-aminoquelado y ácido fólico (SS2). La depleción de hierro evaluado por la ferritina sérica no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a pesar de que el valor absoluto del SS2 fue discretamente más bajo comparados a los otros. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por grupo al comparar las prevalencias de deficiencia de hierro en los cuatro momentos de la medición: 3, 6, 9, y 12 meses (Cuadro III).

No hubo diferencias significativas entre los grupos al comparar el valor de la hemoglobina por grupo de suplementación, así como tampoco en los diferentes momentos de medición. Tampoco se observó ninguna diferencia por grupo ni a lo largo del año de seguimiento de los niños en cuanto a la prevalencia de anemia por grupo de suplementación (Cuadro IV).

No se observaron diferencias significativas en los puntajes de Z de talla para la edad en ninguno de los grupos. Es de resaltar que el grupo que recibió suplementación con hierro bisglicino-aminoquelado en administración semanal (SS2) terminó por arriba de todos los grupos (Cuadro V).

Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple incluyendo las cinco sedes del estudio (robusto), donde estuvo incluida la talla para la edad al mes de vida de los niños, el sexo, la administración y la formulación química de hierro (se incluyeron como efectos independientes) así como el valor de la ferritina sérica a los 3, 6 y 9 meses. El efecto mostrado señala que ante la exposición al hierro bisglicino aminoquelado el puntaje de Z de talla para la edad se acerca a cero (Cuadro VI).

El comportamiento de las medias estimadas ajustadas para el mismo indicador permite observar claramente que ante la administración semanal con hierro bisglicino-aminoquelado la media está más próxima al valor de cero, lo que habla de que existe menor riesgo de presentar limitación en la talla para la edad con ese tipo de administración (Figura 2).

Discusión

En la literatura se han documentado dos tipos de efecto de la suplementación con hierro sobre el crecimiento. El primero es que en niños con estado nutricional de hierro normal la suplementación con hierro tiene efectos adversos sobre el crecimiento, explicado principalmente por la inhibición de la absorción del cinc ante la presencia de hierro en el tubo digestivo, aun cuando hay autores que no encuentran evidencia concluyente de esta asociación (17). El segundo efecto documentado de la suplementación con hierro es favoreciendo el crecimiento en aquellos niños con depleción del estado nutricional de hierro. El principal hallazgo de este estudio fue que la suplementación preventiva con una dosis baja (fisiológica) de hierro durante el primer año de la vida en niños que no mostraban deficiencia de hierro al inicio del estudio no mostró diferencias en la talla para la edad al final del estudio entre los grupos, aún sin realizar un ajuste estadístico. Al aplicar el ajuste estadístico se encontró que la suplementación preventiva con hierro y específicamente con la formulación de hierro bisglicino aminoquelado promueve que el indicador del crecimiento estudiado (puntaje Z de talla para la edad) se acerque a cero, con lo que se refuerza el efecto positivo de la suplementación con hierro sobre el crecimiento.

Un segundo hallazgo de este estudio fue que con la suplementación preventiva con hierro se encontró una prevalencia de anemia al final del estudio sustancialmente menor a la documentada en un estudio previo realizado en una población similar a la estudiada, a nivel nacional (5.4% vs 20.9), con lo que se fortalece la demostración del efecto positivo de la intervención sobre los indicadores de nutrición de hierro (21).

Finalmente, al usar los valores de ferritina sérica basal como potencial confusor de la deficiencia de hierro, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por grupo al comparar las prevalencias de deficiencia de hierro en los cuatro momentos de la medición. En la población estudiada por nosotros la prevalencia de deficiencia de hierro al cumplirse el año de vida se encontró por debajo de lo reportado por una encuesta de nivel nacional, y no fue estadísticamente diferente entre los grupos suplementados (15% vs 26.7%) (21).

Estos hallazgos contrastan con lo propuesto por otros autores que han documentado que la administración con hierro a niños, en diferentes momentos de la etapa lactante, pero sin deficiencia en el estado nutricional de hierro, puede producir un retraso en crecimiento en general (14) y sobre el crecimiento lineal y de circunferencia de cabeza en específico (15). Una diferencia notable entre nuestro estudio y otros publicados con anterioridad estriba en el carácter preventivo de una dosis muy baja de hierro, ofrecida con dos periodicidades diferentes (semanal y mensual). Estas características de los dos esquemas de suplementación estudiados pueden haber influido en la falta de efectos negativos observados en otras intervenciones que han ofrecido suplementación con hierro, a dosis más elevadas, a niños sin deficiencia de hierro. Los dos esquemas de suplementación, con cualquiera de las periodicidades estudiadas, también deben haber influido sobre una mejor absorción del hierro, lo cual se tradujo en el efecto sin diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro esquemas empleados.

La literatura publicada ofrece al menos una posible explicación de la falta de efecto negativo de la suplementación preventiva con hierro sobre el

crecimiento, señalando que puede estar dada por las modificaciones en los patrones en el consumo de otros nutrimentos. En un estudio publicado por Lawless, se propone que la recuperación de crecimiento en niños suplementados pudo estar explicada por un incremento del 10% en el consumo de energía (38). En el caso de los niños estudiados por nosotros, si bien no tenemos al análisis de la ingestión calórica, el hecho de que la intervención se haya realizado en cinco sedes, con características diferentes en los patrones de alimentación, hace poco probable que este sea el mecanismo para explicar el efecto de la suplementación sobre el crecimiento.

Aun cuando se pudiera pensar en un efecto potencial debido al cuidado acucioso que recibieron los niños durante su etapa de crecimiento (39); en este estudio este efecto no fue medido en otras variables que se incluyeron en el proyecto de PREVEANEMIA.

Los hallazgos de este estudio pueden contribuir a sustentar la modificación de la política de suplementación universal preventiva de anemia e iniciarla al nacimiento de los niños, sin embargo cualquier medida para la prevención de anemia debe estar asociada a acciones que provean educación nutricional sobre la selección de alimentos, y promueva una perspectiva preventiva desde el primer nivel de atención.

Agradecimientos

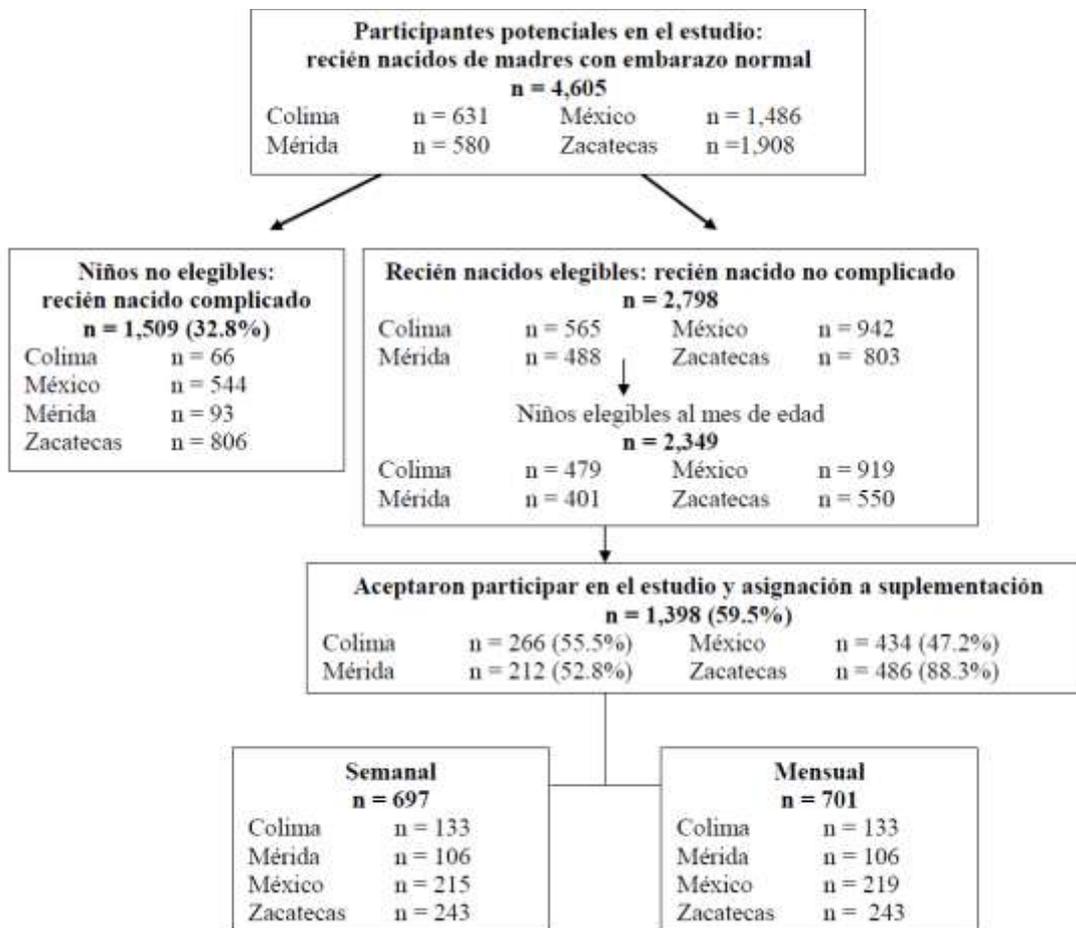
Los autores agradecen la colaboración de los Delegados Estatales, Jefes de Servicio de Prestaciones Médicas y Directores de UMAES de las Delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social participantes. Así mismo agradecen el apoyo económico al Instituto Mexicano del Seguro Social y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través de financiamientos y becas para alumnos de posgrado.

REFERENCIAS

1. Linder M. Nutrition and metabolism of the trace elements. In: M L, editor. Nutritional biochemistry and metabolism. 2ª ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1991. p. 215-76.
2. Dallman R. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Fomon J ySS, editor. Nutritional anemias. Switzerland: NESTEC LTD; 1992.
3. Olivares M, Walter T. Causes and consequences of iron deficiency. Rev Nutr. 2004 Jan./Mar;17(1):05-14.
4. Yip R, Dallman P. Hierro. In: Ziegler E, Filer L, editors. Conocimientos actuales sobre Nutrición. Washington, DC, EUA: International Life Sciences Institute, OPS, WHO; 1997. p. 294-311.
5. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. Blood. 2000 December 15, 2000;96(13):4020-7.
6. Dallman R. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Fomon S, Ztolkin S, editors. Nutritional anemias. New York: Raven Press; 1992. p. 105-19.
7. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NHD/. Geneva2001. p. 1-107.
8. Dallman P, Siimes M, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr %R. 1980 Jan;33(1):86-118.
9. Baptista-González H, Peñuela-Olaya M, Navarro-Necochea S, Bernal-Juárez M, Negrete-Valenzuela F, Ramírez-Vela J. Estudios de la reserva de hierro en el lactante menor a los dos y ocho meses de edad. Bol Med Hosp Infant Méx. 1993;50:731-5.
10. Secretaría de Salud. Lineamientos para la suplementación con hierro y vitamina A en recién nacidos, niños y adolescentes. Adolescencia CNplSdlllyl, editor. México, DF: Secretaria de Salud; 2009.
11. Aguilar Camacho H, Aguilar Rodriguez ME, Camacho Rodriguez MdIA, Contreras Lemus J, Coreño Juárez MO, Echeverría Martínez J, et al. Atención Preventiva Integrada Niños menores de 10 años. IMSS UdSP, editor: IMSS; 2005.
12. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Iron deficiency. In: Pediatrics AAo, editor.: Pediatric Nutrition Handbook; 1998. p. 233-46.
13. Morais M, Ferrari A, Fisberg M. Effect of oral therapy on physical growth. Rev Paul Med. 1993;111:439-44.
14. Idjradinata P, Watkins W, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. Lancet. 1994;343:1252-4.
15. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron Supplementation Affects Growth and Morbidity of Breast-Fed Infants: Results of a Randomized Trial in Sweden and Honduras. J Nutr. 2002 November 1, 2002;132(11):3249-55.
16. Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The Effect of Iron Therapy on the Growth of Iron-replete and Iron-deplete Children. J Trop Pediatr. 2003 April 1, 2003;49(2):84-8.
17. Walker CF, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. Am J Clin Nutr. 2005 July 1, 2005;82(1):5-12.
18. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient Interventions but Not Vitamin A or Iron Interventions Alone Improve Child Growth: Results of 3 Meta-Analyses. J Nutr. 2004 October 1, 2004;134(10):2592-602.
19. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. Am J Clin Nutr. 2009 January 1, 2009;89(1):191-203.
20. Rivera-Dommarco J, Shamah T, Villalpando S, González de Cossio T, Hernández B, Sepúlveda J. Estado nutricional de niños y mujeres en México. In: Rivera-Dommarco J, Shamah T, Villalpando S, González de Cossio T, Hernández B, Sepúlveda J, editors. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Cuernavaca: INSP; 2001.
21. Flores Huerta S, Martínez Salgado H. Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños menores de 2 años en México. Flores Huerta S, Martínez Salgado H, editors. México, DF: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2004.
22. Lutter C, Mora J, Habicht J, Rasmussen K, Robson D, Herrera M. Age-specific responsiveness of weight and length to nutritional supplementation. Am J Clin Nutr %R. 1990 Mar;51(3):359-64.

23. Wright A, Southon S. The effectiveness of various iron-supplementation regimens in improving the iron status of anemic rats. *Br J Nutr.* 1990;63:579-85.
24. Viteri F, Liu X, Tolomei K, Martin A. True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats. *J Nutr.* 1995;125:82-91.
25. Hertrampf E, Olivares M. Iron Amino Acid Chelates. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.* 2004 October 31, 2004;74(6):435-43.
26. Jeppsen R, editor. Biochemistry and physiology of albion metal amino acid chelates as proofs of chelation. *International Conference on Human Nutrition; 1995; Salt Lake City.*
27. Pineda O, Ashmead H, Perez J, Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J Appl Nutr.* 1994;46:2-13.
28. Pineda O, Ashmead H, Perez J, Lemus C. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition.* 2001;17(5):381.
29. Martínez Salgado H, Evangelista Salazar JJ, Avila Jiménez L. Suplementación con hierro para prevenir anemia en la primera infancia. In: Durán Arenas L, Muñoz Hernández O, editors. *La traducción del conocimiento Del resultado de la investigación a la aplicación en los servicios de salud.* 1a ed. México, DF: CISS, IMSS, Fundación IMSS; 2006. p. 71-86.
30. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al., editors. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
31. Gibson S R. Anthropometric reference data. In: Gibson S R, editor. *Principles of nutritional assessment.* First ed. New York: Oxford University Press; 1990. p. 209-46.
32. Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment.* New York Oxford University Press; 1990.
33. Lohman T, Roche A, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual.* Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1988.
34. WHO. Length velocity. Geneva, Switzerland: WHO; 2010 [cited 2010 Febrero]; Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
35. Dallal GE. Randomization. <http://randomization.com/>; 2003 [updated 10-10-200310-10-2003]; Available from: <http://randomization.com/>.
36. Little R, Rubin D. *Statistical Analysis with Missing Data.* second edition ed. New York: Wiley; 2002.
37. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986 April 1, 1986;73(1):13-22.
38. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron Supplementation Improves Appetite and Growth in Anemic Kenyan Primary School Children. *The Journal of Nutrition.* 1994 May 1, 1994;124(5):645-54.
39. Lutter CK. Iron Deficiency in Young Children in Low-Income Countries and New Approaches for Its Prevention. *The Journal of Nutrition.* 2008 December 1, 2008;138(12):2523-8.

Figura 1. Perfil de los participantes en el estudio de prevención de anemia,
Ciudad de México
Enero-Julio 2004



Cuadro I. Composición de los suplementos semanal y mensual para el estudio de prevención de anemia

Administración	Sulfato Ferroso	Hierro Bisglicino-aminoquelado
Semanal	35 mg + 50 µg de ácido fólico	35 mg + 50 µg de ácido fólico
Mensual	150 mg + 200 µg de ácido fólico	150 mg + 200 µg de ácido fólico

Cuadro II. Características generales de los niños de PREVEANEMIA por grupo de suplementación

	SS1 n=458	SS2 n=398	SM1 n= 421	SM2 n=424
Edad (días) al ingreso al estudio*	30.7 (±2.7)†	31.0 (±2.8) †	31.0 (±2.7) †	30.6 (±3.1)†
Peso al nacer (kg)*	3232.2 (±415.4)	3283.3 (±402.3)	3265.6 (±382.4)	3228.0 (±388.7)
Longitud al nacer (cm)*	50.4 (±2.2)	50.2 (±2.3)	50.3 (±1.9)	50.3 (±2.0)
Población por sede del estudio**				
Zacatecas	147 (25.3) §	143 (24.7) §	144 (24.8) §	145 (25.0) §
Colima	88 (25.6) §	86 (25.0) §	84 (24.4) §	85 (24.7) §
Mérida	73 (24.4) §	76 (25.4) §	75 (25.0) §	75 (25.0) §
DF UMF No. 22	84 (38.3) §	27 (12.3) §	54 (24.6) §	54 (24.6) §
DF UMF No. 140	66 (25.2) §	66 (25.2) §	64 (24.5) §	65 (24.9) §
Sexo‡				
Masculino	231 (27.0) §	197 (23.0) §	220 (25.7) §	205 (24.0) §
Femenino	227 (26.7) §	201 (23.7) §	201 (23.7) §	219 (25.8) §

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

* ANOVA p>0.05

† Media (± desviación estándar)

§ Frecuencia (%)

**Chi² p = 0.012

‡Chi² p = 0.710

Cuadro III. Estado nutricional de hierro de los niños de PREVEANEMIA de acuerdo a la ferritina sérica por grupo de suplementación

	SS1 n=298	SS2 n=245	SM1 n= 279	SM2 n=270
Ferritina Sérica (µg/dL)				
3 meses de edad ^{†*}	125.5 (±100.4) ^a	119.4 (±83.5) ^a	131.5 (±88.0) ^a	126.0 (±107.4) ^a
6 meses de edad ^{†*}	63.1 (±90.1) ^{b1}	47.6 (±41.0) ^{b1}	56.2 (±47.3) ^{b1}	54.1 (±61.3) ^{b1}
9 meses de edad ^{†*}	53.9 (±209.2) ^c	33.8 (±37.8) ^{c2}	41.5 (±95.5) ^c	45.6 (±97.8) ^c
12 meses de edad ^{†*}	40.3 (±74.5) ^d	29.3 (±28.3) ^d	39.5 (±68.0) ^d	29.5 (±35.4) ^{d3}
Depleción de hierro (ferritina sérica <20 µg/dL)				
3 meses de edad ‡§	10 (0.9)	5 (0.46)	6 (0.5)	10 (0.9)
6 meses de edad ‡§	41 (4.2)	56 (5.7)	48 (4.9)	51 (5.2)
9 meses de edad ‡§	94 (10.5)	96 (10.8)	77 (8.6)	96 (10.8)
12 meses de edad ‡§	99 (11.5)	93 (10.8)	85 (9.8)	95 (11.0)

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

* ANOVA p>0.05

† Media (± desviación estándar)

§ Frecuencia (%)

‡ Fisher's exact p>0.05

a p>0.05 entre grupos a los 3 meses

b p> 0.05 entre grupos a los 6 meses

c p>0.05 entre grupos a los 9 meses

d p>0.05 entre grupos a los 12 meses

1 p<0.05 vs 3 meses

2 p<0.05 vs 6 meses

3 p<0.05 vs 9 meses

Cuadro IV. Concentraciones de hemoglobina y prevalencia de anemia de los niños de PREVEANEMIA por grupo de suplementación

	SS1 n=349	SS2 n=291	SM1 n= 331	SM2 n=326
Hemoglobina (g/dL)				
3 meses de edad ^{†*}	11.3 (± 0.9)	11.2 (± 0.9)	11.3 (± 1.0)	11.3 (± 0.9)
6 meses de edad ^{†*}	11.9 (±0.9)	11.8 (±0.9)	11.8 (±1.0)	11.9 (±0.8)
9 meses de edad ^{†*}	12.1 (±.9)	11.9 (±.9)	12.1 (±1.0)	12.1 (±1.0)
12 meses de edad ^{†*}	12.2 (±0.9)	12.1 (±0.9)	12.1 (±0.9)	12.1 (±1.0)
Anemia[‡]				
3 meses de edad § (Hb ≤ 9.5 g/dL)	10 (0.7)	9 (0.6)	7 (0.5)	7 (0.5)
6 meses de edad § (Hb ≤10.5 g/dL)	14 (1.2)	24 (2.1)	21 (1.8)	13 (1.1)
9 meses de edad §(Hb ≤10.5 g/dL)	9 (0.8)	12 (1.8)	15 (1.4)	9 (0.8)
12 meses de edad §(Hb ≤ 10.7 g/dL)	15(1.5)	13 (1.3)	12 (1.2)	13 (1.3)

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

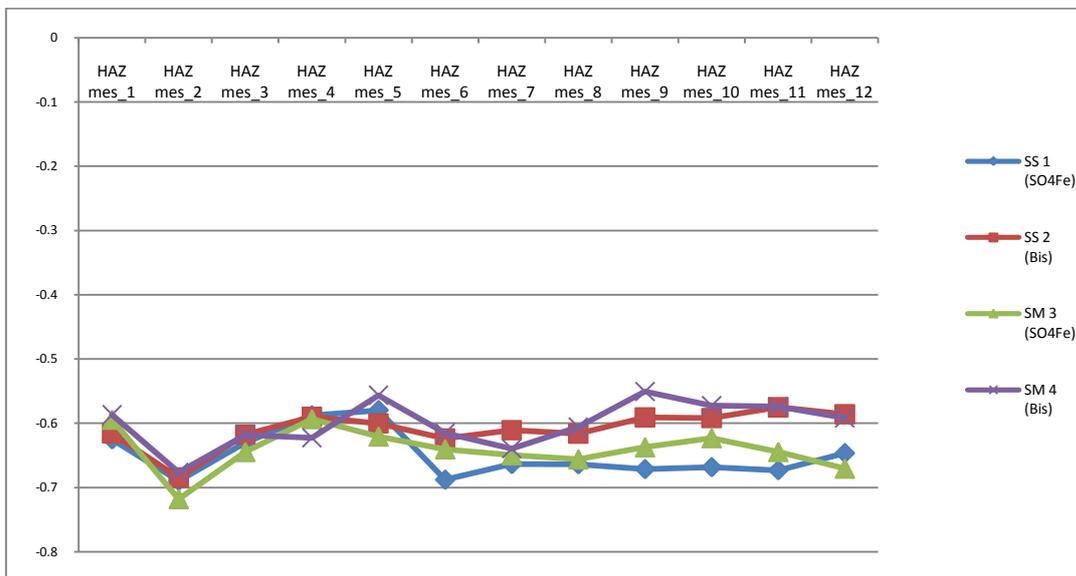
* ANOVA p>0.05

† Media (± desviación estándar)

§ Frecuencia (%)

‡Chi² p >0.05

Cuadro V. Indicador del estado de nutrición de talla para la edad por momento de medición y grupo de suplementación de los niños de PREVEANEMIA



SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

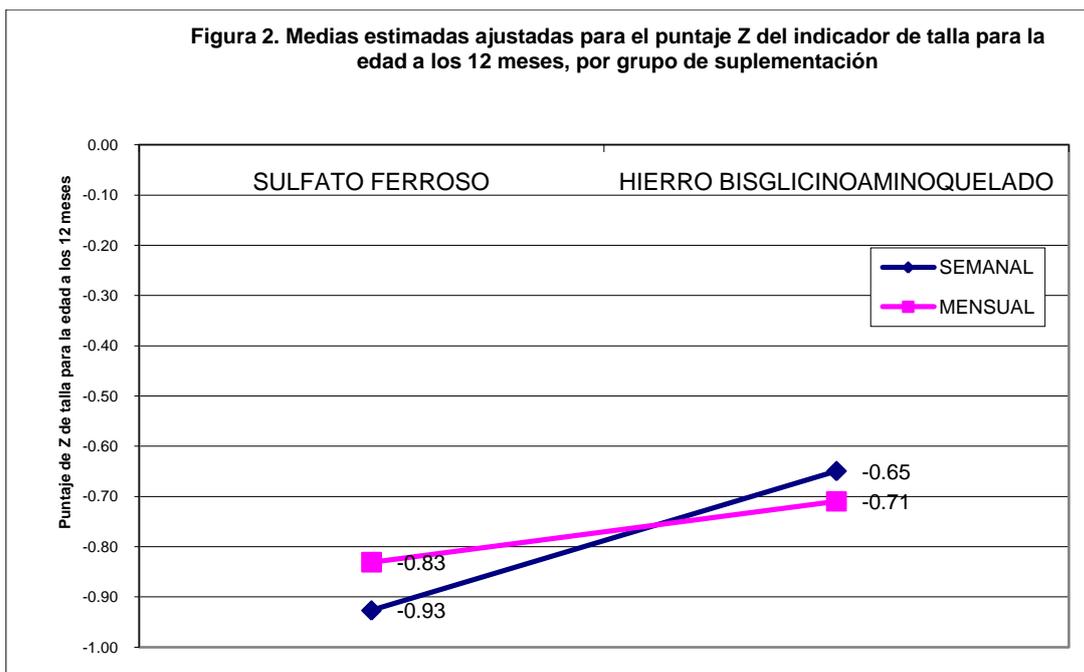
SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

Cuadro VI. Modelo de regresión lineal múltiple robusto para la predicción del puntaje Z del indicador talla para la edad a los 12 meses de los niños suplementados con hierro, ajustado por las 5 sedes

Variable	Coefficiente β	Valor p	IC95%
Talla para la edad a 1 mes de vida(puntaje de Z)	0.63	0.000	0.50 a 0.76
Sexo			
Femenino	0.09	0.219	-0.08 a 0.27
Administración			
Semanal	0.03	0.757	-0.26 a 0.34
Formulación química del Hierro			
Hierro Bisglicino aminoquelado	-0.11	0.041	-0.22 a -0.00
Ferritina sérica 3 meses	-0.00	0.166	-0.00 a 0.00
Ferritina sérica 6 meses	-0.00	0.465	-0.00 a 0.00
Ferritina sérica 9 meses	-0.00	0.264	-0.00 a 0.00
Constante	-0.25	0.258	-0.80 a 0.28
R2 ajustada:	0.3770		
Número de observaciones:	602		

Figura 2. Medias estimadas ajustadas para el puntaje Z del indicador de talla para la edad a los 12 meses, por grupo de suplementación



Suplementación preventiva con hierro y estado nutricional medido por antropometría de lactantes del régimen obligatorio del IMSS

Preventive iron supplementation and nutritional status of infants measured by anthropometry assigned to IMSS obligatory regimen

Ávila Jiménez Laura¹, Méndez Ignacio², Villalpando Hernández Salvador³, Martínez Salgado Homero⁴

¹ Alumna del programa de Doctorado en Ciencias de la Salud Pública con Área de Concentración en Epidemiología, Instituto Nacional de Salud Pública.

² Departamento de Probabilidad y Estadística. IIMAS-UNAM. México, DF.

³ Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

⁴ Hospital Infantil de México "Federico Gómez" México, D.F. Corporación RAND Santa Mónica, California Estados Unidos de América

Autor de correspondencia

Homero Martínez Salgado

RAND, 1776 Main Avenue,

PO Box 2138,

Santa Monica,

CA 90407-2138, USA

Resumen

Objetivo: analizar el efecto de la suplementación con hierro con sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado en administración semanal ó mensual sobre indicadores antropométricos del estado de nutrición representados por el IMC para la edad y de peso para la edad en niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, durante su primer año de vida.

Material y métodos: Se condujo un análisis de un ensayo clínico controlado en 1701 niños asignado aleatoriamente a 4 grupos de suplementación en dosis total de 150 mg de sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado más 200 µg de ácido fólico en esquemas semanal o mensual

Resultados y discusión: en las medias estimadas ajustadas para el puntaje de Z del indicador de peso para la edad se observó una tendencia de incremento durante todo el seguimiento y específicamente para el grupo con suplementación semanal con hierro bisglicino-aminoquelado y ácido fólico (SS2); identificándose un comportamiento diferencial de los otros tres grupos de suplementación (SS1, SM1 y SM2). Se identificó un efecto positivo de la suplementación semanal con hierro bisglicino aminoquelado sobre los diferentes indicadores del estado de nutrición, variando en magnitud y siendo mayor el valor de predicción para el indicador de IMC/edad.

Palabras claves: Suplementación preventiva, hierro, estado nutricional, lactantes

Abstract

Objective: to analyze the effect of iron supplementation with ferrous sulfate or iron bisglycinate in administration weekly or monthly in anthropometric indicators of nutritional status measured by BMI for age and weight for age in apparently healthy children assigned to IMSS obligatory regimen.

Material and methods: We conducted an analysis of a controlled clinical trial in 1701 children randomly assigned to 4 groups of supplementation in doses of 150 mg of ferrous sulfate or iron bisglycinate over 200 µg of folic acid weekly or monthly schedules

Results and discussion: the estimated means adjusted for Z score weight-for-age is an increasing trend observed during follow-up and specifically for the group with weekly iron bisglycinate supplementation and folic acid (SS2) ; identifying a differential behavior of the other three groups of supplementation (SS1, SM1 and SM2). We identified a positive effect of iron bisglycinate supplementation weekly amino acid chelate on the different indicators of nutritional status, varying in size and with a higher predictive value for the indicator of BMI / age.

Keywords: Preventive supplementation, iron, nutritional status, infants

Introducción

La anemia por deficiencia de hierro es un problema de salud pública a nivel mundial y afecta a países desarrollados y en desarrollo. Este problema conlleva a serias consecuencias para la salud y desarrollo socioeconómico. La deficiencia de hierro tiene efectos negativos sobre el estado inmunológico, y se manifiesta también en retraso en la función mental y motora (1-3). Aun cuando la anemia puede aparecer en todos los grupos de edad, los niños de 6 a 24 meses de edad son más vulnerables debido a que los requerimientos de hierro son proporcionales a la velocidad de crecimiento, y en esta edad su crecimiento está en la etapa más activa de la vida extrauterina (1, 4, 5).

El hierro es un constituyente esencial de la hemoglobina, en tanto que las concentraciones de ferritina plasmática ó sérica se relacionan con las reservas corporales del hierro; también se incrementan durante procesos infecciosos. Los niños nacen con concentraciones elevadas de ferritina, que disminuyen a partir del 9º al 12º mes de vida debido a que las reservas sustanciales de hierro cambian por un mecanismo combinado entre la depleción de las reservas corporales y el crecimiento, conjuntamente con la ingesta limitada de hierro de baja biodisponibilidad (6, 7). Sin embargo, al evaluar la relación de la suplementación con hierro y las variaciones en los patrones de crecimiento, es difícil separar el efecto independiente de la suplementación y de las modificaciones en la ingestión de otros nutrientes o el incremento concomitante en el consumo de energía (8).

El efecto de la suplementación con hierro en el crecimiento físico es aún contradictorio. Dewey y col., en 2002, observaron que la suplementación rutinaria con hierro en niños alimentados al seno materno beneficia a aquellos con bajos niveles de hemoglobina pero puede poner en riesgo a aquellos con hemoglobina normal. (4) Lozoff y col., en 2003 evaluaron los efectos de la prevención de anemia por deficiencia de hierro en el desarrollo, comportamiento y crecimiento en niños nacidos a término suplementados con hierro, observando a los 6 meses un peso corporal mayor entre los no suplementados comparados con aquellos suplementados con hierro, así como en puntaje de Z del indicador de peso para la edad y longitud para la edad. A los 12 meses de edad la diferencia persistió en peso, longitud y circunferencia de cabeza (9). Eickmann y cols., evaluaron la eficacia durante 6 meses de la suplementación semanal con 25 mg de sulfato ferroso administrado por vía oral, midiendo la concentración de hemoglobina, estado nutricional, salud mental y motora en niños de 4 a 24 meses. En su estudio se observó un incremento significativo en la hemoglobina, particularmente en niños con $Hb \leq 9.5g/dL$ ($p=0.001$), así como en la media del puntaje de Z del indicador peso para la longitud, efecto que no fue observado en la longitud para la edad (10).

La baja efectividad lograda a través de la suplementación preventiva para combatir la anemia sigue siendo un reto a la salud pública (11, 12). Existe controversia sobre la cantidad de hierro a suplementar, la frecuencia de la suplementación, y el vehículo de administración como gotas, fórmulas lácteas o alimentos fortificados, que resulte más efectivo para prevenir la anemia en niños.

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de la suplementación con hierro con sulfato ferroso ó hierro bisglicino-aminoquelado en administración semanal ó mensual sobre indicadores antropométricos del estado de nutrición representados por el IMC para la edad y de peso para la edad en niños aparentemente sanos derechohabientes del IMSS, durante su primer año de vida.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un análisis de los datos provenientes de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico denominado *“Prevención de la Anemia por Deficiencia de Hierro y Acido Fólico en los niños menores de un año de edad”* (PREVEANEMIA), cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la administración por vía oral de dos formas de hierro (sulfato ferroso y/o hierro bisglicino aminoquelado) combinadas con ácido fólico, administradas en forma semanal y mensual, durante el primer año de vida, para prevenir la depleción de las reservas corporales de hierro y la aparición de la anemia por deficiencia de estos nutrimentos. El estudio se desarrolló en cinco Unidades de Medicina Familiar (UMF) de diferentes sedes del IMSS (Zacatecas, Colima, Mérida, Distrito Federal UMF No. 22 y UMF No. 140), a fin de captar la variabilidad representada por diferentes condiciones socioeconómicas, diferentes patrones de ablactación y dieta durante el primer año de vida. Adicionalmente se evaluó alimentación del niño, morbilidad, eventos adversos y adherencia (13).

El estudio se desarrolló en el periodo de enero del 2004 a mayo del 2010. Se realizó un muestreo por cuota ajustado por el número de consultas de control prenatal de cada una de las Unidades de Medicina familiar (UMF). Se inició el reclutamiento de las madres de los niños participantes desde la etapa prenatal, y la intervención dio inicio a los primeros 30 días de vida (± 7 días) de los niños. A partir de ahí se les hizo seguimiento mensual con mediciones de antropometría y en los meses 3^o, 6^o, 9^o y 12^o de vida se realizaron tomas de muestras sanguíneas. En el presente estudio se analizaron los datos de los niños cuyos expedientes contaran con información bioquímica del estado nutricional de hierro, antropometría (peso y longitud) y edad.

La intervención consistió en la suplementación de 1 mg de hierro elemental/día, en forma de 5.3 mg de sulfato ferroso heptahidratado ó de hierro bisglicino-aminoquelado/mL en solución, y ácido fólico, ofrecidos con diferente periodicidad. En el primer esquema se recurrió a una periodicidad semanal, y en el segundo a una periodicidad mensual. Ambos esquemas fueron equivalentes en cuanto a la cantidad total de hierro y ácido fólico ofrecida a los niños (Cuadro I).

La formulación de hierro estuvo a cargo de Laboratorios Columbia S.A. de C.V., de forma que 1 mL de la solución tuviera la dosis requerida, independientemente del compuesto. El hierro se administró en dos esquemas, uno con periodicidad semanal y otro en forma mensual, ambos equivalentes en cuanto a la cantidad total de hierro y ácido fólico administrados. La administración de la suplementación con hierro de forma mensual estuvo directamente a cargo del personal del proyecto y fue administrada al momento del control de salud del niño cada mes, por lo que se puede asumir una adherencia a la suplementación del 100%. Para la suplementación semanal solo se administró la primera dosis de cada semana en el módulo, y se instruyó a la madre a que ofreciera la suplementación ella misma, cada mes. A fin de facilitar la adherencia (y evaluar ésta), a cada madre se le dio un diario para registrar la suplementación de las siguientes semanas. Para complementar la evaluación de la adherencia farmacológica en el hogar, antes de otorgar la siguiente suplementación se le pidió a la mamá la devolución del frasco utilizado, el cual fue pesado en una báscula de precisión de 0,1 hasta 500 gramos.

En vista de la amplia evidencia sobre la alta incidencia de anemia en niños no suplementados durante el primer año de vida (13, 14), no se consideró ético incluir en el diseño de este estudio a un grupo sin intervención. Además, dado que el estudio se llevó a cabo en población derechohabiente del IMSS, se ofreció tratamiento con hierro en el esquema normado a cualquier niño en quien se detectó anemia a lo largo del estudio, el cual para niños de 4 a 23 meses de edad, la suplementación universal es una dosis de 2 mg de hierro elemental/kg de peso corporal/día durante 6 meses. A la mamá o tutor del niño, se le solicitó por escrito su consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité Nacional de Ética de la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Como variables de resultado se tomaron los indicadores de estado de nutrición de Índice de Masa Corporal para la edad y de peso para la edad. La antropometría infantil se llevó a cabo de acuerdo a lo propuesto por Lohman (15), en forma mensual a partir del primer mes de vida y hasta el cumplimiento de un año de edad. La fecha para el registro de antropometría estuvo basada en la fecha de nacimiento del niño \pm 7 días. Los niños fueron pesados usando una báscula electrónica portátil especial para pesar bebés con una precisión de 5 g y una capacidad máxima de 20 kg (Marca Seca, Modelo 334). Los niños fueron pesados sin ropa al nacimiento en el área de tococirugía ó quirófano de las Unidades participantes y con mínima ropa para las mediciones subsecuentes. Todas las lecturas de peso fueron registradas al 0.01 kg más cercano. La báscula fue calibrada con un patrón de referencia de peso conocido de manera periódica. La longitud fue medida, de manera recumbente,

usando un infantómetro de madera hecho *ex profeso* para este estudio, con capacidad de medición hasta 86 centímetros. Las mediciones fueron cerradas al 1 milímetro más cercano.

El estado de nutrición se evaluó a través de dos indicadores antropométricos, IMC para la edad y peso para la edad. Se calcularon los puntajes de Z de peso para la edad e IMC para la edad tomando como población de referencia a la publicada por la Organización Mundial de la salud (OMS) (16).

La exposición fue definida como la suplementación con hierro, donde los niños participantes del ensayo clínico original recibieron una dosis de hierro de 1 mg/día, en dosis acumuladas semanal ó mensualmente. Así, se ofrecieron 7 mg de hierro elemental en la administración semanal y 28 mg de hierro elemental al mes, siendo esta dosis segura para ofrecer por largo tiempo a los niños participantes.

El estado nutricional de hierro fue medido a través de ferritina sérica y hemoglobina. El punto de corte propuesto en hemoglobina para definir anemia fue el siguiente: para los lactantes de 3 meses de edad un valor de hemoglobina ≤ 9.5 g/dL, para los 6 meses de edad una hemoglobina ≤ 10.5 g/dL, a los 9 meses de edad, hemoglobina ≤ 10.5 g/dL y para los 12 meses de edad hemoglobina ≤ 10.7 g/dL; para la deficiencia de hierro por ferritina sérica el punto de corte se planteó como un valor < 20 μ g/dL. Tanto ferritina sérica como hemoglobina se consideraron como variables confusoras. Como

variables de control se tomaron el peso y longitud al nacimiento, que fueron tomadas por personal operativo de las unidades participantes.

Aleatorización

La asignación aleatoria del niño a uno de los cuatro grupos de suplementación (sulfato ferroso en administración semanal y mensual, hierro bisglicino aminoquelado en administración semanal y mensual) se hizo por bloques balanceados, donde se buscó la intercambiabilidad de los sujetos y control de los factores de confusión. El esquema de asignación aleatoria fue generado por un sitio Web (17). Se contó con 8 etiquetas para enmascarar a los cuatro códigos, y se generó un listado con 20 bloques. El listado fue enviado a cada una de las sedes, de acuerdo con el número de niños que ingresaban al estudio.

Cegamiento

Para cada grupo de suplementación, los frascos y su contenido fueron similares en color y sabor. Laboratorios Columbia S.A. de C.V. fue el responsable de preparar los frascos. Tanto el equipo de PREVEANEMIA como las madres y los niños participantes desconocieron el tipo de hierro que les estaba siendo proporcionado.

Análisis Estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la información que incluyó la exploración de las distribuciones de las variables de antropometría y de las características del estado nutricional de hierro por grupo de suplementación,

manteniendo el cegamiento. En los resultados se reportan la media y desviación estándar de las variables continuas. Se evaluaron los supuestos de normalidad utilizando gráficos de puntos y pruebas de normalidad y se exploró la presencia de datos fuera de rango.

Se analizó toda la información antropométrica obtenida de manera mensual desde el nacimiento hasta los 12 meses. Para los casos donde tuvimos valores faltantes en las mediciones antropométricas se usaron procedimientos de imputación múltiple (18). Para el análisis longitudinal del estado nutricional medido por antropometría se ajustaron dos modelos de regresión lineal múltiple robusta y empleando ecuaciones de estimación generalizada (GEE por sus siglas en inglés) con la rutina *xtgee* (19) de Stata versión 10 para la predicción del puntaje de Z del indicador de peso para la edad e índice de masa corporal para la edad de los niños suplementados con hierro, ajustado por las 5 sedes. Aunque cuando se recolectó información sobre morbilidad y alimentación complementaria, para este análisis no fue incorporada. Se evaluaron las posibles interacciones entre el tipo de suplemento por momento de visita y por sexo de los lactantes.

Resultados

Para este análisis secundario se incluyó la información proveniente de los 1701 niños. El criterio de inclusión para el análisis fue que contaran con la información completa. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de suplementación en términos de la edad gestacional de las madres (información no mostrada), la edad de los niños al ingreso del estudio (30 días en promedio), el sexo de los niños, el peso al nacer y la longitud, a pesar de que el grupo de suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico el número fue discretamente menor en una de las sedes (Cuadro II).

Se evaluó el cambio de peso por mes y solamente en el 1º y 4º mes se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0.0479$ y $p=0.0507$ respectivamente). Al final del seguimiento el comportamiento en los cuatro grupos suplementados no mostró diferencias estadísticamente significativas. La evaluación mensual de la longitud de los niños por grupo de suplementación no mostró ninguna diferencia significativa (datos no mostrados).

Cuando se analizaron las medias estimadas ajustadas para el puntaje de Z del indicador de peso para la edad, se observó una tendencia de incremento durante todo el seguimiento y específicamente para el grupo con suplementación semanal con hierro bisglicino-aminoquelado y ácido fólico (SS2); identificándose un comportamiento diferencial de los otros tres grupos de suplementación (SS1, SM1 y SM2) (Figura2).

El comportamiento del índice de masa corporal para la edad fue similar al descrito previamente: la administración de la suplementación semanal con hierro bisglicínico-aminoquelado y ácido fólico (SS2) se asoció con medias estimadas ajustadas más elevadas para el puntaje de Z, particularmente a partir del 8º mes de vida, con diferencias estadísticamente significativas comparación con los otros tres grupos (Figura 3).

Cuando se ajustaron los modelos de regresión considerando las 5 sedes, se observó que para el indicador del índice de masa corporal para la edad los grupos con suplementación semanal con hierro bisglicínico-aminoquelado y ácido fólico (SS2) y con suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico (SM1) tuvieron un valor de predicción significativo. La magnitud del coeficiente de regresión para el grupo con SS2 fue mayor ($\beta=0.237$). Para el indicador de peso para la edad el SS2 también mostró un valor estadísticamente significativo de la asociación, y la magnitud del coeficiente fue de $\beta=0.198$ (Cuadro IV).

En los modelos ajustados por edad y ferritina sérica medida durante el primer año de vida de los niños, el valor positivo del coeficiente para el grupo con suplementación semanal con hierro bisglicínico aminoquelado (SS2) permaneció constante.

Discusión

El hallazgo principal de este estudio fue la identificación de un efecto positivo de la suplementación semanal con hierro bisglicino aminoquelado sobre los diferentes indicadores del estado de nutrición, variando en magnitud y siendo mayor el valor de predicción para el indicador de IMC/edad.

En 2009, Soliman y cols. llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue identificar el crecimiento lineal en niños con deficiencia de hierro antes y después del tratamiento con hierro, bajo el sustento de que la anemia por deficiencia de hierro durante los primeros 2 años de vida deteriora el crecimiento de manera significativa. Identificaron una correlación positiva entre la concentración sérica de ferritina sérica con la velocidad de crecimiento ($r=0.48$, $p < 0.001$) y la velocidad de crecimiento con el IMC ($r = 0.32$, $p < 0.1$), este último con una sugerente relación significativa (20).

Un estudio previo, realizado en 2006 por Lima y cols., mostró que ante la suplementación con sulfato ferroso de manera semanal en dos grupos de niños con anemia moderada o severa vs. un grupo sin anemia (grupo control) se observó una ganancia de peso significativamente mayor en los dos grupos tratados, en tanto que no se observó ninguna mejoría significativa en el crecimiento lineal [23]. En nuestro estudio se encontró una situación similar, pues hubo un incremento en el indicador de peso para la edad en el grupo de niños con suplementación semanal con hierro bisglicino-aminoquelado y ácido fólico.

Con respecto a la ganancia de peso, Iannotti y cols en 2006, encontraron que con el suplemento de hierro, la ganancia de peso se observó afectada en niños con estado nutricional de hierro adecuado; los efectos de talla no fueron concluyentes (5). Es importante recordar que la ganancia de peso está influenciada por el contenido calórico de la dieta y el efecto observado pudiera deberse a un efecto de incremento de consumo alimentario concomitante al uso de un suplemento. Sin embargo, Domellof y cols. en 2002 identificaron diferencias en el crecimiento por sexo de niños a los 4 meses, señalando que no fueron atribuidas simplemente a factores relacionados con el crecimiento, pero tampoco fueron explicados a través de factores dietéticos debido a que los niños fueron alimentados exclusivamente al seno materno al momento de la intervención (21). En nuestro estudio no descartamos que el comportamiento del indicador del estado de nutrición de IMC para la edad y de peso para la edad pudiera obedecer a otros factores diferentes a la nutrición por hierro, debido a la atención integral que recibieron los niños durante los 12 meses que se dio la suplementación, lo cual pudo influir en otros factores relacionados con el crecimiento, tales como la morbilidad.

Es muy relevante considerar los hallazgos de este estudio, dado el crecimiento sustancial de sobrepeso en las décadas recientes. Brotanek en 2008, sugiere que el número de casos de deficiencia de hierro y anemia podrían también elevarse sustancialmente de manera conjunta con el sobrepeso. Debido a que eso sucede en 1 de cada 5 niños con sobrepeso, la deficiencia de hierro debería ser añadida a la lista de comorbilidades del sobrepeso y tamizar la

deficiencia de hierro y asesoría nutricional debería ser considerada para todos los niños con sobrepeso (12).

En el diseño de este estudio se tomó en cuenta la consideración ética de no dejar a un grupo sin intervención, en virtud de la alta prevalencia de anemia encontrada en este grupo de edad en la población en general. La implicación metodológica de este diseño se refleja en la dificultad para explicar el beneficio de la suplementación con hierro en los indicadores del estado de nutrición, en ausencia de un grupo control. No obstante, el tamaño de muestra considerado en este análisis tuvo el poder estadístico necesario para asegurar que los hallazgos encontrados no fueron debidos al azar.

En conclusión, en este estudio que incluyó una suplementación preventiva con dosis fisiológicas de dos formas de hierro con buena capacidad de absorción y administradas en periodicidad semanal o mensual, se observó un efecto positivo de la suplementación con hierro, particularmente en forma bis-glicino-aminoquelada y suministrada de manera semanal, sobre el peso para la edad e índice de masa corporal para la edad. Este hallazgo puede tener importancia en la salud pública, pues además de los efectos positivos observados de la suplementación preventiva sobre la incidencia de anemia se encontró que la suplementación con hierro no sólo no tuvo efecto negativo sobre el crecimiento, sino que mostró mejor evolución del peso para la edad y el índice de masa corporal para la edad, lo que puede representar una ventaja adicional de la suplementación con hierro, bajo los parámetros descritos.

Agradecimientos

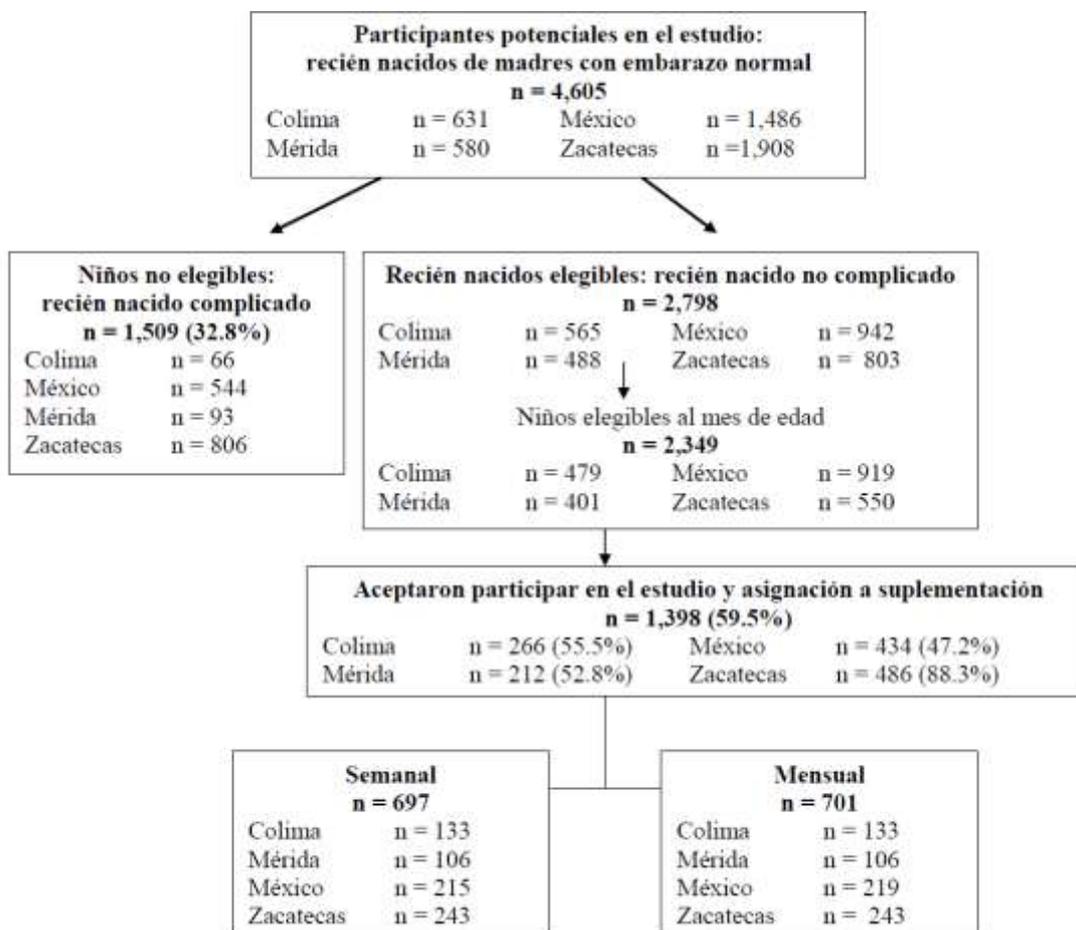
Los autores agradecen la colaboración de los Delegados Estatales, Jefes de Servicio de Prestaciones Médicas y Directores de UMAES de las Delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social participantes. Así mismo agradecen el apoyo económico al Instituto Mexicano del Seguro Social y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través de financiamientos y becas para alumnos de posgrado.

REFERENCIAS

1. Azeredo C, Cotta R, Sant'Ana L, Franceschini SC, Ribeiro RdC, Lamounier J, et al. Greater effectiveness of daily iron supplementation scheme in infants. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(2).
2. Idjradinata P, Watkins W, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet*. 1994 May 21;343(8908):1252-4.
3. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *Am J Clin Nutr*. 2009 February 1, 2009;89(2):525-32.
4. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron Supplementation Affects Growth and Morbidity of Breast-Fed Infants: Results of a Randomized Trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002 November 1, 2002;132(11):3249-55.
5. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006 December 1, 2006;84(6):1261-76.
6. Domellof M, Lonnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O. Sex Differences in Iron Status During Infancy. *Pediatrics*. 2002 September 1, 2002;110(3):545-52.
7. Dhonukshe-Rutten RA, Vossenaar M, West CE, Schumann K, Bulux J, Solomons NW. Day-to-day variations in iron, zinc and copper in breast milk of Guatemalan mothers. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2005 Feb;40(2):128-34; discussion 0-1.
8. Lawless J, Latham M, Stephenson L, Kinoti S, Pertet A. Iron supplementation improves appetite and growth. *J Nutr*. 1994;124:645-54.
9. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron-Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. *Pediatrics*. 2003 October 1, 2003;112(4):846-54.
10. Eickmann S, Brito C, Lira P, Lima M. Effectiveness of weekly iron supplementation on hemoglobin concentration, nutritional status and development of infants of public daycare centers in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2008;Sup 2:S303-S11.

11. International Nutritional Anemia Consultive Group. Anemia prevention and control: what works. Washington, D.C.2008 [cited 2008 17 de octubre]; Available from: <http://www.phnip.com/>.
12. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Secular Trends in the Prevalence of Iron Deficiency Among US Toddlers, 1976-2002. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 April 1, 2008;162(4):374-81.
13. Flores Huerta S, Martínez Salgado H. Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños menores de 2 años en Mexico. Flores Huerta S, Martínez Salgado H, editors. México, DF: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2004.
14. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al., editors. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
15. Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1988.
16. WHO. Length velocity. Geneva, Switzerland: WHO; 2010 [cited 2010 Febrero]; Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
17. Dallal GE. Randomization. <http://randomization.com/>; 2003 [updated 10-10-200310-10-2003]; Available from: <http://randomization.com/>.
18. Little R, Rubin D. Statistical Analysis with Missing Data. second edition ed. New York: Wiley; 2002.
19. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika. 1986 April 1, 1986;73(1):13-22.
20. Soliman AT, Al Dabbagh MM, Habboub AH, Adel A, Humaidy NA, Abushahin A. Linear Growth in Children with Iron Deficiency Anemia Before and After Treatment. J Trop Pediatr. 2009 March 4, 2009:fmp011.
21. Domellof M, Lonnerdal B, Abrams SA, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. Am J Clin Nutr. 2002 July 1, 2002;76(1):198-204.

Figura 1. Perfil de los participantes en el estudio de prevención de anemia, Ciudad de México, Enero-Julio 2004



Cuadro I. Composición del suplemento semanal y mensual para el estudio de prevención de anemia

Administración	Sulfato Ferroso	Hierro bisglicino-aminoquelado
Semanal	35 mg + 50 µg de ácido fólico	35 mg + 50 µg de ácido fólico
Mensual	150 mg + 200 µg de ácido fólico	150 mg + 200 µg de ácido fólico

Cuadro II. Características generales de los niños de PREVEANEMIA por grupo de suplementación

	SS1 n=458	SS2 n=398	SM1 n= 421	SM2 n=424
Edad (días) al ingreso al estudio*	30.7 (±2.7)†	31.00 (±2.8) †	31.0 (±2.7) †	30.61 (±3.1)†
Peso al nacer (kg)*	3232.2 (±415.4)	3283.3 (±402.3)	3265.6 (±382.4)	3228.0 (±388.7)
Longitud al nacer (cm)*	50.4 (±2.2)	50.2 (±2.3)	50.3 (±1.9)	50.3 (±2.0)
Población por sede del estudio**				
Zacatecas	147 (25.3) §	143 (24.7) §	144 (24.8) §	145 (25.0) §
Colima	88 (25.6) §	86 (25.0) §	84 (24.4) §	85 (24.7) §
Mérida	73 (24.4) §	76 (25.4) §	75 (25.0) §	75 (25.0) §
DF No. 22	84 (38.3) §	27 (12.3) §	54 (24.6) §	54 (24.6) §
DF No. 140	66 (25.2) §	66 (25.2) §	64 (24.5) §	65 (24.9) §
Sexo‡				
Masculino	231 (27.0) §	197 (23.0) §	220 (25.7) §	205 (24.0) §
Femenino	227 (26.7) §	201 (23.7) §	201 (23.7) §	219 (25.8) §

Administración

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

* ANOVA p>0.05

† Media (± desviación estándar)

§ Frecuencia (%)

**Chi² p = 0.012

‡Chi² p = 0.710

Cuadro III. Estado nutricional de hierro acuerdo a características de la hemoglobina de los niños de PREVEANEMIA por grupo de suplementación

	SS1 n=349	SS2 n=291	SM1 n= 331	SM2 n=326
Hemoglobina (g/dL)				
3 meses de edad ^{†*}	11.3 (± 0.9)	11.2 (± 0.9)	11.3 (± 1.0)	11.3 (± 0.9)
6 meses de edad ^{†*}	11.9 (±0.9)	11.8 (±0.9)	11.8 (±1.0)	11.9 (±0.8)
9 meses de edad ^{†*}	12.1 (±.9)	11.9 (±.9)	12.1 (±1.0)	12.1 (±1.0)
12 meses de edad ^{†*}	12.2 (±0.9)	12.1 (±0.9)	12.1 (±0.9)	12.1 (±1.0)
Anemia‡				
3 meses de edad § (≤ 9.5 g/dL)	10 (0.7)	9 (0.6)	7 (0.5)	7 (0.5)
6 meses de edad § (≤10.5 g/dL)	14 (1.2)	24 (2.1)	21 (1.8)	13 (1.1)
9 meses de edad §(≤10.5 g/dL)	9 (0.8)	12 (1.8)	15 (1.4)	9 (0.8)
12 meses de edad § (≤ 10.7 g/dL)	15(1.5)	13 (1.3)	12 (1.2)	13 (1.3)

Administración

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

* ANOVA p>0.05

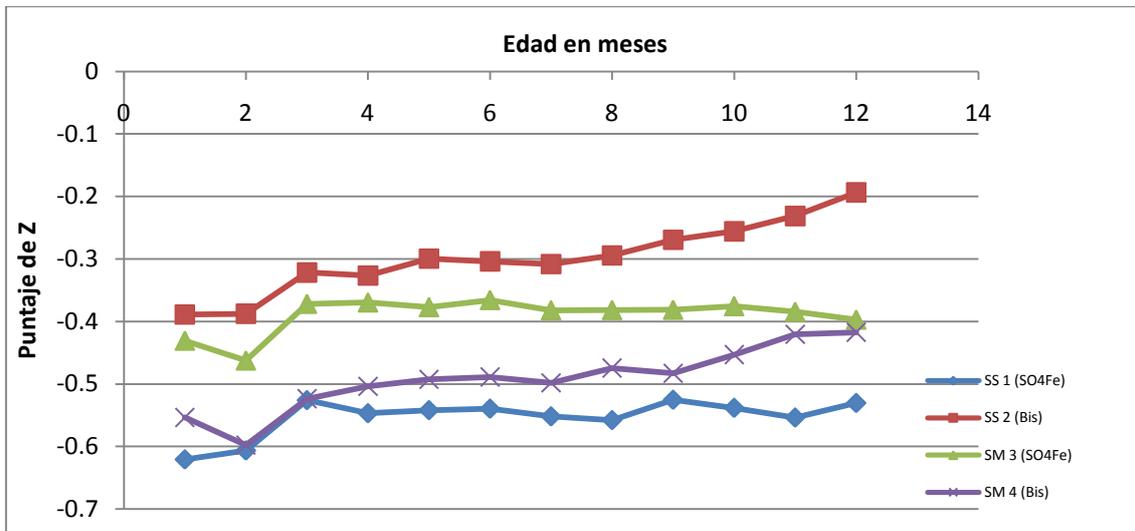
† Media (± desviación estándar)

§ Frecuencia (%)

**Chi² p <0.05

‡Chi² p >0.05

Figura 2. Medidas estimadas ajustadas para el puntaje de Z del indicador de peso para la edad de los niños de PREVEANEMIA



Grupos de Administración

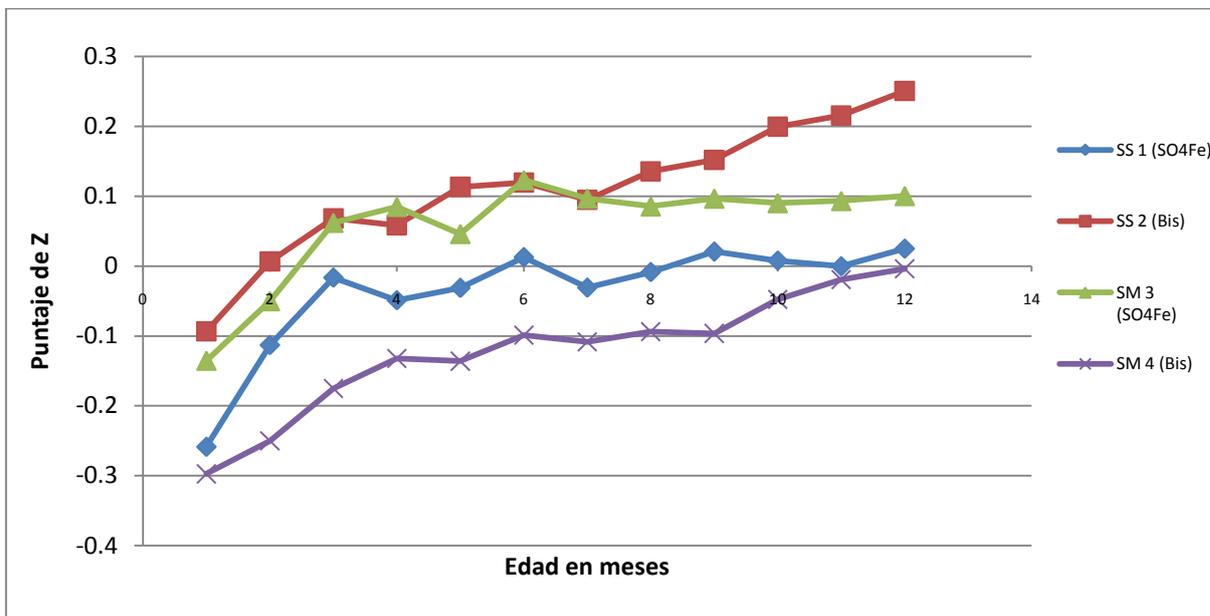
SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

Figura 3. Medidas estimadas ajustadas para el puntaje Z del indicador de IMC para la edad de los niños de PREVEANEMIA



Administración

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

Cuadro IV. Modelos de regresión lineal múltiple robustos para la predicción del puntaje de Z del Índice de Masa Corporal para la edad, peso para la edad, a los 12 meses de edad de los niños suplementados con hierro, ajustado por las 5 sedes

Variable	IMC/EDAD			PESO/EDAD		
	Coefficiente β	valor p	IC95%	Coefficiente β	valor p	IC95%
Sexo						
Femenino	0.023	0.715	-0.101 a 0.147	0.137	0.029	0.014 a 0.259
Tipo de Suplementación						
SS1	0.085	0.333	-0.087 a 0.257	-0.048	0.593	-0.226 a 0.129
SS2	0.237	0.007	0.064 a 0.411	0.198	0.028	0.020 a 0.375
SM1	0.177	0.044	0.004 a 0.351	0.112	0.193	-0.056 a 0.282
Ferritina sérica 3 meses						-0.000 a 0.000
	-0.000	0.954	-0.000 a 0.000	-0.000	0.956	-0.000 a 0.000
Ferritina sérica 6 meses						-0.000 a 0.000
	0.000	0.436	-0.000 a 0.001	0.000	0.872	-0.000 a 0.000
Ferritina sérica 9 meses						-0.000 a 0.000
	-0.000	0.78	-0.000 a 0.000	-0.000	0.697	-0.000 a 0.000
Visita						
	0.034	--	0.028 a 0.040	0.000	0.86	-0.005 a 0.006
Constante						
	-0.405	--	-0.571 a -0.240	-0.551	0	-0.718 a -0.384

Administración

SS1: Suplementación semanal con sulfato ferroso y ácido fólico

SS2: Suplementación semanal con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico

SM1: Suplementación mensual con sulfato ferroso y ácido fólico

SM2: Suplementación mensual con hierro bis-glicino-amino-aminoquelado y ácido fólico*

*grupo de referencia