



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Efectividad del consumo de productos alimenticios fortificados con hierro en el incremento de hemoglobina en niños de 6 meses a 6 años: Revisión sistemática

Trabajo de investigación para optar el grado académico de:  
Bachiller en Nutrición y Dietética

Presentado por:  
Alcantara Tolentino, Katy Eva (0000-0002-7181-4525)  
Oblitas Marrufo de Cutipa, María Lisbeth (0000-0001-6345-8586)  
Taype Espinoza, Lacey (0000-0003-2316-4297)

Asesor:  
Akram Abdul Hernández Vásquez (0000-0003-1431-2526)

Lima – Perú

2020



**ACTA DE EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN N° 002-DACND-DAFCS-  
U.CIENTÍFICA-2021 PARA OBTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN  
NUTRICIÓN Y DIETÉTICA DE LA UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR**

Lima, 21 de enero del 2021

El trabajo de investigación titulado:

**“Efectividad del consumo de productos alimenticios fortificados con hierro en el  
incremento de hemoglobina en niños de 6 meses a 6 años: Revisión sistemática”**

Presentado por los estudiantes:

- Alcantara Tolentino, Katy Eva (0000-0002-7181-4525)
- Oblitas Marrufo de Cutipa, María Lisbeth (0000-0001-6345-8586)
- Taype Espinoza, Lacey (0000-0003-2316-4297)

Asesorado por:

- Mg. Akram Abdul Hernández Vásquez (0000-0003-1431-2526)

Revisado por:

- MSc. Víctor Alfonso Mamani Urrutia (0000-0002-5508-0883)

Luego de haber evaluado el trabajo de investigación, se da por:

- Aprobado ( X )
- Desaprobado ( )

Se firma la presente acta en señal de conformidad.

**Mg. Akram Abdul Hernández Vásquez**  
Asesor

**MSc. Víctor Alfonso Mamani Urrutia**  
Revisor

T// (51) 610 6738  
informes@cientifica.edu.pe  
cientifica.edu.pe

## Resumen

**Antecedentes:** Durante décadas se ha considerado a la anemia como un problema de salud pública universal por su afectación en la salud individual, social y económica de cada país, siendo las poblaciones más afectadas las mujeres en edad reproductiva y los niños en edad preescolar. Algunas consecuencias de la anemia son el retraso en el crecimiento, el déficit intelectual y la disminución de la respuesta inmunológica en niños pequeños. Para contrarrestar esta enfermedad se ha optado por diversas estrategias, siendo una de ellas la fortificación o enriquecimiento de alimentos con hierro junto con vitaminas y otros minerales lo que, según el reporte de varios estudios actuales, favorece el incremento de la hemoglobina y la reducción de la anemia no solo en niños, sino en poblaciones de otras edades. **Objetivo:** revisar y sistematizar las evidencias sobre la efectividad del consumo de alimentos fortificados con hierro en el incremento de la hemoglobina en niños menores de 6 años diagnosticados con o sin anemia. Para ello se realizó una búsqueda en 3 bases de datos bibliográficos: MEDLINE(PubMed), LILACS y Scopus. Se siguió directrices PRISMA, excepto la publicación del protocolo en un repositorio. La evaluación de sesgo se realizó mediante la herramienta de ROB 1 de Cochrane. **Resultados:** Se obtuvieron 599 estudios, de ellos se eligieron 5 estudios de diseño experimental aleatorizados para la presente revisión. Dos artículos se realizaron en Brasil y los demás en Camerún, India y Europa Occidental. Los alimentos fortificados con hierro fueron: pan con harina de trigo, arroz, leche en polvo, fórmula infantil y cereal infantil (soya y harina de trigo). Se halló un

incremento en los niveles de Hb y Fe sérico en infantes. Se muestran mejores resultados cuando el alimento está enriquecido, adicionalmente, con vitaminas A, C y D. **Conclusión:** El consumo de alimentos fortificados con hierro redujo el déficit de este mineral e incrementó los niveles de hemoglobina en infantes de 6 meses a 6 años.

**Palabras Claves:** Alimentos fortificados; Alimentos enriquecidos; Hierro; Anemia; Niño preescolar; Infante (Fuente: DeCS BIREME)

### **Abstract**

**Background:** From decades, anemia has been considered a universal public health problem due to its effect on individual, social and economic health in each country, with women of reproductive age and children of preschool age being the most affected populations. Some consequences of anemia are growth retardation, intellectual deficit, and decreased immune response in young children. To counteract this disease, various strategies have been chosen, one of them is the fortification or enrichment of foods with iron along with vitamins and other minerals; being observed in the majority of current studies that this favors the increase of hemoglobin and the reduction of anemia not only in children, but in populations with different ages. **Objective:** to review and systematize the evidence on the effectiveness of the consumption of foods fortified with iron in increasing hemoglobin in children under 6 years diagnosed with or without anemia. For this, a search was carried out in 3 bibliographic databases: MEDLINE (PubMed), LILACS and Scopus. PRISMA guidelines were followed, except for the publication of the protocol in a repository. The bias assessment

was carried out using the Cochrane ROB 1 tool. **Results:** 599 studies were obtained, of which 5 randomized experimental design studies were chosen for the present review. Two articles were made in Brazil and the others in Cameroon, India and Western Europe. The iron-fortified foods were: bread with wheat flour, rice, powdered milk, infant formula and infant cereal (soy and wheat flour). An increase in serum Hb and Fe levels was found in infants. Better results are shown when the food is additionally enriched with vitamins A, C and D. **Conclusion:** The consumption of foods fortified with iron reduced the deficit of this mineral and increased the hemoglobin levels in infants from 6 months to 6 years.

**Key Words:** Food, Fortified; Enriched food; Iron; Anemia; Child, Preschool; Infant (Source: MeSH MLM)

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la deficiencia en la ingesta de micronutrientes es un problema presente en diversas partes del mundo, de las cuales, la más común, es la deficiencia por hierro, ocasionando así la llamada anemia ferropénica (3), siendo los grupos más afectados las mujeres en edad reproductiva y los niños en edad preescolar. La OMS estima que alrededor de 800 millones de mujeres y niños se ven afectados por la anemia y, de este, más de 273 millones son menores de 5 años (4). Es así que por años se ha considerado a la anemia como un problema de salud pública universal por su afectación en la salud individual, social y económica de cada país (3,4).

Un neonato con un peso mayor a 3 kilos y mayor a 34 semanas de concebido tiene reservas de hierro suficientes para cubrir las necesidades que requiere su organismo hasta los 4 o 6 meses de vida gracias al aporte de la madre durante la etapa de gestación (5). Es por ello que, a partir de esta etapa, el padecimiento de anemia en niños tiene diversas causas: dificultades en la lactancia materna, absorción insuficiente de nutrientes (dieta con bajo aporte de hierro o inadecuada ingesta), aumento del requerimiento (por una elevada velocidad de crecimiento de lactantes y preescolares), pérdidas aumentadas (por parasitosis o microhemorragias intestinales), depósitos disminuidos (en caso de niños prematuros y gemelos) o episodios frecuentes de diarrea (5-7). Las manifestaciones clínicas generales de la anemia son la palidez, decaimiento y presencia de anorexia. También pueden presentarse otros síntomas como fatiga, irritabilidad, debilidad y déficit de atención (6,7). Algunas consecuencias de la

anemia son el retraso en el crecimiento y la disminución de la respuesta inmunológica (6).

Con el fin de disminuir las altas tasas de anemia los gobiernos han optado por diversas estrategias, una de ellas es la fortificación o enriquecimiento de alimentos con hierro junto con vitaminas y otros minerales, la cual, según el Programa Mundial de Alimentos, es una estrategia eficaz en términos de salud pública en favor de la prevención y disminución de las deficiencias de micronutrientes en la población. La ventaja de la fortificación de alimentos es que puede llegar a gran parte de la población, así como a subgrupos específicos; un ejemplo de esto son los alimentos complementarios para niños. Por lo tanto, la fortificación de alimentos hace referencia a la adición de micronutrientes a un alimento para incrementar su valor nutricional implicando, por otro lado, un riesgo mínimo para la salud de la población (8,9).

Existen 3 tipos de fortificación: *fortificación obligatoria*, la cual se realiza por mandatos gubernamentales con el objetivo de aliviar problemas nutricionales que aquejan a la mayor parte de la población; la *fortificación voluntaria*, que se realiza por los productores alimentarios de manera independiente (cereales para el desayuno, pastas o refrescos); y la *fortificación focalizada*, que es aquella destinada a subgrupos poblacionales como, por ejemplo, los productos fortificados para niños (10).

Es importante precisar que la fortificación de alimentos por sí sola no llega a corregir las carencias de micronutrientes cuando una gran cantidad de la población tiene poco o ningún acceso a estos alimentos fortificados, ya sea debido a la pobreza o al aislamiento (8). Por otro lado, la fortificación de alimentos

es socialmente aceptable ya que no necesita de cambios en los hábitos de alimentación, en lo posible no altera las características de los alimentos, se consume fácilmente, puede producir beneficios nutricionales para la población objetivo, es segura, efectiva y no es tan costosa al cubrir grandes poblaciones objetivo con riesgo de carencia de micronutrientes. Por otro lado, la FAO, conjuntamente con la OMS, advierte sobre las limitaciones que podrían tener las políticas de fortificación: preocupación en una parte de la población acerca de la posibilidad de sobredosis, generando resistencia a ser consumidas; así como el no acceso a dichos alimentos por parte de la población pobre y de otros grupos vulnerables, especialmente los niños menores de cinco años (8).

Respecto a la optimización de la fortificación, estas deben adecuarse a las características locales de cada región y de su población a opinión de algunos autores. Serpa *et al.*, en su estudio de revisión en el 2016, recomiendan que se debe considerar las “características de la población objetivo, el tipo de matriz alimentaria y sus componentes, el compuesto químico a utilizar y la normativa nacional que rige dicho proceso” (10). Asimismo, se deben hacer estudios sobre la factibilidad de productos o materias primas locales que favorezcan la aplicación y eficacia de tales intervenciones (10).

Una de las estrategias para reducir la anemia en las poblaciones es la fortificación de la harina de trigo; no obstante, hay estudios que encuentran una escasa o nula eficacia de esta, como la revisión efectuada por Field *et al.* (11) en el 2010, así como el estudio de Pachón *et al.* (12), según las cuales existe una limitada evidencia de la efectividad de la harina fortificada con hierro para reducir la prevalencia de anemia en niños menores a 15 años como en mujeres en edad

fértil. Asimismo, en el estudio de revisión de Peña-Rosas *et al.* (13), se llega a la conclusión de que el enriquecimiento de arroz por sí solo o en combinación con otros micronutrientes puede lograr poca o ninguna diferencia en el aumento de la hemoglobina en la población general mayor a 2 años de edad. Similar resultado se encontró usando un alimento a base de harina de maíz, como el estudio de García-Casal *et al.* (14) titulado “Fortificación de la harina de maíz con hierro para la prevención de la anemia y la deficiencia de hierro”, donde se concluyó que no hay precisión que la harina de maíz fortificada con hierro y otros minerales pueden reducir el riesgo o mejorar las concentraciones de hemoglobina, tanto en niños mayores a 2 años como en adultos.

El objetivo principal de este estudio es revisar y sistematizar las evidencias sobre la efectividad del consumo de alimentos fortificados con hierro en el incremento de la hemoglobina en niños menores de 6 años diagnosticados con o sin anemia. Asimismo, se pretende dar conocer alternativas de alimentos, o productos alimenticios fortificados con hierro, que sean accesibles y efectivas en la prevención y tratamiento de la anemia y, asimismo, puedan implementarse en los programas de salud pública para el beneficio de la salud de la población de riesgo. La población de estudio fue niños menores de 6 años diagnosticados con o sin anemia (P), con consumo de alimentos fortificados con Fe en el grupo intervención (GI) y comparado con placebo en el grupo control (GC). Como resultado de interés fue: incremento de los niveles de hemoglobina sérica (O)

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Este estudio se elaboró siguiendo las directrices PRISMA, exceptuando el registro del protocolo de la revisión sistemática en algún repositorio.

## Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se inició recopilando diversas investigaciones primarias u originales de tres bases de datos bibliográficos: PubMed, LILACS y Scopus. La estrategia de búsqueda se realizó mediante el uso de tesauros (MeSH y DeCS) en cada motor de búsqueda mediante una búsqueda avanzada desde el 5 de octubre hasta el 24 de octubre del año 2020. No se realizó ningún tipo de filtración con el objetivo de obtener el máximo número de estudios para su evaluación. La filtración para la eliminación de duplicados se realizó mediante el programa Endnote (versión 7). En la siguiente tabla se muestra la estrategia de búsqueda empleada para la obtención de los estudios.

**Tabla 1: Estrategia de búsqueda en las bases de datos con respectivos tesauros**

Motores de búsqueda	Estrategias de búsqueda
PubMed	1. "Food, Fortified"[Mesh] 2. "Food, Fortified"[Mesh] 3. Enriched food*[tiab] 4. #1 OR #2 OR #3 5. "Iron"[Mesh] OR "Iron"[tiab] 6. #4 AND #5 7. Anaemia*[tiab] 8. "Anemia"[Mesh] OR "Anemia"[tiab] 9. #7 OR #8 10. #6 AND #9 11. "Child, Preschool"[Mesh] OR Preschool Child*[tiab] 12. "Infant"[Mesh] OR Infant*[tiab] 13. #11 OR #12 14. #10 AND #13
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( ( ( fortified AND food* ) OR ( enriched AND foods* ) ) AND ( iron ) AND ( anemia OR anaemia ) AND ( ( infants ) OR ( preschoolar AND child\$ ) ) )
LILACS	(fortified food\$ OR enriched food\$) AND (iron) AND (anemia OR anaemia) AND (infant\$ OR preschoolar child\$)

### **Criterios de elegibilidad**

Se seleccionaron estudios publicados en los últimos 10 años en dos idiomas: inglés y portugués. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo, los cuales tenían como población a niños entre 6 meses a 6 años en el momento de la intervención. Asimismo, se incluyeron ensayos donde indicaban que se trabajó con niños sanos; sin embargo, también se incluyeron estudios realizados en niños con anemia y deficiencia de hierro debido a la naturaleza de esta investigación. Todos los artículos incluidos fueron sometidos previamente a revisión por pares. Por otro lado, se excluyeron estudios donde usaron micronutrientes en polvo para fortificar el alimento y aquellos que incluyeron a niños con alguna patología adyacente. También se excluyeron aquellos estudios en los que no se pudo acceder al texto completo.

### **Selección de estudios y extracción de datos**

Los artículos científicos recopilados en las diferentes bases de datos fueron revisados por los tres autores en el programa Rayyan, con el cegamiento debido, donde se analizaron el resumen o abstract de cada artículo con el fin de incluirlo o excluirlo en la revisión. Posteriormente se realizó la evaluación a texto completo de los artículos seleccionados con el fin que cumplan con todos los criterios de inclusión de la revisión. Finalmente, mediante el uso del programa Microsoft Excel, se extrajeron los datos como: nombres de autores, año de publicación, país, tipo de estudio, muestra, tipo de intervención, tiempo de la intervención y resultados de interés.

## **Síntesis de resultados**

Se extrajeron los datos de los resultados de mayor relevancia de ambos grupos (GI y GC) como los niveles de hemoglobina y Fe sérico. Se utilizaron diversos tipos de alimentos en la fortificación con hierro, tanto a base de leche en polvo como de diversos cereales: harina de trigo sola o combinada con otras. Solo cuando se cumplieron algunos criterios como el tamaño de la muestra y, especialmente, que incluyan un grupo controlado con placebo, se seleccionaron los artículos a revisar.

No se realizó un análisis estadístico formal de los datos, sino más bien fue de tipo cualitativo y de frecuencias. Se centró en el análisis de los resultados bioquímicos de Hb y hierro sérico. Luego se analizaron y discutieron las limitaciones de cada ensayo incluido. Asimismo, se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Los resultados que se obtuvieron fueron principalmente el incremento de la hemoglobina y del hierro sérico en los niños evaluados producto del consumo de alimentos fortificados con hierro y otros minerales entregados en la intervención.

## **Evaluación de la calidad de los estudios**

Para la evaluación del riesgo de sesgo se hizo uso de la herramienta ROB 1, la cual es exclusiva para valorar ensayos clínicos aleatorizados. Para ello se realizó la evaluación de cada artículo mediante siete dominios en los que se examinan el método de aleatorización, el ocultamiento de los grupos asignados, el cegamiento de cada integrante de la muestra y de los colaboradores, el cegamiento de los encargados de los resultados, los datos de resultados no completos, la información selectiva de los resultados y, por último, otras fuentes de sesgos. Esta herramienta se caracteriza por utilizar el método de semáforo, donde el color verde significa que el estudio en ciertos dominios presenta bajo riesgo de sesgo, el color amarillo representa un riesgo de sesgo poco claro o dudoso, y el color rojo corresponde que el estudio presenta alto riesgo de sesgo en sus dominios (15). En la *figura 2* se muestra la evaluación de los cinco artículos usados en la revisión sistemática.

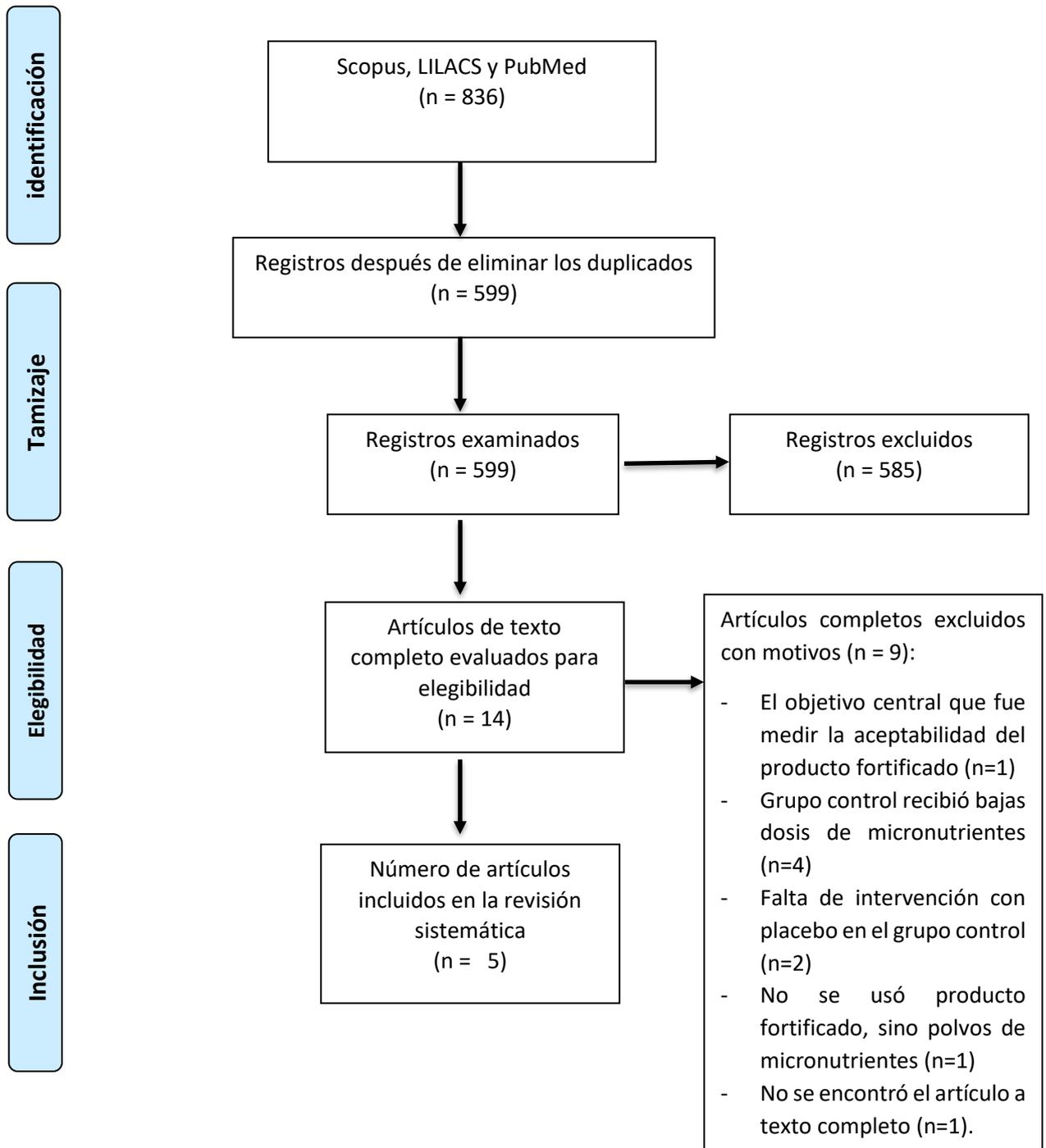
## **RESULTADOS**

### **Características de los estudios incluidos**

Finalizada la búsqueda en las bases de datos, se tuvo un total de 836 estudios. Se realizó la eliminación de duplicados, quedando un total de 599 artículos. Después de la revisión de títulos y abstracts se excluyeron 585 debido a que no cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática, obteniéndose 14 estudios para su revisión a texto completo, de los que se excluyeron 9 por las siguientes razones: el objetivo central del estudio, que fue medir la aceptabilidad del producto fortificado (n=1), fue distinto al que se buscaba en este trabajo; el

grupo control recibió cierta dosis de micronutrientes (n=4); falta de intervención con placebo en el grupo control (n=2); no se usó un producto fortificado sino sobres de micronutrientes (n=1); y no se encontró el artículo a texto completo (n=1). Finalmente, se obtuvieron 5 artículos para su análisis respectivo. La *figura 1* muestra el flujograma del proceso de selección y exclusión de los estudios.

**Figura 1: Flujograma PRISMA para la selección de estudios incluidos en la revisión Sistema**



**Figura 2: Evaluación del riesgo de sesgo según la escala ROB 1**

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Desgaste de resultados incompletos	Notificación de los resultados	Otros sesgos
Ekoë T, Bianpambe O, Nguefack F, <i>et al.</i> (2020)	●	●	●	●	●	●	●
Della C, Menezes L, Pereira B, <i>et al.</i> (2017)	●	●	●	●	●	●	●
Akkermans M, Eussen S, van der Horst-Graat J, <i>et al.</i> (2016)	●	●	●	●	●	●	●
Navarro T, Carrazedo J, Palma D, <i>et al.</i> (2012)	●	●	●	●	●	●	●
Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, <i>et al.</i> (2010)	●	●	●	●	●	●	●

En general, no se consideró que existan riesgos elevados de sesgos en ninguno de los ensayos. En cambio, sí se consideró la posibilidad de riesgo poco claro o dudoso en los siguientes dominios: sesgo de cegamiento de los participantes del personal, Della *et al.* (17), Ekoë *et al.* (16); sesgo de cegamiento de los evaluadores de resultados, Della *et al.* (15), Sazawal *et al.* (20); sesgo de desgaste de resultados incompletos, Navarro *et al.* (19), Sazawal *et al.* (20); y sesgo de notificación de resultados, Navarro *et al.* (19), Della *et al.* (17), Ekoë *et al.* (16). Por otro lado, se evaluó con bajo riesgo la elaboración de la secuencia aleatoria de los grupos en todos los ensayos incluidos, ya que indicaron que sí hubo dicha aleatorización, esto a pesar de que en la mayoría no se encontró el método usado para ello. Así también, respecto al ocultamiento de la asignación, los ensayos mostraron un bajo riesgo de sesgo en todos ellos.

Todos los estudios fueron de tipo experimental y de control aleatorizado. Cuatro de ellos incluyeron en su investigación a niños con y sin anemia, y solo uno realizó su intervención en niños sin anemia. Asimismo, los ensayos incluidos provienen de diversos países como: Brasil, India, Camerún y Europa Occidental (Alemania, Holanda e Inglaterra). De estos, cuatro tomaron muestras de poblaciones rurales o de centros preescolares públicos de países en vías de desarrollo; el quinto, de zonas urbanas de países desarrollados. En cuanto a los alimentos fortificados, todos incluyeron, además del hierro, algunas vitaminas y minerales como A, C, D y zinc; a excepción de una, que solo contenía sulfato ferroso microencapsulado. Asimismo, tres de los cinco estudios fueron financiados por empresas privadas y por organizaciones gubernamentales. En la siguiente tabla se muestra un resumen de las características y la fuente de financiamiento de cada estudio.

**Tabla 2: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática**

Estudios revisados	Año de publicación	País	Diseño	Fecha de ejecución	Tamaño de muestra	Fuente de Financiamiento
Eko T, Bianpambe O, Nguefack F, <i>et al.</i> (16)	2020	Camerún	Experimental, ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado.	Febrero del 2017 - Agosto del 2017	205 participantes: 106 intervención y 99 control	No refiere
Della C, Menezes L, Pereira S, <i>et al.</i> (17)	2017	Brasil	Experimental, ensayo controlado aleatorizado	Noviembre del 2015 - Julio 2016	99 participantes: 49 intervención y 50 control	PROBIC/FAPEMIG, PIBIC/ CNPq and FAPEMIG for the financial support and PATH for the donation of the fortified rice
Akkermans M, Eussen S, van der	2016	Europa Occidental	Ensayo controlado, doble ciego y	Abril del 2016 - Enero del 2017	318 participantes: 158 intervención y	No refiere

Horst-Graat J, <i>et al.</i> (18)			aleatorizado.		160 control.	
Navarro T, Carrazedo J, Palma D, Ancona-López Fet <i>al.</i> (19)	2012	São Paulo - Brasil	Experimental, ensayo controlado aleatorizado	Julio 2011 - Octubre 2011	173 participante: 88 intervención y 85 control	Secretaria da Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico do Estado de São Paulo
Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, <i>et al.</i> (20)	2010	India	Experimental, ensayo aleatorizado y doble ciego.	Marzo del 2009 - Agosto del 2010	633 participantes: 316 intervención y 317 control.	Fonterra Brands (Singapore) Pte. Ltd.

### **Incremento de hemoglobina, hallazgos bioquímicos**

Tal como se muestra en la *tabla 3*, en todos los ensayos se observa una elevación de las concentraciones de hemoglobina y hierro sérico. En dos de estos se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos intervención (GI) y control (GC) luego de la intervención: una de las cuales usó una fortificación a base de lácteos, obteniendo unos niveles de 109 g/L de Hb para el GI y 95,4 g/L de Hb para el GC, con  $p < 0,001$  (18); y la otra usó un cereal infantil, logrando unas concentraciones de 10 g/dL en el GI y 9,7 g/dL en el GC, con  $p = 0,023$  (14), cuya muestra fue de origen rural.

Por otro lado, en otros dos estudios, a pesar de presentar incrementos posteriores de Hb, no muestran diferencias respecto a los momentos pre y post intervención, como tampoco diferencias estadísticas entre GI y GC en las concentraciones de Hb: el ensayo usando panecillos fortificados logró concentraciones de 11,7 g/dL (pre) a 12,6 g/dL (post) en el GI, y de 11,1 g/dL (pre) a 12,3 g/dL (post) en el GC (17); asimismo, el estudio con arroz fortificado

obtuvo 12.1 g/dL (pre) a 12,3 g/dL (post) en el GI, con  $p=0,111$ ; y de 12,3 g/dL (pre) a 12,50 g/dL (post) en el GC, con  $p=0,781$  (17).

Finalmente, en el estudio que usó una fórmula láctea fortificada en niños de Europa occidental solo se observa una diferencia estadística para la reducción de la anemia entre ambos grupos: de 23 a 4 casos en el GI y de 37 a 13 casos en el GC, con una  $p = 0,021$  (18).

**Tabla 3: Estudios revisados sobre la efectividad de la suplementación con hierro en la prevención y tratamiento de la anemia en niños menores de 6 años.**

Autor	Año	Título del artículo	País	Tipo de estudio	Muestra	Intervención	Tiempo de la intervención	Resultados
Ekoé T, Bianpambe O, Nguefack F, <i>et al.</i>	2020	<b>Efficacy of an iron-fortified infant cereal to reduce the risk of iron deficiency anemia in young children in East Cameroon</b>	Camerún	Diseño experimental, ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado.	205 niños de 18 a 59 meses de edad con anemia (Hb entre 7 y 11 g/dL). Residentes de zonas rurales y con aparente buena salud.  GI:106 GC:99	GI: Cereal infantil 100 g fortificado con hierro (7,5 mg) como fumarato ferroso, otros minerales y con vit. A, B, C y D.  GC: Cereal infantil (con vit. A, B, C y D más minerales) sin hierro.  Ambos grupos recibieron dos porciones de 50 g / día del producto.	6 meses	Incremento de Hb: GI: 9,11 a 10,0 g/dL GC: 9,4 a 9,66 g/dL; $p=0,023$  Incremento de Fe sérico: GI: 10.4 a 14,50 ug/L GC: 11,17 a 11,21 ug/L; $p<0,001$  Reducción de la anemia: La prevalencia de anemia disminuyó en un 34% en el grupo fortificado con hierro y solo en un 15% en el grupo de control ( $p=0,009$ ). La deficiencia de hierro disminuyó en un 79% en el grupo fortificado con hierro y en un 21% en el grupo de control ( $p<0,001$ ).

Della C, Menezes L, Pereira B, <i>et al.</i>	2017	<b>Impact of rice fortified with iron, zinc, thiamine and folic acid on laboratory measurements of nutritional status of preschool children</b>	Brasil	Diseño Experimental, ensayo controlado aleatorizado	99 niños de 2 a 6 años de edad, sin anemia y pertenecientes a dos centros preescolares estatales.  GI:49 GC:50	GI: Se empleó 50 g de arroz (extruido) fortificado con 4.2mg hierro (pirofosfato férrico micronizado), 2.1mg de zinc, 0.36mg tiamina y 72 mg de ácido fólico GC: Arroz pulido, sin ningún tipo de fortificación  Se sirvieron de lunes a viernes	4 meses	Incremento de Hb: GI: 12.1 a 12,3 g/dL, p=0,111 GC: 12,3 a 12,50 g/dL; p=0,781  Incremento de Hb en ambos grupos, pero sin diferencias significativas.
Akkerma ns M, Eussen S, van der Horst-Graat J, <i>et al.</i>	2016	<b>A micronutrient-fortified young child formula improves the iron and vitamin D status of healthy young European children: a randomized, double-blind controlled trial.</b>	Europa Occidental	Ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado.	318 niños sanos de 1 a 3 años alemanes (n=264), holandeses (n=42) e ingleses (n=12) (pertenecientes a 9 clínicas privadas alemanas, 4 hospitales holandeses y 2 hospitales del Reino Unido) GI:158) GC:160	GI: Fórmula láctea fortificada con micronutrientes (YCF): Fe: 1,2 mg, vit A: 65 ug vit C: 14 mg vit D 1,7 ug Dosis: > o = 151 ml/día.  GC: leche no fortificada (CM)	20 semanas	Incremento de Hb: GI: 119.8 a 123,9 g/L GC: 118,5 a 121,9 g/L Modesto incremento en ambos grupos, sin diferencia entre ellos.  Reducción de la anemia: GI: 23 a 4 casos GC: 37 a 13 casos; P = 0,021  Las tasas de anemia en el GI disminuyeron al finalizar el estudio en comparación al GC, además la prevalencia de la deficiencia de hierro aumentó en el grupo de GC en comparación al GI. Por lo tanto, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos.
Navarro T, Carrazedo J, Palma D, Ancona-López F, <i>et al.</i>	2012	<b>Double-blind randomized controlled trial of rolls fortified with microencapsulated iron</b>	São Paulo - Brasil	Diseño Experimental, ensayo controlado aleatorizado.	346 niños de 2 a 6 años de edad de guarderías públicas. El 39,2% tenía anemia.  GI: 176 GC : 170	GI: panecillos 20 g/unidad) fortificado con sulfato ferroso microencapsulado (4 mg de Fe).  GC: panecillos 20 g/ unidad) sin fortificación Ración: 1 panecillo para niños de 2-4 años y 1 ½ panecillo para	24 semanas	Incremento de Hb: GI: 11,7 a 12,6 g/dL p=0.0001 GC: 11,1 a 12,3 g/dL p=0.0001  Reducción de la anemia: GI: 22% al 9% GC: 47% al 8,2%  No hay diferencias entre los grupos en los niveles de Hb y Fe.

						niños mayores de 4 años.  El consumo fue una vez al día, lo mínimo fue 1 rollo y el máximo 3 rollos por niño los 5 días de la semana.		
Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, <i>et al.</i>	2010	<b>Micronutrient Fortified Milk Improves Iron Status, Anemia and Growth among Children 1–4 Years: A Double Masked, Randomized, Controlled Trial</b>	India	Diseño experimental, ensayo aleatorizado y doble ciego.	633 niños de 1 a 4 años de un suburbio en la periferia de Nueva Delhi, con anemia severa (Hb<70 g/L).  GI:316, 171 con anemia) y GC: 317, 154 con anemia.	GI: Leche en polvo (3 sobres/día) fortificada con un total diario de: Sulfato ferroso: 9.6mg zinc: 7.8 mg vit. C: 48 mg Vit. A: 330 ug.  GC: Leche en polvo (3 sobres/día) Sin hierro y con menores cantidades de vitaminas y minerales. Se estableció un consumo de 3 veces al día, los 7 días de la semana.	1 año	Incremento de Hb GI: 89,2 a 109,0 g/L GC: 91,0 a 95,4 g/L; p<0,001 Incremento significativo de Hb en el GI.  Déficit de hierro: GI: 171 a 31 casos (13,3% del grupo) GC: 154 a 128 casos (55,2% del grupo) Diferencia de medias: p<0,001 El consumo de leche fortificada disminuyó en un 88% la proporción de niños con anemia.

## DISCUSIÓN

En el 100% de los casos evaluados (n=5) se observó una elevación de las concentraciones de Hb junto a una disminución de los déficits de hierro en sangre. Sin embargo, solo en el 40 % de ellos (n=2) estos logros tuvieron una significativa diferencia entre los grupos intervención (GI) y los grupos control (GC). De estos, una incluyó raciones de leche vacuna con una fortificación basada en hierro más vitaminas A, C y D y zinc (20), mientras que la otra consistió en un cereal fortificado con hierro y vitaminas A y C (13). Del 60 % de los casos restantes (n=3), en uno de ellos se logró un incremento de la Hb y una reducción de la anemia tanto en el GI como en el GC, pero sin diferencia

estadística entre ambos - la fortificación consistió en panecillos con sulfato de hierro microencapsulado (19); en el segundo, también se observó un incremento de la Hb en ambos grupos, pero solo en el GI se logró, además, un incremento significativo de los niveles de hierro sérico en comparación del GC - se fortificaron raciones de arroz con hierro, zinc, tiamina y ácido fólico (17). En el tercer estudio, a pesar de que no hubo diferencias en el aumento de Hb entre los grupos, el GI sí consiguió una reducción significativa de los casos de anemia, de 23 a 4, respecto al GC, donde la reducción fue de 37 a 13 casos, esto a pesar de que la cantidad de fortificación usada fue baja, solo de 1,2 mg por ración (18). Cabe resaltar que el porcentaje de niños con anemia en ambos grupos fue pequeña en comparación con la muestra total.

Es interesante notar que dos de los tres ensayos que lograron una sustancial diferencia en los resultados entre GI y GC para la reducción de la anemia usaron como alimento principal la leche, ello a pesar de que sus muestras provinieron de poblaciones con características socioeconómicas disímiles: una con niños con anemia severa de los suburbios de Nueva Delhi, India (20); y la otra, de hospitales y clínicas de países desarrollados de Europa (18). Un resultado similar se observó en el estudio aleatorio de Nogueira *et al.* (21) en el que - luego de un programa de fortificación con una papilla de almidón de maíz a base de leche fortificada con hierro, en niños de 4 años con anemia leve, con 14 semanas de duración - el incremento promedio de Hb en el GI fue significativamente mayor que en el GC (0,86 y 0,26 g/dL de incremento, respectivamente, con  $p < 0.0001$ ). Estos resultados podrían llevar a considerar si la leche sería un óptimo alimento a usar en los planes de fortificación.

Por otro lado, en el tercer estudio con similares resultados - con una muestra de la zona rural de Camerún - el alimento fortificado no fue de origen animal, sino un cereal que, además del hierro, contuvo vitaminas A y C, las que también fueron incluidas en el estudio con niños de la India. Equivalente resultado en un alimento no lácteo se obtuvo en el trabajo de Beinner *et al.* (22) - en niños con anemia de 6 a 24 meses de edad de hogares brasileños y con una duración de 5 meses - quienes encontraron que, a través de un arroz fortificado con hierro - en forma de pirofosfato férrico micronizado y con una dosis de 23 mg/día - el aumento de la Hb también fue estadísticamente mayor en el GI respecto al GC: 10 g/dl y 4,8 g/dL de incremento, respectivamente, con una  $p < 0,01$ . En la misma línea, Ladim *et al.* (23) - en un estudio con dos muestras de niños de 5 años del Brasil, donde se compara el impacto de la ingesta de dos tipos de galletas enriquecidas con hierro, una con harina de trigo fortificada que tenía (0.6 mg de hierro) y otra con harina de frijol caupi más harina de trigo también fortificada con hierro (4.0 mg) - encuentran que el alimento compuesto por las harinas de frijol caupi y de trigo, logra un mayor incremento de Hb en el GI (de 12,4 a 14,7, con  $p = 0,003$ ) frente al incremento obtenido en el GC (de 12,6 a 12,7, con  $p = 0,0754$ ); así también, se obtuvo una mayor reducción de la anemia en el GI (de 18 casos a solo 2,  $p < 0,001$ ) respecto al GC.

Los dos estudios con resultados sin diferencias en ambos grupos tuvieron semejantes muestras (niños preescolares de centros educativos públicos de Brasil); sin embargo, una sí incluyó infantes con anemia; mientras que la otra, no. En el primero de ellos, en donde se usó sulfato de hierro microencapsulado (4 mg) en panes, sin adicionar alguna vitamina o mineral, el incremento

observado en los niveles de Hb y hierro no pueden atribuirse a la fortificación ya que los mismos resultados se obtuvieron en el grupo que no lo recibió, lo cual lleva a considerar la importancia del control de variables extrañas al estudio o la posibilidad de deficiencias en el diseño o en la aplicación del mismo. En el segundo ensayo, donde se empleó arroz extruido fortificado con pirofosfato férrico micronizado (4.2 mg), una posible explicación de la ausencia de diferencias entre grupos podría deberse a que solo se consideraron niños sin anemia, por lo que conseguir resultados estadísticamente disímiles implicaría un mayor grado de dificultad, especialmente por el corto tiempo de duración de dicho estudio, el que solo fue de 4 meses. Otra razón para ello sería la baja concentración de hierro añadido (4,2 mg), marcadamente inferior a la utilizada en el estudio de Beininger *et al.* (20) en el que también se usó arroz extruido fortificado con pirofosfato férrico micronizado pero con una dosis mucho mayor (23 mg por día), y en donde los incrementos de Hb y Fe fueron significativamente mayores en el GI frente al GC.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, podemos mencionar la escasa muestra con la que se trabajó ya que solo se seleccionaron cinco ensayos en total, con lo que se restringe considerablemente la posibilidad de generalizar nuestros resultados y conclusiones. Otra limitante sería la no inclusión de estudios en otros idiomas distintos del inglés y portugués, como sería el caso del idioma chino-mandarín, con lo que se podrían haber obtenido otros ensayos para la revisión. Por otro lado, a pesar del uso de 3 motores de búsqueda bibliográficas, confiables y de amplia cobertura de artículos científicos, cabe la

posibilidad que se pudiese encontrar distintos artículos en otras bases de datos, por lo que se recomienda su realización en estudios a futuro.

## **CONCLUSIONES**

Podemos concluir que la fortificación con hierro muestra resultados positivos para incrementar los niveles de Hb en infantes de 6 meses a 6 años con o sin anemia, incluso al utilizar alimentos de diverso tipo (cereales, panes o leche); estos incrementos se observan, especialmente, cuando están enriquecidas con vitaminas A, C y D. Estos logros se obtienen, además, en muestras con distintas características socioeconómicas, con lo que sería posible proyectar una generalización de estos resultados a diversos grupos infantiles. Sin embargo, en algunos de estos ensayos el incremento de los niveles de Hb y Fe no pueden ser atribuibles al alimento fortificado, ya que estos incrementos no mostraron ser significativamente diferentes a los observados en los grupos control. Es por ello que se necesitan más estudios para clarificar estas aparentes contradicciones. Así también, sería importante la experimentación de la fortificación de alimentos de diversas características y menores precios, favoreciendo de esta manera una mayor distribución en regiones y países en vías de desarrollo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Alcázar L. Impacto económico de la anemia en el Perú. [internet]. Lima: Acción contra el Hambre/GRADE; 2012 [consultado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: <http://biblioteca.clacso.edu.ar/Peru/grade/20130510021227/ESPanemiaFINAL.pdf>
2. Kristensen-Cabrera A. Anemia ferropénica: Investigación para soluciones eficientes y viables [internet]. United States of America: PAHO; [consultado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2WQCSbg>
3. Delfino M, Silveira C, Liebstreich N, Casuriaga AL, Machado K, Pírez MC. Screening de hemoglobina en una población de lactantes. Anfamed [Internet]. 2019 octubre [citado el 20 de septiembre del 2020];6(2):35-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2019v6n2a2>.
4. Zavaleta N, Astete L. Efecto de la anemia en el desarrollo infantil: consecuencias a largo plazo. Rev. Perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2017 octubre [citado el 20 de octubre del 2020];34(4):716-722. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3251>.
5. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr.

- [Internet]. 2017 [citado el 24 de octubre del 2020];115(4):68-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s68>
6. Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R. editores. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 [citado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255541/9789243594019-spa.pdf>
7. Programa Mundial de Alimentos. Irizarry L, Prost MA, Murillo D. editores. Promoción de la fortificación del arroz en América Latina y el Caribe [Internet]. Suiza: Sight and Life & WFP; 2017 [citado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: [https://documents.wfp.org/stellent/groups/public/documents/liaison\\_office/s/wfp292917.pdf](https://documents.wfp.org/stellent/groups/public/documents/liaison_office/s/wfp292917.pdf)
8. Serpa AM, Vélez LM, Barajas JA, Castro CI, Gallego R. Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos: El desarrollo de una estrategia nutricional indispensable para países en vía de desarrollo. Una revisión. Acta Agronómica [Internet]. 2016 [citado el 25 de septiembre del 2020];65(1):340-353. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/acag.v65n4.50327>

9. Field MS, Mithra P, Estevez D, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. 2020 julio [citado el 25 de octubre del 2020];7(1):1465-1858. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011302.pub2>
  
10. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. Nutr Rev. [internet]. 2015 [citado el 22 de noviembre del 2020];73(11):780-795. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv037>
  
11. Peña-Rosas JP, Mithra P, Unnikrishnan B, Kumar N, De-Regil LM, Nair NS, Garcia-Casal MN, Solon JA. Fortification of rice with vitamins and minerals for addressing micronutrient malnutrition. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. 2019 [citado el 22 de noviembre del 2020]; 10:1465-1858. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009902.pub2>
  
12. Garcia-Casal MN, Peña-Rosas J, De-Regil LM, Gwartz JA, Pasricha SR. Fortification of maize flour with iron for controlling anaemia and iron deficiency in populations. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. 2018 diciembre [citado el 22 de noviembre del 2020];12(1):1465-1858. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010187.pub2>

13. Alarcón M, Ojeda RC, Ticse IL, Cajachagua K. Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo. Rev Estomatológica Hered [Internet]. 2015 [citado el 22 de noviembre del 2020];25(4):304–8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1019-43552015000400008&lang=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552015000400008&lang=pt)
14. Ekoe T, Bianpambe O, Nguetack F, Pondi D, Kana-Sop M, Hays N, *et al.* Efficacy of an iron-fortified infant cereal to reduce the risk of iron deficiency anemia in young children in East Cameroon. Food Sci Nutr. [internet]. 2020 junio [citado el 21 de noviembre del 2020];8(1):3566-3577. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1639>
15. Della C, Menezes L, Pereira B, Anunciacao P, Goncalves R, Castro S, *et al.* Impact of rice fortified with iron, zinc, thiamine and folic acid on laboratory measurements of nutritional status of preschool children. Ciênc. saúde coletiva [internet]. 2017 febrero [citado el 21 de noviembre del 2020];22(2):583-592. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017222.17322016>.
16. Akkermans M, Eussen S, van der Horst-Graat J, van Elburg R, van Goudoever J, Brus F. A micronutrient-fortified young-child formula improves the iron and vitamin D status of healthy young European children: a randomized, double-blind controlled trial. The American Journal

- of Clinical Nutrition [internet]. 2017 febrero [citado el 21 de noviembre del 2020];105(2):391-399. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136143>
17. Navarro T, Carrazedo J, Palma D, Ancona-López F, Pellegrini J. Double-blind randomized controlled trial of rolls fortified with microencapsulated iron. Rev da Associacao Medica Brasileira [internet]. 2012 febrero [Citado el 21 de noviembre del 2020];58(1):118-124. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000100024>.
18. Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, Hiremath G, Sarkar A, Dutta A, *et al.* Micronutrient Fortified Milk Improves Iron Status, Anemia and Growth among Children 1–4 Years: A Double Masked, Randomized, Controlled Trial. PLOS ONE [internet]. 2010 agosto [citado el 1 de diciembre del 2020]; 5(8):1-7. Disponible en: [10.1371/journal.pone.0012167](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012167)
19. Nogueira FP, Costa C, Nogueira FC, de Albuquerque L, Silverio O, Pellegrini J. Gachas de maicena a base de leche fortificadas con hierro es eficaz para reducir la anemia Ensayo controlado con placebo. Journal of Tropical Pediatrics [internet]. 2012 octubre [citado el 1 de diciembre del 2020];58(5):370-374. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropej/fms003>
20. Beinrer M, Velásquez-Meléndez G, Pessoa M, Greiner T. Iron-fortified rice is as efficacious as supplemental iron drops in infants and young children.

The Journal of nutrition [internet]. 2010 enero [citado el 1 de diciembre del 2020];140(1):49–53. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/jn.109.112623>

21. Landim L, Beserra M, Serpa A, Morgano M, De Mota M, De Moura M, *et al.* Impact of the two different iron fortified cookies on treatment of anemia in preschool children in Brazil. Nutr. Hosp. [Internet]. 2016 octubre [citado el 1 de diciembre del 2020];33(5):1142-1148. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.579>.