

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
Facultad de Ciencias y Filosofía “Alberto Cazorla Talleri”



**IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO Y/O
FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS CON HIERRO**

**Trabajo de Investigación para optar el grado de Bachiller en Ciencias con
mención En Farmacia Y Bioquímica**

AUTOR

Mallqui Salas, Sheyla Sofía

ASESOR

Dr. Gonzáles Rengifo, Gustavo

LIMA-PERÚ

2021

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
4. CAPÍTULO I: Hierro.....	7
4.1. Metabolismo del Hierro.....	9
4.2. Absorción de Hierro.....	10
4.2.1. Absorción por tipos de Hierros (HEMO y no HEMO).....	11
4.2.2. Absorción de hierro a nivel del colon.....	12
4.2.3. Absorción de hierro a nivel duodenal.....	13
4.3. Hepcidina.....	13
4.4. Mejoradores e inhibidores de la absorción de hierro.....	14
4.5. Exceso de Hierro.....	16
5. CAPÍTULO II: Hierro Corporal.....	17
5.1. Contenido de hierro corporal en recién nacidos e infantes.....	17
5.2. Niveles de hemoglobina en recién nacidos e infantes.....	18
5.3. Desarrollo Cognitivo en niños.....	19
6. CAPÍTULO III: Anemia.....	20
6.1. Clasificación y tipos de Anemia.....	21
7. CAPÍTULO IV: Suplemento y fortificación de alimentos con hierro.....	23
7.1. Suplementación de Hierro.....	23
7.1.1. Compuestos de Hierro usados en suplementación.....	23
7.1.2. Suplementación de hierro en niños.....	25
7.2. Fortificación de alimentos con Hierro.....	27
7.2.1. Compuestos de hierro utilizados para la fortificación de alimentos.....	27
7.2.2. Alimentos fortificados con Hierro.....	29
7.2.3. Alimentos fortificados con hierro en Perú.....	30
8. CAPÍTULO V: Problema y pregunta de investigación, objetivo principal y específicos y metodología	30 -31
9. CAPÍTULO VI: Resultados, discusión y Conclusiones	32-37-40
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La anemia es una condición que es altamente prevalente en los infantes y niños en el mundo y en particular en el Perú. Las causas de la anemia son múltiples, sin embargo, los programas de intervención en el mundo entero se basan exclusivamente en la suplementación y/o fortificación de alimentos con hierro. Aunque el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro (IDA) es la suplementación con hierro, el gobierno peruano ha incluido la suplementación con hierro a niños anémicos y a no anémicos; más aún se administra hierro desde los 4 meses de edad. En los últimos años, se han descrito diferentes evidencias demostrando que el exceso de hierro en la dieta, y la sobrecarga de hierro en el organismo, es dañino para la salud. Por ello se busca proporcionar una descripción general complementaria de la literatura científica actualmente disponible sobre los efectos de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos de 6 a 59 meses.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en dos bases de datos académicas PubMed y Scielo entre los años 2015 y 2020. Teniendo finalmente 27 artículos.

Resultados y discusión: Los artículos donde se evaluó la suplementación con hierro en infantes y niños, incluso mujeres gestantes, muestran los efectos beneficios de estos, pero no los efectos adversos, y en muchos casos indican que se requiere una mayor investigación para evaluar estos efectos. Con respecto a la fortificación, los alimentos, como la leche y la harina de maíz, no presentan una diferencia con respecto a los alimentos sin fortificar. Así mismo, alimentos fortificados con micronutrientes en polvo que incluyen al hierro, zinc, vitamina A, ácido fólico y ácido ascórbico pueden tener beneficios. En ambos casos se debe evaluar los efectos colaterales.

Conclusión: La anemia por deficiencia de hierro debe ser tratada con una mejora en la ingesta de hierro, sea por suplementación, o fortificación de alimentos con hierro. La suplementación con hierro en niños normales se asocia a efectos adversos como diarrea, alteración de la microbiota, inflamación que pueden conducir a anemia inflamatoria, hay reportes de alteración del crecimiento y desarrollo normal y de la actividad cognitiva. Basándose en estos resultados, se necesita una mayor investigación para poder saber sobre los efectos adversos de la suplementación con hierro en infantes y niños, particularmente en niños con deficiencia de hierro, y en aquellos con anemia inflamatoria. Así mismo evaluar qué alimentos fortificados con hierro son adecuados para los infantes y niños.

Palabras Clave: Niños e infantes, Hierro, Suplemento de hierro, Alimentos Fortificados.

ABSTRACT

Background and objective: Anemia is a condition that is highly prevalent in infants and children in the world, and particularly in Peru. The causes of anemia are multiple, however, intervention programs throughout the world are exclusively based on the supplementation and / or fortification of food with iron. Although the treatment of iron deficiency anemia (IDA) is iron supplementation, the Peruvian government has included iron supplementation for anemic and non-anemic children; even more iron is administered from 4 months of age. In recent years, different evidence have been described suggesting that the excess of iron in the diet, and the overload of iron in the body, is harmful to health. Therefore, we seek to provide a complementary general description of the currently available scientific literature on the effects of iron supplementation and/or fortification of foods with iron in anemic and non-anemic children aged 6 to 59 months.

Methods and Results: A bibliographic search was carried out for articles published in two academic databases PubMed and Scielo between the years 2015 and 2020. Finally, having 27 articles.

Discussion: The articles, where iron supplementation, was evaluated in infants and children, including pregnant women, show the beneficial effects of these, but not the adverse effects and in many cases indicate that further research is required to evaluate these effects. With regard to fortification, foods, such as milk and cornmeal, do not present a difference with respect to unfortified foods. Also, foods fortified with micronutrient powders that include iron, zinc, vitamin A, folate, and ascorbic acid may have benefits. In both cases, the collateral effects must be evaluated.

Conclusion: Iron deficiency anemia should be treated with an improvement in iron intake, either by supplementation or fortification of foods with iron. Iron supplementation in normal children is associated with adverse effects such as diarrhea, alteration of the microbiota, and inflammation that can lead to inflammatory anemia, there are reports of alteration of growth and normal development and of cognitive activity. Based on these results, more research is needed to learn about the adverse effects of iron supplementation in infants and children, particularly in children with iron deficiency, and those with inflammatory anemia. Also, evaluate which foods fortified with iron are suitable for infants and children.

Keywords: Children and infants, Iron, Iron supplement, fortified foods.

INTRODUCCIÓN

En el mundo, la anemia es el principal problema nutricional y de salud en infantes y niños de 6 a 59 meses. En el Perú, esta sigue siendo un problema severo de salud pública, a pesar de la reducción de la tasa de anemia en los últimos 20 años, ya que para 2019 tiene una prevalencia de 40.1% reportado por ENDES.¹ Según la OMS, la mitad de los casos de anemia en el mundo son debido a la deficiencia de hierro, el 42% a causa inflamatoria infecciosa o no infecciosa, y 8% a causas de deficiencias de otras vitaminas o a enfermedades hereditarias (ej. Talasemia, anemia falciforme entre otros).² Esta distribución de las causas de la anemia parece haberse modificado con el tiempo. Un reciente estudio en Perú muestra que la fracción de anemia atribuible deficiencia de hierro es del 22%.³ Este dato confirma lo hallado en 23 países, donde la anemia atribuible deficiencia de hierro en niños de 6 a 59 meses es de 25.0%.⁴ Estos autores reportan que la proporción de anemia asociada a deficiencia de hierro es en países donde la prevalencia de anemia es >40%, como en poblaciones rurales (14%), y en países con una muy alta exposición a la inflamación (20%). Como la proporción de anemia por deficiencia de hierro es una medida relativa, en países desarrollados donde la inflamación y la ruralidad es baja, la proporción de anemia atribuida a deficiencia de hierro es más alta que en los países de ingresos bajo y mediano.²⁻⁴

Es conocido que la desnutrición crónica infantil se asocia con un deterioro del desarrollo cognitivo a largo plazo.⁵ Diferentes autores y por mucho tiempo han establecido que el daño de la función cognitiva a temprana edad es irreversible. Por ejemplo, en el caso de los primeros años de vida, donde el crecimiento del cerebro llega a alcanzar cerca del 80% de su crecimiento total. Además de la sensibilidad a la presencia de estímulos o eventos nocivos, está exacerbada.⁶

Otros han sugerido que la deficiencia de determinado nutriente como el hierro a temprana edad se asocia con alteraciones en la conducta y en el desarrollo neuronal. Estudios sobre el desarrollo infantil proponen que esos efectos son irreversibles y que pueden estar relacionados con cambios en la química de los neurotransmisores, y en la organización y la neurobiología del proceso de mielinización.⁷ Esto fue confrontado por Pollit quien demuestra a base de diversos estudios lo opuesto a la irreversibilidad de las consecuencias nefastas de la anemia ferro priva y de la desnutrición.⁸

La anemia por deficiencia de hierro es la parte final que inicia con una deficiencia de hierro sin anemia. Por ello, muchos proponen suplementar con hierro aun si no hay anemia. Sin embargo, no hay evidencias científicas sobre si la deficiencia de hierro sin anemia está asociada o no a problemas de salud.

En efecto, el puntaje promedio de desarrollo mental (Escala Bayley) de los infantes con anemia ferro priva antes del tratamiento era significativamente inferior al del puntaje promedio de los niños no anémicos con deficiencia de hierro o de los niños sin deficiencia de hierro; los puntajes promedio de los dos últimos grupos no eran significativamente diferentes el uno del otro.⁹

Sin embargo, el retraso en el desarrollo cognitivo observado entre los infantes con anemia ferro priva antes de la intervención había desaparecido después de 4 meses de tratamiento con hierro. La evaluación del desarrollo motor mostró el mismo patrón de resultados observados en la evaluación del desarrollo mental.⁹

Otra pregunta es sobre qué magnitud de anemia produce daño en el desarrollo cognitivo. Un estudio ha demostrado que la suplementación de hierro a niños con anemia moderada/severa mejora el desarrollo motor, en cambio, no se observan cambios en los niños con anemia leve.¹⁰

Por último, se ha demostrado que la escuela, ofrece experiencias que pueden revertir en parte las consecuencias de la exposición a un estado pluricarencial temprano, incluyendo a la anemia por deficiencia de hierro.⁸

Estudios más recientes demuestran que una intervención con un suplemento dietético alto en polifenoles y ácidos grasos omega-3, con una variedad y alta fortificación de micronutrientes, y un alto contenido proteico puede mejorar la memoria de trabajo en niños menores de 4 meses.⁵ Además, los efectos parecían no estar relacionados con los cambios en la hemoglobina, un hallazgo que es consistente con la documentación previa de ningún efecto del hierro suplementario en la memoria de trabajo en niños con anemia.¹¹

A pesar de las evidencias científicas, el enfoque del gobierno peruano para evitar como problema principal el desarrollo cognitivo de los niños y su efecto en la vida futura, usando como premisa que el proceso que resulta de la deficiencia de hierro sobre el desarrollo cognitivo es irreversible, ha tomado medidas para poder tratar y prevenir la anemia en los niños. La suplementación con hierro en infantes desde 4 meses y la administración de suplemento de hierro a todos los niños sean o no anémicos.¹²

En el 2004 el Gobierno emitió la Ley N.º 28314 que dispone la fortificación de todas las harinas de trigo de producción nacional, importadas y/o donadas, que se consumen en el país, con micronutrientes como el hierro, ácido fólico, niacina y las vitaminas B1 (tiamina) y B2 (riboflavina).¹³ Diez años después, en el 2014, se dispuso la Directiva sanitaria que establece la suplementación de hierro para el tratamiento y para la prevención de anemia. En el cual se estipula que todos los niños y niñas deben consumir este suplemento para poder obtener los niveles adecuados de hierro en el organismo.¹²

A pesar de que el requerimiento (Tabla 1) y la ingesta recomendada de hierro (Tabla 2) en niños es diferente en cada edad,¹⁴ todos los niños tanto anémicos como no anémicos se le da a consumir suplementos de hierro que superan los valores requeridos, como el uso de gotas de sulfato ferroso para niños de 4 meses de edad para prevenir la anemia infantil en caso de la Directiva,¹² o se emplean alimentos fortificados en la dieta de los infantes.¹³

Si bien es cierto el beneficio de la suplementación con hierro en casos de niños que presentan anemia con deficiencia de hierro (IDA), aún no se sabe si esta puede ser de ayuda en anemia de otras causas o en situaciones donde no hay anemia.¹⁵ Dado que existe ferropenia sin anemia, se trata con ello de justificar el tratamiento con hierro en niños que no presentan anemia.¹⁶

Por otro lado, hay estudios donde se han visto que la sobrecarga de hierro puede ser perjudicial para la salud infantil.¹⁷ Esto debido a que la ingesta excesiva de este mineral no llega a ser absorbida completamente en el duodeno, llegando así mayores concentraciones a la luz del colón.¹⁸ Este exceso de hierro puede afectar la microbiota intestinal, causando como resultado un estado de inflamación y por consiguiente diversas patologías como son las diarreas. Debido a la alteración de la microbiota intestinal, se puede afectar el eje microbioma-cerebro.¹⁹ Así mismo, un exceso de hierro aumenta la secreción de hepcidina, hormona encargada de la regulación de hierro, bloqueándose la absorción de este y causando así una anemia por inflamación.²⁰ Este trabajo busca establecer mediante una revisión bibliográfica los efectos del consumo de hierro en la salud tanto en casos con anemia como en aquellos que no la presentan.

HIERRO

El hierro (Fe) es un elemento metálico, que se encuentra distribuido ampliamente en la naturaleza, siendo uno de los 4 metales más abundantes del planeta;²¹ y es esencial para el organismo debido a que participa en procesos vitales para el ser humano como la respiración celular y los sistemas enzimáticos responsables de la integridad celular. Sin embargo, también es utilizado por los microorganismos patógenos para su supervivencia y su replicación.²² Se encuentra bajo dos formas, óxidos e hidróxidos ferrosos (Fe²⁺) y férrico (Fe³⁺), con una valencia de dos y tres, respectivamente.²³

En el organismo, el hierro se encuentra principalmente en la hemoglobina (aprox. 70%); seguido por el hierro contenido en las reservas móviles, ferritina y hemosiderina; el resto se encuentra contenido en la mioglobina y enzimas; y solo el 0,1 y 0,2 % se encuentra unido con la transferrina como hierro circulante.²⁴ Es decir, que en el ser humano se encuentra principalmente unido a proteínas formando complejos, como las hemoproteínas.²⁵

Esta situación se da para evitar que el hierro pueda oxidarse y generar estrés oxidativo, con lo cual podría dañar a los tejidos.²⁶

El contenido corporal de hierro es bajo en la niñez y se eleva de manera significativa en la pubertad, en particular en varones y luego se mantiene estable hasta la edad del adulto mayor, donde hay un nuevo incremento.²⁷ (FIGURA1)

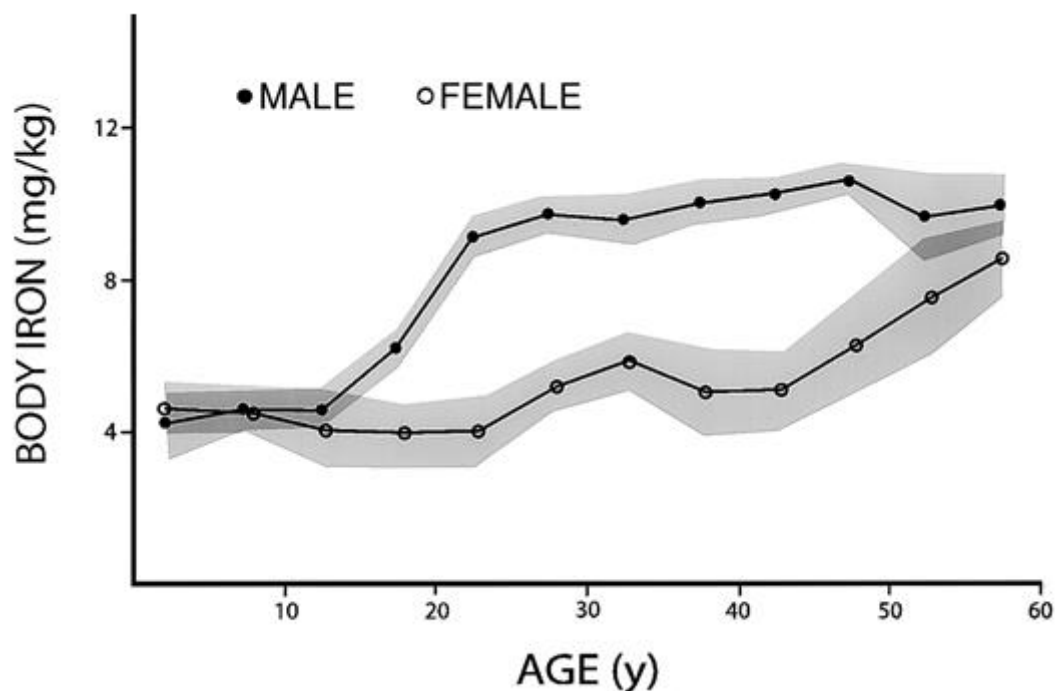


FIG. 1 Efecto de la edad sobre el Hierro corporal (Extraído de: Cook J, Flowers C, Skikne B. The quantitative assessment of body iron. *Blood*. 2003;101(9):3359-3363.)

Tabla 1. Requerimiento de Fe, pérdidas basales de Fe y requerimiento total de Fe en niños y niñas.

Edad (Años)	Peso Corporal Medio (Kg)	Ingesta de Hierro Necesaria para el Crecimiento (mg/día)	Pérdida de Hierro Basal (mg/día)	Requeri miento Total [¥] (mg/día)	Suplementación con Hierro	
					OMS (mg)	MINSA (mg/día)
0.5 – 1	9	0.55	0.17	0.72	10 -12,5	9-18 ^{¥¥}
1 – 3	13	0.27	0.19	0.46	2 años (10 -12,5) 3 años (30)	13-26 ^{¥¥}
4 – 6	19	0.23	0.27	0.50	30	-
7 – 10	28	0.32	0.39	0.71	-	-

[¥]Requerimiento Basal = Requerimiento para el crecimiento + Pérdida basal

^{¥¥}MINSA recomienda de 1-2 mg/Kg/día de suplemento con hierro a niños de 0,5 a 3 años.

(Modificado de: FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2 ed. Bangkok, Thailand; 2004.chapter 13. P 246-272.)

Tabla 2. Recomendaciones de Fe basado en la biodisponibilidad del Fe de diferentes dietas (mg/día) en niños y niñas.

Edad (Años)	Peso Corporal Medio (Kg)	Ingesta Recomendado De Nutrientes (mg/día) para una biodisponibilidad de hierro en la dieta de			
		15%	12%	10%	5%
0.5 – 1	9	6.2	7.7	9.3	18.6
1 – 3	13	3.9	4.8	5.8	11.6
4 – 6	19	4.2	5.3	6.3	12.6
7 – 10	28	5.9	7.4	8.9	17.8

(Modificado de: FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2 ed. Bangkok, Thailand; 2004. Chapter 13. P 246-272.)

4.1. METABOLISMO DE HIERRO

El Fe es indispensable para la síntesis en múltiples proteínas y enzimas. Debido a que se encuentra dentro de su composición o se utiliza como cofactor. Por ello, el hierro se regula a través de un reciclado continuo que estrictamente conservado por el organismo, y las pequeñas pérdidas diarias por la descamación de los enterocitos, por el sudor, por sangrado menstrual, o por necesidades durante la etapa de crecimiento del niño, o en el embarazo que son compensados por la dieta.^{24,25} Cuando la necesidad de hierro aumenta, la capacidad de absorción a través del duodeno también aumenta.²⁸

Se considera que el hierro se encuentra formando parte de 2 compartimentos: uno funcional y el otro de depósito. En el primero se puede encontrar numerosos compuestos, como la hemoglobina y mioglobina; mientras que en el segundo está constituido por la ferritina y la hemosiderina, reservas corporales de este metal. Presentando una circulación cerrada y eficiente del hierro a través de estos, puesto que en condiciones fisiológicas las pérdidas son mínimas, y se compensan a través de la dieta, mientras que la mayor necesidad de hierro procede de la reutilización por el organismo.²⁹

Del total de hierro que se moviliza, se pierde pequeñas cantidades a través de descamación celular, la orina, las heces, menstruación en caso de mujeres y otras pérdidas sanguíneas. Se excreta 1 mg en los hombres y 2 mg en las mujeres.¹³ En niños de 0 a 2 años se sabe que pierden alrededor de 0.04 mg/kg/d y en niños de 2 a 8 años 0.03 mg/kg/d. La reposición de este mineral es mediante la ingesta de alimentos, aunque el hierro absorbido es muy bajo de 1 y 2 mg (aproximadamente el 10 % de la ingesta total).²⁹

El hierro se recicla mayormente a nivel del sistema retículo endotelial (SRE) mediante la fagocitosis de los hematíes luego de sus 120 días de vida media. Asimismo, recibe pequeñas cantidades de hierro debido a la eritropoyesis ineficaz. La transferrina, proteína que se une a dos átomos de hierro, ayuda a la circulación de este a nivel

plasmático y su transporte a las células que lo requieran.³⁰ Para que el hierro sea transportado a través de la circulación por la transferrina debe estar en estado férrico.³¹ La transferrina toma el hierro liberado por los macrófagos producto de la destrucción de los glóbulos rojos o el procedente de la absorción intestinal. Del total de hierro transportado, la mayor parte (70-90%) es captado por las células eritropoyéticas, el resto es captado por los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidasas y otras enzimas y proteínas que lo requieren como cofactor.³²

Las reservas de hierro se concentran como ferritina en los tejidos o con la hemosiderina, fundamentalmente en el hígado, médula ósea y el SRE del bazo, en forma insoluble como cristales de hidróxido fosfato férrico $[(FeOOH)_8 \cdot FeO \cdot PO_3H_2]$, para su posterior utilización en la síntesis de proteínas y enzimas.²⁵ (FIGURA 2)

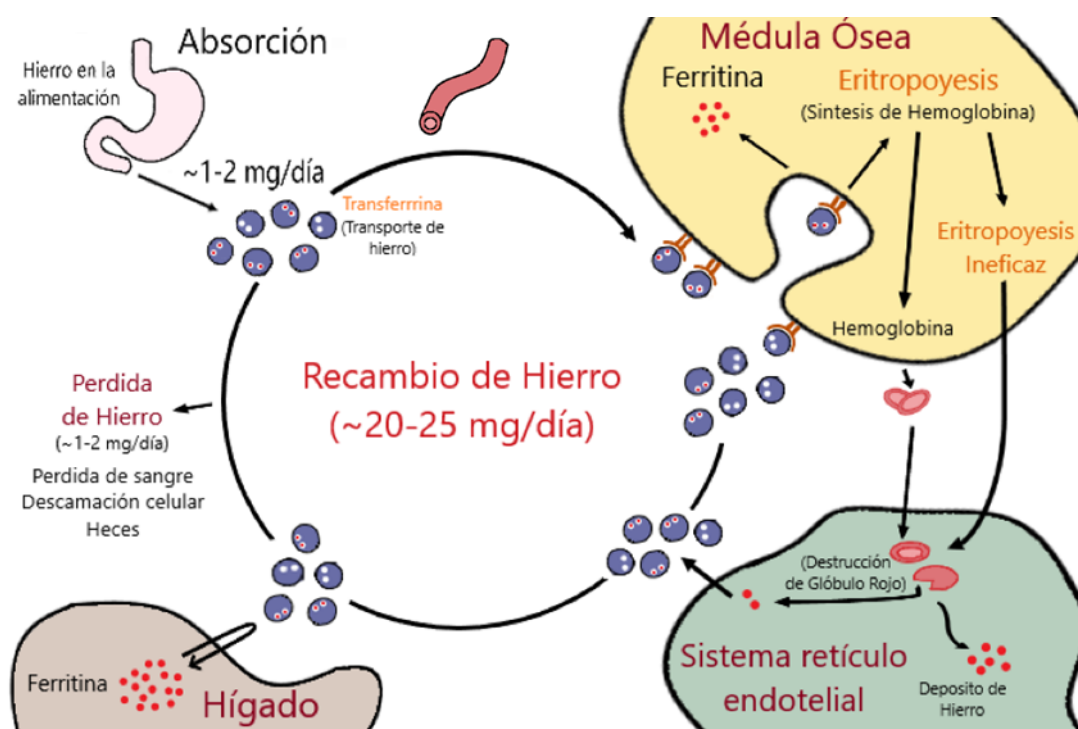


FIG 2. Ciclo metabólico del hierro (Elaborada por el autor)

Los niveles plasmáticos de hierro son clave para el suministro y homeostasis. De modo que, una deficiencia del Fe afecta la capacidad de transportar electrones y el metabolismo energético; igualmente produce anemia y afecta el neurodesarrollo.²⁴ Por lo contrario, un exceso puede llegar a causar desórdenes endocrinos, cirrosis hepática y disfunción cardíaca.^{29,33} Por ello, este mineral presenta una rigurosa regulación mediante la implicación de importantes proteínas. Por tanto, se causa un desequilibrio en el metabolismo si se altera una de ellas.²⁴

4.2. ABSORCIÓN DE HIERRO

Como se mencionó anteriormente, la cantidad de hierro absorbida es baja en comparación con la cantidad ingerida en la alimentación. Ya sea por alimentos o suplementación. La absorción puede aumentar cuando hay mayor necesidad del hierro

como en el caso de un embarazo o con el aumento de la eritropoyesis. En cambio, está baja cuando hay una sobrecarga de este mineral. Esto mediante la acción de la hepcidina.^{24,29}

En primer lugar, la absorción depende del tipo de hierro consumido. Ya sea ferroso (Fe^{+2}) o férrico (Fe^{+3}) existirá un tipo diferente de absorción. De modo que varía con que facilidad, este es captado por el enterocito. Así mismo, el duodeno y parte superior del yeyuno son los principales sitios de absorción.²⁵ Existen diferentes factores que afectan la absorción de este mineral, tales como dietéticos o fármacos, como los bloqueadores de H_2 .²⁹ Por otro lado, puesto que se carece de una vía fisiológica para la excreción, la regulación de la absorción intestinal de Fe es crítica.^{29,33}

4.2.1. ABSORCIÓN POR TIPO DE HIERRO

Existen dos formas de hierro en la alimentación: Hierro hemínico (Hemo) y el Hierro no hemínico (no Hemo). Siendo el primero el que se absorbe con mayor facilidad en el enterocito.^{24,29,32,33}

Hierro hemínico (Hemo)

Este tipo de hierro (Hemo) se genera mediante la degradación de la hemoglobina y la mioglobina por consecuencia de la digestión proteolítica por las enzimas pancreáticas después de la ingesta de alimentos. Ingresa al enterocito duodenal mediante una metaloporfirina intacta mediada por una proteína específica localizada en la cara apical de la membrana. Esta puede ser proteína transportadora de hemo 1; HCP-1. Posteriormente, el grupo hem es degradado por la enzima hem oxigenasa en el citosol liberando el hierro (Fe^{2+}). Estos iones pueden ser almacenados en la ferritina (transformado como Fe^{3+}) o llegar a la membrana basolateral del enterocito para ser transportados a sangre por la proteína transportadora transmembrana ferroportina (Fpn). En sangre, la hefaestina o la ceruloplasmina plasmática oxidan este hierro, convirtiéndolo en Fe^{3+} , para facilitar su unión a la apotransferrina circulante y formar la transferrina sérica.²⁹

Hierro no hemínico (no Hemo)

Al igual que el hierro Hemo, el no Hemo (Fe^{+3}) es adquirido en la dieta. Encontrándose como ferritina no hemínica (FTN, en leguminosas) o como sales y quelados de hierro. El hierro Fe^{+3} es insoluble a pH menores de 3, por lo que, en el estómago, se forman complejos solubles. En cambio, a pH básicos, forma precipitados con factores intraluminales y componentes de la dieta. De modo que la acidez favorece su absorción en el duodeno y el yeyuno superior.²⁹ Así mismo, existen agentes dietarios que favorecen la reducción del hierro férrico, facilitando su absorción, como es el caso del ácido ascórbico. Al llegar a la membrana se unen a una integrina, la $\beta 3$ -integrina, para posteriormente ser transferidos a la proteína chaperona mobilferrina. Mediante la enzima citocromo B reductasa duodenal (DCytB) el hierro férrico puede ser reducido a ferroso y poder ingresar al enterocito por acción del transportador de metales divalentes (DMT1). Ya dentro del enterocito, este hierro es reducido mediante la acción de un gran

complejo proteico citoplasmático llamado paraferitina. Finalmente, estos iones siguen el mismo camino que los liberados por el grupo Hemo.²⁹ (FIGURA 3)

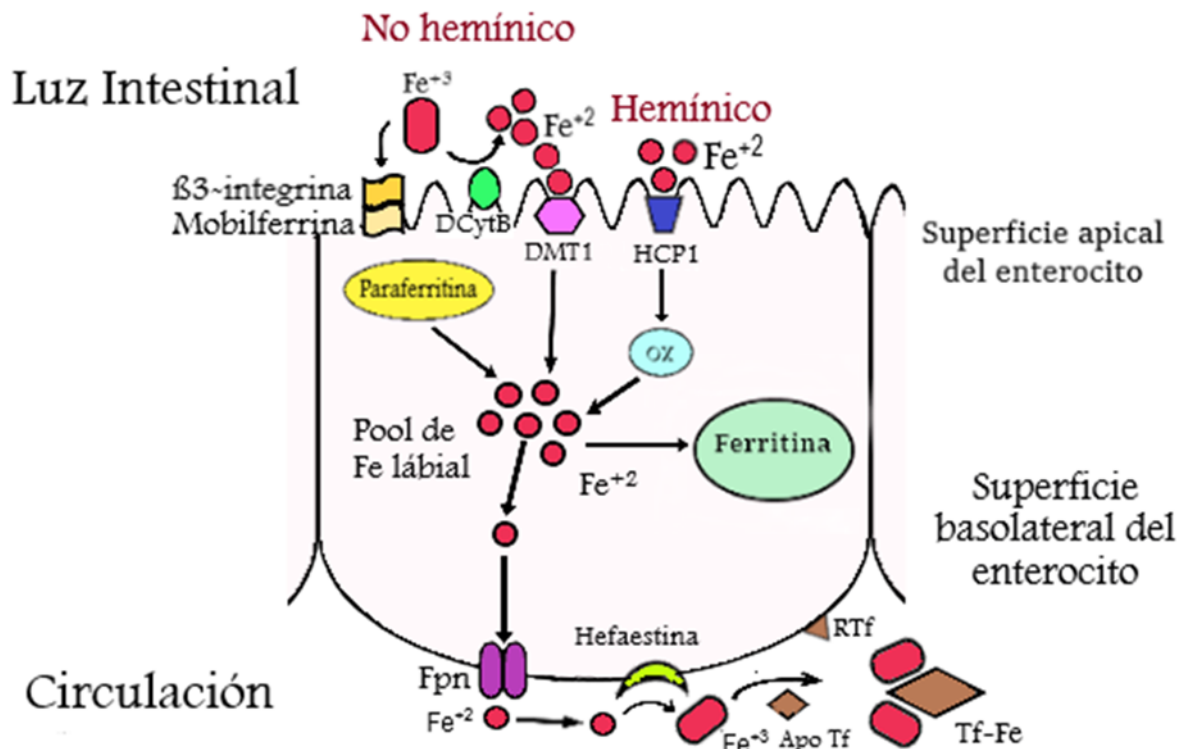


FIG 3. Mecanismo de absorción de Hierro (DcytB: citocromo B reductasa duodenal; DMT1: transportador metálico divalente 1; HCP-1: Proteína transportadora de hemo 1; OX: Hemooxigenasa; Fpn: ferroportina; RTf: receptor de transferrina y Tf: transferrina) (Elaborada por el autor)

4.2.2. ABSORCIÓN DE HIERRO A NIVEL DUODENAL

Los enterocitos duodenales son altamente sensibles a las necesidades fisiológicas y son capaces de adaptarse a la demanda de hierro. De modo que este es fundamental en el proceso de regulación de la absorción del hierro. Asimismo, están regulados por diversos factores luminare, depósitos de hierro, eritropoyesis e hipoxia.²⁹

Los factores luminare son básicamente aquellos que afectan la adquisición del mineral, como la presencia de calcio en la dieta y la excesiva cocción de los alimentos que dificultan la absorción del hierro hemínico o los factores potenciadores e inhibidores de la absorción del hierro no hemínico. Con respecto a los depósitos de hierro se cree que existe un factor regulador que actúa facilitando la acumulación lenta de hierro no hemo procedente de la dieta y evitando sobrecarga. Además, el factor eritropoyético se considera que ayuda en el ajuste de la absorción intestinal mediante la demanda requerida de la eritropoyesis, independientemente de los depósitos de hierro. Finalmente, en casos de hipoxia hay un aumento de la absorción.^{18,29,33} Un ejemplo es la exposición aguda a la altura.

Otro factor asociado a la regulación es la concentración de hierro en la dieta. Por lo general, la cantidad de hierro en la dieta excede el requerimiento de absorción (en promedio 1 mg/día en el varón adulto). Por ello, el exceso de este mineral no es absorbido en los enterocitos, debido a los niveles más altos de hepcidina.¹⁸

4.2.3. ABSORCIÓN DE HIERRO A NIVEL DE COLON

Como se mencionó anteriormente, la absorción del hierro ocurre principalmente en el duodeno y el yeyuno superior, sin embargo, hay estudios que han demostrado que se pueden absorber pequeñas cantidades en el colon. Esto debido a que hay una mayor expresión de DMT1 y ferritina en los enterocitos duodenales en comparación con los colonocitos, por lo que la capacidad de absorción en colon es siete veces menor que en el duodeno. Por otro lado, la ferroportina está sobre expresada en los colonocitos.³⁴ Por ello, el exceso de hierro que no se absorbió a nivel duodenal podría ser absorbido en el colon, aunque en una muy baja proporción.¹⁸

4.3. HEPCIDINA

La hepcidina es la hormona peptídica circulante secretada por el hígado. Principalmente producida por los hepatocitos y es un regulador negativo del hierro. La hepcidina induce la internalización y posterior degradación de la proteína transportadora, ferroportina. Como consecuencia, disminuye la exportación de hierro desde el enterocito hacia la circulación.³⁵ Así mismo, al bloquear la salida del hierro, aumenta los niveles de este dentro del enterocito y evita que se absorba más. Por lo que, la concentración de hierro en los fluidos biológicos está estrictamente regulada. Así, se va a proporcionar hierro hacia la circulación según sea necesario y evitar su toxicidad, ya que el exceso de hierro puede conducir a la generación de especies reactivas de oxígeno.^{25,36} La ausencia de expresión de hepcidina produce una carga de hierro severa, mientras que la sobreexpresión de esta hormona conduce a una anemia por deficiencia de hierro severa.²⁹

En caso de inflamación o infección se producen señales que incrementan dramáticamente la síntesis y liberación de hepcidina. La principal citocina responsable de este efecto es la interleukina-6 (IL-6), responsable de la activación de la vía JAK-STAT. De modo que después de la fosforilación por la JAK2, el factor de transcripción STAT3 se une a regiones conocidas del promotor de la hepcidina, por lo que incrementa la transcripción de esta proteína. Así mismo, un estrés del retículo endoplásmico induce la expresión de hepcidina mediante UPR (*unfolded protein response*), que es activado por lipopolisacáridos y citocinas como IL-6 e IL-1 β , lo que sugiere una relación con la vía JAK-STAT.^{20,37}

En consecuencia, la excesiva concentración de hepcidina por una inflamación sistémica causa la inhibición de la absorción de hierro y se restringe la liberación por los macrófagos, es decir, hay hipoferremia, reduciéndose así, la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina y, por consiguiente, una anemia restringida en hierro.^{20,37}

4.4. MEJORADORES E INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE HIERRO

El hierro adquirido en la dieta se presenta de dos maneras: Fe hemo y Fe no hemo. Siendo el hierro hemo fácilmente absorbible al interior del enterocito (15-35%) y poco afectado por la composición dietética. Por otro lado, la absorción del hierro no hemo hacia el enterocito es mucho menor (2-20%) y se ve altamente influenciado por los componentes de la dieta. A pesar de su poca biodisponibilidad, este tipo de hierro se encuentra en mayor cantidad en la dieta (80-90% del total del hierro ingerido).²⁴

Los factores mejoradores, principalmente el ácido ascórbico (AA) y las carnes, pueden reducir el Fe^{3+} y unirlo a complejos solubles favoreciendo su absorción. El efecto del AA o Vitamina C y otros ácidos orgánicos es directamente proporcional a la concentración, de 10 a 1 con respecto a Fe a mayor concentración de ácido ascórbico el efecto se atenúa. Además, el ácido ascórbico puede revertir el efecto de los inhibidores. El AA es ampliamente utilizado en los alimentos fortificados, pudiendo llegar a tener una absorción de hierro de 12,5 veces mayor. Así mismo, la cocción, el procesamiento industrial y el almacenamiento destruyen al AA y por consiguiente se elimina su efecto. Por otro lado, el efecto que las carnes rojas, de aves o pescado, tengan con la absorción del hierro está relacionado con el contenido de alimentos ricos en histidinas y en enlaces sulfhídricos de la proteína ingerida; estos enlaces promueven la solubilidad de Fe^{+2} y favorecen la reducción de Fe^{+3} . Por ello se recomienda un consumo de 90 y 100 g de carnes rojas, de aves o pescado para mejorar la biodisponibilidad del hierro no hemo. Otros factores que favorecen la absorción del Fe, son la Vitamina A y β -caroteno, ya que disminuyen el efecto inhibidor de los fitatos y polifenoles. En adición, los azúcares, fructosa y lactosa, aumenta la captación de hierro en alimentos.^{24,38}

Los principales inhibidores de la absorción de Fe son el ácido fítico, los polifenoles, el calcio y los péptidos formados por la digestión parcial de las proteínas. El mio-Inositol hexafosfato o fitato une eficientemente varios metales, entre ellos el Fe, en el duodeno, inhibiendo su absorción. Se sugiere que este compuesto es responsable de la anemia ferropénica en países en vías de desarrollo debido a que la dieta en estos países es rica en legumbres y cereales. Los cuales, a pesar de contener mucho Fe no Hemo, son ricos en fitato. Sin embargo, también es posible deducir que dado que la dieta es alta en hierro no hemo, la presencia de fitatos sirva de regulador natural para evitar que un exceso de hierro ingrese al enterocito.³⁹

Los polifenoles (taninos) debido a sus numerosos radicales hidroxilos se unen fuertemente a metales, como el Fe, disminuyendo hasta el 60% la absorción.⁴⁰ Los polifenoles es una alternativa dietética para evitar el exceso de hierro en pacientes con hemocromatosis genética.³⁹

El calcio (Ca) presenta un efecto inhibidor tanto para el Fe hemo como el Fe no hemo. Además, su efecto es dosis dependiente. Se sabe que el Ca y el Fe no hemo compiten por el transportador DMT 1. Cabe resaltar que hay otros minerales que también afectan la biodisponibilidad del Fe, tales como el cinc (Zn), cobre (Cu) y

manganeso (Mn), ya que compiten por los transportadores de membrana de los enterocitos, modifican el estado de oxidación o interfieren en el metabolismo del Fe. Las proteínas de alto peso molecular, como la de la leche, la del huevo y la albúmina, disminuyen la biodisponibilidad del catión. Los carbonatos y oxalatos, a pesar de que interfieren con la absorción del Fe, debido a su carácter termolábil, se logra reducir su concentración con el proceso de cocción y se disminuye su interferencia.³⁸ Las tablas 3 y 4 presentan una lista de alimentos ricos en Fe hemo y no hemo por cada 100 g de alimentos.⁴¹

Tabla 3. Fuentes de hierro no hemínico

Contenido de Hierro	Fuente
<i>Contenido alto</i> (<i>> 7 mg</i>)	Cereales (Cañihua, Quinoa, Lentejas), Verduras (Ají amarillo (Seco), Hierbabuena, Huacatay sin tallo, Hojas de Jetka, Muña, Orégano fresco, Perejil sin tallo y Ruda), Frutas (Aceituna negra), Algas, Cocoa, Yuyo, Llampun Cjana, Oca deshidratada, Arvejón, Frijol (Aguisho, castillo, caraotas, chiclayo, negro, soya), Garbanzo, Habas secas sin cáscaras y Maca.
<i>Contenido medio</i> (<i>3 a 7 mg</i>)	Cereales (Kiwicha, Avena, Cebada, Sorgo, Trigo), Verduras (Ají Panca, Albaca sin tallo, Berro, Culantro sin tallo, Espinaca y Paico), Almendras, Avellanas, Maní, Frijol (Iberica, amarillo, canario, panamito), Pallar seco, Papa seca y Harina de Yuca.
<i>Contenido bajo</i> (<i>< 3 mg</i>)	Cereales (Arroz, Maíz (Harina)), Verdura (Acelga, Alcachofa, Apio sin hojas, Berenjena, Brócoli, Caigua, Calabaza, Cebolla, Col, Coliflor, Espárragos, Kailán, Lechuga, Nabo, Camote, Poro sin hojas, Tomate, Vainitas, Zanahoria y Zapallo), Leche fresca de vaca, Yogurt, Queso maduro, Queso fresco, Huevo y Remolacha.

(Modificado de: MINSA. Tablas Peruanas de Composición de Alimentos. Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición, Instituto Nacional de Salud; 2017.)

Tabla 4. Fuentes de hierro hemínico

Contenido de Hierro	Fuente de Hierro hemínico
<i>Contenido alto</i> (<i>> 3 mg</i>)	Pescado y Marisco (Camaroncito seco, Choros sin concha, Machas, Anchoveta, Bacalao seco salado, Bonito (músculo oscuro), Boquichico (salado deshidratado), Lorna (pulpa seca salada), Machete, Paiche, Paña (salado deshidratado), Toyo, Zúngaro, Pulpo), Vísceras (hígado (cerdo, res, pollo), pulmón, riñón), Chivo, Carnero, Chorizo, Paté, Relleno y Aska.
<i>Contenido medio</i> (<i>1.2 a 3 mg</i>)	Pescado y Marisco (Almeja blanca, Langostino blanco, Bagre, Cabinza, Carachama, Cazón, Chita, Jurel, Machete, Sardina), Lengua de res, Molleja de pollo, Pato, Tortuga charapa, Jamón, Jamonada, Mortadela, Tocino, Alpaca y Cuy.

<i>Contenido bajo</i> (<i>< 1.2 mg</i>)	Pescado y Marisco (Cangrejo, Erizo, Cabrilla, Cojinova, Corvina, Lenguado, Lisa, Paiche, Pejerrey, Perico, Trucha, Atún, Salmon), Cecina y Gallina.
---	---

(Modificado de: MINSA. Tablas Peruanas de Composición de Alimentos. Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición Instituto Nacional de Salud; 2017.)

4.5. EXCESO DE HIERRO

Como se mencionó anteriormente, el hierro es un nutriente esencial para ser humano. Están claro los efectos que produce una deficiencia de hierro en el organismo, pero también se debe tener en cuenta los efectos que produce el exceso de hierro. Un exceso de este mineral implica una amenaza para células, tejidos⁴² y hasta órganos. La sobrecarga induce daño orgánico en el hígado, el corazón, el páncreas, la tiroides y el sistema nervioso central. Esto debido a que la sobrecarga de hierro produce especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés). Por ejemplo, en el hígado, el hierro primero infiltra las células de Kupffer y luego ingurgita los hepatocitos, provocando finalmente fibrosis y, potencialmente, enfermedad hepática en etapa terminal.⁴³

En los niños, el exceso de hierro a través de suplementos o fortificación tiene efecto en la microflora intestinal, la función inmunológica y la inflamación, la enfermedad digestiva, el crecimiento y el desarrollo cognitivo. Aunque se necesitan estudios a largo plazo para ver más claramente estos efectos, al igual que los mecanismos subyacentes.⁴⁴

En ensayos controlados aleatorios, el suministro de hierro a los bebés en LMIC afecta negativamente a su microbioma intestinal y aumenta la cantidad de *Escherichia coli* patógena, generando inflamación intestinal, y diarrea. Por lo que se sugiere como medida para contrarrestar estos efectos no deseados el administrar la mínima cantidad de hierro que sea necesario para suplir la necesidad.⁴⁵ Esto no está ocurriendo en los diferentes programas de intervención, en particular en Perú.

Debido a que el cardiomiocito tiene varias vías para el ingreso de hierro y solo uno para su salida (ferroportina), el corazón es muy susceptible a la sobrecarga de hierro. Por ello, se han observado anomalías en la homeostasis del hierro, en la insuficiencia cardíaca y en la enfermedad coronaria.⁴⁶

El aumento de las reservas de hierro, se asocia con una prolongación del intervalo QTc en el ECG de los hombres.⁴ Una prolongación del intervalo QT se asocia a taquicardia ventricular, síncope y muerte súbita.⁴⁷

La dishomeostasis de hierro (especialmente la sobrecarga de hierro celular) se considera una condición crítica de la neurodegeneración.⁴⁸

La acumulación de hierro en el cerebro se asocia con deterioros motores y cognitivos y las manifestaciones histopatológicas inducidas por el hierro pueden

considerarse como un biomarcador de diagnóstico potencial de enfermedades neurodegenerativas. Ahora se sabe que este hierro puede provenir también de la contaminación ambiental y que ingresa al cerebro a través de la vía olfatoria.⁴⁹

En las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedades de Alzheimer y Parkinson, Esclerosis múltiple, hay varios procesos celulares idénticos, tales como dishomeostasis de hierro (una deposición excesiva de hierro), estrés oxidativo inducido por hierro, la acumulación de especies reactivas de oxígeno generadas por lípidos, y ferroptosis que acompañan a estas enfermedades.⁵⁰

HIERRO EN EL CUERPO HUMANO

5.1. CONTENIDO DE HIERRO CORPORAL EN RECIÉN NACIDOS E INFANTES

Durante la gestación, la madre requiere aproximadamente 1 gramo de hierro adicional para la placenta y el feto. Por ello, la absorción de hierro aumenta de manera importante a partir del segundo trimestre de gestación debido a una baja en la concentración de hepcidina.⁵¹

El feto recibe todos los nutrientes que necesita a través de la placenta, entre ellos el hierro. Este mineral es requerido por el feto de manera activa, por lo cual, incluso en carencia materna, el feto sigue adquiriendo hierro. Progresivamente, se va acumulando y la mayor parte (80%) se almacena en el tercer trimestre. Por ello, los niños prematuros presentan un contenido de hierro disminuido.¹⁶

Al momento del nacimiento la presión de oxígeno aumenta en los tejidos y la eritropoyetina disminuye. Esto provoca la interrupción de la eritropoyesis y la síntesis de hemoglobina durante las 6 u 8 semanas después de la concepción. Luego del parto y en las próximas semanas posteriores al nacimiento hay un proceso de neocitólisis con una degradación de la hemoglobina F que ya no se hace necesaria en el medio aeróbico. El hierro obtenido de esa Hb degradada es almacenado.⁵² Por ello, las reservas de hierro junto con la leche materna son capaces de cubrir el requerimiento necesario, en los primeros seis meses de vida. Cabe resaltar que la eritropoyesis se vuelve activar cuando la hemoglobina baja a 12 g/dL.³²

Tabla 5. Contenido de hierro corporal (mg/Kg) por edad

Edad	Peso promedio (Kg)	Contenido total de hierro (mg)	Contenido de hierro (mg/kg)
Recién nacido	3.3	247.5	75
6 meses	7.9	292.3	37
12 meses	9.6	364.8	38
2 años	12.2	475.8	39
8 años	25.4	990.6	39
Adulto (Hombre)	77.5	4000 - 5000	50 - 65

Adulto (Mujer)	63.5	3500 - 4000	55 - 63
----------------	------	-------------	---------

(Modificado de: Pérez B, Lorente A. Ferropenia en Lactantes y Niños Pequeños. Nutrición Infantil Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria- Especializada. 2011. Ministerio de Salud. Patrones de crecimiento para la evaluación Nutricional de niños, niñas y adolescentes desde el nacimiento hasta los 19 años de Edad. Santiago de Chile: Departamento de Nutrición y Alimentos; 2018.)

El recién nacido presenta una relación lineal del hierro total y el peso corporal del infante, aproximadamente 75 mg/Kg. Mientras que a los 6 meses el contenido en hierro baja a 37 mg/Kg. Posteriormente, hasta los 8 años, el hierro total del organismo es 37-39 mg/Kg.⁷ En la tabla 5 se presenta el contenido de hierro (mg/Kg) en diferentes edades junto con el peso promedio y el total de hierro.^{16,53}

5.2. NIVELES DE HEMOGLOBINA EN RECIÉN NACIDOS E INFANTES

En la hemoglobina se encuentra la mayor parte del hierro corporal, por ello es utilizada como indicador para la detección de anemia. A continuación, en la tabla 6 se aprecia los valores normales de hemoglobina (Hb) y su punto de corte para definir anemia en infantes menores de 3 meses.^{54,55} En la tabla 7 se presenta los niveles de Hb en niños y su punto de corte para definir anemia.^{54,56}

Tabla 6. Valores promedio de hemoglobina (g/dL) durante los primeros 6 meses de vida con peso >2000 g y la anemia según los niveles de hemoglobina (g/dL)

Edad Peso (>2000 g)	Hemoglobina (g/dL) Normal		Anemia según niveles de Hemoglobina (g/dL)
	Media	-2DS	
Nacimiento	16.5	13.5	< 13.5
24 horas	19.3	14.9	< 13.5
2 semanas	16.6	13.4	< 13.5
1 mes	13.9	10.0	< 10.0
2 meses	11.2	9.4	< 9.5
3 meses	11.5	9.5	< 9.5
3 a 6 meses	11.5	9.5	< 9.5

(Modificado de: 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 2017; 115 (4): s68-s82.

OMS. El uso clínico de la sangre en Medicina general, Obstetricia, Pediatría y Neonatología, Cirugía, Anestesia, trauma y quemaduras. Ginebra.Suiza.2001)

Tabla 7. Valores de Hemoglobina (g/dL) por edad y su corte de anemia.

Edad	Hemoglobina (g/dL)		Anemia según Nivel. SuizaHemoglobina (g/dL)		
	Media	-2DS	Leve	Moderada	Grave
De 6 a 23 meses	12.5	11.0	10.0 – 10.9	7.0 – 9.9	< 7.0

De 2 a 4 años	12.5	11.0	10.0 – 10.9	7.0 – 9.9	< 7.0
De 5 a 7 años	13.0	11.5	11.0 – 11.4	8.0 – 10.9	< 8.0
De 8 a 11 años	13.5	12.0	11.0 – 11.4	8.0 – 10.9	< 8.0

(Modificado de: 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 2017; 115 (4): s68-s82.

OMS. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra. 2011)

5.3. DESARROLLO COGNITIVO EN NIÑOS

La deficiencia de hierro en el cerebro de infantes y niños pequeños causa retraso en el desarrollo mental, retraso en el desarrollo del lenguaje y desórdenes psicomotores. Sin embargo, el exceso de hierro depositado en el cerebro, con la edad, está estrechamente relacionado con la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la ataxia de Friedreich.⁵⁷

En un estudio en Ruciane-Nida (Polonia) en niños en edad preescolar que acuden al kindergarden a quienes se les evaluó la asociación de ingesta de alimentos conteniendo ácidos grasos omega-3, vitaminas B, vitamina D, antioxidantes, hierro, calcio, magnesio zinc y cobre encontraron que los altos niveles de desarrollo cognitivo eran más comunes en niños que eran suplementados con vitamina D. La alta ingesta de folatos, vitamina D, vitamina E, magnesio, zinc y cobre se correlacionaron positivamente con un mayor nivel de desarrollo cognitivo.⁵⁸ Este estudio no muestra un rol para el hierro.

Un estudio de cohorte prospectivo realizado a mujeres y niños en el 2016 concluyó que la deficiencia de hierro no está asociada con el desarrollo cognitivo y motor infantil.²⁸ Por otro lado, un estudio ejecutado en una Institución educativa en Huancayo reveló que no hay relación directa ni significativa entre la anemia nutricional, por la deficiencia nutricional de hierro y otros nutrientes, y el rendimiento académico.⁵⁹

A pesar de que la relación entre la deficiencia de hierro o anemia ferropénica y el desarrollo mental de los niños sigue siendo incierta, a pesar de los años, en nuestro país se suplementa y/o fortifican con hierro a los niños, por igual, tanto anémicos como no anémicos, para evitar esta “posible” disminución de la actividad cognitiva.¹²

Finalmente, en una revisión sistemática publicada en el año 2020, indica que, a pesar del evidente papel del hierro en el desarrollo cerebral, el impacto de la deficiencia de hierro o la suplementación con hierro en relación con el progreso cognitivo sigue siendo precario.⁶⁰

Entonces, *¿La suplementación de hierro mejora o daña el desarrollo cognitivo?* Se revisaron diferentes estudios en relación con este tema con niños en edad preescolar.

Allí, se pudo apreciar que el hierro, en efecto, mejora el rendimiento cognitivo en los niños, pero esto solo fue beneficioso en aquellos que inicialmente eran anémicos. En cambio, en niños que no presentaban esta enfermedad no se vio esta mejoría.¹⁷

Por otro lado, un exceso de hierro puede llegar a afectar el desarrollo cognitivo. Así, se hizo un seguimiento a bebés que recibieron fórmula infantil fortificada de hierro en niveles bajos o altos. A los 6 meses de iniciar con la suplementación aquellos que consumieron la fórmula con alto contenido de hierro no tuvieron un cambio significativo en el desarrollo cognitivo o motor. Más bien, los autores observaron un deterioro en el desarrollo mental a largo plazo. Esto se pudo corroborar a los 10 años, pues los niños que recibieron estas altas dosis de hierro presentaron un bajo desempeño en comparación con el otro grupo, obteniéndose un resultado similar cuando los evaluaron a la edad de 16 años.¹⁷

En cambio, se ha visto el gran impacto que presenta la flora intestinal con la salud cerebral. La excesiva estimulación de componentes bacterianos debido a la disbiosis bacteriana, crecimiento excesivo de bacterias o una mayor permeabilidad puede llegar a producir inflamación sistémica. Entre estos componentes podemos encontrar al ácido-D-láctico, el amoníaco, e incluso ácidos grasos de cadena corta que pueden producir neurotoxicidad. Además de que estas estimulan las neuronas aferentes, lo cual puede influir en la memoria, el estado de ánimo y la cognición.⁶¹ Por lo que se puede decir que hay una relación microbioma-cerebro. De modo que ciertas bacterias pueden tener un impacto sobre las funciones cognitivas y en la respuesta al estrés. Es decir, que pueden llegar a afectar la neuroquímica cerebral y el comportamiento.⁶² De esto se deduce que, si tenemos un exceso de hierro en la luz colónica, esta será aprovechada por las bacterias patógenas afectando la flora intestinal y esto a su vez el desarrollo cognitivo. Esto es importante, pues de un mal uso del hierro estaríamos convirtiendo a un amigo en enemigo.

Un estudio realizado en ratas demostró el exceso de hierro puede afectar la microbiota intestinal, induciendo además estrés oxidativo y alteraciones histopatológicas en el intestino y el hígado; se incrementó la apoptosis en los enterocitos y hepatocitos duodenales además del daño en la mucosa del colón. Todo ello, puede llevar a una expresión de citoquinas pro-inflamatorias. También se vio el crecimiento de ciertos tipos de bacterias y la disminución de otros.⁶³ Por lo que el hierro puede limitar el crecimiento bacteriano y puede llegar a cambiar las proporciones entre las bacterias patógenas y protectoras. Por lo cual habría una mayor toxicidad bacteriana, de modo que se promueve la inflamación y la carcinogénesis colorrectal.⁶⁴ De modo que el exceso de hierro altera la microbiota intestinal, y esta alteración puede llegar a influenciar en el desarrollo cognitivo de los niños.¹⁹

ANEMIA

La anemia se define como una disminución de niveles de hemoglobina o hematocrito por debajo el percentil 2.5 para la edad, raza y sexo. Según la OMS la

anemia afecta cerca de 1620 millones de personas en el mundo, lo que corresponde al 25% de la población. Siendo la mayor prevalencia en niños de edad preescolar.⁶⁵ En el Perú, la anemia es un problema de salud pública grave, a pesar de la reducción en la tasa de prevalencia en los últimos años, llegando a 40.1% según ENDES del 2019.¹ Así mismo, se considera que la anemia es causada principalmente por la deficiencia de hierro, cuando no es necesariamente esté el problema. Ya que esta puede ser causada por diversos motivos, por ejemplo, la inflamación, el segundo tipo de anemia más frecuente en el país.⁶⁵

Otros autores también objetan el criterio diagnóstico basado en los puntos de corte de la hemoglobina para definir anemia que elevaría incorrectamente a prevalencia, en particular en niños de 6 a 24 meses y en los niños de las poblaciones residentes por encima de los 3000 metros de altura.⁶⁶

6.1. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE ANEMIA

La clasificación de la anemia es importante, ya que es útil para poder determinar la causa y así poder tener un adecuado tratamiento. Comúnmente esta clasificación se basa en el tamaño de los glóbulos rojos de la sangre: microcítica, normocítica y macrocítica. Siendo la primera, cuando los glóbulos rojos son pequeños, causada por deficiencia de hierro, inflamación, talasemia u intoxicación por plomo. En cambio, la segunda, normocítica, incluye enfermedades crónicas, anemia hemolítica y pérdida de sangre. Finalmente, la anemia macrocítica, caracterizada por tener glóbulos rojos grandes, es debido a la deficiencia de vitamina B12 y folato, hipotiroidismo y enfermedades hepáticas.⁶⁷

Deficiencia de hierro sin anemia

La deficiencia de hierro sin anemia (ID) es hasta tres a cinco veces más común que la anemia por deficiencia de hierro (IDA).^{68,69} Los estudios sobre la importancia de la deficiencia de hierro sobre la salud son antiguos. Una revisión de estos estudios ha sido descrita por Jáuregui-Lobera (2014). Se debe destacar que la relación entre la identificación y las consecuencias cognitivas de la deficiencia de hierro podría confundirse con factores externos como la baja formación socioeconómica, factores socioeconómicos, nivel de ruralidad, falta de estimulación, y una malnutrición crónica.⁷⁰

Se ha sugerido, aquellos casos que presentan deficiencia de hierro sin anemia pueden tener síntomas durante muchos años, a pesar de que el recuento sanguíneo ha sido normal. A pesar de que los síntomas son más graves y más variables que los pacientes con deficiencia de hierro y anemia, su diagnóstico puede llegar a ser complicado.⁶⁷

La deficiencia de hierro sin anemia en las mujeres en edad fértil es común, pero sólo una séptima parte de las mujeres desarrollaron anemia dentro de los 5 años.⁷¹ En mujeres jóvenes (18-22 años), la deficiencia de hierro sin anemia se asocia a HDL-colesterol alto.⁷² Por el contrario, mujeres con niveles elevados de ferritina sérica

tienen niveles altos de colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol que las mujeres con hierro normal.⁷³ Esto puede explicar el aumento en el riesgo de desórdenes metabólicos y cardiovasculares en mujeres post-menopáusicas que justo coinciden con niveles elevados de hierro corporal.

Igualmente, las mujeres con ID fueron más susceptibles a infección.⁷⁴ Igualmente, la deficiencia de hierro sin anemia se asocia con ira y fatiga en mujeres jóvenes japonesas.⁷²

Teniendo en cuenta que la ID es más frecuente en mujeres que en varones, esto puede tener relevancia durante el embarazo. La deficiencia de hierro materno con o sin anemia en el embarazo puede tener consecuencias para el feto, donde puede tener un impacto en su desarrollo cerebral. En estudios experimentales en ratas se ha demostrado que la restricción del hierro materno durante el embarazo conduce a niveles significativamente más bajos de hierro en el cerebro de las ratas recién nacidas en comparación con los niveles en crías de madres con suficiencia de hierro.⁷⁵ Otros autores han demostrado igualmente en ratas que este efecto de deficiencia de hierro materno sobre el cerebro neonatal se debería a una acción secundaria debido a que ID reduce los niveles de hormonas tiroideas.⁷⁶ En humanos se ha demostrado una asociación entre ID en el primer y segundo trimestre de embarazo con hipotiroxinemia.⁷⁷ Asimismo, se ha observado menores puntuaciones en pruebas de matemáticas entre los niños y adolescentes en edad escolar con deficiencia de hierro sin anemia.⁷⁸ Un estudio en 8692 varones y 7683 mujeres adultas donantes de sangre no mostraron una asociación significativa entre la deficiencia de hierro y el status de salud física o mental usando el cuestionario corto de salud (SF-12).⁷⁹

Anemia por deficiencia de Hierro

Se considera que la deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en los niños. Esto debido a la falta de suficientes reservas de hierro que conducen a un fallo en la producción de hemoglobina. Generalmente, se trata con suplementos de hierro. Se considera que este tipo de anemia puede causar efectos perjudiciales, retraso en el desarrollo neurológico y del comportamiento, entre otros.⁶⁷ En todas las estadísticas la anemia leve es la más frecuente y en menor proporción la anemia moderada y mucho menos la anemia severa.⁸⁰

La anemia leve no afecta la tasa de malnutrición crónica en niños en edad preescolar.⁶⁶ Igualmente en gestantes la anemia leve no afecta negativamente el peso del recién nacido.⁸¹

Por otro lado, la anemia se asoció a bajo riesgo de enfermedad de Parkinson, en particular la anemia moderada y severa.⁸² Esto se asocia a los hallazgos que más bien la sobrecarga de hierro se asocia a enfermedades neurodegenerativas.

Anemia Inflamatoria

La anemia inflamatoria se considera la segunda anemia más prevalente a nivel mundial. Las citocinas inducibles por inflamación y el regulador principal de la homeostasis del hierro, la hepcidina, bloquean la absorción intestinal de hierro y causan retención de hierro en las células reticuloendoteliales, lo que da como resultado eritropoyesis con restricción de hierro. Por lo cual el tratamiento con suplementos es ineficiente en estos casos.⁸³ La inflamación puede ser infecciosa o no infecciosa. La no infecciosa se denomina inflamación de bajo grado o inflamación crónica y se asocia a obesidad, diabetes mellitus, ovario poliquístico, entre otros.⁸⁴

Hemocromatosis

La hemocromatosis es una falla determinada genéticamente. La hemocromatosis hereditaria puede hacer que las personas absorban demasiado hierro de su dieta.⁸⁵ Es decir, que es una sobrecarga sistémica de hierro de origen genético, causada por una reducción en la concentración de la hormona reguladora del hierro hepcidina, o una reducción en la unión hepcidina-ferroportina. Por lo cual el tratamiento con suplemento no es adecuado.⁸⁶

Otras Anemias

Asimismo, hay otros tipos de anemias que son producidos por diversos motivos. Tal como la anemia megaloblástica causada por la deficiencia de vitamina B12 y folato. Entonces es de suma importancia tener un buen diagnóstico sobre el tipo de anemia que puedan presentar los niños y no solo suponer que es debido a una deficiencia de hierro.^{65,67}

SUPLEMENTO Y FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS CON HIERRO

7.1. SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO

La suplementación ha sido la estrategia más usada para poder combatir la anemia en niños. Esto debido a que según la OMS la causa más común de anemia es la deficiencia de hierro, que representa, según ellos, el 50% de todas las causas de anemia. La OMS recomienda la administración intermitente de suplementos de hierro como intervención de salud pública en niños de edad preescolar y escolar para mejorar la dotación de hierro y reducir el riesgo de anemia.⁸⁷ Esto, sin embargo, no se cumple en nuestra legislación que utiliza suplementación continua.

7.1.1. COMPUESTOS DE HIERRO USADOS PARA LA SUPLEMENTACIÓN

Generalmente, se emplea la vía oral en la suplementación de hierro (vía enteral) esto debido a que es una vía más sólida para la reposición de hierro. Se utilizan complejos o quelatos de este metal con ligandos orgánicos (monosacáridos, aminoácidos y ácidos carboxílicos de bajo peso molecular), ya que estos compuestos aumentan la biodisponibilidad del hierro y disminuyen los efectos adversos que presentan sus sales inorgánicas a nivel gastrointestinal.⁸⁸

Las sales ferrosas son los preparados más comúnmente utilizados. Estas fórmulas aumentan la hemoglobina en 0.25 g/dL por día a partir de una hemoglobina basal del 5 g/dL. En este grupo se encuentran el sulfato ferroso, gluconato ferroso y fumarato ferroso. Estas son más solubles, ya que presentan hierro ferroso (Fe^{+2}) y por ello tienen una mayor capacidad de absorción. Se estima que la tasa de absorción de las sales ferrosas es del 10 a 15%. Asimismo, existen sales férricas (Fe^{+3}) en las que se encuentra el hierro proteínosuccinilato, ferrocolinato y ferrimanitol. Aunque su absorción es menor que las sales ferrosas.⁸⁸

Otras formulaciones emplean hierro quelado / bisglicinato de hierro, hierro carbonilo y polisacárido-Hierro complejo. Además, se emplean fórmulas combinadas como fumarato ferroso, citrato de hierro y bisglicinato de hierro o citrato de hierro, malato de hierro y bisglicinato de hierro. La mayoría de estos compuestos presentan menos efectos gastrointestinales que las sales ferrosas o férricas. A continuación, en la tabla 8 se aprecia los componentes de hierro, presentaciones comerciales y su dosis.⁸⁸

Tabla 8. Formulaciones de suplementos de hierro, dosis y contenido de hierro elemental por dosis.

Formulación	Marca Comercial	Dosis	Hierro elemental / Dosis
Sales Ferrosas			
<i>Sulfato ferroso</i>	Ferodan / Odan	5 ml	30 mg
	Ferrous Sulfate / Life	300 mg	60 mg
	Ferrotrate / Nutrichem	137 mg	27 mg
<i>Gluconato ferroso</i>	Ferrous Gluconate / Life	306 mg	35 mg
	Floradix / Salus	10 ml	10 mg
<i>Fumarato ferroso</i>	Palafer / Valeant	300 mg	100 mg
	Ferrous Fumarate / Life	200 mg	65.7 mg
Sales Férricas			
<i>Hierro proteínosuccinilato</i>	Ferrocure, Lactoferrina	800 mg	40 mg
<i>Ferrocolinato</i>	Podertonic	500 mg/ 5ml	53.6 mg
<i>Ferrimanitol</i>	Ferroprotina	300 mg	40 mg
Otras			
<i>Hierro quelado / bisglicinato de hierro</i>	Sisu Gentle Iron / Sisu	25 mg	25 mg
	EasyIron / Platinum Naturals	~ 100 mg	18 mg
<i>Hierro carbonilo</i>	Ferro-C / Douglas Laboratories	~ 500 mg	27 mg
<i>Bisglicinato de hierro</i>	FeraMAX Powder / BioSynt Pharmat	150 mg	150 mg
Combinaciones			

<i>Fumarato ferroso, citrato de hierro y bisglicinato de hierro</i>	Hemoplex / Nu-Life	~ 800 mg	45 mg
<i>Citrato de hierro, malato de hierro y bisglicinato de hierro</i>	Opti-Iron 25 / Nu-Life	~ 750 mg	25 mg

(Modificado de: Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2012.)

7.1.2. SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO EN NIÑOS

La OMS recomienda la administración de suplementación de hierro en lactantes y niños de edad preescolar, esto para poder aumentar los niveles de hemoglobina y mejorar el estado del hierro, para poder prevenir la anemia. Llama la atención el uso de suplemento de hierro para prevención, pues de acuerdo a los estudios científicos, el exceso de hierro que no es absorbido va hacia la luz colónica siendo utilizado por bacterias patógenas o es eliminado por las heces. Cuando el hierro ingresa al enterocito solo podrá ingresar a la circulación si es necesitado, y ello ocurre cuando baja el nivel de hepcidina. Si la hepcidina no disminuye en tres días, el contenido de hierro en la ferritina del enterocito será eliminado por la descamación de la célula entérica. Por ello el término preventivo parece no aplicar para el caso del hierro.^{29,89}

Cabe resaltar que a pesar de que indica que esta suplementación se debe dar en zonas con una prevalencia de anemia del 40%; el Ministerio de Salud manda dar a todos los niños y niñas por igual. Es decir, que no se distingue si el infante presenta o no una deficiencia de hierro o anemia. En Tabla 9 y 10 se muestran el esquema a seguir de acuerdo a la edad.⁸⁷

Tabla 9. Esquema sugerido para la suplementación diaria de hierro en lactantes y niños pequeños de 6 a 23 meses

Lactantes y niños pequeños (6 a 23 meses de edad)	
<i>Composición del suplemento</i>	10 -12,5 mg de hierro elemental
<i>Forma del suplemento</i>	Gotas/jarabe
<i>Frecuencia</i>	Diaria
<i>Duración</i>	Administración de 3 meses consecutivos en un año
<i>Entornos</i>	Con una prevalencia de anemia en bebés y niños pequeños del 40% o más. ^a

^a En ausencia de datos de prevalencia en este grupo, considere los sustitutos de alto riesgo de anemia.

(Modificado de: Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016.)

Tabla 10. Esquema sugerido para la suplementación diaria de hierro en niños de 24 a 59 meses

Niños en edad preescolar (24 a 59 meses de edad)	
<i>Composición del suplemento</i>	30 mg hierro elemental
<i>Forma del suplemento</i>	Gotas/jarabe/tabletas
<i>Frecuencia</i>	Diaria
<i>Duración</i>	Administración de 3 meses consecutivos en un año
<i>Entornos</i>	Con una prevalencia de anemia en bebés y niños pequeños del 40% o más. ^a

^a En ausencia de datos de prevalencia en este grupo, considere los sustitutos de alto riesgo de anemia.

(Modificado de: Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016.)

De acuerdo a la Directiva Sanitaria N.º 050 del MINSA establece que la suplementación preventiva con hierro en las niñas y niños menores de tres años es una actividad obligatoria para el personal de salud, especialmente a la población en pobreza y pobreza extrema. Asimismo, el gobierno garantiza la entrega de los suplementos orales. Además, la suplementación con hierro se realiza de acuerdo a las siguientes indicaciones:¹²

1. El uso de suplemento de hierro en gotas para niñas y niños prematuros o con bajo peso al nacer o menores de 1 año.
2. El uso de suplemento de hierro en jarabe es para niñas y niños menores de tres años, nacidos a término y con peso adecuado para la edad gestacional.
3. Y el uso de suplemento de hierro asociado a otras vitaminas y minerales como multimicronutrientes en polvo se utiliza para niñas y niños entre 6 y 35 meses de edad, nacidos a término y con peso adecuado para la edad gestacional.

Asimismo, la Directriz indica que todos los niños deben tener suplementación incluso aquellos que presenten niveles de hemoglobina igual o mayor de 11 g/dl. A continuación, en la tabla 11 se presenta el esquema de suplementación de hierro en lactante y niños menores de 3 años.¹²

Tabla 11. Esquema de suplementación de hierro en soluciones orales en lactantes y niños menores de 3 años.

Condición del niño	Edad	Dosis por vía oral	Duración
<i>Niñas y niños nacidos a término, con adecuado peso al nacer</i>	Desde 6 a 35 meses	1-2 mg de hierro elemental/kg peso/día	6 meses de suplementación continuos por año

<i>Niñas y niños nacidos con bajo peso y prematuros</i>	Desde el primer mes de edad	2-4 mg de hierro elemental/kg peso/día	11 meses de suplementación continuos
---	-----------------------------	--	--------------------------------------

(Extraído de: Ministerio De Salud (Minsa). Directiva Sanitaria Que Establece La Suplementación Con Multimicronutrientes Y Hierro Para La Prevención De Anemia En Niñas Y Niños Menores De 36 Meses (Resolución Ministerial N° 706-2014-Minsa). Lima; 2014)

Como se puede apreciar tanto en el esquema de la OMS y en la nacional del MINSA se dan pautas para la administración preventiva de suplementos de hierro. Esto sin tener en cuenta si es que el infante presenta un déficit de hierro o anemia por deficiencia de hierro. Lo cual es sumamente grave, ya que aquellos niños que no presentan anemia o presenta una anemia que requiere otro tipo de tratamiento, están teniendo una sobre administración de este mineral, que en algunos casos no es beneficioso.^{12,87}

7.2. FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS CON HIERRO

El consumo de alimentos ricos en hierro sería una forma lógica para combatir la deficiencia de hierro, pero cuando no es posible llegar a la cantidad necesaria, el consumo de alimentos fortificados es una opción efectiva. Esto debido a que suplementarían los requerimientos necesarios, además que se pueden aplicar a poblaciones en riesgo mediante la adición del nutriente a un vehículo alimentario típicamente consumido. Por lo que de esta manera no se introduce un nuevo elemento a la dieta como en el caso de los suplementos farmacológico.⁹⁰

Los compuestos típicamente utilizados en la fortificación de hierro son inorgánicos, es decir, son aquellos que aportan un grupo no hemo. La selección de un compuesto de hierro se basa principalmente en su biodisponibilidad, la cual depende de su solubilidad en el estómago, la presencia de compuestos mejoradores e inhibidores del vehículo y el estado nutricional. Así mismo, el alimento vehículo se debe seleccionar cuidadosamente, ya que, como se mencionó anteriormente, puede llegar a interferir en la absorción de este y por consiguiente disminuir su biodisponibilidad. Además, este debe ser un alimento que se consume habitualmente, por lo que los cereales, y los lácteos, entre otros, son los más empleados. Además, se tienen que evaluar los cambios que se produzcan en las características sensoriales y la incidencia en el valor de la producción del alimento.⁹⁰

7.2.1. COMPUESTOS DE HIERRO UTILIZADOS PARA LA FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS

Se utilizan una amplia variedad de compuestos de hierro para su adición a los alimentos. Estos se dividen en 3 grandes categorías: solubles en agua; poco solubles en agua, pero solubles en ácido diluido e insolubles en agua y poco solubles en ácido diluido.⁸⁷

El primer grupo posee una mayor biodisponibilidad relativa en comparación a los otros, ya que son altamente solubles en el jugo gástrico. Pero el hierro libre iónico al interactuar con los otros componentes del alimento afecta las características organolépticas de éste, tanto sabor como color, y un almacenamiento prolongado puede causar rancidez. Además, este metal ayuda a la oxidación de los ácidos grasos insaturados y al enranciamiento de los lípidos, ya que actúa como catalizador.⁹⁰

El proceso oxidativo también afecta las vitaminas y las enzimas, disminuyendo el valor nutricional del alimento. Se prefiere usar estos compuestos en harinas de cereales que tienen una rotación relativamente rápida. Así mismo se pueden utilizar en las pastas y la leche en polvo, así como preparaciones para lactantes con leche en polvo. El sulfato ferroso es el compuesto más representativo de esta categoría.⁹⁰

El segundo grupo presenta una moderada solubilidad a pesar de que poseen una alta biodisponibilidad. Sin embargo, sólo pueden ser empleados en alimentos sólidos y deshidratados, ya que precipitan en soluciones acuosas y la fracción de hierro libre interactúa con los demás componentes del alimento, alterándolo. En este grupo se encuentran los compuestos como el fumarato y el succinato ferroso.^{90,91}

En el tercer grupo, se encuentran compuestos como el ortofosfato férrico, el pirofosfato férrico y hierro elemental que presentan una baja solubilidad por consiguiente una baja biodisponibilidad. A pesar de esto, la industria usa los compuestos de hierro insolubles en agua, ya que no presentan un gran efecto sobre las propiedades sensoriales, ni en su valor nutricional. Además, su costo es mucho menor. Para poder utilizar uno de estos compuestos es ideal que tenga un equivalente de absorción de por lo menos el 50% con respecto al sulfato ferroso.⁹¹ En la tabla 12 se puede apreciar los diferentes compuestos presentes en cada uno y su biodisponibilidad.⁹⁰

Tabla 12. Compuestos de hierro más comúnmente utilizados para propósitos de fortificación, solubilidad y biodisponibilidad

<i>Compuesto</i>	Contenido de hierro (%)	Biodisponibilidad Relativa
Soluble en agua		
<i>Sulfato ferroso. 7H₂O</i>	20	100
<i>Sulfato ferroso, seco</i>	33	100
<i>Gluconato ferroso</i>	12	89
<i>Lactato ferroso</i>	19	67
<i>Bisglicinato ferroso</i>	20	>100 (si el contenido de fitato del vehículo es alto)
<i>Citrato férrico amónico</i>	17	51
<i>EDTA ferrosódico</i>	13	>100 (si el contenido de fitato del vehículo es alto)
Poco soluble en agua, soluble en ácido diluido		

<i>Fumarato ferroso</i>	33	100
<i>Succinato ferroso</i>	33	92
<i>Sacarato férrico</i>	10	74
Insoluble en agua, poco soluble en ácido diluido		
<i>Ortofosfato férrico</i>	29	25 – 32
<i>Pirofosfato férrico</i>	25	21 – 74
<i>Electrolítico</i>	97	75
<i>Carbonilo</i>	99	5 – 20

(Modificado de: OMS. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes. Switzerland; 2017 p. 104-120.)

Por otro lado, los compuestos de hierro protegidos surgen para la obtención de elementos con alta biodisponibilidad, pero que no actúen con el alimento, aunque presenta un alto costo para su producción, lo cual restringe su utilización.⁹⁰ Además, se utilizan métodos para incrementar la absorción del hierro, como el ácido ascórbico, EDTA sódico y desfitinización de los cereales y leguminosas.⁹¹

7.2.2. ALIMENTOS FORTIFICADOS CON HIERRO

Para que un alimento sea considerado como un vehículo para la fortificación debe ser consumido por la población a la que se le planea brindar, y debe ser estable bajo condiciones normales de almacenamiento y uso. Además, debe ser accesible a la población, es decir, que la fortificación no debe aumentar significativamente el precio del alimento. Asimismo, esta fortificación no debe alterar las características organolépticas del alimento. La fortificación con hierro es ampliamente empleada en diversos países, en los cuales se suelen emplear como vehículo las harinas de trigo, cereales, salsa de pescado, salsa de soya, sal y leche. En la tabla 13 se presenta los compuestos de hierro utilizados según cada vehículo.⁹⁰

Tabla 13. Compuestos de hierro sugeridos para vehículos alimentarios específicos

Vehículo alimentario	Compuesto de hierro
<i>Harina de trigo blanca (baja extracción) o harina de maíz desgerminado</i>	Sulfato ferroso seco
	Fumarato ferroso
	Hierro electrolítico
	Sulfato ferroso encapsulado
	Fumarato ferroso encapsulado
<i>Harina de trigo de alta extracción, harina de maíz, harina de masa de maíz</i>	EDTA ferrosódico
	Fumarato ferroso
	Sulfato ferroso encapsulado
	Fumarato ferroso encapsulado
<i>Pastas</i>	Sulfato ferroso seco
<i>Arroz</i>	Pirofosfato férrico
<i>Leche en polvo</i>	Sulfato ferroso más ácido ascórbico
<i>Leche líquida</i>	Citrato férrico amónico

<i>Salsa de soya, salsa de pescado</i>	Bisglicinato ferroso
	Pirofosfato férrico micronizado
<i>Jugo, bebidas carbonatadas</i>	EDTA ferrosódico
	Sulfato ferroso más ácido cítrico
<i>Cereales para el desayuno</i>	Bisglicinato ferroso, lactato ferroso
	Pirofosfato férrico micronizado
	Hierro electrolítico

(Modificado de: OMS. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes. Switzerland; 2017 p. 104-120)

7.2.3. ALIMENTOS FORTIFICADOS EN EL PERÚ

En el Perú, los alimentos de mayor consumo son el pan, el arroz, los fideos y el azúcar. Por ello la harina de trigo es comúnmente utilizada para ser fortificada con hierro. Esta fortificación suele estar basada en el empleo del sulfato ferroso debido a su alta biodisponibilidad y bajo costo. Para ello, esta estrategia de fortificación se ampara mediante la Ley N° 2831 - Ley que dispone la fortificación con micronutrientes de todas las harinas de trigo de producción nacional, importadas y/o donadas que se consumen en el país,³ y del DS N° 012-2006-SA que aprueba el Reglamento de la Ley que dispone la fortificación de harinas con micronutrientes, donde se establece la fortificación con 55 mg de hierro por kilogramo de producto.⁹²

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Los programas de suplementación con hierro y/o fortificación de alimentos con hierro no tienen un gran impacto en la disminución de la prevalencia de anemia en niños, además de que muchas de estas suplementaciones superan los requerimientos en niños. Por lo tanto, es importante conocer si este exceso de hierro afecta la salud de los niños, particularmente en niños no anémicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto en la salud, de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos menores de 5 años?

OBJETIVOS

1. Proporcionar una descripción general complementaria de la literatura científica de los últimos 5 años (2015-2020) disponible sobre los efectos de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos de 6 a 59 meses.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el efecto sobre la prevalencia de anemia de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos.
2. Evaluar el efecto sobre el desarrollo cognitivo de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos.

3. Evaluar el efecto sobre el crecimiento y desarrollo de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos.
4. Evaluar el efecto sobre la morbilidad de la suplementación y/o fortificación de alimentos con hierro en niños anémicos y no anémicos.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas de PubMed y Scielo de donde se extrajeron artículos del 2015 al 2020 utilizando los términos de búsqueda “Suplementación con hierro”, “Fortificación de Alimentos con hierro”, “Niños”, “Infantes”, “Lactantes”, "Iron supplementation", "Iron fortified foods", "Children" y "Infants", Textos en español e inglés. Excepcionalmente, se incluyó artículos antes de esa fecha si se consideran que son relevantes. También se hizo una búsqueda de las estadísticas oficiales del Perú.

Criterios de inclusión

Los estudios se incluyeron si: 1) la población de estudio son niños menores de 5 años, 2) los niños evaluados presentan anemia o no; 3) Artículos que incluyen estadísticas oficiales o manejo de anemia 4) el propósito del estudio era mostrar el efecto de la suplementación con hierro; 5) el propósito del estudio era mostrar el efecto de la fortificación de alimentos con hierro, 6) Mujeres embarazadas o lactantes, 7) Artículos originales y artículos de revisión sistemática y metaanálisis.

Criterio de exclusión

Los estudios se excluyeron si: 1) El estudio presentó suplementación con otros tipos de nutrientes menos hierro; 2) El estudio presentó alimentos fortificados con otros tipos de micronutrientes menos hierro; 3) Otras enfermedades que no sean anemia; 5) Mujeres y hombres (adolescentes y adultos); 6) No se tuvo acceso al artículo completo; 7) Artículos antes del 2000 excepto si es relevante para el estudio; 8) Artículos de revisión narrativa o libros; 9) Otros idiomas.

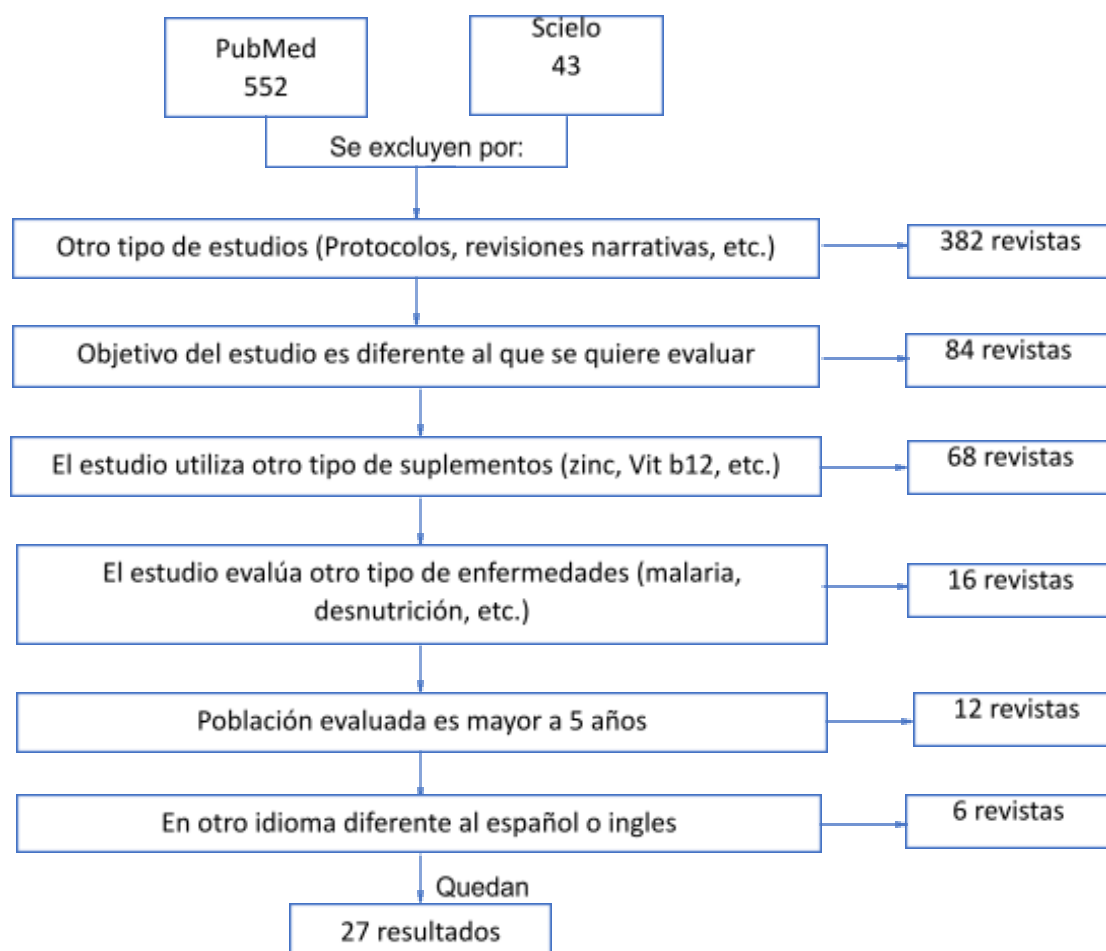


Figura 3. Flujograma de los resultados de estudios de búsqueda y el motivo por el cual fueron excluidos

RESULTADOS

En las primeras búsquedas se obtuvieron resultados de 553 artículos de la base de datos PubMed y 43 de la base de datos Scielo. Entre estos 27 estudios obtenidos de la búsqueda original, la mayoría ($n = 14$) estaban investigando el efecto de los suplementos con hierro, en menos cantidad ($n = 11$) estaban investigando el efecto de los alimentos fortificados y finalmente estudios que evaluaron ambos fortificación de alimentos y suplementación con hierro ($n = 2$). En las siguientes tablas (Tabla 14-16) se ven los resultados obtenidos.

Tabla 14. Artículos sobre suplementación con hierro.

Referencia	Tamaño de muestra	Dosis de hierro	Población de estudio	Duración de la intervención	Resultados y observaciones
Angulo-Barroso, et al. 2016	1482 lactantes	~ 1 mg / kg	Recién Nacidos	6 semanas a 9 meses	Suplementación con hierro en la infancia, con o sin suplementación con hierro durante el embarazo, mejoró las puntuaciones de las pruebas motoras gruesas a los 9 meses. No se evaluó efectos negativos. ⁹³

Haider & Bhutta. 2017	21 Estudios (que incluyeron 142 496 mujeres)	No menciona	Mujeres embarazadas	No menciona	Mujeres de países con ingresos bajos que recibieron suplementos con micronutrientes múltiples (MNM) tuvieron menos bebés con bajo peso al nacer y bebés pequeños para la edad gestacional en comparación a aquellas que recibieron hierro y ácido fólico. ⁹⁴
Name et al. 2018	395 niños	3,0 mg / kg	1 a 13 años	45 días	La suplementación con quelato de bisglicinato de hierro (FeBC) es más eficaz que el hierro polimaltoso (FeP) para aumentar las reservas de hierro en el cuerpo en aquellos niños con anemia por deficiencia de hierro. ⁹⁵
Petry et al. 2016	90 artículos 74 niños, 18 mujeres embarazadas o lactantes	< 15 mg para niños < 45 mg para mujeres	Mujeres embarazadas o lactantes y niños de 6 y 23 meses de edad	No menciona	Proporcionar bajas dosis diarias de hierro dietéticas o relativamente bajas a los niños pequeños podría ser beneficioso, pero es cuestionable si una intervención afectaría los resultados del niño durante todo el período de 1000 días, sobre todo debido a la homeostasis del hierro y el zinc de la leche materna. Se requieren más investigaciones que evalúen el impacto del hierro de manera integral en las diferentes etapas de la vida (embarazo, lactancia y primera infancia). ⁹⁶
McCarthy et al. 2019	27 artículos	No menciona	Recién nacidos prematuros (<37 semanas) o con un peso al nacer <2500 g	No menciona	La suplementación con hierro a largo plazo parece dar como resultado un mejor estado del hierro, junto con una disminución de la deficiencia de hierro y la anemia en los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer. Sin embargo, sigue habiendo una escasez de evidencia de alta calidad sobre el efecto de la suplementación con hierro en otros resultados de salud, en particular con respecto al crecimiento a largo plazo y el desarrollo neurológico. Los posibles efectos adversos de la suplementación, en particular el riesgo de sobrecarga de hierro, requieren una mayor consideración. ⁹⁷
Jin, Wang, Chen, et al. 2015	5 estudios	No menciona	Bebés con bajo peso al nacer (mayormente prematuros)	No menciona	Si bien la suplementación temprana con hierro resultó en una menor disminución de los niveles de ferritina sérica y hemoglobina en bebés con baja tasa de natalidad, se debe tener cuidado para no provocar una sobrecarga de hierro y posiblemente efectos negativos a largo plazo sobre el desarrollo neurológico. ⁹⁸
Jayasinghe, et al. 2018	7 estudios	No menciona	Mujeres embarazadas	No menciona	La suplementación prenatal con hierro de uso habitual tiene poco o ninguna evidencia en el desarrollo neurológico. Para poder evaluar esta

					relación se necesitaría una mayor investigación. ⁹⁹
McDonagh, et al. 2015	1298 niños	1 mg de Fe	Niños 6 a 24 meses	18 meses	En los artículos evaluados no se encontró beneficio en la suplementación con hierro, aunque no está claro. Así mismo, se vio que los ensayos revisados presentaron resultados inconsistentes para la incidencia de anemia ferropénica, ferropenia y anemia. ¹⁰⁰
Echagüe, et al. 2019	109 niños	5 mg / Kg / día	Menos de 5 años	2 meses	A pesar de que el artículo concluye que ambas poblaciones de niños anémicos indígenas y no indígenas evaluados presentaron un aumento significativo de los niveles medios de hemoglobina post tratamiento con suplemento con hierro. Se vio que los niños presentaron efectos colaterales del suplemento (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento) 13 % en los indígenas y 39 % en los no indígenas. ¹⁰¹
Stelle et al. 2020	32 estudios	No menciona	Lactante y niños 6 meses	No menciona	La suplementación diaria con hierro por vía oral y las formulaciones de MMN que contienen hierro tiene efectos beneficiosos sobre los resultados bioquímicos a corto plazo. Sin embargo, en los primeros años de vida no está claro que la administración de suplementos de hierro sea beneficiosa y los resultados del desarrollo neurológico y del desarrollo a largo plazo son menos claros. Se carece de evidencia sobre si las formulaciones de MMN que contienen hierro son más beneficiosas que el hierro solo y los impactos a largo plazo en la salud y el desarrollo también son menos claros. ¹⁰²
Idjradinata & Pollitt. 1993	141 Infantes	3 mg / kg	Bebés de 12 a 18 meses	4 meses	Se vio que no hubo diferencia significativa entre los valores medios de hemoglobina, saturación de transferrina y ferritina sérica previos al tratamiento entre los lactantes asignados a recibir hierro o placebo. Mientras que en aquellos infantes que presentaron anemia por deficiencia de hierro (IDA) hubo una diferencia significativa en la hemoglobina entre el pretratamiento y el postratamiento con hierro, al igual que el desarrollo motor y mental. Esto nos indica que el hierro solo es beneficioso en aquellos niños con IDA. ¹⁰³
McCann, Perapoch Amadó	26 artículos	No menciona	Mujeres embarazadas y niños de 0 a 4 años	No menciona	Los artículos incluyeron evaluaciones del desarrollo neurológico en bebés o niños de hasta 4 años. No se pudo encontrar una relación clara entre el estado del hierro y los resultados del

&Moore, 2020					desarrollo neurológico. Aún es inconsistente el impacto de la deficiencia de hierro o la suplementación con hierro en el desarrollo temprano, a pesar de la evidencia del papel del hierro en el desarrollo del cerebro. Se necesitan más investigaciones de alta calidad, particularmente durante el embarazo y la primera infancia, que anteriormente se habían descuidado. ¹⁰⁴
Berglund et al. 2018	285 Infantes	0, 1 o 2 mg / kg / día	Recién nacidos	Desde las 6 semanas hasta los 6 meses de edad	La suplementación temprana con hierro no afecta el rendimiento cognitivo, pero se vio que puede reducir el riesgo a largo plazo de problemas de conducta en los niños nacidos con bajo peso al nacer marginal a un nivel similar al observado en los niños nacidos con peso normal al nacer Aún se necesita mayor investigación. ¹⁰⁵

Tabla 15. Artículos sobre fortificación de alimentos con hierro.

Referencia	Tamaño de muestra	Alimento vehículo	Población Evaluada	Elementos usados en la fortificación	Resultado y Observaciones
Matsuyama et al. 2017	15 artículos	Leche	Niños sanos de 6 a 47 meses	Fe, Zn, vitaminas, ácidos grasos esenciales, hasta pre y / o probióticos	La leche fortificada es una fuente eficaz de nutrición complementaria para complementar a los niños necesitados cuando se consume en cantidades adecuadas, además de una dieta normal. Debido a que usualmente se fortifica con diversos nutrientes, es difícil saber los efectos sobre el crecimiento y los resultados nutricionales en los niños pequeños. ¹⁰⁶
De-Regil et al. 2017	13 estudios (5810 participantes)	Diversas	Niños de entre 24 meses y 12 años	Micronutrientes en polvo (MNP) con Fe solo u otros micronutrientes	La fortificación de alimentos en el lugar de uso de los alimentos con polvo de micronutrientes que contienen hierro (MNP) reduce la anemia y la deficiencia de hierro y mejora las concentraciones de hemoglobina entre los niños con estado de anemia mixta y principalmente de poblaciones de bajos ingresos. ¹⁰⁷
García-Casal, et al. 2018	5 estudios	Harina de maíz	Mujeres embarazadas y lactantes	Sin fortificación o con hierro solo o con otras vitaminas y minerales	No se sabe si la fortificación de la harina de maíz o la harina de maíz con hierro y otras vitaminas y minerales tiene algún efecto sobre la anemia o sobre el riesgo de deficiencia de hierro, concentración de hemoglobina o de ferritina. ¹⁰⁸
Ramírez-Luzuriaga et al. 2018	14 estudios	Sal	Mujeres y niños	Fe y Yodo	El estudio apunta a un potencial significativo de impacto de la fortificación con hierro y yodo en la concentración de hemoglobina y

					un riesgo reducido de anemia e IDA. Aunque los datos no son claros. ¹⁰⁹
Ma, Sun, Liu, et al. 2016	1465 Infantes	Cereal de arroz	Bebes 6 a 18 meses	Hierro, zinc y vitamina B 12	Si bien el cereal enriquecido con hierro mejoró el nivel de hierro de los niños pequeños rurales pobres, se ha visto que está asociada con una inflamación sistémica que probablemente perjudica su crecimiento. Por lo que se tiene que tener precaución en áreas pobre y antihigiénicas. ¹¹⁰
Iglesias Vázquez et al. 2019	133 niños	Leche	6 y los 12 meses de edad	Fe	La intervención con fórmula infantil enriquecida con hierro a la dosis máxima dentro del rango recomendado no mostró ningún efecto sobre el desarrollo neurológico de niños bien alimentados en un país desarrollado. Se necesitan estudios de seguimiento para evaluar la mejora del desarrollo neurológico a largo plazo, así como los efectos adversos. ¹¹¹
Bouhouch et al. 2016	457 niños	Galletas	No menciona	Fe, como FeSO ₄ o como NaFeEDTA o EDTA como EDTA sódico	La fortificación con hierro mejoró el estado del hierro, pero no hubo efectos positivos del hierro o del EDTA en las puntuaciones de las pruebas cognitivas. Por otro lado, se vio que la fortificación de los alimentos con hierro y EDTA reduce de forma aditiva las concentraciones de Plomo. ¹¹²
Quintero-Gutiérrez et al. 2016	72 niños	Galleta	3 a 6 años	Fe (hierro hemo o sulfato de hierro)	El concentrado de hierro hemo y el sulfato de hierro fueron igualmente efectivos para aumentar los niveles de hemoglobina y los índices hematológicos, pero no las concentraciones medias de hemoglobina corpuscular. ¹¹³
Jaeggi et al. 2015	115 niños	No menciona	6 meses	MNP de hierro como NaFeEDTA o MNP sin hierro.	El consumo de alimentos con MNP que contienen hierro en los lactantes al destete afecta negativamente al microbioma intestinal, aumentando la abundancia de patógenos y provocando inflamación intestinal. ¹¹⁴
Suchdev et al. 2020	29 estudios	Diversas	Menos de 2 años	MNP formulado con al menos hierro, zinc y vitamina A	La fortificación casera de alimentos con MNP es una intervención eficaz para reducir la anemia y la deficiencia de hierro en niños menores de dos años. Aunque no está claro si es beneficioso para el desarrollo. Se requiere una mayor investigación de los resultados de morbilidad, incluidos el paludismo y la diarrea. La adherencia fue variable con respecto a lo jarabes o gotas. ¹¹⁵

Barth-Jaeggi et al. 2015	287 Infantes	Papilla de maíz	Bebés de 6 meses	MNP con o sin de hierro	La fortificación en el hogar con un MNP con hierro no mejora el estado del hierro en los lactantes en un área con alta carga de enfermedades infecciosas, posiblemente por la combinación de dosis bajas y alta prevalencia de inflamación. Además, estos infantes ganaron peso al cabo de 1 año en comparación con aquellos que consumieron la papilla con MNP sin hierro. ¹¹⁶
Hijar et al. 2015	7 estudios	Arroz	Niños de 6 a 59 meses	Fe, vitaminas A, B1, B3, B6, B12, ácido fólico y cinc	La fortificación de arroz con hierro es una intervención eficaz para corregir la deficiencia de hierro en la población menor de cinco años; sin embargo, su implementación como medida de salud pública requiere estudios locales que evalúen su efectividad en intervenciones a largo plazo y en mayor escala. ¹¹⁷

Tabla 16. Artículos que evalúan tanto Suplementación con hierro como Fortificación de alimentos con hierro

Referencia	Tamaño de muestra	Población Evaluada	Resultados y Observaciones
Ghanchi et al. 2019	19 estudios	Niños 4 a 59 meses	Los estudios sobre suplementación y fortificación de alimentos con hierro se vieron que varios de estos (37%) mostraron un aumento en la incidencia general de diarrea o dentro de un subgrupo específico de la población, pero la mayoría (63%) no lo hizo. No se observó una relación clara entre la diarrea y el tipo de intervención o la cantidad de hierro administrado. Se necesita más investigación para aclarar estos resultados. ¹¹⁸
Szymlek-Gay et al. 2016	72 niños	6 meses	El consumo habitual de Fe ni el Fe suplementado o fortificado alteran la absorción de Fe, la utilización de Fe, la absorción de Zn, el estado de Zn o el crecimiento en los lactantes con suficiente Fe. ¹¹⁹

DISCUSIÓN

Suplementos con hierro

El principal hallazgo de este estudio es que a pesar de las diversas publicaciones que se realizan sobre los efectos de la suplementación con hierro, estos aún no son claros. A pesar de que hay artículos que dan como resultado efectos beneficiosos de la suplementación de hierro, como que mejora el desarrollo motor en aquellos infantes que fueron suplementados.⁹³ Varios de estos indican que el beneficio de la suplementación con hierro no es claro, en particular con respecto al crecimiento a largo plazo y el desarrollo neurológico.^{96,99,100,102,104,105}

Desde 1993 se había evaluado el efecto de la deficiencia de hierro en el desarrollo neural y en la conducta de los niños. En ese año, los investigadores Idjradinata y Pollitt desarrollaron un estudio donde evaluaron el efecto de la anemia por deficiencia de hierro y el desarrollo mental y motor donde demuestran, refutando lo que previamente se creía, que los efectos de la deficiencia de hierro temprana son irreversibles. Ellos también demuestran que aquellos niños que tuvieron anemia por deficiencia de hierro (IDA) al inicio y que tuvieron tratamiento con sulfato ferroso presentaron un aumento significativo en el puntaje de desarrollo mental. En cambio, aquellos que recibieron el placebo y aquellos que no tenían deficiencia de hierro no presentaron cambio.¹⁰³ Lo que nos da a entender que se requiere una mayor investigación sobre los efectos de la suplementación.

Así mismo indica que se tiene que tener cuidado con los posibles efectos adversos de la suplementación, en particular el riesgo de sobrecarga de hierro u posibles efectos negativos a largo plazo sobre el desarrollo neurológico.^{97,98} En uno de los estudios, incluso se vio que los niños presentaron efectos colaterales del suplemento que consumieron, tales como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento, por ello tuvieron que dejar el estudio.¹⁰¹

Fortificación de Alimentos

En una revisión sistemática que evaluó el consumo de leche fortificada, esta fortificación varió desde Fe, Zn, vitaminas, ácidos grasos esenciales, hasta pre y / o probióticos, en niños sanos de 6 a 47 meses. Se vio que esta leche fortificada es una fuente eficaz de nutrición complementaria cuando se consume en cantidades adecuadas, además de una dieta normal. Cabe destacar que, debido a que la composición de la leche varía en gran medida, ya que presentan diversos elementos en su fortificación, como se mencionó anteriormente, no se puede evaluar exclusivamente el efecto del hierro. Por lo que se debería realizar una mayor investigación.¹⁰⁶

En otro estudio, donde se evaluó también leche fortificada con hierro con una dosis máxima recomendada, mostró que no había ningún efecto sobre el desarrollo neurológico en niños que tienen una buena alimentación. Incluso indica que se requieren un mayor estudio para evaluar el desarrollo neurológico a largo plazo, como los efectos adversos.¹¹¹ En la revisión sistemática donde se vio la fortificación de harina de maíz con hierro sobre el control y prevalencia de anemia, se concluyó que no se sabe si la fortificación de la harina de maíz con hierro y otras vitaminas y minerales reduce el riesgo de anemia o deficiencia de hierro en niños mayores de 2 años. Esto debido a que la evidencia es demasiado incierta para concluir si la harina de maíz enriquecida con hierro, la harina de maíz o los productos de harina de maíz enriquecidos tienen algún efecto en la reducción del riesgo de anemia o en la mejora de la concentración de hemoglobina en la población.¹⁰⁸

En otro estudio donde se vio la doble fortificación de sal con hierro y yodo presenta un potencial en la concentración de hemoglobina y un menor riesgo de anemia e IDA,

aunque los datos no son claros.¹⁰⁹ Por estos datos poco claros sobre el beneficio de la fortificación de estos alimentos a la población infantil se debería considerar un mejor estudio sobre qué tipo de vehículos son adecuados para la administración de hierro mediante la fortificación de alimentos.

También se visualizó un estudio con respecto a la fortificación de cereal de arroz, donde esta mejora los niveles de hierro en los niños pequeños, aunque se vio que está asociada con una inflamación sistemática.¹¹⁰ La fortificación en el hogar con un polvo de multimicronutrientes (MNP) con hierro no mejora el estado del hierro en los lactantes en un área con alta carga de enfermedades infecciosas, posiblemente por la combinación de dosis bajas y alta prevalencia de inflamación.¹¹⁶ Aunque un estudio donde se evaluó la fortificación de arroz con hierro es una intervención eficaz para corregir la deficiencia de hierro en infantes.¹¹⁷ Igualmente, es necesario realizar estudios para poder evaluar los efectos colaterales de estos alimentos. En mayor medida en áreas pobre y antihigiénicas se debe tener precaución con este tipo de alimento fortificado.^{110,117} Por otra parte, en los estudios donde se evaluaron galletas fortificadas, estas ayudaron en la mejora del estado de hierro de los infantes y niños.^{112,113}

También se vio que la fortificación de alimentos mediante la implementación de micronutrientes en polvo ayuda en la reducción de la anemia, la deficiencia de hierro y mejora la concentración de hemoglobina. Pero este tipo de fortificación afecta negativamente al microbioma intestinal, por lo que se requeriría mayores estudios.^{117,114,115}

Hubo dos estudios que evaluaron tanto suplementación con hierro y fortificación de alimentos con hierro. Se apreció que ambos aumentan la incidencia de diarrea, así como afecta el crecimiento en infantes. Se necesita igualmente más investigación para aclarar estos resultados.^{118,119}

Cabe resaltar que el suministro de hierro mediante la suplementación o el enriquecimiento de los alimentos es eficaz para prevenir y tratar la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro en lactantes y niños pequeños. Pero se han visto diversos estudios que ven los efectos adversos en aquellos lactantes y niños que inicialmente ya tenía una buena cantidad de hierro en el organismo. Dentro de estos efectos tenemos disminución del crecimiento (crecimiento lineal y peso), aumento de la morbilidad (generalmente diarrea), interacciones con otros oligoelementos como cobre y zinc, microbiota intestinal alterada a bacterias más patógenas, aumento de marcadores inflamatorios y deterioro del desarrollo cognitivo y motor. Aunque esto se debe confirmar con estudios mucho más elaborados, ya que se requeriría evaluar el estado de hierro en los niños.¹²⁰

Se ha visto que en lactantes y niños pequeños del África subsahariana, que han sido suplementados por vía oral junto con una fortificación de alimentos con polvos micronutrientes, produce un aumento del hierro colónico, esto por el exceso de hierro de

la dieta que no es absorbido y que llega hasta el intestino grueso. Esto causaría una mayor probabilidad de la alteración de la microbiota intestinal y del riesgo de tener diarrea, esto debido a la inflamación producida. Por ello se debe tener en cuenta cuando suplementar con hierro o fortificar alimentos con hierro o ambos en niños e infantes.¹²¹

Los programas para reducir la probabilidad de anemia tendrán más éxito si son menos dependientes de estrategias específicas de nutrientes y se centran más en la compleja patogénesis de la anemia que incluye el comportamiento personal, los factores socioculturales, los patrones dietéticos y de salud, la comunidad local y la ecología. Las asociaciones entre la comunidad y el gobierno reflejadas en políticas basadas en evidencia siempre serán de valor, pero se requiere una investigación continua para examinar los factores que contribuyen a los resultados exitosos de dichos programas, en cada región de estudio.¹²²

En los últimos meses, se han visto nuevas investigaciones que refuerzan nuestros hallazgos. En un estudio realizado en Ghana, donde se evaluó el efecto del hierro en una población donde la malaria es endémica, se vio que el uso de micronutrientes en polvo con hierro rutinario continuo a largo plazo redujo la anemia, la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro entre los niños en edad preescolar. Como se puede ver el efecto del uso de hierro es beneficioso en aquellas áreas donde se requiera, en este caso una población vulnerable y de bajos recursos.¹²³

Respecto al efecto de la fortificación de alimentos con hierro, se identificó un estudio sobre la fortificación de la harina de trigo, donde se apreció que esta harina fortificada con hierro, en comparación con la harina no fortificada o fortificada con otros micronutrientes menos hierro, puede reducir la anemia en la población general mayor de dos años. La harina fortificada con hierro junto con otros micronutrientes probablemente reduce la deficiencia de hierro. A pesar de esto, los autores indican que los efectos sobre otros resultados, como el aumento de concentración de hemoglobina, son inciertos. Además, no se informó sobre los efectos adversos aparte del riesgo de infección o inflamación. Se requiere una mayor investigación.¹²⁴

En otro estudio realizado en India, donde se vio el efecto de la intervención de arroz enriquecido con múltiples micronutrientes en niños de edad escolar (6 a 12 años) concluyó que la intervención aumenta la hemoglobina, reduce la prevalencia de anemia en un 10% y mejora la puntuación cognitiva. A pesar de estos resultados, cabe destacar que la población evaluada pertenece a una población de bajos recursos, por lo que su requerimiento alimenticio está siendo afectado. Así mismo, no es solo el efecto del hierro, ya que el arroz se fortificó con otros nutrientes tales como vitamina A, tiamina, niacina, vitamina B6, ácido fólico y vitamina B12.¹²⁵

CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión muestran la necesidad de suplementar con hierro o fortificar alimentos con hierro en niños anémicos. Su impacto en niños no anémicos es

menos claro, debido a que muchos de estos artículos no los contemplan o no se han profundizado. Igualmente, es importante la dosificación para evitar el exceso de hierro que puede afectar la salud, en consecuencia, la morbilidad en los niños puede aumentar.

Para poder saber con mayor claridad los efectos de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro se debe realizar una mayor investigación. Los estudios evaluados con respecto a la suplementación con hierro en esta revisión bibliográfica nos indican que se requiere aún una mayor investigación, pues la mayoría de estos artículos no evalúan los efectos adversos. Por otro lado, en la revisión de alimentos fortificados con hierro se necesita evaluar qué tipo de alimento es el adecuado para la administración de infantes y niños. Así como se tendría que hacer una mayor revisión de efecto de la administración de MNP en alimentos.

Aunque el uso de suplementos de hierro y fortificación de alimentos con hierro es para reducir la prevalencia de anemia, los estudios no indican claramente si esta se reduce en la población estudiada. Así mismo, aún no es claro que estos métodos tengan un impacto en el desarrollo cognitivo de los niños. Con respecto al crecimiento y el desarrollo de los niños debido es aún ambiguo el efecto de estos métodos en los niños, así mismo se considera que un exceso de hierro puede ser perjudicial para su salud. En el caso de la morbilidad, la mayoría de los estudios no contemplan este aspecto, aunque varios de ellos indican que el empleo excesivo de los suplementos puede ocasionar inflamación en los niños y por ende afectar su bienestar.

Por ello, el efecto tanto de la suplementación de hierro y/o fortificación de alimentos con hierro en la prevalencia de anemia, del desarrollo cognitivo, el crecimiento y desarrollo no es claro debido a que se requiere una mayor investigación.

El análisis del estudio nos permite concluir de la necesidad de que el abordaje de la anemia sea más integral y no específico a un determinado micronutriente (ej. Hierro o ácido fólico).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Perú: Indicadores De Resultados De Los Programas Presupuestales, 2014-2019. Lima, 2020.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta ZA, Ezzati M; Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(1):e16-25.
3. Choque-Quispe BM, Paz V, Gonzales GF. Proportion of anemia attributable to iron deficiency in high-altitude infant populations. *Ann Hematol*. 2019; 98(11):2601-2603.

4. Henriksen LF, Petri AS, Hasselbalch HC, Kanters JK, Ellervik C. Increased iron stores prolong the QT interval - a general population study including 20 261 individuals and meta-analysis of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2016; 174(5):776-85.
5. Roberts SB, Franceschini MA, Silver RE, Taylor SF, de Sa AB, Có R, Sonco A, Krauss A, Taetzsch A, Webb P, Das SK, Chen CY, Rogers BL, Saltzman E, Lin PY, Schlossman N, Pruzensky W, Balé C, Chui KKH, Muentener P. Effects of food supplementation on cognitive function, cerebral blood flow, and nutritional status in young children at risk of undernutrition: randomized controlled trial. *BMJ.* 2020 Jul 22;370:m2397.
6. Scott, J. P. (1962). "Critical periods in behavioral development - critical periods determine direction of social, intellectual, and emotional development." *Science* 138(3544): 949-&.
7. Beard, J. (2003). Iron deficiency alters brain development and functioning, *Journal of Nutrition* Volume: 133 Issue: 5 Pages: 1468S-1472S.
8. Pollit E. La trayectoria que sigue el desarrollo infantil en el Perú: Información relevante de Estudios Internacionales. *Bole. Acad Nac Ciencias (Perú).* 2009; 3:51-57.
9. Idjradinata, P. and E. Pollitt (1993). "Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron." *Lancet* 341(8836): 1-4.
10. Stoltzfus, R. J., J. D. Kvalsvig, et al. (2001). "Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study." *British Medical Journal* 323(7326): 1389-1393.
11. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001444.
12. Ministerio De Salud (Minsa). Directiva Sanitaria Que Establece La Suplementación Con Multimicronutrientes Y Hierro Para La Prevención De Anemia En Niñas Y Niños Menores De 36 Meses (Resolución Ministerial N° 706-2014-Minsa). Lima; 2014.
13. Ley N° 2831 - Ley que dispone la fortificación con micronutrientes. Lima: Congreso del Perú, 2004.
14. FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2 ed. Bangkok, Thailand; 2004.chapter 13. P 246-272
15. Thompson, J., Biggs, B.-A., & Pasricha, S.-R. Effects of Daily Iron Supplementation in 2- to 5-Year-Old Children: Systematic Review and Meta-analysis. *PEDIATRICS*, 2013. 131(4), 739–753.
16. Pérez B, Lorente A. Ferropenia en Lactantes y Niños Pequeños. *Nutrición Infantil Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria- Especializada.* 2011.
17. Larson LM, Phiri KS, Pasricha SR. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence? *Ann Nutr Metab.* 2017;71 Suppl 3:25-38.
18. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1(Suppl 1): S6-S20.

19. Fernández Real JM, Moreno-Navarrete JM, Manco M. Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(3):443-449.
20. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783-788.
21. Zahra N, Hafeez MB, Shaukat K, Wahid A, Hasanuzzaman M. Iron toxicity in plants: Impacts and remediation. *Physiol Plant*. 2021 Feb 6.
22. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol*. 2018 Jan;107(1):7-15.
23. Venes, Donald, and Clarence Wilbur Taber. *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*. Ed. 23, Illustrated in full color / Philadelphia: F.A. Davis, 2017.
24. Forrellat M. Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter*. 2016;32(1):4-14
25. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014; 19(2):164–74.
26. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019 Dec;1866(12):118535.
27. Cook J, Flowers C, Skikne B. The quantitative assessment of body iron. *Blood*. 2003;101(9):3359-3363.
28. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Aspectos mecanicistas y reguladores de la absorción intestinal de hierro. *Soy J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 15 de agosto de 2014; 307 (4): G397-409.
29. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol*. 2012; 26(2-3):115-9.
30. Ganz T. Macrophages and Iron Metabolism. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct;4(5).
31. Bou-Abdallah F, Paliakkara JJ, Melman G, Melman A. Reductive Mobilization of Iron from Intact Ferritin: Mechanisms and Physiological Implication. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(4):120.
32. Jiménez R, Martos E, Díaz M. Metabolismo del hierro. *Anales de Pediatría Continuada*, 2005, 3(6), 352–356.
33. Fleming RE, Pomka R. Iron overload in human disease. *New Engl J Med*. 2012, 366(4):348-59.
34. Minor EA, Kupec JT, Nickerson AJ, Narayanan K, Rajendran VM. Increased DMT1 and FPN1 expression with enhanced iron absorption in ulcerative colitis human colon. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Feb 1;318(2):C263-C271.
35. Agarwal AK, Yee J. Hepcidin. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019; 26(4):298-305.
36. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Rev. perú. med. exp. salud pública*. 2017; 34 (4): 690-698.
37. Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P. Regulación de la hepcidina y homeostasia del hierro: avances y perspectivas. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012; 28(4): 347-356.
38. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1461S-1467S.

39. Milman NT. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis. *J Nutr Metab*. 2020; 2020:7373498.
40. Dangles O, Dufour C, Tonnelé C, Trouillas P. The Physical Chemistry of Polyphenols. *Recent Advances in Polyphenol Research*. 2016;:1-35.
41. MINSA. Tablas Peruanas de Composición de Alimentos. Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición Instituto Nacional de Salud; 2017.
42. Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz F, Vaquero M. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2010;25(3):350-365.
43. Angelucci, Emanuele & Cogoni, C & Pettinau, M & Pilo, Federica & Targhetta, C & Zaccardu, F. Organ damage and iron overload. *Nephrology Reviews*. 2008; 2 (5): 3-5.
44. Bo Lonnerdal. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl):1681S–7S.
45. Zimmermann MB. Global look at nutritional and functional iron deficiency in infancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):471-477.
46. Paterek A, Mackiewicz U, Mączewski M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. *J Cell Physiol*. 2019 Dec;234(12):21613-21629.
47. Asenjo RG. Intervalo QT prolongado: un factor de riesgo de muerte súbita frecuentemente olvidado. *Rev Chil Cardiol*, Santiago , 2009; 28 (4): 397-400.
48. Reinhard C, Bachoud-Lévi AC, Bäumer T, Bertini E, Brunelle A, Buizer AI, Federico A, Gasser T, Groeschel S, Hermanns S, Klockgether T, Krägeloh-Mann I, Landwehrmeyer GB, Leber I, Macaya A, Mariotti C, Meissner WG, Molnar MJ, Nonnekens J, Ortigoza Escobar JD, Pérez Dueñas B, Renna Linton L, Schöls L, Schuele R, Tijssen MAJ, Vandenberghe R, Volkmer A, Wolf NI, Graessner H. The European Reference Network for Rare Neurological Diseases. *Front Neurol*. 2021 Jan 14;11:616569.
49. Li B, Xia M, Zorec R, Parpura V, Verkhratsky A. Astrocytes in heavy metal neurotoxicity and neurodegeneration. *Brain Res*. 2021 Feb 1;1752:147234.
50. Viktorinova A, Durfinova M. Mini-Review: Is iron-mediated cell death (ferroptosis) an identical factor contributing to the pathogenesis of some neurodegenerative diseases? *Neurosci Lett*. 2021 Feb 6;745:135627.
51. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, Nemeth E. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Hematol*. 2019; 94(2):184-188.
52. Divoky V, Song J, Horvathova M, Kralova B, Votavova H, Prchal JT, Yoon D. Delayed hemoglobin switching and perinatal neocytolysis in mice with gain-of-function erythropoietin receptor. *J Mol Med (Berl)*. 2016; 94(5):597-608.

53. Ministerio de Salud. Patrones de crecimiento para la evaluación Nutricional de niños, niñas y adolescentes desde el nacimiento hasta los 19 años de Edad. Santiago de Chile: Departamento de Nutrición y Alimentos; 2018.
54. 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 2017; 115 (4): s68-s82.
55. OMS. El uso clínico de la sangre en Medicina general, Obstetricia, Pediatría y Neonatología, Cirugía, Anestesia, trauma y quemaduras. Ginebra.Suiza.2001
56. OMS. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra. 2011
57. Thirupathi A, Chang YZ. Brain Iron Metabolism and CNS Diseases. Adv Exp Med Biol. 2019;1173:1-19.
58. Zyśk B, Stefańska E, Ostrowska L. Effect of dietary components and nutritional status on the development of pre-school children. Rocz Panstw Zakl Hig. 2020;71(4):393-403.
59. Zevallos J. Anemia Nutricional y Rendimiento Académico de Escolares de la Institución Educativa Jesús El Nazareno Huancayo, 2015 [Licenciatura]. Universidad Nacional Del Centro Del Perú; 2017.
60. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. Nutrients. 2020;12(7):2001.
61. Galland L. The gut microbiome and the brain. J Med Food. 2014;17(12):1261-1272.
62. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(1):77-89.
63. Fang S, Zhuo Z, Yu X, Wang H, Feng J. Oral administration of liquid iron preparation containing excess iron induces intestine and liver injury, impairs intestinal barrier function and alters the gut microbiota in rats. J Trace Elem Med Biol. 2018; 47:12-20.
64. Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. Wien Med Wochenschr. 2016;166(13-14):431-436.
65. Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
66. Gonzales GF, Tapia V, Vásquez-Velásquez C. Changes in hemoglobin levels with age and altitude in preschool-aged children in Peru: the assessment of two individual-based national databases. Ann N Y Acad Sci. 2020 Nov 4.
67. Khan L. Anemia in Childhood. Pediatr Ann. 2018; 47(2):e42-e47.
68. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. Am J Med. 2002; 113(4):276-80.
69. Weiler HA, Jean-Philippe S, Cohen TR, Vanstone CA, Agellon S. Depleted iron stores and iron deficiency anemia associated with reduced ferritin and hepcidin and elevated soluble transferrin receptors in a multiethnic group of preschool-age children. Appl Physiol Nutr Metab. 2015; 40(9):887-94.

70. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10:2087-95.
71. Abuaisha M, Itani H, El Masri R, Antoun J. Prevalence of Iron Deficiency (ID) without anemia in the general population presenting to primary care clinics: a cross-sectional study. *Postgrad Med*. 2020; 132(3):282-287.
72. Sawada T, Konomi A, Yokoi K. Iron deficiency without anemia is associated with anger and fatigue in young Japanese women. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Jun;159(1-3):22-31. doi: 10.1007/s12011-014-9963-1.
73. Ellidag HY, Eren E, Akdag M, Giray O, Kiraz K, Yilmaz N. The relationship between serum ferritin levels and serum lipids and HDL function with respect to age and gender. *Ukr Biochem J*. 2016 Nov-Dec;88(6):76-86.
74. Sawada T, Konomi A, Yokoi K. Serum lipid profiles of young Japanese women with iron deficiency without anemia. *J Trace Elem Med Biol*. 2020 Jan;57:126408.
75. Moos T, Skjørtinge T, Thomsen LL. Iron deficiency and iron treatment in the fetal developing brain - a pilot study introducing an experimental rat model. *Reprod Health*. 2018;15(Suppl 1):93.
76. Hu X, Wang R, Shan Z, Dong Y, Zheng H, Jesse FF, Rao E, Takahashi E, Li W, Teng W, Teng X. Perinatal Iron Deficiency-Induced Hypothyroxinemia Impairs Early Brain Development Regardless of Normal Iron Levels in the Neonatal Brain. *Thyroid*. 2016;26(7):891-900.
77. Teng X, Shan Z, Li C, Yu X, Mao J, Wang W, Xie X, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Li L, Fan C, Teng W. Iron Deficiency May Predict Greater Risk for Hypothyroxinemia: A Retrospective Cohort Study of Pregnant Women in China. *Thyroid*. 2018;28(8):968-975.
78. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2001;107(6):1381-6.
79. Rigas AS, Pedersen OB, Sørensen CJ, Sørensen E, Kotzé SR, Petersen MS, Thørner LW, Hjalgrim H, Erikstrup C, Ullum H. No association between iron status and self-reported health-related quality of life in 16,375 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*. 2015;55(7):1752-6.
80. Li H, Xiao J, Liao M, Huang G, Zheng J, Wang H, Huang Q, Wang A. Anemia prevalence, severity and associated factors among children aged 6-71 months in rural Hunan Province, China: a community-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):989.
81. Col Madendag I, Eraslan Sahin M, Madendag Y, Sahin E, Demir MB, Acmaz B, Acmaz G, Muderris II. The Effect of Iron Deficiency Anemia Early in the Third Trimester on Small for Gestational Age and Birth Weight: A Retrospective Cohort Study on Iron Deficiency Anemia and Fetal Weight. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 22;2019:7613868.
82. Cho IY, Shin DW, Roh Y, Jang W, Cho JW, Lee EA, Ko H, Han K, Yoo JH. Anemia and the risk of Parkinson's disease in Korean older adults: A nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2020;10(1):4268.

83. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50.
84. Minihaane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, Teeling JL, Blaak EE, Fenech M, Vauzour D, McArdle HJ, Kremer BH, Sterkman L, Vafeiadou K, Benedetti MM, Williams CM, Calder PC. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012.
85. Thakkar D, Sicova M, Guest N, Garcia-Bailo B, El-Sohemy A. HFE Genotype and Endurance Performance in Competitive Male Athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2020; Publish Ahead of Print.
86. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:18016.
87. Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016.
88. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012.
89. Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):98.
90. OMS. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes. Switzerland; 2017 p. 104-120.
91. Serpa Guerra, A., Vélez Acosta, L., Barajas Gamboa, J., Castro Herazo, C., Zuluaga 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*. 2016; 65 (4): 340-353.
92. Ley N° 28314 - Ley que dispone la fortificación de harinas con micronutrientes. Perú. Legislación. 2004.
93. Angulo-Barroso RM, Li M, Santos DC, et al. Iron Supplementation in Pregnancy or Infancy and Motor Development: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153547.
94. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905.
95. Name JJ, Vasconcelos AR, Valzachi Rocha Maluf MC. Iron Bisglycinate Chelate and Polymaltose Iron for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Pilot Randomized Trial. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):261-268.
96. Petry N, Olofin I, Boy E, Donahue Angel M, Rohner F. The Effect of Low Dose Iron and Zinc Intake on Child Micronutrient Status and Development during the First 1000 Days of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016;8(12):773.
97. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019; 77 (12): 865-877.

98. Jin HX, Wang RS, Chen SJ, Wang AP, Liu XY. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2015; 41: 16.
99. Jayasinghe C, Polson R, van Woerden HC, Wilson P. The effect of universal maternal antenatal iron supplementation on neurodevelopment in offspring: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2018; 18 (1): 150.
100. McDonagh M, Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougatsos C. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Children Ages 6 to 24 Months: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. Report No.: 13-05187-EF-1.
101. Echagüe Gloria, Funes Patricia, Díaz Valentina, Ruíz Irene, Ramírez Mirtha, Franco María del Carmen et al. Evaluación de anemia post intervención nutricional en niños de comunidades rurales de Caazapá, Paraguay. *Pediatr. (Asunción).* 2019; 46(2): 103-109.
102. Stelle I, Venkatesan S, Edmond K, Moore SE. Acknowledging the gap: a systematic review of micronutrient supplementation in infants under six months of age. *Bienvenidos Open Res.* 2020; 5: 238.
103. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet.* 1993; 341(8836):1-4.
104. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(7):2001.
105. Berglund SK, Chmielewska A, Starnberg J, Westrup B, Hägglöf B, Norman M, Domellöf M. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2018; 83(1-1):111-118. doi: 10.1038/pr.2017.235.
106. Matsuyama M, Harb T, David M, Davies PS, Hill RJ. Effect of fortified milk on growth and nutritional status in young children: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2017; 20(7):1214-1225.
107. De-Regil LM, Jefferds MED, Peña-Rosas JP. Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD009666.
108. Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gwartz JA, Pasricha SR. Fortification of maize flour with iron for controlling anaemia and iron deficiency in populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD010187.
109. Ramírez-Luzuriaga MJ, Larson LM, Mannar V, Martorell R. Impact of Double-Fortified Salt with Iron and Iodine on Hemoglobin, Anemia, and Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2018;9(3):207-218.
110. Ma J, Sun Q, Liu J, et al. The Effect of Iron Fortification on Iron (Fe) Status and Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167458.

111. Iglesias Vázquez L, Canals J, Voltas N, et al. Does the fortified milk with high iron dose improve the neurodevelopment of healthy infants? Randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):315.
112. Bouhouch RR, El-Fadeli S, Andersson M, Aboussad A, Chabaa L, Zeder C, Kippler M, Baumgartner J, Sedki A, Zimmermann MB. Effects of wheat-flour biscuits fortified with iron and EDTA, alone and in combination, on blood lead concentration, iron status, and cognition in children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1318-1326.
113. Quintero-Gutiérrez AG, González-Rosendo G, Pozo JP, Villanueva-Sánchez J. Heme Iron Concentrate and Iron Sulfate Added to Chocolate Biscuits: Effects on Hematological Indices of Mexican Schoolchildren. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(6):544-551.
114. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015;64(5):731-42.
115. Suchdev PS, Jefferds MED, Ota E, da Silva Lopes K, De-Regil LM. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD008959.
116. Barth-Jaeggi T, Moretti D, Kvalsvig J, Holding PA, Njenga J, Mwangi A, Chhagan MK, Lacroix C, Zimmermann MB. In-home fortification with 2.5 mg iron as NaFeEDTA does not reduce anaemia but increases weight gain: a randomised controlled trial in Kenyan infants. *Matern Child Nutr.* 2015; 11 Suppl 4(Suppl 4):151-62.
117. Híjar G, Aramburu A, Hurtado Y, Suárez V. Fortificación del arroz para corregir la deficiencia de micronutrientes en niños de 6 a 59 meses de edad [Rice fortification to correct micronutrient deficiency in children 6-59 months old]. *Rev Panam Salud Publica.* 2015;37(1):52-8.
118. Ghanchi A, James PT, Cerami C. Guts, Germs, and Iron: A Systematic Review on Iron Supplementation, Iron Fortification, and Diarrhea in Children Aged 4-59 Months. *Curr Dev Nutr.* 2019; 3 (3): nzz005.
119. Szymlek-Gay EA, Domellöf M, Hernell O, Hurrell RF, Lind T, Lönnerdal B, Zeder C, Egli IM. Mode of oral iron administration and the amount of iron habitually consumed do not affect iron absorption, systemic iron utilisation or zinc absorption in iron-sufficient infants: a randomised trial. *Br J Nutr.* 2016; 116(6):1046-60.
120. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1681S-1687S. doi: 10.3945/ajcn.117.156042.
121. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a

- review. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1688S-1693S. doi: 10.3945/ajcn.117.156067.
122. Nadiyah, Dewanti LP, Mulyani EY, Jus'at I. Nutritional anemia: Limitations and consequences of Indonesian intervention policy restricted to iron and folic acid. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(Suppl 1):S55-S73.
 123. Tchum SK, Arthur FK, Adu B, Sakyi SA, Abubakar LA, Atibilla D, Amenga-Etego S, Oppong FB, Dzabeng F, Amoani B, Gyan T, Arhin E, Poku-Asante K. Impact of iron fortification on anaemia and iron deficiency among pre-school children living in Rural Ghana. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246362.
 124. Field MS, Mithra P, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron and other micronutrients for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 18;1:CD011302.
 125. Mahapatra S, Parker ME, Dave N, Zobrist SC, Shajie Arul D, King A, Betigeri A, Sachdeva R. Micronutrient-fortified rice improves haemoglobin, anaemia prevalence and cognitive performance among schoolchildren in Gujarat, India: a case-control study. *Int J Food Sci Nutr.* 2021 Jan 11:1-14.