

¿ES SUFICIENTE EL APORTE DE HIERRO CON UNA FORMULA LACTEA FORTIFICADA PARA PREVENIR LA ANEMIA EN LOS LACTANTES?

**Redactores: Dres. Hernán Rowensztein, Josefa Rodríguez
Especialista: Dr. Esteban Carmuega**

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más prevalente en el mundo. Uno de los pocos estudios sobre prevalencia realizados en nuestro país mostró que el 60% de los niños de 9 a 24 meses de edad del Gran Buenos Aires presentaba deficiencia de hierro y 47% estaban anémicos¹. Los lactantes, los niños pequeños y los adolescentes son los más susceptibles a padecer anemia carencial debido a los elevados requerimientos que se relacionan con la gran velocidad de crecimiento que caracteriza esas etapas de la vida². La carencia de Fe produce además de alteración hematológica, otros efectos indeseables como retraso en la maduración y el desarrollo, menor rendimiento escolar, apatía, alteraciones en el sistema inmunológico y reducción en la capacidad de trabajo en el adulto³.

Las reservas de hierro almacenadas durante la gestación, se ven marcadamente reducidas hacia los 4 a 6 meses de vida en los recién nacidos de término y más tempranamente en los nacidos pretérmino ó de bajo peso.

Luego de esta edad los lactantes dependen del hierro aportado en la dieta para mantener sus niveles dentro de límites normales.

El bajo contenido de hierro (0,05 a 0,08 mg/100 ml) y biodisponibilidad (4%) de la leche de vaca, la convierte en una fuente insuficiente de este mineral durante la infancia, donde los requerimientos diarios rondan en 1 mg/kg/día para los nacidos de término y peso adecuado, 2 mg/kg/día en lactantes nacidos entre 1500 y 2500 gr, y hasta 4 mg/kg/día en los nacidos con menos de 1500 gr.

La leche humana aporta aproximadamente 0,05 mg/100 ml pero con una biodisponibilidad del 50% y las fórmulas fortificadas con hierro presentes en el mercado argentino varían entre 0,7 y 1,2 mg/100 ml, con una biodisponibilidad que puede llegar al 20% en el mejor de los casos⁴.

La Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU clasifica a las fórmulas en el mercado dividiéndolas según contengan más o menos de 0,67 mg/100ml de hierro, en fórmulas fortificadas o fórmulas de bajo contenido de hierro respectivamente. La American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda solamente el uso de fórmulas fortificadas, y ha solicitado a la FDA retirar del mercado las fórmulas de bajo contenido en hierro, por considerarlas inadecuadas si se las compara con el beneficio de utilizar fórmulas fortificadas⁵.

Según el consenso publicado por el Comité de Hematología de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) sobre anemia ferropénica², los niños nacidos a término de peso adecuado para la edad gestacional alimentados con lactancia materna exclusiva, *no* deberían recibir profilaxis con Fe suplementario vía oral; mientras que el Comité de Nutrición de la SAP recomienda que en los recién nacidos de término y de peso adecuado, amamantados en forma exclusiva, si el estado nutricional de hierro de la madre durante la gestación fue bueno, y la ligadura del cordón tardía, se debería indicar suplementación con Fe farmacológico a partir de los seis meses, de lo contrario se iniciará a los cuatro meses³.

Las fórmulas de continuación representan una alternativa para los niños que sufrieron un destete

precoz, por lo tanto realizamos una búsqueda de la evidencia que existe sobre la necesidad de suplementar con hierro farmacológico vía oral a los niños alimentados con fórmulas.

Para esto realizamos una búsqueda en MEDLINE, con las palabras claves: *Anemia and prevention and iron-fortified formula and randomized controlled trial and meta-analysis*. Hallamos 11 artículos relacionados de los cuales sólo 2 eran ensayos clínicos randomizados y controlados con una aceptable calidad metodológica y tenían como punto final común el valor sérico de hemoglobina y ferritina a los 12, 18 y/o 24 meses de edad. Analizaremos a continuación estos dos trabajos: el primero compara en una cohorte el uso de leche de vaca entera vs. fórmula fortificada con hierro, el segundo en cambio compara 2 fórmulas lácteas con diferente fortificación.

1) Prevención de la anemia en pacientes de medio urbano a través de una fórmula de leche de vaca suplementada con hierro⁶

Este estudio fue realizado en Birmingham, EEUU; incluyeron 100 niños entre 5,7 y 8,6 meses de edad (media 7,8 meses), 47 varones y 53 niñas, por obvias razones éticas todos los niños incluidos debían estar recibiendo leche de vaca previamente a comenzar el estudio. A estos niños se los dividió en forma aleatoria en dos grupos: los que recibieron fórmula de continuación (grupo experimental, Fe: 1,2 mg/100ml) y los que continuaron recibiendo leche de vaca (grupo control, Fe: 0,05mg/100ml). Un defecto en el diseño de este estudio fue que no existió cegamiento, pero de todas maneras a todos los niños se les realizaron las determinaciones a la misma edad, y los parámetros estudiados eran todos de laboratorio con lo que se reduce al mínimo la subjetividad de los resultados.

Durante el ensayo fueron eliminados 16 niños (16%), 9 del grupo experimental y 7 del grupo control, 84 finalizaron el estudio. No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes de comenzar el estudio, tanto en los valores de hemoglobina como los de ferritina.

Resultados

A los 18 meses de edad se realizó una determinación de la hemoglobina y de la ferritina sérica. La incidencia de anemia (hemoglobina sérica < 11mg%) fue de 2,4% (1 caso) en el grupo que recibió fórmula de continuación y de 34% (14 casos) en el grupo que recibió leche de vaca, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0006$). Para darle significación clínica a estos resultados, calculamos el riesgo relativo (RR) = 0,07 (IC 95%: 0,01–0,52), la reducción del riesgo relativo (RRR) = 0,92 o sea que el recibir fórmula de continuación

redujo el riesgo de anemia en un 92% comparado a los que recibieron leche de vaca. La reducción del riesgo absoluto (RRA) = 31,6% o sea que de cada 100 niños que recibieron fórmula, 31 no padecieron anemia gracias al aporte de hierro de ésta, lo que también se puede expresar según el número necesario a tratar (NNT) que es de 3,16; que significa que solamente es necesario alimentar con fórmula fortificada a 3 niños para evitar que uno de ellos desarrolle anemia.

Los valores de ferritina sérica también mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los niños que recibieron fórmula de continuación ($p=0,0001$).

Luego de los 18 meses de edad todos los niños volvieron a recibir leche de vaca, y a los 24 meses (6 meses después de la unificación de los grupos) se volvieron a evaluar los parámetros de laboratorio mostrando los siguientes resultados: la incidencia de anemia fue del 0% (0 casos) para el grupo que recibió fórmula de continuación y de 26% (12 casos) en el grupo que recibió leche de vaca, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0017$); o sea que la fórmula de continuación mostró ser capaz de prevenir la anemia y su efecto perduró luego de suspenderla.

2) Prevención de la anemia por deficiencia de hierro: comparación entre fórmula de alto y bajo contenido de hierro en lactantes sanos, nacidos a término, a los seis meses de vida⁷

Este estudio se realizó en Chile, con niños provenientes de localidades de los alrededores de Santiago. Se incluyeron niños que habían sido destetados parcial o totalmente, nacidos a término y de peso adecuado a su edad gestacional. Se incluyeron 1120 niños que a los 6 meses de edad fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: unos recibieron fórmula de continuación fortificada con Fe (1,2 mg/100ml) y los otros recibieron fórmula de continuación pero con bajo contenido de Fe (0,2 mg/100ml), se realizó doble ciego. Finalizaron el estudio 835 niños (405 en el grupo con bajo contenido de Fe y 435 en el grupo con fórmula fortificada) lo que implicó una pérdida del 25,4%.

A los 12 meses de edad se realizó la determinación de los valores de laboratorio que mostraron los siguientes resultados: para el dosaje de hemoglobina, y definiendo anemia como un valor de ésta menor de 11mg%, en el grupo con bajo contenido hubo una incidencia de 3,7% (15 casos) y en el grupo que recibió fórmula fortificada con 1,2 mg/100ml fue de 2,8% (12 casos), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,35$). En cambio el valor de ferritina sérica (tomando como valor normal cuando es mayor a 12

µg/L) mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que recibió fórmula fortificada con Fe ($p < 0,05$), lo que implicaría una disminución de los depósitos corporales de hierro, pero insuficiente para producir anemia ferropénica. A los 18 meses de edad, esta disminución del hierro corporal en el grupo que recibió fórmula con bajo contenido de Fe fue mejorando a pesar de continuar con el mismo aporte, sin que además aparezcan más casos de anemia.

Este estudio abriría las puertas para continuar investigando la posibilidad de utilizar fórmulas con menor contenido de hierro.

Conclusiones

De ambos estudios se desprende que no sería necesaria la suplementación con hierro farmacológico por vía oral a los niños menores de un año sin lactancia materna y alimentados con fórmulas de continuación fortificadas. La reducción de la incidencia de anemia ferropénica coincidió en ambos estudios analizados, en valores que van de 2,4 a 3,7%.

Indicar suplementación con hierro farmacológico por vía oral a estos niños, agregaría únicamente costos innecesarios a la economía familiar.

Nivel de evidencia y fuerza de la recomendación: I-A.

Opinión del especialista: Dr. Esteban Carmuega

Poco resta por decir luego de la profunda revisión de Rowensztein y Rodríguez acerca de la necesidad de suplementación con hierro en niños sanos que reciben fórmulas fortificadas.

El primer aspecto que creo debe comentarse es en qué medida la anemia representa un problema de salud pública en Argentina. La anemia (definida por disminución de la hemoglobina) ha sido demostrada en lactantes (alrededor de 30 a 60%) en mujeres embarazadas (alrededor del 40-50%) en preescolares (5-10%) y en adolescentes (15%). Estudios en casi todo el país (Buenos Aires, Misiones, Tierra del Fuego, NOA, Córdoba) demuestran que no es un problema regional sino que comprende a todo nuestro territorio y la comparación de dos estudios realizados con similar metodología en el año 1985 y en el 2000 en Buenos Aires y Córdoba respectivamente demostrarían que su prevalencia no se ha modificado sensiblemente en los últimos 15 años. En cuatro estudios (Buenos Aires, Misiones, Tierra del Fuego y Córdoba) se utilizó una similar metodología que permitió estratificar la población en grupos socioeconómicos comparables. De esta comparación surge que, aunque la anemia es más prevalente entre los pobres, toda la trama social se encuentra en riesgo de padecerla.

Es decir, que existe evidencia experimental só-

lida para concluir que la anemia es un problema que afecta a personas (en otros aspectos) en distintos momentos del ciclo vital, atravesando los diferentes niveles sociales en todo nuestro territorio.

El segundo aspecto nos obliga a reflexionar en qué medida esta anemia es ferropénica y está ocasionada por una menor ingesta de hierro.

Ni todas las anemias son nutricionales ni todas la anemias nutricionales surgen como consecuencia de la deficiencia de hierro. Sin embargo, los mismos estudios antes mencionados demuestran que la ingesta de hierro total y de hierro biodisponible es muy baja y que aproximadamente el doble de las personas afectadas tienen los depósitos de hierro disminuidos confirmando el carácter carencial y ferropénico de la misma. Más difícil es discutir si las necesidades de hierro se ven incrementadas por pérdida crónica de sangre en los niños que reciben leche de vaca, pero lo documentado es que aun si no existiese pérdida alguna, con este bajo nivel de ingesta es esperable una elevada prevalencia de anemia. Resulta razonable especular que si los niños recibieran la cantidad de hierro que requieren, la prevalencia de anemia sería menor (por lo menos similar a la de los países que con una estructura alimentaria parecida a la nuestra han fortificado alimentos)

Habiéndose fundamentado la relevancia del problema cabe preguntarse en qué medida es importante prevenir la aparición de anemia. Más allá del aforismo de "mejor es prevenir...." La recomendación de un esquema preventivo que implica ya sea o la suplementación o la fortificación de alimentos (en este caso la utilización de una fórmula adecuadamente fortificada), requiere que las consecuencias de la enfermedad (en este caso la carencia) justifiquen los posibles efectos colaterales de la intervención así como su costo económico.

Ya hace más de un cuarto de siglo que por primera vez Cantwell postuló la posible asociación entre deficiencia de hierro y el compromiso del desarrollo intelectual⁸. En los últimos años se ha incorporado un importante cuerpo de evidencia en este sentido el cual ha sido objeto de revisiones por Lansdown y Warthon⁹ en 1995; Lozoff¹⁰ en 1998; Watkins y Pollitt¹¹ en 1998 y Grantham-Mc Gregor en el 2000¹².

Es difícil discriminar el impacto aislado de la deficiencia de hierro sobre el desarrollo intelectual de los muchos otros factores que suelen asociarse con los estados carenciales como por ejemplo el bajo nivel socioeconómico¹³, la falta de estímulo social, las parasitosis, el bajo peso de nacimiento o la desnutrición. Por otro lado, existen dudas acerca de la confiabilidad y precisión de las pruebas psicométricas para evaluar los cambios ocasionados por la deficiencia de hierro en el desarrollo infantil¹⁴.

Considerando este marco de referencia, los estudios que analizan la asociación entre anemia por deficiencia de hierro y desarrollo intelectual responden en líneas generales a tres diseños básicos: a) de correlación y caso-control, b) longitudinales de tipo observacional y c) ensayos clínicos tanto terapéuticos como preventivos. En su gran mayoría confirman la hipótesis de que la deficiencia de hierro tiene consecuencias importantes sobre el desarrollo infantil.

Los estudios longitudinales demuestran con una fuerte consistencia que los niños que han padecido deficiencia de hierro en la infancia tienen, al llegar a la escuela, una menor capacidad para enfrentar el aprendizaje. Uno de los más extensos es el realizado por Hurtado y col. en el estado de Florida que demuestra que aún después de controlar por peso de nacimiento, edad gestacional, edad de la madre, sexo y raza, por cada decremento en una unidad de hemoglobina el riesgo de fracaso escolar (evaluado como la necesidad de asistir a un sistema especial) se incrementaba en un 28%.

Diversos mecanismos pueden explicar este menor desempeño de los niños anémicos. El primero de ellos se relaciona con alteraciones directas de la deficiencia de hierro sobre el metabolismo del sistema nervioso central. Desde la década del 70 se sabe que la deficiencia de hierro ocasiona una menor concentración tisular en el hierro cerebral¹⁵. En ratas se ha demostrado que la concentración de hierro en el cerebro disminuye y que su repleción demora más que el hierro corporal¹⁶. Se ha postulado que la disminución cerebral de hierro puede afectar procesos neuronales que regulan la concentración de neurotransmisores como por ejemplo, la de receptores dopaminérgicos¹⁷ o alterar el proceso de mielinización¹⁸. Muy pocos estudios en humanos han demostrado el compromiso de la deficiencia de hierro en el SNC. Rocagliolo¹⁹ ha demostrado que niños de 6 meses de edad con anemia tienen una velocidad de conducción disminuida entre el nervio acústico y el lemnisco lateral comparados con niños de similar edad pero sin anemia. Más aun, los niños anémicos no mejoran sus medidas electrofisiológicas luego de la corrección de la anemia lo que permitiría pensar que los cambios ocasionados por la deficiencia serían al menos difícilmente reversibles.

El otro mecanismo mediante el cual la deficiencia de hierro puede alterar el desarrollo se relaciona con los cambios indirectos en su personalidad. Esta ha sido una de las hipótesis de trabajo en la desnutrición pluricausal²⁰ así como en otras carencias como la de zinc. La deficiencia de hierro determina cambios en la atención que conducen a una menor actividad exploratoria del niño, menor interacción con el medio ambiente y una menor respuesta de estímulo para sus padres²¹.

En un estudio de observación Lozoff y col. demuestra que los niños anémicos en situaciones espontáneas de juego tendían a estar más cerca de sus madres y a explorar menos el medio que los rodeaba. En forma similar en visitas a las casas estos niños estaban más frecuentemente dormidos o irritables o haciendo simplemente nada mientras que los niños no anémicos solían estar jugando interactivamente con objetos²².

Estas evidencias contrastan con la poca importancia que reviste la prevención de la deficiencia de hierro. Probablemente por frecuente y por la relativa facilidad de su tratamiento nos hemos habituado tanto a ella que no suele movilizar mayormente ni al médico ni a la familia el hecho de que un niño sea encontrado anémico en un análisis ocasional. En realidad un niño anémico representa el fracaso de la estrategia de prevención y es difícil establecer el impacto futuro de la cicatriz en el desarrollo de dicho insulto nutricional.

Finalmente, habiendo definido la relevancia (en términos de frecuencia) y la importancia (en términos de impacto biológico) resta discutir si la administración de esta dosis extra de hierro debe realizarse en forma de un suplemento o de una fórmula o de ambos simultáneamente.

La biodisponibilidad de hierro –especialmente en la forma de sulfato ferroso– está claramente establecida en soluciones y existen normas en nuestro país recomendando su administración a partir de los seis meses de edad. El problema de la suplementación preventiva de hierro no es de eficacia sino del cumplimiento materno en la administración. La utilización de fórmulas fortificadas con hierro resuelve el problema porque en forma independiente del recuerdo o la motivación de la madre, la dosis de hierro suplementario se administra con el alimento. Cuando la biodisponibilidad del hierro de la fórmula es adecuada (hecho que depende tanto del compuesto de fortificación como de la concentración de vitamina C) y la ingesta de leche satisface una parte significativa del requerimiento energético, es razonable pensar que se trata de una estrategia que por sí sola es suficiente para prevenir la aparición de anemia.

La evidencia experimental comentada por Rowensztein y Rodríguez es coherente con la hipótesis.

Si no se consume hierro biodisponible en cantidades adecuadas, niños y adultos se encuentran en riesgo de padecer las consecuencias de su deficiencia entre las cuales la anemia es solamente una de sus manifestaciones. Es necesario que los pediatras le asignemos la importancia que esta actitud preventiva merece para estar atentos a vigilar en cada ocasión si nuestros pacientes están ingiriendo en forma regular fórmulas, leches y alimentos infantiles adecuadamente fortificados o el cumplimiento de la suplementación con hierro.

Es probable que debamos pensar en estrategias

diferentes para cada edad. La evidencia demuestra que en los lactantes la utilización de fórmulas es una medida efectiva por sí sola para prevenir la deficiencia de hierro. Preescolares, escolares y especialmente las adolescentes mujeres y la mujer en edad fértil requieren otros abordajes (fortificación de otros alimentos, suplementación preventiva, etc). Si se proyectaran las prevalencias epidemiológicas podría decirse que alrededor de 4 millones de argentinos están anémicos y 8 millones tienen deficiencia de hierro en el que alguna vez fuera el país de la carne.

REFERENCIAS

1. Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 months from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990;52:534-540.
2. Comité de Hematología, SAP. Anemia ferropénica. Normas de diagnóstico y tratamiento. *Arch Arg Pediatr*. 2001; 99 (2):162-67.
3. Comité de Nutrición, SAP. Guía de alimentación para niños sanos de 0 a 2 años. 2001.
4. CESNI. Recomendaciones para la alimentación de niños normales menores de 6 años. Publicación N° 12.
5. Committee on Nutrition (American Academy of Pediatrics). Iron fortification of infant formulas. *Pediatrics*. 1999;104 (1):119-123.
6. Daly A, Mac Donald A, Aukett A, Williams J, Wolf A, Davidson J, Booth IW. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cow's milk formula. *Arch Dis Child* 1996;75:9-16.
7. Walter T, Pino P, Pizarro F, Lozoff B. Prevention of iron-deficiency anemia: Comparison of high and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J Pediatr* 1998;132:635-40.
8. Cantwell R. J. The long term neurological sequelae of anemia in infancy. *Pediatr. Res*. 1974;:8342Abs.
9. Lozoff B. Explanatory mechanisms for poorer development in iron-deficient anemic infants. Grantham-McGregor S. M. eds. *Recent Advances in Research on the Effects of Health and Nutrition on Children's Development and School Achievement in the Third World: Policy Implications 1998 Pan American Health Organization Washington, DC.*
10. Lozoff B. Explanatory mechanisms for poorer development in iron-deficient anemic infants. Grantham-McGregor S. M. eds. *Recent Advances in Research on the Effects of Health and Nutrition on Children's Development and School Achievement in the Third World: Policy Implications 1998 Pan American Health Organization Washington, DC.*
11. Watkins W. E., Pollitt E. Iron deficiency and cognition among school-age children. Grantham-McGregor S. M. eds. *Nutrition, Health, and Child Development. Research Advances and Policy Recommendations 1998:179-197 Pan American Health Organization, Tropical Metabolism Research Unit of the University of the West Indies, and The World Bank, Washington, DC.*
12. Grantham-Mc Gregor S, Ani C.: A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children *Journal of Nutrition*. 2001;131:649S-668S.
13. Owen G. M., Lubin A. H., Garry P. J. Pre-school children in the United States: who has iron deficiency?. *J. Pediatr* 1971;79:563-568.
14. Pollitt E: The Developmental and Probabilistic Nature of the Functional Consequences of Iron-Deficiency Anemia in Children *Journal of Nutrition*. 2001;131:669S-675S.
15. Chen Q., Connor J. R., Beard J. L. Brain iron transferrin and ferritin concentrations are altered in developing iron-deficient rats. *J. Nutr*. 1995;125:1529-1535.
16. Beard J. L., Connor J. R., Jones B. C. Iron in the brain. *Nutr. Rev*. 1993;51:157-170.
17. Ashkenazi R., Ben-Shachar D., Youdim M.B.H. Nutritional iron and dopaminergic binding sites in the rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1982;17:43-47.
18. Connor J. R., Menzies S. L. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *GLIA* 1996;17:83-93.
19. Roncagliolo M., Garrido M., Walter T., Peirano P., Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am. J. Clin. Nutr*. 1998;68:683-690.
20. Levitsky D. A., Strupp B. J. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *J. Nutr*. 1995;125:2245S-2254S.
21. Lozoff B., Brittenham G., Viteri F. E., Urrutia J. J. Behavioural abnormalities in infants with iron deficiency anemia. Pollitt E. Leibel R. L. eds. *Iron Deficiency: Brain Biochemistry and Behavior 1982a:183-193 Raven Press New York, NY.*
22. Lozoff B., Klein N. K., Nelson E. C., McClish D. K., Manuel M., Chacon M. E. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child. Dev*. 1998;69:24-36.