

EFICACIA DEL HIERRO AMINOQUELADO EN COMPARACIÓN CON EL SULFATO FERROSO COMO FORTIFICANTE DE UN COMPLEMENTO ALIMENTARIO PARA PREESCOLARES CON DEFICIENCIA DE HIERRO. MEDELLÍN, 2011

INVESTIGADOR PRINCIPAL
MAYLEN LISETH ROJAS BOTERO
Estudiante Maestría en Epidemiología

COINVESTIGADORES

Liliana Montoya MSc, Coordinadora de Investigación, Coordinadora Maestría en Epidemiología
Juliana Sánchez Garzón, estudiante Maestría en Epidemiología
Oscar Villada, estudiante Maestría en Epidemiología
Cristian Vargas García, estudiante Maestría en Epidemiología
Alejandro Díaz, Pediatra
Javier Chica, Gerente Investigación y Medición - PREMEX

ASESOR Y COINVESTIGADOR

Ana Milena Herrera Torres MD, Ph.D
Coordinadora doctorado en Ciencias de la Salud

Identificador en Clinicaltrials.gov
NCT01412723

Grupo de investigación Ciencias Básicas
Línea Epidemiología clínica y molecular

FACULTAD DE MEDICINA
MAestría EN EPIDEMIOLOGÍA
UNIVERSIDAD CES
MEDELLÍN
2012

**EFICACIA DEL HIERRO AMINOQUELADO EN COMPARACIÓN CON EL SULFATO FERROSO COMO
FORTIFICANTE DE UN COMPLEMENTO ALIMENTARIO PARA PREESCOLARES CON DEFICIENCIA DE
HIERRO. MEDELLÍN, 2011**

INVESTIGADOR PRINCIPAL
MAYLEN LISETH ROJAS BOTERO
Estudiante Maestría en Epidemiología

COINVESTIGADORES

Liliana Montoya MSc, Coordinadora de Investigación, Coordinadora Maestría en Epidemiología
Juliana Sánchez Garzón, estudiante Maestría en Epidemiología
Oscar Villada, estudiante Maestría en Epidemiología
Cristian Vargas García, estudiante Maestría en Epidemiología
Alejandro Díaz, Pediatra
Javier Chica, Gerente Investigación y Medición - PREMEX

ASESOR Y COINVESTIGADOR

Ana Milena Herrera Torres MD, Ph.D
Coordinadora doctorado en Ciencias de la Salud

Identificador en Clinicaltrials.gov
NCT01412723

Investigación para optar al título de Magister en Epidemiología

MEDELLÍN
2012

TABLA DE CONTENIDO

Lista de Tablas	7
Lista de Figuras	8
Lista de Ilustraciones.....	9
Lista de Esquemas.....	10
RESUMEN	11
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	13
1.1 Planteamiento del problema	13
1.2 Justificación.....	14
1.3 Preguntas de investigación.....	15
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 El Hierro	16
Generalidades	16
Propiedades y funciones del Hierro	16
Metabolismo del Hierro	17
Absorción intestinal del Hierro	18
Distribución del hierro.....	19
Regulación del Hierro	19
Requerimientos de Hierro	20
2.2 Depósitos depletados de hierro, deficiencia y anemia ferropénica.....	21
Generalidades	21
Consecuencias de la deficiencia y manifestaciones clínicas.....	22
Diagnósticos de laboratorio.....	23
2.3 Epidemiología de la deficiencia de hierro.....	24
2.4 Sulfato Ferroso	24
Definición.....	24
Absorción del sulfato ferroso.....	24
Ventajas	25
Desventajas.....	25
2.5 Hierro Aminoquelado	25
Definición.....	25

Proceso de aminoquelación	25
Absorción del Hierro Aminoquelado.....	25
Ventajas.....	26
Desventajas.....	26
2.6 Hierro e inmunidad	26
2.7 Parasitosis Intestinal.....	27
2.8 Fortificación de alimentos	27
Ventajas.....	28
Historia	28
2.9 Estado nutricional	29
Desnutrición.....	29
Obesidad.....	29
Peso bajo para la edad	29
Peso bajo para la	29
Peso muy bajo para la edad.....	29
Sobrepeso.....	29
Clasificación nutricional de niños entre 2 y 5 años.....	29
Clasificación nutricional de niños y adolescentes de 5 a 18 años.....	30
2.10 Fundación de Atención a la Niñez	31
3. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	33
4. OBJETIVOS	34
4.1 Objetivo General	34
4.2 Objetivos Específicos.....	34
5. METODOLOGÍA	35
5.1 Enfoque metodológico de la investigación.....	35
5.2 Tipo de estudio.....	35
5.3 Grupos de estudio	35
5.4 Intervención.....	35
5.5 Población de estudio	36
5.6 Muestra	37
5.7 Criterios de Inclusión.....	37
5.8 Criterios de Exclusión	38

5.9 Operacionalización de las variables	38
5.10 Técnicas de recolección de información.....	41
Fuentes de información.....	41
Instrumento de recolección de información	41
5.11 Proceso de obtención de la información	41
5.12 Control de errores y sesgos	41
5.13 Técnicas de procesamiento y análisis de datos	42
5.14 Consideraciones éticas	43
5.15 Declaración conflictos de interés	45
6. RESULTADOS	46
6.1 Caracterización social y demográfica de los niños.....	46
6.2 Parasitosis	48
6.3 Niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina sérica	49
Antes de la intervención (análisis entre grupos)	49
Después de la intervención (análisis entre grupos)	51
Antes-después de la intervención (análisis intra grupos).....	53
Perfil hematológico según presencia de parásitos	55
6.4 Estado nutricional	56
Talla para la edad	56
Peso para la talla.....	57
Perfil hematológico según estado nutricional	57
6.5 Incidencia de infecciones según grupo de estudio	58
6.6 Reacciones adversas a la ingesta del alimento fortificado	59
7. DISCUSIÓN	62
8. CONCLUSIONES.....	67
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
10. ANEXOS.....	76
Anexo 1. Instrumento de recolección de la Información	76
Anexo 2. Formato de reporte reacciones adversas e infecciones	77
Anexo 3. Protocolo de Investigación.....	78
Objetivo General.....	81
Objetivos Especificos.....	82

Anexo 5. Certificado INVIMA..... 91

Lista de Tablas

- Tabla 1.** Requerimientos de hierro según grupo de edad. Recomendaciones Academia Nacional de Ciencias. USA, 1998
- Tabla 2.** Puntos de corte para la clasificación de la talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla e Índice de Masa Corporal para niños entre dos y cinco años.
- Tabla 3.** Puntos de corte para la clasificación de la talla para la edad e Índice de Masa Corporal para niños y adolescentes de 5 a 18 años.
- Tabla 4.** Distribución de frecuencias de las características sociales y demográficas de los niños preescolares con deficiencia de hierro, según grupo de estudio.
- Tabla 5.** Medidas de tendencia central y dispersión de algunas características demográficas de los niños preescolares con deficiencia de hierro, según grupo de estudio.
- Tabla 6.** Perfil hematológico antes de la intervención según presencia de parasitosis.
- Tabla 7.** Perfil hematológico antes y después de la intervención, inter grupo de estudio.
- Tabla 8.** Perfil hematológico después de la intervención según presencia de parasitosis.
- Tabla 9.** Niveles hematológicos antes y después de la intervención, intra grupo de estudio
- Tabla 10.** Perfil hematológico según presencia de parasitosis y grupo de estudio, antes de comenzar la intervención
- Tabla 11.** Perfil hematológico antes y después de la intervención, según estado nutricional al iniciar la intervención
- Tabla 12.** Tasa de incidencia de infecciones durante la intervención según grupo de estudio.
- Tabla 13.** Distribución de las reacciones adversas al consumo de la leche fortificada según grupo de estudio.

Lista de Figuras

- Figura 1.** Prevalencia de parasitosis intestinal antes y después de la intervención, según grupo de estudio.
- Figura 2.** Perfil hematológico antes de la intervención, según grupo de estudio.
- Figura 3.** Perfil hematológico después de la intervención, según grupo de estudio.
- Figura 4.** Dispersión del nivel de ferritina sérica según edad
- Figura 5.** Nivel de ferritina sérica antes y después de la intervención, según grupo de estudio.
- Figura 6.** Aumento en el nivel de ferritina después de la intervención, según grupo de estudio.
- Figura 7.** Distribución de los preescolares con deficiencia de hierro después de la intervención, según grupo de estudio
- Figura 8.** Peso antes de la intervención según grupo de estudio.
- Figura 9.** Talla antes de la intervención según grupo de estudio.
- Figura 10.** Distribución de desviaciones estándar de la talla para la edad en los preescolares menores de cinco años.
- Figura 11.** Nivel de ferritina sérica antes y después de la intervención, según estado nutricional
- Figura 12.** Niveles de ferritina sérica antes y después de la intervención según presencia de infección.
- Figura 13.** Incidencia acumulada de reacciones adversas al consumo de leche enriquecida con hierro, según grupo de estudio.
- Figura 14.** Distribución de la proporción de preescolares que rechazó al menos una vez la leche enriquecida con hierro, según grupo de estudio.

Lista de Ilustraciones

- Ilustración 1.** Ciclo del hierro, intercambio y distribución del contenido de hierro entre los distintos compartimientos en el adulto humano
- Ilustración 2.** Mecanismos implicados en la absorción intestinal del hierro

Lista de Esquemas

- Esquema 1.** Diagrama explicativo de la formulación del problema.
- Esquema 2.** Diagrama de flujo del ensayo clínico: Eficacia del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011.

RESUMEN

Introducción. Los depósitos depletados de hierro constituyen el primer eslabón de la cadena conducente a la deficiencia de hierro, carencia nutricional más prevalente y principal causa de anemia en todo el mundo, situación que puede evitarse a través de la fortificación de alimentos. **Objetivo.** Comparar la eficacia del hierro aminoquelado con el sulfato ferroso como complemento dietario en preescolares con deficiencia de hierro. **Métodos:** Ensayo clínico triple ciego con aleatorización de grupos. Se estudiaron 56 preescolares con deficiencia de hierro (ferritina < 24 ng/ml) a los que se les suministró 13 g de leche al día con 12,5 mg de hierro. Después de dos meses se evaluaron los niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina sérica. **Resultados.** Los niveles de hemoglobina y hematocrito no variaron luego de la intervención. En el grupo de sulfato ferroso la concentración de ferritina sérica aumentó de 18,8 ng/ml a 24,1 ng/ml, mientras que dicha variación fue de 18,4 ng/ml a 29,7 ng/ml con el hierro aminoquelado, en ambos casos con diferencias significativas. Las reacciones adversas en el grupo de sulfato ferroso fue del 35,7%, en contraste con el 42,9% en el grupo de hierro aminoquelado; 5 niños presentaron infección de las vías respiratorias, 4 de los cuales recibió leche con hierro aminoquelado, sin diferencias estadísticas en ambos casos. **Conclusiones:** Los dos compuestos aumentaron los niveles de ferritina en sangre, siendo mayor la diferencia entre quienes tomaron leche con hierro aminoquelado; no fue diferente la incidencia de reacciones adversas o de infecciones entre los grupos.

Palabras clave: Deficiencia de hierro, hierro aminoquelado, sulfato ferroso, preescolar.

ABSTRACT

Introduction: Iron depleted deposits are the first link in the chain of events driving to iron deficiency, the most prevalent nutritional shortage and main cause of anemia worldwide; this situation can be avoided through food fortification. **Objective:** To compare the efficacy of amino acid chelate iron with ferrous sulfate as dietary complement in preschoolers with iron deficiency. **Methods:** Blinded clinical trial with randomized groups in 56 preschoolers with iron deficiency (ferritin < 24 ng/ml) to which 13g of milk with 12,5mg of iron either amino acid chelate or in the ferrous sulfate form were administered. After two months, hemoglobin, hematocrit, and serum ferritin concentrations were evaluated. **Results:** Hemoglobin and hematocrit levels did not change after the intervention. In the ferrous sulfate group ferritin concentration increased from 18.8 ng/ml to 24.1 ng/ml, while the variation was of 18.4 ng/ml to 29.7 ng/ml in the amino acid chelate group, with statically differences in both cases. Adverse reactions in the group of ferrous sulfate was 35.7%, compared with 42.9% in iron amino acid chelate group; 5 children had respiratory tract infection, 4 of which received milk with iron amino acid chelate, without statistical differences. **Conclusions:** Both compounds increased serum ferritin concentration, being higher in those whom were given milk with iron amino acid chelate; there were no differences in the adverse reactions and infections incidences between groups.

Keywords: Iron deficiency, bis-glycino iron II, ferrous sulfate, child preschool.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La deficiencia de hierro es uno de los problemas nutricionales de mayor magnitud en el mundo y una amenaza para la salud pública de considerable importancia tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo, del que pese a conocerse su etiología y tener a disposición mecanismos efectivos y de bajo costo para combatirla, continúa latente sin poder superarse (1,2). Solo durante el 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculaba que en el mundo existían aproximadamente dos billones de personas anémicas -más del 30% de la población mundial- y que de estas, cerca del 50% podrían atribuirse a la deficiencia de hierro (3,4).

Todo comienza con la depleción de los depósitos de hierro en el cuerpo y aunque en ese momento aun no se evidencian disfunciones causadas por los bajos niveles del mineral, posteriormente dicha disminución puede progresar hasta convertirse en deficiencia de hierro y más adelante causar la anemia con todas las repercusiones que esto supone, principalmente a una temprana edad. (5,6)

La carencia de hierro se presenta en cualquier grupo de edad -existiendo periodos de mayor vulnerabilidad como la infancia y la niñez, además de la edad fértil en el caso de las mujeres (7)- puede dar lugar a una baja resistencia a infecciones, limitaciones en el desarrollo psicomotor, problemas en la función cognitiva, bajo rendimiento académico, fatiga, entre otros; encontrándose casos en los que a pesar de contar con un tratamiento oportuno y satisfactorio, las consecuencias persisten de manera irreversible durante toda la vida, específicamente cuando en población infantil la deficiencia de hierro avanza hasta convertirse en anemia. (2)

Según los datos de mortalidad de la OMS, alrededor de ochocientos mil muertes al año podrían ser atribuidas a la deficiencia de hierro (aproximadamente el 1,5% del total) (4), además de ser reconocida como la principal causa de muerte en niños menores de 5 años, seguido por la lactancia materna subóptima (8).

En el contexto colombiano, a pesar de las diferentes campañas ejecutadas contra la desnutrición y la anemia, los depósitos deplegados de hierro continúan latentes en la infancia, así durante el 2005 a nivel nacional se observó una prevalencia de niveles deplegados de hierro en niños entre uno y cinco años del 47,9%, mientras que el 12,5% presentó deficiencia de hierro (9), aumentando su probabilidad de desarrollar anemia ferropénica.

Existen diferentes vías para prevenir la deficiencia de hierro, entre ellas la fortificación de alimentos y la suplementación farmacológica han demostrado poseer la mejor relación costo-efectividad; sin embargo, las desventajas que supone la suplementación, explicadas principalmente por la baja adherencia al tratamiento generada a partir de las reacciones adversas al mismo, hace de la fortificación la mejor estrategia para evitar la deficiencia de hierro (10).

Por otro lado y a pesar de que con la fortificación las reacciones adversas disminuyen, al tiempo que la adherencia al tratamiento aumenta, no todas las reacciones indeseadas desaparecen, en gran parte debido a la usual y recomendada utilización del sulfato ferroso (FeSO_4) como compuesto químico iónico en la fortificación de los alimentos (11), frecuentemente asociado a efectos adversos como náuseas, estreñimiento, dolor en el epigastrio, oscurecimiento de las heces y diarrea (12). El

hierro aminoquelado (hierro quelado con glicina) aparece entonces como una solución a este tipo de inconvenientes, debido a que estructuralmente es una forma de hierro no ionizable, con buena estabilidad química, que no cambia las propiedades organolépticas de los alimentos con que se mezcla (13), biodisponibilidad similar a la del sulfato ferroso, pero con una menor toxicidad en el aparato digestivo y menor tasa de abandono del tratamiento (13-15).

En el caso específico de Medellín no se ha encontrado evidencia científica que demuestre cuál compuesto para la fortificación con hierro, entre el aminoquelado y el sulfato ferroso, presenta mayor eficacia para normalizar los niveles de hierro en niños con depósitos depletados y para disminuir el riesgo de sufrir deficiencia de hierro y anemia ferropénica en los niños preescolares.

En este orden de ideas, el propósito de esta investigación fue proporcionar evidencia científica que mostrara el compuesto mineral más eficaz para normalizar los niveles de hierro, información que puede ser utilizada a la hora de generar programas encaminados a mejorar las condiciones de salud de esta población.

1.2 Justificación

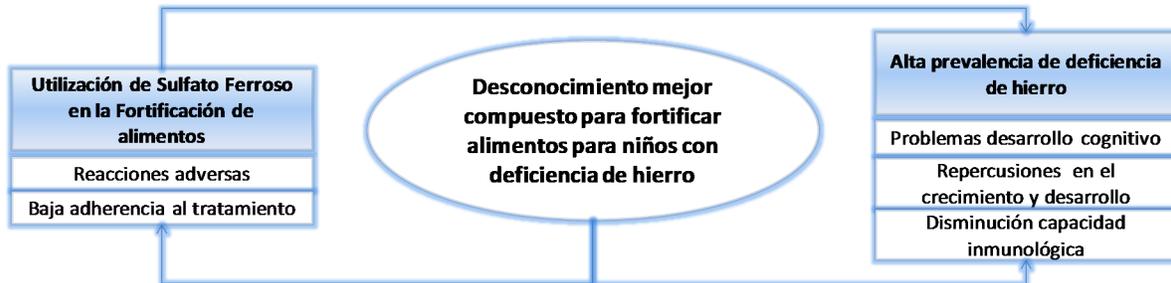
La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la deficiencia de hierro como la carencia nutricional más común en el planeta, que afecta potencialmente a 5 mil millones de personas (16,17); indica que este es un serio, difundido y persistente problema para la salud pública a escala global (1,18) con importantes repercusiones en la población infantil, al ser la principal causa de anemia en el mundo y un factor de riesgo tanto para el desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños, como para disminución de la capacidad inmunológica.

Generalmente los niños anémicos que superan la infancia, crecen siendo adultos con limitaciones físicas e intelectuales, con bajos niveles de productividad y elevadas tasas de enfermedades crónicas y discapacidades (19), lo que genera serias repercusiones para la salud y para el desarrollo social y económico de las poblaciones (11). Desde el anterior punto de vista la OMS promueve y apoya la investigación científica cuyo resultado pueda ser utilizado en la ejecución de actividades locales, nacionales y/o regionales; considerándose así la investigación en este campo como una actividad necesaria para implementar, mejorar, modificar u optimizar intervenciones. (1)

De otro lado, las medidas en salud pública para mejorar los niveles de hierro en grupos vulnerables a menudo incluyen la fortificación de alimentos, al ser considerada como el mejor método para combatir la deficiencia de hierro, además como estrategia para la consecución de los Objetivos del Milenio (ODM) (10); en este sentido, compuestos con buena absorción como el sulfato ferroso no son la mejor opción como fortificantes de alimentos debido a los problemas organolépticos que produce (cambios de color, olor, sabor, oxidación, entre otros) (14) además de las reacciones adversas como dolor abdominal, acidez, náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea y oscurecimiento de las heces que se generan al utilizarlo. (20)

El hierro aminoquelado utiliza compuestos de nutrientes que son utilizados por el cuerpo, resulta menos tóxico para el aparato digestivo y por ende se generan menos reacciones adversas, lo que repercute en una menor frecuencia en la suspensión de la ingesta de los alimentos fortificados (13,14).

Contar con evidencia científica que demuestre cuál compuesto cuenta con mayor eficacia como complemento dietario, el sulfato ferroso o el hierro aminoquelado, podría incentivar a los productores de alimentos fortificados con hierro a tomar decisiones con sustento a la hora de seleccionar el compuesto que utilizarán; además, el interés expresado por algunas instituciones productoras de nutrientes para humanos unido a la posibilidad de contribuir, al menos de manera indirecta, al mejoramiento de las condiciones de salud de los niños con deficiencia de hierro que consumen esta clase de productos, reafirma la importancia del quehacer investigativo en este campo en particular. Esquema 1



Esquema 1. Diagrama explicativo de la formulación del problema

1.3 Preguntas de investigación

En cuanto al suministro de alimentos fortificados con hierro aminoquelado o sulfato ferroso en niños preescolares de Medellín matriculados en cuatro de los centros de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) con deficiencia de hierro, se plantean las siguientes preguntas:

- ¿Existen diferencias en la eficacia del hierro aminoquelado como complemento dietario con respecto al sulfato ferroso, en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina y hematocrito o el aumento de la ferritina?
- ¿Difiere la incidencia de infecciones entre los niños que consumen alimentos fortificados con hierro aminoquelado, con respecto a quienes ingieren sulfato ferroso?
- ¿Existen diferencias en las proporciones de reacciones adversas a los alimentos ingeridos entre los grupos estudiados?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 El Hierro

Generalidades

El hierro es un elemento esencial para la vida, un nutriente primordial para el óptimo desarrollo mental, motor y conductual de los seres humanos; está presente en todas las células del cuerpo y es fundamental para procesos fisiológicos, como la producción de hemoglobina y la función enzimática (17). Participa prácticamente en todos los procesos de oxidación-reducción y puede hallarse formando parte esencial de las enzimas del Ciclo de Krebs, en la respiración celular y como transportador de electrones en los citocromos. Está presente en numerosas enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, como las catalasas, peroxidasas y oxigenasas (21). Su elevado potencial redox, junto a su facilidad para promover la formación de compuestos tóxicos altamente reactivos, determina que el metabolismo de hierro sea controlado por un potente sistema regulador. (22)

En el organismo, el hierro se encuentra formando parte de dos compartimientos: uno funcional, constituido por los numerosos compuestos, entre los que se incluyen la hemoglobina, la mioglobina, la transferrina y las enzimas que requieren hierro como cofactor o como grupo prostético, ya sea en forma iónica o como grupo hemo, y el compartimiento de depósito, constituido por la ferritina y la hemosiderina, que constituyen las reservas corporales de este metal. (23)

Propiedades y funciones del Hierro

En los alimentos el hierro se encuentra en forma de hierro heme (o hemo) y no heme. El hierro presente en la carne, especialmente en la carne de ganado, es una fuente principal de hierro heme, mientras que las fuentes principales de hierro no heme son los alimentos vegetales. Los seres humanos cuando consumen alimentos, incorporan el hierro que está ligado a las proteínas en dichas formas, en este caso el hierro heme pertenece al grupo de la hemoglobina y la mioglobina (Fe^{+2}) mientras que el no heme hace parte de otras proteínas como la transferrina y la ferritina (Fe^{+3}) (24).

El régimen alimentario en América Latina y el Caribe por lo general se basa en el maíz, el arroz, el trigo, el frijol y las papas, con consumos relativamente bajos de alimentos de origen animal. Aunque los alimentos tanto vegetales como animales son ricos en hierro, este mineral no se absorbe por igual de todos ellos. El hierro heme está disponible más fácilmente para el cuerpo que el hierro no heme, refiriéndose dicha biodisponibilidad a la cantidad de hierro que se absorbe de los alimentos para ser utilizado en las funciones y los procesos metabólicos normales; afectada tanto por factores alimentarios, como por la condición fisiológica de la persona. (25)

Los factores alimentarios que inciden en la biodisponibilidad del hierro podrían clasificarse en dos, por un lado se encuentran los inhibidores de absorción del hierro, como fitatos, polifenoles, calcio y algunas proteínas vegetales como las de la soya, así como algunas proteínas de origen animal como las que se encuentran en los productos lácteos y los huevos (26); y por otro, los promotores de absorción del hierro, como el ácido ascórbico y la carne de res, peces o aves (27). Los factores relacionados con el consumidor tienen que ver con el nivel de hierro en la persona. La

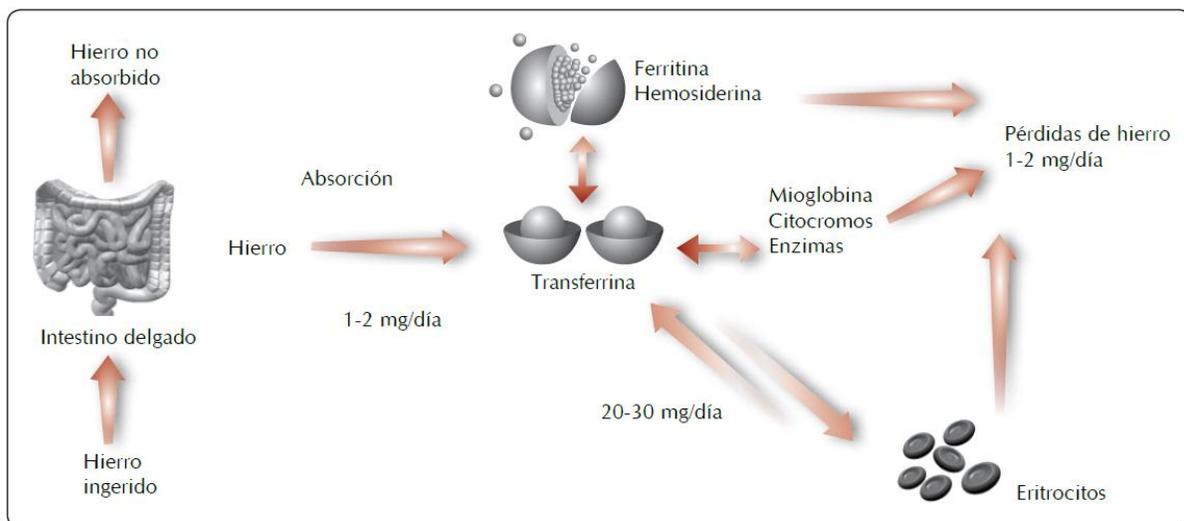
concentración ácida del jugo gástrico también influye en la absorción de hierro inorgánico, que puede ser importante en aquellos casos en los que se usa hierro poco soluble en agua. Por ejemplo, la absorción de los compuestos de hierro poco solubles en agua podría ser inferior en los niños pequeños, en comparación con los adolescentes y los adultos. Lo mismo podría regir para los individuos con trastornos generales o gástricos que producen una baja acidez en el estómago. (28)

Entre las principales funciones biológicas del hierro, se destacan el transporte de oxígeno, como constituyente de la hemoglobina; su intervención en la respiración celular, formando parte de las enzimas implicadas en el proceso, en este caso los citocromos; participa en las funciones de defensa del organismo o respuesta inmune, además de ser necesario para el adecuado funcionamiento del cerebro en todas las edades, al participar en la función y síntesis de neurotransmisores (29).

Metabolismo del Hierro

El hierro, tiene la capacidad de aceptar y donar electrones, pudiendo encontrarse por ello en el organismo en su forma ferrosa (Fe^{+2}) que dona electrones, o en forma férrica (Fe^{+3}) que los acepta. Esta capacidad del hierro hace que sea un componente útil en citocromos, moléculas portadoras de oxígeno (mioglobina y hemoglobina) y muchas enzimas. Sin embargo, es esta una reacción que no está exenta de riesgo, debido a que el hierro puede catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a radicales libres que, como es sabido, son potentes tóxicos que atacan las membranas, proteínas celulares y al ácido desoxirribonucleico (ADN). (30)

El cuerpo del hombre adulto contiene de 3 a 5 gr. de hierro, de los cuales entre el 30% y el 40% se encuentran en forma de depósito. El cuerpo conserva bien el hierro, así cerca del 90% se recupera nuevamente de manera extensa (31). La cantidad de hierro presente en los depósitos en las mujeres durante su vida reproductiva suele ser inferior a la de los hombres debido a las pérdidas discontinuas de sangre durante el ciclo menstrual (30). Solamente un 1% del hierro está unido a la transferrina, aunque este es el pool dinámico más importante (30,32,33). (Ilustración 1).



Fuente: Muñoz Gómez M, Molero León SE y García-Erce JA. 2008. (Modificado de Boccio J, et al. 2003).

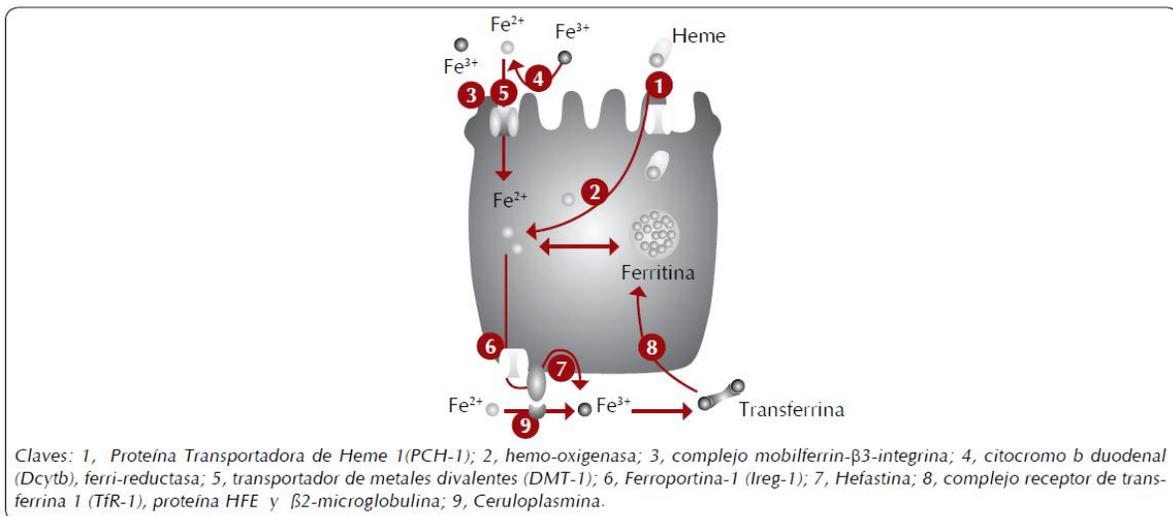
Ilustración 1. Ciclo del hierro, intercambio y distribución del contenido de hierro entre los distintos compartimientos en el adulto humano

Absorción intestinal del Hierro

El hierro se ingiere con los alimentos, una dieta normal en nuestro medio contiene unos 6 mg/1.000 calorías, lo que supone que una ingesta alimentaria adecuada aporta entre 10 y 20 mg de hierro elemental; de éstos se absorbe aproximadamente el 10%, especialmente en el ribete en cepillo de las células del duodeno y de la primera porción del yeyuno, (32,34) por lo que el hierro dietético que ingresa diariamente en el organismo en condiciones normales es de 1 a 2 mg solamente.

Diversos factores a nivel de la luz intestinal permiten que la proporción de hierro absorbida de la dieta pueda variar, dentro de éstos se encuentra la cantidad y tipo de hierro presente en los alimentos (férrico o ferroso) la presencia de sustancias que bien pueden favorecer la absorción y otros que actúan como inhibidores. Igualmente, el estado de los depósitos y necesidades corporales de hierro, así como de la actividad de la eritropoyesis, modulan el ingreso de hierro al organismo. (34,35)

A nivel del enterocito se han identificado tres vías diferentes a través de las cuales el hierro puede pasar de la luz intestinal al interior del enterocito. Cada una de estas vías o mecanismos están relacionadas con los tipos de hierro presentes en los alimentos y con su estado de óxido-reducción. El hierro tipo heme se absorbe utilizando un transportador especial conocido con el nombre de proteína transportadora de Heme 1 (PCH-1, por sus siglas en inglés) (36,37). Este tipo de hierro atraviesa la membrana celular como molécula intacta y ya dentro del enterocito el hierro es liberado de la estructura tetrapirrólica del grupo heme por mecanismos, aún no muy bien explicados, en los que participa la hemo-oxigenasa (35,36). Este hierro heme representa una pequeña proporción del hierro total de la dieta, pero su absorción es superior a la de cualquier otra forma de hierro y es la menos afectada por los componentes de los alimentos (Ilustración 2).



Fuente: Muñoz Gómez M, Molero León SE y García-Erce JA. 2008. (Modificado de Muñoz et al. 2008).

Ilustración 2. Mecanismos implicados en la absorción intestinal del hierro

La absorción del hierro no heme ocurre por un transportador conocido como complejo mobilferrin-3-integrina (34,38), que lo introduce al citoplasma, pero de forma ineficiente, por lo que el hierro

en forma férrica (Fe^{+3}) es transformado a nivel del ribete en cepillo del enterocito a la forma ferrosa o reducida (Fe^{+2}), por una reductasa intestinal, el citocromo b duodenal, (Dcytb). (39)

Ya en forma ferrosa, forma en la que se absorbe predominantemente, ingresa al citoplasma a través de una proteína recientemente identificada y conocida como transportador de metales divalentes (DMT-1) también conocida como transportador de cationes divalentes (DCT-1) o natural resistance associated macrophage protein-2 (Nramp-2) debido a que también facilita la entrada de manganeso, cobalto, zinc, cadmio y plomo. Este transportador tiene un rol preponderante en la absorción del hierro, debido a que es el encargado de transferirlo desde la luz intestinal hasta el interior del enterocito mediante un proceso energizado por un gradiente de protones. (30,33,34,38)

El hierro en el enterocito puede seguir dos caminos: una pequeña parte se almacena unida a la ferritina, para lo cual debe ser nuevamente oxidado a la forma férrica (Fe^{+3}) y el resto, de acuerdo a las demandas del hierro del organismo, atraviesa la membrana basolateral del enterocito para alcanzar la circulación y unirse a la transferrina; para ello se requiere la intervención de la ferroportina-1 (Ferroportin-1) que actúa como transportador del hierro en forma ferrosa y la presencia de hefastina, proteína que transforma el Fe^{+2} en Fe^{+3} . Por otra parte, el enterocito puede captar hierro desde la sangre mediante el receptor de transferrina 1 (RTf-1) que expresa en sus membranas basolaterales, asociado a la proteína HFE (producto del gen de la hemocromatosis) y a la β_2 -microglobulina. (33)

Distribución del hierro

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre y se transporta unido a la transferrina, cuya síntesis hepática parece estar regulada por la concentración de hierro intracelular de forma que cuando esta disminuye, la transferrina plasmática aumenta y viceversa. La transferrina puede fijar hasta dos átomos de hierro, de modo que su índice de saturación (IST) se sitúa normalmente en un 30%-35%. La transferrina lleva el hierro hasta las células, especialmente a los precursores eritropoyéticos de la médula ósea, donde es utilizado. Allí entra en la mitocondria y participa en la síntesis del heme, componente fundamental de la hemoglobina. También se utiliza en la síntesis de la mioglobina y de algunas enzimas como las catalasas y las peroxidasas.

Por ello, el índice de saturación de la transferrina, constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis, de forma que esta disminuye drásticamente cuando el IST es inferior a 16%. Por el contrario, cuando dicho índice está por encima del 90%, el hierro transportado por la transferrina se desvía hacia el hígado, pudiendo originar un cúmulo o hemosiderosis hepática. (33)

Regulación del Hierro

La regulación de los niveles de hierro, como se mencionó, es muy sutil. Desde hace muchos años se ha planteado que la absorción intestinal juega un factor crítico para el mismo, debido principalmente a que los seres humanos no disponemos de una vía de excreción para el hierro, a excepción de la menstruación de las mujeres y las pérdidas por descamación del tracto gastrointestinal (24). Clásicamente, tres mecanismos reguladores no comprendidos a cabalidad han sido propuestos para explicar la homeostasis del hierro. El primero es el bloqueo mucosal, en el cual según la carga del hierro dietético, el propio enterocito modula su absorción, un segundo mecanismo dependiente de los depósitos de hierro y el tercero llevado a cabo por la eritropoyetina es independiente de los niveles de hierro. (33)

A estos mecanismos regulatorios, recientemente se les suma un péptido de origen hepático formado por 25 aminoácidos codificado por un gen localizado en el cromosoma 19, denominado Hepsidina (Hepsidin: hepatic bactericidal protein), que fue aislado por Park y colaboradores en el año 2000. La síntesis de este péptido ocurre principalmente en el hígado y una parte en el riñón, por lo que es el hígado quien juega un papel regulador angular en la homeostasis del hierro por producir a la hepcidina, considerada actualmente como la hormona reguladora del metabolismo del hierro, debido a que establece el enlace entre los depósitos y la absorción. Además, la hepcidina forma también parte del sistema inmune innato y posee actividad antimicrobiana. (33)

Gran cantidad de genes y proteínas se han identificado y descrito recientemente involucradas en la homeóstasis del hierro, conllevando a replantear los mecanismos y modelos de control hasta entonces formulados y por tanto permitiendo una mejor comprensión de cómo ante la ausencia de mecanismos que regulan la excreción de este mineral en el organismos, es posible un adecuado balance influyendo sobre la absorción. (33)

Se ha encontrado que a menor reserva de hierro, encontrada como ferritina sérica, mayor absorción de hierro, e inversamente, a mayor reserva de hierro, menor absorción, concluyendo que la absorción del mineral está regulada por los depósitos de hierro del organismo por lo que no existe riesgo alguno de sobrecarga. (40)

Requerimientos de Hierro

En los dos primeros meses de vida hay una marcada reducción fisiológica de la concentración de la hemoglobina sanguínea y un aumento proporcional de las reservas corporales, las cuales se movilizan posteriormente. Durante ese tiempo se absorbe muy poco hierro dietético y la absorción aumenta y se torna muy importante cuando las reservas corporales de hierro se han reducido marcadamente. Esto sucede entre los 4 y 6 meses de edad en niños normales nacidos a término y antes de eso en los prematuros y niños con bajo peso al nacer. Por ello no hay un requerimiento dietético de hierro durante el primer trimestre de vida en niños nacidos a término, en este sentido, los lactantes y niños preescolares requieren mucho más hierro. (41)

Existen diferentes recomendaciones sobre la cantidad de hierro que un individuo debe obtener durante un día, en este sentido, la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, anuncia que el consumo de hierro para los niños preescolares se encuentra entre 10 mg y 15 mg. (42) Tabla 1

Tabla 1. Requerimientos de hierro según grupo de edad. Recomendaciones Academia Nacional de Ciencias. USA, 1998

GRUPOS POBLACIONALES	Mg /día
Lactantes	10 15
Niños de 1 3 años	15
Niños de 4 a 10 años	10
Hombres de 11 a 18 años	18
Hombre mayores de 18 años	10
Mujeres de 11 a 50 años	18
Embarazo	30 60*

GRUPOS POBLACIONALES	Mg /día
Lactancia	18
Mujeres Post menopáusicas	10

*La dieta no cubre los requerimientos, debe recibir suplementos de hierro.

Fuente: Academia Nacional de Ciencias. USA 1998

A nivel nacional, según las recomendaciones de consumo dietario de consumo de calorías y nutrientes para la población colombiana, emitidas por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) durante 1998, un niño entre 2 y 5 años, independientemente del sexo, debe consumir 9 mg de hierro al día. (43)

Así mismo, el Ministerio de la Protección Social durante el 2011, mediante Resolución 333 establece el reglamento técnico sobre los requisitos de rotulado o etiquetado nutricional que deben cumplir los alimentos envasados para consumo humano; en este sentido, indica que el valor diario de referencia de hierro para niños mayores de seis meses y menores de 4 años es de 12 mg, entre tanto que para personas de cuatro años y más, el consumo recomendado es de 18 mg. (44)

2.2 Depósitos depletados de hierro, deficiencia y anemia ferropénica

Generalidades

La deficiencia de hierro ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la deficiencia nutricional más común en el planeta, es la principal causa de anemia en el mundo -cerca del 50% de las anemias son ferropénicas- (1,16,17) presente tanto en países desarrollados, como en vía de desarrollo (2).

El espectro clínico de la ferropenia es muy amplio, encontrándose desde depósitos de hierro disminuidos, hasta una anemia que amenaza la vida; siendo así difícil de ubicar el diagnóstico de deficiencia de hierro en una gama tan extensa. (31)

Básicamente pueden ser diferenciadas tres etapas, a saber (45):

Etapa 1: Depleción de los depósitos de hierro, caracterizados por bajos niveles de ferritina sérica (niveles inferiores o iguales a 23,9 ng/ml de ferritina en sangre). Hasta este momento no se presentan disfunciones causadas por los bajos niveles de hierro, pero puede progresar a la etapa 2.

Etapa 2: Si el hierro corporal continúa disminuyendo, se presenta eritropoyesis deficiente de hierro, que ocurre cuando existe una inadecuada cantidad de hierro disponible para la médula eritroide y los tejidos para realizar una bioquímica y función normales. Esta etapa es identificada ocasionalmente como una deficiencia funcional del hierro, debido a que en ella pueden ocurrir anomalías en la fisiología, como reducción en la capacidad para el trabajo, lo cual puede ser detectado por bajo hierro sérico, niveles reducidos en la saturación de transferrina, incremento de la transferrina sérica y altos niveles de protoporfirina eritrocitaria libre. El receptor de transferrina sérica, se ha encontrado

incrementado durante esta etapa. Los niveles de hemoglobina pueden estar reducidos, presentando una leve anemia. También hay un incremento de células microcíticas.

La deficiencia de hierro se presenta cuando los niveles de ferritina en sangre son inferiores o iguales a 12 ng/ml.

Etapa 3: La última y más severa etapa, es la anemia por deficiencia de hierro, que se origina cuando la falta de hierro para la producción de eritrocitos provoca una reducción significativa de la concentración de hemoglobina circulante, además de la producción de eritrocitos pequeños. Se entiende como una disminución de la masa eritrocitaria y funcionalmente se expresa como un deterioro en la competencia de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos. (46 48)

En este momento existe tanto deficiencia de hierro como un nivel de hemoglobina disminuido, entendido como un recuento inferior a 11 g/dL. (3,16)

La depleción de hierro es una condición sistémica que afecta todas las células del cuerpo, repercutiendo en las funciones corporales, incluso antes de que sea evidente la anemia. La segunda etapa de eritropoyesis deficiente en hierro, ha sido tomada usualmente como indicador de la deficiencia de hierro, y como se mencionó antes, ocasionalmente identificada como deficiencia funcional del hierro. En etapas tempranas, la eritropoyesis deficiente en hierro es difícil de detectar como un parámetro tradicional de laboratorio, debido a que no presenta cambios significativos, presentándose un marcado solapamiento en los valores entre los sujetos con y sin deficiencia de hierro. (31)

La baja concentración de hemoglobina, es comúnmente usada para evaluar la severidad de la deficiencia de hierro en grupos de población (31), adicionalmente se utiliza la ferritina en suero y los receptores de transferrina en suero.

Consecuencias de la deficiencia y manifestaciones clínicas

La deficiencia de hierro a nivel celular, afecta progresivamente muchas reacciones enzimáticas involucradas en la utilización de sustratos de energía por el músculo y otras células, en la mielinización, la producción y regulación de neurotransmisores, citoquinas y hormonas, en la duplicación y reparación del ADN y en la disminución del transporte y utilización de oxígeno. Estas disfunciones provocan alteraciones funcionales que incluyen la disminución del desempeño en el trabajo y tolerancia al ejercicio; la reducción de la transmisión neuronal y de la función mental, retraso en el desarrollo cognitivo y neuromuscular -limitación del tiempo de atención, capacidad de aprendizaje y cambios conductuales-. (10)

Otro signo de la deficiencia temprana de hierro, es la disminución de la capacidad inmunológica; también es frecuente el fuerte deseo de consumir sustancias no alimenticias (pica), cuyas formas más frecuentes son la geofagia (consumo de barro) y la pagofagia (consumo de hielo); el parto prematuro y el consecuente bajo peso al nacer; la reducida función inmune a nivel celular y la pobre regulación de la temperatura, son también manifestaciones de la deficiencia de hierro. (31)

Algunos daños en la función mental se manifiestan de forma irreversible y solo parcialmente reversible, evidenciándose de esta manera las serias repercusiones que la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica, pueden ocasionar en la salud y el desarrollo a nivel individual y social. (10)

Los síntomas de la deficiencia de hierro dependen de su duración y severidad, además de la variación individual. Algunas personas permanecen asintomáticas, mientras que otras pueden presentar una serie de síntomas inespecíficos como palpitaciones, fatiga, cefalea, irritabilidad, mareos, alteraciones en el crecimiento en el caso de los niños, trastornos epiteliales, reducción de la acidez gástrica, entre otros. En el caso del examen físico, este generalmente es normal, exceptuando la deficiencia severa de larga duración, pues a medida que avanza la anemia ferropénica, se manifiestan defectos en la anatomía y fisiología de tejidos epiteliales, como la lengua, las uñas, la boca y el estómago; la piel se torna pálida, al igual que la conjuntiva de los párpados inferiores; las escleróticas azules se han mencionado como un hallazgo común. (31)

La anemia progresiva y no tratada puede provocar alteraciones cardiovasculares y respiratorias que podrían desencadenar una insuficiencia cardíaca. (49)

Diagnósticos de laboratorio

Mediante la utilización de las pruebas bioquímicas es posible analizar los diferentes nutrientes presentes en el organismo; en el caso específico del hierro, usualmente tiende a medirse la hemoglobina, hematocrito, la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y la ferritina sérica, además de la transferrina.

La **hemoglobina** es una proteína de los glóbulos rojos que contiene hierro y que transporta oxígeno desde los pulmones hasta las células de todo el cuerpo. Su medición se realiza a través de la determinación de su concentración sérica, la cual puede verse afectada por diversos factores, como el sexo, la edad, el periodo de gestación, altitud, etnia, hábito tabáquico, entre otros. A partir de esta medición, se concluye la existencia o no de anemia, que no es otra cosa que una concentración de hemoglobina más baja que el límite determinado por la OMS, es decir, 11 g/dL para niños hasta los 5 años de edad. (3,50)

El **hematocrito** es el volumen del paquete globular (eritrocitos) después de la centrifugación respecto del volumen sanguíneo total, que es expresado en porcentaje (%) de litros/litros, representando la proporción del volumen total ocupado por estas células en un litro. Ciertos trastornos pueden elevar el hematocrito falsamente, varía según la edad, el sexo y la altitud geográfica (51). Con esta prueba se mide la cantidad de eritrocitos de la sangre en porcentaje total o lo que es igual, el porcentaje de las células que transportan oxígeno frente al volumen total de sangre. Para los niños entre 2 y 5 años, este porcentaje deberá estar entre 36% y 43%

Entre tanto, la concentración plasmática de **ferritina** expresa la cantidad aproximada de hierro en los depósitos corporales, en este sentido el Grupo Consultor Internacional de Anemia Nutricional (INACG) considera deficiencia de ferritina una concentración inferior a 12 ng/ml, entre tanto en el país, diferentes estudios como la Encuesta Nacional de Situación Nutricional en Colombia, utiliza además del punto de corte establecido por la INACG, una ferritina entre 12 y 23,9 ng/ml para determinar el riesgo de deficiencia de hierro o lo que es igual, depósitos depletados de hierro. (9,50)

2.3 Epidemiología de la deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro es el trastorno hematológico más frecuente en el planeta, según la OMS afecta a dos mil millones de personas, en especial en países en vía de desarrollo, aunque puede encontrarse prácticamente en cualquier país del mundo. Según los datos de mortalidad de la misma organización, alrededor de ochocientos mil muertes al año podrían ser atribuidas a la deficiencia de hierro (aproximadamente el 1,5% del total) (4), además de ser reconocida como la principal causa de muerte en niños menores de 5 años, seguido por la lactancia materna subóptima (8).

En América Latina la deficiencia de hierro está presente en el 10% al 30% de las mujeres en edad reproductiva, en el 40% al 70% de las mujeres embarazadas y en el 50% de los niños. Se tienen reportes de prevalencias del 48% en los menores de dos años, 42% en los preescolares y de 53% en los escolares (52,53).

La prevalencia de ferropenia en Colombia ha disminuido en los últimos años, según el estudio del Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud de 1995-1996, la prevalencia de concentraciones de ferritina inferior a 24mg/L en los niños de 1 a 4 años era de 61,3% (54), porcentaje que disminuyó a 47,9% en la Encuesta Nacional de Situación Nutricional realizada en Colombia durante el 2005 (ENSIN 2005). (9)

De igual manera la deficiencia de hierro ha disminuido en el país, sin querer indicar esto que se encuentre en los niveles deseados; en este sentido en el estudio de 1995-1996, la prevalencia de deficiencia de hierro se encontraba en el 18,3% de los niños colombianos entre 1 y 4 años, pasando a una prevalencia del 12,5% durante el 2005. (9,54)

2.4 Sulfato Ferroso

Definición

El sulfato ferroso es un compuesto químico iónico de fórmula FeSO_4 , su estado físico es sólido donde el hierro tiene un estado de oxidación (II). Generalmente se encuentra en forma de sal heptahidratada, es soluble en agua, su peso molecular es 278,01 g/mol y normalmente es de color azul-verdoso. Entre sus diversos nombres están el sulfato de hierro, caparrosa verde, vitriolo verde, entre otros. (55)

El sulfato de hierro es una sal inorgánica que contiene 20% de hierro, por lo cual se utiliza como fuente de dicho mineral, para lo cual debe conocerse la cantidad total de hierro de cada preparado y no su masa total. (56)

Absorción del sulfato ferroso

El intestino delgado regula la absorción del sulfato ferroso y previene la entrada de gran cantidad de hierro al torrente sanguíneo. Se absorbe principalmente en el duodeno, siendo favorecido por el pH ácido presente en este segmento intestinal gracias a la presencia de jugos gástricos que acompañan a los alimentos hasta el duodeno. (56)

Ventajas

La mayor ventaja del sulfato ferroso es su posibilidad de formar con rapidez reservas del elemento, el sulfato ferroso es un compuesto bien absorbido, con excelente biodisponibilidad (57), cuya utilización resulta económica en términos de costo/beneficio. (58)

Desventajas

Las reacciones adversas del sulfato ferroso pueden ser concebidas como la principal desventaja del compuesto; entre las múltiples reacciones indeseadas está la pirosis, náuseas, vómito, malestar gástrico superior, heces oscuras, estreñimiento y diarrea (12). Otro de los efectos adversos del sulfato ferroso es el cambio en el color de las uñas, labios y palmas, por lo general pueden tornarse azulados, la sensación de cansancio continuo e incluso somnolencia (59), entre tanto que los fitatos, polifenoles, calcio y algunas proteínas vegetales como las de la soya, así como algunas proteínas de origen animal como las que se encuentran en los productos lácteos y los huevos inhiben la de absorción del sulfato ferroso. (27)

2.5 Hierro Aminoquelado

Definición

El hierro aminoquelado es un compuesto hidrosoluble en el cual dos moléculas de glicina se encuentran ligadas a un átomo de hierro formando dos anillos heterocíclicos, los cuales comparten el átomo de hierro. Químicamente este compuesto es hierro bis-glicino quelado. Cada anillo está formado por átomo de oxígeno, los carbonos carboxílicos, alfa del aminoácido y el nitrógeno alfa del mismo. (60,61)

Proceso de aminoquelación

Consiste en hacer reaccionar un ión metálico soluble con aminoácidos, a una razón de un átomo del metal a dos o tres moléculas del aminoácido, originando dos o más anillos heterocíclicos de los cuales el metal siempre forma parte. En el caso del hierro, el producto contiene dos moléculas de glicina y un átomo de hierro. Los ligandos de esta molécula adoptan la orientación espacial más estable con ángulos tetraédricos. Esta orientación es fundamental para la protección de la molécula de la acción de los fosfatos, fitatos, taninos y fibras que son componentes normales de la dieta y para disminuir o eliminar la irritabilidad gástrica normalmente asociada con la ingestión de hierro inorgánico. (62)

Absorción del Hierro Aminoquelado

El hierro aminoquelado se absorbe preferentemente a nivel del yeyuno y contrariamente a lo que sucede con sales inorgánicas de hierro (como el sulfato ferroso), su absorción no es interferida por componentes normales de la dieta como otros metales, fenoles, fitatos, entre otros. Aparentemente la absorción del hierro envuelve primero, la captación del metal por la mucosa intestinal, seguida del metabolismo intracelular del hierro el cual puede ser fijado por ferritina intracelular o ser transportado por transferrina a sus sitios de utilización (tejidos hematopoyéticos). (63)

En general la captación de hierro aminoquelado se lleva a cabo rápidamente (40). Diversos estudios han confirmado que el hierro aminoquelado no se mezcla con el pozo intestinal de absorción del hierro inorgánico, internalizándose en el eritrocito como quelado. En un estudio realizado en Chile, la biodisponibilidad del hierro aminoquelado en infantes anémicos, establecida por su efectividad en reponer la hemoglobina hasta niveles normales y en incrementar la reserva corporal del mismo, medida por incremento en ferritina sérica, fue hasta del 75%, entre tanto, en el mismo estudio, la biodisponibilidad máxima del sulfato ferroso fue de 28%. (64)

Ventajas

Una de las principales ventajas que posee éste tipo de compuestos es que está constituido en su totalidad por compuestos naturales que se encuentran presentes en los alimentos y no por compuestos sintéticos, no cambia las propiedades organolépticas de los alimentos con los que se mezcla (13), su absorción está regulada por el contenido de las reservas de hierro en el cuerpo (65), genera menos efectos adversos al compararlo con el sulfato ferroso (66), la tasa de abandono de las intervenciones es menor, tiene menor toxicidad en el aparato digestivo en comparación con las sales ferrosas (15) y su absorción se ve poco afectada por los inhibidores naturales de la dieta, debido a su estructura en la que los aminoácidos ocupan todas las cargas eléctricas en el ion metálico protegiéndolo de reaccionar con otras sustancias. (67)

Desventajas

Aunque menos propenso que el sulfato ferroso, su absorción puede verse afectada por algunos inhibidores como la leche, fitatos y polifenoles (14,61,64,68); puede causar mayor peroxidación lipídica en los alimentos fortificados (61,69) y podría decirse que la objeción más común en cuanto al uso del hierro aminoquelado está relacionada con el mayor costo relativo con respecto al sulfato ferroso y otras fuentes de hierro menos costosas (61). En cuanto a las reacciones adversas, pueden aparecer las mismas que han sido reportadas para el sulfato ferroso, aunque con menor severidad, entre ellas, el dolor abdominal, las náuseas, el vómito, diarrea y oscurecimiento de las heces. (61)

2.6 Hierro e inmunidad

Según la evidencia de los últimos años, se ha encontrado que el hierro es un elemento fundamental para el desarrollo normal del sistema inmunitario de los seres humanos y para su adecuado funcionamiento, de manera que su deficiencia afecta profundamente la capacidad del sistema de montar una efectiva respuesta. El papel que el hierro desempeña en la inmunidad se manifiesta en primer lugar, dentro de los procesos de inmunidad innata. El hierro es un elemento necesario para la proliferación y maduración de las células inmunitarias, particularmente de los linfocitos, asociados con la generación de una respuesta específica frente a agentes infecciosos. (70)

El organismo tiene la capacidad a través de proteínas tales como la transferrina y la lactoferrina de reducir la disponibilidad de hierro para consumo por elementos infecciosos. El hierro es también un elemento esencial para la proliferación de muchas bacterias, parásitos y células neoplásicas, por lo cual, un exceso de hierro en el organismo potencialmente facilitaría el desarrollo de infecciones y la invasión por células tumorales. El sistema inmunitario posee mecanismos bacteriostáticos que reducen la disponibilidad del metal, interfiriendo así con el crecimiento bacteriano, y además utiliza el hierro como intermediario en la producción de moléculas bactericidas. (70,71)

2.7 Parasitosis Intestinal

Las infecciones parasitarias están distribuidas prácticamente en todo el mundo, constituyendo un importante problema de salud pública en países en vía de desarrollo; afecta a individuos de todas las edades y sexos, siendo los niños la población más susceptible, principalmente cuando la forma infectante del parásito penetra por vía oral. Aunque la mortalidad de estas infecciones es relativamente baja, las complicaciones son comunes, siendo responsables de al menos el 10% de las diarreas y en muchos casos requiriendo cuidado hospitalario; este problema se ha relacionado con efectos negativos en el crecimiento, el desarrollo motor y cognoscitivo y con la aparición de anemia. (5,72,73)

En los países afectados, las infecciones parasitarias intestinales están estrechamente relacionadas con los procesos de desarrollo económico y social. En poblaciones urbanas, la presencia, persistencia y diseminación de los parásitos intestinales, se relacionan en forma directa con las características geográficas y ecológicas específicas del lugar, así como con las condiciones de saneamiento básico disponibles y los factores socioeconómicos y culturales (5,73).

Algunos parásitos ocasionan pérdida sanguínea a nivel intestinal, mientras que otros tantos se alimentan propiamente de sangre, ocasionando anemia en su huésped; el parásito también compite por el consumo de las sustancias alimentarias que ingiere la persona, ocasionando importantes deficiencias nutricionales. En general, los casos crónicos de infecciones parasitarias pueden provocar desnutrición crónica y algunas veces síntomas vagos como dolor de cabeza, anorexia, irritabilidad, náuseas, diarrea, absorción defectuosa, anemia, molestias abdominales, desórdenes del colon e irritación del recto, entre otros. (31)

En este orden de ideas, la OMS considera esencial que las infecciones por parásitos sean tratadas junto con cualquier intervención con hierro, además incluye la desparasitación entre los puntos críticos en la investigación de la anemia relacionada con micronutrientes, indicando que esta debe ser integrada y supervisada en nuevos ensayos clínicos. (3)

2.8 Fortificación de alimentos

La fortificación -o enriquecimiento- de alimentos, es el mejor método para prevenir deficiencias de micronutrientes en poblaciones por su cobertura, biodisponibilidad y bajo costo por persona; se ha definido como la adición de uno o más nutrientes a un alimento a fin de mejorar su calidad, con el objeto de reducir o controlar una carencia de nutrientes en los consumidores; esta estrategia se puede aplicar en naciones o comunidades donde hay un problema o riesgos de carencia nutricionales. (6,74)

En algunos casos, la fortificación puede ser el procedimiento más fácil, económico y útil para reducir un problema de deficiencia, los programas de fortificación de alimentos de amplio consumo han demostrado ser medidas efectivas y eficientes para mejorar la dieta y la salud de las poblaciones (40), sin embargo, requiere de cuidado de evitar su excesiva promoción como panacea general en el control de las carencias de nutrientes; en este sentido, los pro y los contras de la fortificación deben ser evaluados en cada circunstancia. Aun así, muchas veces la fortificación se ha subutilizado en los países en desarrollo como estrategia para controlar las carencias de nutrientes, mientras que en muchos países industrializados generalmente se usa en exceso. Se pueden agregar

nutrientes que generalmente no faltan en la dieta de consumidores que no tienen mucho riesgo de carencia de ellos. (6)

Ventajas

Entre las principales ventajas asociadas a la fortificación de alimentos, se destaca la poca posibilidad de consumo excesivamente alto, debido a que el nutriente o micronutriente agregado se incorpora al organismo en cantidades bajas y constantes; en la mayoría de los casos, no se cambia el sabor ni el color del alimento; no es necesario que las personas cambien sus hábitos dietéticos, además el costo final de la fortificación del alimento se transfiere al consumidor, a un precio bajo, lo que resulta más eficaz al compararlo con otro tipo de intervención. (75)

Historia

Podría decirse que la fortificación de alimentos nace a comienzos de los años 20 en Suiza y Estados Unidos, con el enriquecimiento de la sal con yodo; desde entonces su utilización se ha diseminado progresivamente en todo el mundo, al punto que la sal yodada se utiliza actualmente en la mayoría de los países alrededor del mundo. Desde principios de la década de 1940, la fortificación de cereales con tiamina, riboflavina y niacina, se convirtió en una práctica común; en Dinamarca la margarina ha sido fortificada con vitamina A y en Estados Unidos han enriquecido la leche con vitamina D. (4)

En el caso del hierro, diferentes alimentos para niños han sido fortificados con este mineral, una práctica que ha reducido considerablemente el riesgo de anemia ferropénica en la población objetivo; más recientemente, la adición de ácido fólico al trigo se ha generalizado en las Américas, una estrategia adoptada por Canadá, Estados Unidos y cerca de 20 países en América Latina. En América Central se ha fortificado el azúcar con vitamina A e iniciativas similares se han observado en diferentes regiones del mundo, como en el caso del África subsahariana. (4)

En países con periodos del año con poco sol, la fortificación con vitamina D ha sido esencial para prevenir raquitismo en los niños y osteoporosis en los adultos; la mayoría de las leches y margarinas están fortificadas con vitaminas A y D; en el caso de los niños preescolares, existen métodos auspiciados por UNICEF y otras organizaciones internacionales en los que suministran alimentos fortificados.

Actualmente y debido a su efectividad, cada gobierno en cooperación con la industria de alimentos, tiene la responsabilidad de implementar un plan nacional en forma permanente, de fortificación de alimentos apropiado con los micronutrientes pertinentes. (74)

Para el caso colombiano, entre las estrategias para la prevención y el control de las deficiencias de micronutrientes se establece la fortificación de alimentos complementarios, los micronutrientes en polvo y fortificación casera, la biofortificación y la fortificación de alimentos de consumo masivo. Entre los tipos de fortificación para el país, está el caso de la sal y la harina de trigo, que los reglamentos nacionales establecieron como de fortificación obligatoria (según Decretos 547 de marzo 19 y 1944 de octubre 28 de 1996). También se define la fortificación focalizada (cereales para niños y alimentos de los programas de bienestar social) y la fortificación voluntaria. (76,77)

2.9 Estado nutricional

Se define el estado nutricional como el resultado de la relación entre la ingesta de energía y nutrientes y el gasto dado por los requerimientos nutricionales para la edad, sexo, estado fisiológico y actividad física. En el contexto colombiano, la resolución 2121 indica que para la clasificación del estado nutricional se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la OMS en el 2006 y 2007 para los niños y adolescentes entre 0 y 18 años. (78)

En el artículo 3 de dicha resolución, se expone que los patrones de crecimiento adoptados son un instrumento para la clasificación nutricional de los niños y niñas de 0 a 18 años a nivel individual y poblacional, siendo insumo para las acciones de monitoreo, vigilancia, investigaciones académicas y científicas, entre otros, dirigidas a mejorar el estado nutricional de los niños y adolescentes.

En esta investigación se toman las consideraciones de esta resolución, entendiendo como:

Desnutrición: Estado en el que la medición está por debajo de la línea de puntuación z -2 o -3 de peso para la edad, peso para la longitud/talla o IMC para la edad o longitud/talla para la edad.

Obesidad: Peso para la longitud/talla o IMC para la edad por encima de la línea de puntuación z 3.

Peso bajo para la edad: También conocido como desnutrición global. Indica bajo peso para una edad específica, considerando un patrón de referencia. El indicador P/E se encuentra por debajo de -2 desviaciones estándar. Refleja desnutrición pasada y presente.

Peso bajo para la talla: También denominado desnutrición aguda. Indica bajo peso con relación a la talla (P/T) sin tener en cuenta la edad. El indicador P/T se encuentra por debajo de -2 desviaciones estándar.

Peso muy bajo para la edad: También denominado desnutrición aguda severa. El indicador P/T se encuentra por debajo de -3 desviaciones estándar.

Sobrepeso: peso excesivo para la longitud/talla de un individuo; peso para la longitud/talla o IMC para la edad por encima de la línea de puntuación z 2 y por debajo de la línea de puntuación z 3. Un niño puede tener baja talla que coexiste con sobrepeso.

Clasificación nutricional de niños entre 2 y 5 años:

Esta metodología diferencia entre niños de 2 a 5 y de 5 a 18 años a la hora de elegir los indicadores apropiados para la clasificación nutricional. En el caso de los primeros indica que deben considerarse la talla para la edad, el peso para la talla y el IMC.

Al igual que en el grupo de niños y niñas menores de 2 años, se incluye el IMC, dado que es sensible para diagnosticar el exceso de peso; por lo tanto sugieren calcular el IMC para la edad solo si el indicador peso para la talla se encuentra por encima de +1 DE.

A continuación se presentan los puntos de corte para cada indicador y su denominación: (Tabla 2)

Tabla 2. Puntos de corte para la clasificación de la talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla e Índice de Masa Corporal para niños entre dos y cinco años.

Indicador	Punto de corte (Desviación estándar)	Denominación
Talla para la edad (Talla/Edad)	< -2	Talla baja para la edad o retraso en la talla
	$\geq -2 \text{ y } < -1$	Riesgo de talla baja
	≥ -1	Talla adecuada para la edad
Peso para la edad (Peso/Edad)	< -2	Peso bajo para la edad o desnutrición global
	< -3	Peso muy bajo para la talla o desnutrición aguda severa (subclasificación del peso bajo para la talla)
Peso para la talla (Peso/Talla)	< -2	Peso bajo para la talla
	$\geq -2 \text{ y } < -1$	Riesgo de bajo peso para la talla
	$\geq -1 \text{ y } < 1$	Peso adecuado para la talla
	$> 1 \text{ y } \leq 2$	Sobrepeso
	> 2	Obesidad
Índice de Masa Corporal (IMC)	$> 1 \text{ y } \leq 2$	Sobrepeso
	> 2	Obesidad

Clasificación nutricional de niños y adolescentes de 5 a 18 años

En el grupo de niños y adolescentes de cinco a dieciocho años, se deben utilizar los indicadores talla para la edad e IMC, tanto a nivel individual como poblacional. A diferencia del grupo anterior, en este no se incluye el indicador peso para la talla, teniendo en cuenta que los resultados de la comparación de los patrones de la OMS con los de la NCHS mostraron que este indicador es muy similar al del IMC por edad en niños y niñas de 5 a 9 años. Por ello, la OMS publicó solamente el IMC para la edad, para simplificar y dar continuidad al IMC desde el nacimiento hasta la edad adulta.

A continuación se presentan los puntos de corte para cada indicador y su denominación: (Tabla 3)

Tabla 3. Puntos de corte para la clasificación de la talla para la edad e Índice de Masa Corporal para niños y adolescentes de 5 a 18 años.

Indicador	Punto de corte (Desviación estándar)	Denominación
Talla para la edad (Talla/Edad)	< -2	Talla baja para la edad o retraso en la talla
	$\geq -2 \text{ y } < -1$	Riesgo de talla baja
	≥ -1	Talla adecuada para la edad
Índice de Masa Corporal para la Edad (IMC/E)	< -2	Delgadez
	$\geq -2 \text{ y } < -1$	Riesgo para delgadez
	$\geq -1 \text{ y } \leq 1$	Adecuado para la edad
	$> 1 \text{ y } \leq 2$	Sobrepeso
	> 2	Obesidad

2.10 Fundación de Atención a la Niñez

La Fundación de Atención a la Niñez (FAN) es una entidad privada sin ánimo de lucro, creada en 1960, legalmente constituida, con personería jurídica # 151 del 14 de agosto de 1964 expedida por la Gobernación de Antioquia, que brinda atención integral a 8000 niños y niñas entre 3 meses y 5 años de edad de los barrios y sectores más marginados de la ciudad de Medellín, hijos de madres cabeza de familia, de bajos recursos económicos, en situación de pobreza extrema y familias desplazadas por la violencia.

La Fundación de Atención a la Niñez FAN, fue fundada por Lucila Jaramillo de Restrepo y un grupo de mujeres de la ciudad de Medellín, hace casi 50 años, quienes implementaron programas sociales para mejorar la calidad de vida de las familias desplazadas que llegaron del campo a la ciudad a causa del fenómeno de violencia bipartidista de la época, las familias se alojaban a orillas del río Medellín y quebrada la Iguaná en tugurios, ranchos de lata y cartón, posteriormente fueron reubicadas en la zona nororiental de la ciudad a través del programa Casitas de la Providencia.

La FAN nace con el nombre de Fundación Almuerzo Navideño, creando un jardín infantil en el barrio Villa del Socorro de la comuna nororiental, para brindar atención integral a 200 niños menores de 6 años y ofrecer capacitación laboral a las familias.

Durante 50 años muchas personas vinculadas a la FAN han trabajado, para mejorar continuamente los programas y servicios que se ofrecen a los niños y niñas, logrando atender más de 47000 beneficiarios, a través de programas de atención integral a la primera infancia, capacitación para el empleo, tercera edad y atención a jóvenes.

Están articulados a las políticas públicas locales y nacionales de primera infancia, haciendo parte del banco de oferentes de la Secretaria de Educación Municipal y del Ministerio de educación Nacional, participando en redes y mesas de trabajo, estableciendo alianzas con el sector público y privado para lograr mayores niveles de eficiencia y calidad. Cuentan con la certificación ISO 9001 lo cual les permite ofrecer servicios de calidad y mejorar continuamente.

Como objetivo misional la FAN busca ofrecer a los niños y niñas entre 0 y 12 años de edad programas y proyectos de educación, recreación, cultura, nutrición y apoyo psicosocial que generen un impacto en su desarrollo, en el de sus familias y en la comunidad, promoviendo la inclusión social, mejorando el nivel de calidad de vida de esta población y aportando a la construcción de un país con equidad, desarrollo y paz.

Los niños y niñas de la FAN reciben una alimentación completa y balanceada. Cuentan con un equipo de nutricionistas y cocineras expertas. También realizan un seguimiento nutricional personalizado y educación en hábitos y estilos de vida saludables, brindan a los niños y niñas el 80% del requerimiento nutricional diario para garantizar un adecuado estado de nutrición acorde con su edad y acorde a las 8 horas de atención diarias.

Cuentan con proyectos pedagógicos bajo un enfoque constructorista con los que los niños y niñas reciben estimulación y educación para el desarrollo de sus competencias y habilidades. Para una adecuada atención, los niños y niñas son distribuidos por grupos de edades así: cunas y caminadores (3 meses a 2 años), pre jardín (3 años), jardín (4 años) y transición (5 años).

Cuentan con un equipo interdisciplinario especializado de apoyo, que promueve en las familias la sana convivencia y fortaleciendo su función como agentes de formación y protección integral de los niños y niñas. (79)

3. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

- ❑: Al finalizar la intervención los niveles medios de hemoglobina, hematocrito y ferritina sérica serán diferentes en el grupo intervenido con hierro aminoquelado, comparado con el que tomó sulfato ferroso como complemento alimentario.
- ❑: La incidencia de infecciones y la tasa de reacciones adversas asociadas a la ingesta del alimento fortificado serán significativamente diferentes al comparar los dos grupos de estudio.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Comparar la eficacia del hierro aminoquelado con el sulfato ferroso como complemento dietario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011.

4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar social y demográficamente los niños preescolares con deficiencia de hierro, según grupo de estudio.
- Comparar la prevalencia de parasitosis, antes y después de la intervención, inter e intra grupos de estudio.
- Comparar el perfil hematológico antes y después de la intervención, inter e intra grupos de estudio.
- Comparar el perfil hematológico según el estado nutricional de los niños.
- Comparar la incidencia de infecciones entre los grupos de estudio.
- Contrastar la incidencia de reacciones adversas a la ingesta del alimento fortificado entre los grupos de estudio.

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

La investigación está enmarcada en el enfoque metodológico cuantitativo, debido a que se quiso evaluar la eficacia de dos compuestos de hierro, estableciendo diferencias numéricas entre los valores de ferritina sérica. En este caso resulta necesaria la utilización de técnicas estadísticas propias del enfoque empírico - analítico.

5.2 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio experimental, tipo ensayo clínico con asignación aleatoria a grupos, triple ciego, con intervención durante dos meses a niños preescolares con deficiencia de hierro, inscritos en cuatro de los centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín.

Se justifica la intervención durante dos meses debido a que es precisamente el tiempo que tarda la ferritina en llegar a niveles normales cuando se suministran complementos con hierro; adicionalmente se ha encontrado que la administración de hierro a niños con niveles normales de hierro, está relacionado con un aumento en la mortalidad, la morbilidad infecciosa general y los ingresos hospitalarios. (80)

5.3 Grupos de estudio

Se realizó seguimiento a dos grupos de intervención, a saber:

- Niños preescolares con deficiencia de hierro inscritos en dos centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín: Centro Infantil el Edén y Centro Infantil Estrellitas de Niquitao, a los que se les suministró leche fortificada con sulfato ferroso (Grupo 1) y
- Niños preescolares con deficiencia de hierro inscritos en dos centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín: Centro Infantil Semillas Creadoras y Centro de Atención a la Niñez y la Familia, a los que se les suministró leche enriquecida con hierro aminoquelado (Grupo 2).

5.4 Intervención

La intervención fue asignada de forma aleatoria según el centro infantil donde se encontraban matriculados los niños sujetos de investigación; los grupos recibirán leche en polvo entera (COLANTA®) fortificada solo con hierro en forma de sulfato ferroso o de hierro aminoquelado (dos centros infantiles para cada tipo de fortificación), se les daban 13 g de leche al día de modo que cada niño recibiera 12,5 mg de hierro al día.

Antes de comenzar con el suministro de la leche, todos los niños participantes del estudio fueron desparasitados con Albendazol, suspensión de 10 ml.

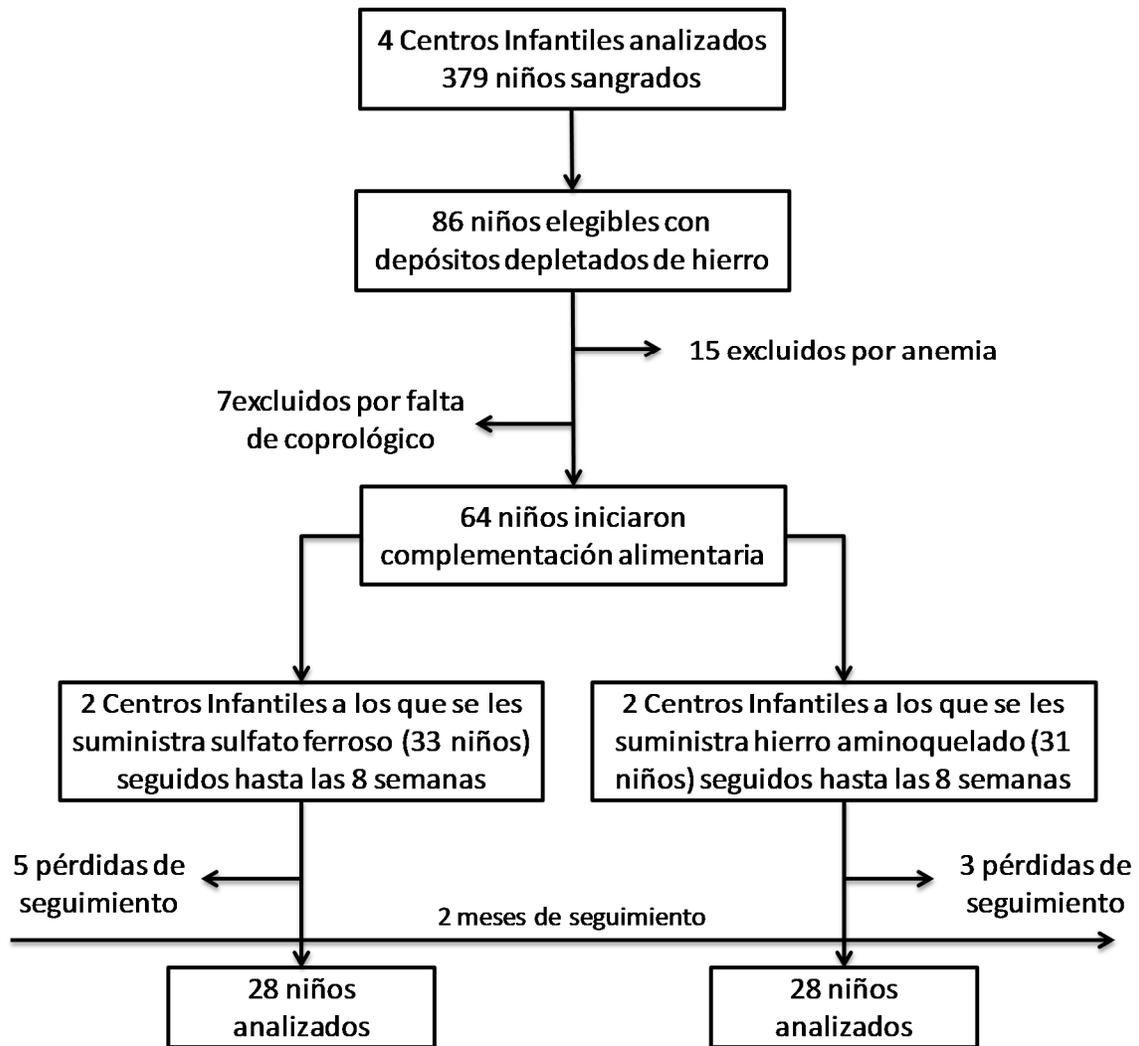
La leche enriquecida fue suministrada a los preescolares de lunes a viernes en los centros infantiles por parte del personal de la institución, quienes estaban pendientes del consumo de la totalidad del alimento, siguiendo las indicaciones de alimentación de esta clase de instituciones; además fueron ellos quienes diariamente reportaron las reacciones adversas, además de las infecciones que tuvieran los preescolares.

Se contrataron encuestadores quienes recolectaron la información a través de encuestas presenciales cuando la fuente de información fue el acudiente o representante legal de niño. Semanalmente se recogían los formatos de reporte diario de infecciones y reacciones adversas, suministradas por las cuidadoras del centro infantil.

Auxiliares del laboratorio Dinámica IPS tomaron las muestras de sangre y de heces fecales, procesando todos los exámenes en el mismo centro. La recolección de la información se realizó entre agosto y diciembre del 2011.

5.5 Población de estudio

Para la evaluación de la eficacia del sulfato ferroso y del hierro aminoquelado como complementos alimentarios, la población de estudio estuvo conformada por todos los niños entre 2 y 5 años con reservas depletadas de hierro (ferritina inferior a 24 ng/ml), no anémicos, inscritos en cuatro de los centros infantiles de FAN en Medellín, durante el 2011. El diagrama de flujo del ensayo clínico se presenta en el esquema 2.



Esquema 2. Diagrama de flujo del ensayo clínico: Eficacia del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011

5.6 Muestra

Se utilizó una muestra por conveniencia, en este caso se estudiaron los preescolares con niveles depletados de hierro, no anémicos, que cumplieran con los criterios de inclusión y no presentaban alguna característica que ameritara la exclusión de la investigación.

5.7 Criterios de Inclusión

Se estudiaron los niños que

- Perteneían a los centros infantiles Estrellitas de Niquitao, Centro de Atención a la Niñez y la Familia, Semillas Creadoras y El Edén, de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín
- Asistían al centro infantil de tiempo completo (ocho horas diarias)

- Tenían entre 2 y 5 años inclusive, al momento de comenzar la intervención.
- Presentaban niveles depletados de hierro (nivel de ferritina inferior a 24 ng/ml)

5.8 Criterios de Exclusión

Se excluyeron quienes

- Presentaron anemia (nivel de hemoglobina inferior a 11 g/dL)
- No tenían análisis coprológico antes de comenzar la intervención.

5.9 Operacionalización de las variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN O CATEGORÍA	OBJETIVO
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa de razón continua	Edad en años cumplidos	1
Grupo de estudio	Grupo de estudio al que pertenece el preescolar	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sulfato ferroso 2. Hierro aminoquelado	1,2,3,5,6
Institución	Nombre del centro infantil donde se encuentra matriculado el niño	Cualitativa nominal politómica	1. Centro Infantil Semillas Creadoras 2. Centro Infantil el Edén 3. Centro Infantil Estrellitas de Niquitao 4. Centro de Atención a la Niñez y la Familia	1
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer	1
Estrato socioeconómico de la vivienda	Estrato socioeconómico de la vivienda según clasificación de EPM	Cualitativa ordinal politómica	1. Bajo bajo 2. Bajo 3. Medio bajo 4. Medio 5. Medio Alto 6. Alto	1
Tipo de familia	Clasificación de la familia según miembros	Cualitativa nominal politómica	1. Nuclear 2. Extensa o conjunta 3. Monoparental 4. Ampliada 5. Simultánea 6. Grupo de hermanos 7. Otro, ¿cuál?	1
Número de miembros de la familia	Número de personas que conforman la familia	Cuantitativa de razón discreta	Número de personas	1
Número de hijos en el hogar	Número de hermanos más el niño entre 2 y 5 años	Cuantitativa de razón discreta	Número de personas	1
Tipo de vivienda	Tipo de vivienda donde reside la familia	Cualitativa nominal politómica	1. Casa 2. Apartamento 3. Cuarto 4. Otro	1
Tenencia de la vivienda	Tipo de tenencia de la vivienda	Cualitativa nominal politómica	1. Propia 2. Arrendada 3. Prestada	1
Madre cabeza de familia	Madre cabeza de familia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	1
Ingresos familiares	Ingresos totales a nivel	Cualitativa ordinal	1. Menos de 1 SMMLV	1

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN O CATEGORÍA	OBJETIVO
en el último mes	familiar en el último mes	politómica	2. Entre 1 y 2 SMMLV 3. Más de 2 y hasta de 5 SMMLV 4. Más de 5 y hasta 10 SMMLV 5. Más de 10 SMMLV	
Edad de la madre	Edad en años cumplidos de la madre	Cuantitativa de razón continua	Edad en años cumplidos	1
Edad del padre	Edad en años cumplidos del padre	Cuantitativa de razón continua	Edad en años cumplidos	1
Escolaridad de la madre	Escolaridad de la madre	Cualitativa ordinal politómica	1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Técnica 5. Profesional 9. Sin dato	1
Escolaridad del padre	Escolaridad del padre	Cualitativa ordinal politómica	1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Técnica 5. Profesional 9. Sin dato	1
Estado civil de la madre	Estado civil de la madre	Cualitativa ordinal politómica	1. Soltera 2. Casada 3. Unión libre 4. Separada 5. Viuda 9. Sin dato	1
Estado civil del padre	Estado civil del padre	Cualitativa ordinal politómica	1. Soltero 2. Casado 3. Unión libre 4. Separado 5. Viudo 9. Sin dato	1
Afiliación al SGSSS	Régimen de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud	Cualitativa nominal dicotómica	1. Contributivo 2. Subsidiado	1
Desplazado	La familia es población desplazada	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	1
Parásitos antes	Presencia de parásitos antes de la intervención	Cualitativa ordinal dicotómica	1. Si 2. No	2
Parásitos después	Presencia de parásitos después de la intervención	Cualitativa ordinal dicotómica	1. Si 2. No	2
Hemoglobina1	Resultado hemoglobina en g/dL antes de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Resultado hemoglobina	4
Hemoglobina2	Resultado hemoglobina en g/dL después de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Resultado hemoglobina	4
Hematocrito1	Resultado hematocrito en % antes de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Resultado hematocrito	4
Hematocrito2	Resultado hematocrito en % después de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Resultado hematocrito	4
Ferritina1	Resultado ferritina en ng/ml antes de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Resultado hemoglobina	4

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN O CATEGORÍA	OBJETIVO
Ferritina ²	Resultado ferritina en ng/ml después de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Resultado hemoglobina	4
Anemia después	Nivel de hemoglobina inferior a 11 g/dL después de la intervención	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	4
Hierro depletado después	Nivel de ferritina inferior a 24 ng/ml después de la intervención	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	4
Peso antes	Peso en kilogramos antes de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Peso en kilogramos	3
Talla antes	Talla en centímetros antes de la intervención	Cuantitativa de razón continua	Talla en centímetros	3
Peso para la talla antes	Indicador de crecimiento que relaciona el peso con la talla	Cuantitativa de razón continua	Relación peso / talla	3
Clasificación peso/talla antes	Clasificación peso para la talla	Cualitativa ordinal politómica	1. Peso muy bajo para la talla 2. Peso bajo para la talla 3. Riesgo de bajo peso para la talla 4. Peso adecuado para la talla 5. Sobrepeso 6. Obesidad	3
IMC/E antes	Indicador de crecimiento que relaciona el IMC con la edad	Cuantitativa de razón continua	IMC para la edad	3
Clasificación IMC/E antes	Clasificación nutricional según el IMC	Cualitativa ordinal dicotómica	1. Sobrepeso 2. Obesidad	3
Estado nutricional antes	Estado nutricional según la edad	Cualitativa nominal dicotómica	1. Adecuado 2. Inadecuado	3
Infección	Reporte de al menos una infección de las vías respiratorias durante el seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	5
Número de infecciones	Número de infecciones de las vías respiratorias durante el seguimiento	Cuantitativa de razón discreta	Número de infecciones	5
Reacción adversa	Presencia de alguna reacción adversa	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Dolor abdominal	Presencia de dolor abdominal	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Náuseas	Presencia de náuseas	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Vómito	Presencia de vómito hasta una hora después de consumir el alimento	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Estreñimiento	Presencia de estreñimiento	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Diarrea	Presencia de 3 o más deposiciones diarreicas al día	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Oscurecimiento de las heces	Cambio de color de las heces	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Disgusto por el alimento	El niño expresa disgusto por el alimento	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	6
Días recibe leche	Número de días que el niño recibe la leche	Cuantitativa de razón discreta	Número de días	6

5.10 Técnicas de recolección de información

Fuentes de información

La presente investigación utilizó la fuente primaria como medio para obtener la información; para ello se encuestaron los padres o representantes legales de los niños, además de realizar un seguimiento diario del reporte de infecciones y reacciones adversas consignado por las cuidadoras institucionales; adicionalmente tomaron muestras de sangre y de heces fecales para los análisis de laboratorio requeridos para el estudio.

Instrumento de recolección de información

Se diseñaron dos instrumentos de recolección de información, el primero constituido por una encuesta aplicada con acompañamiento a los padres o representantes legales de los niños (Anexo 1), en la que además de indagar por las características sociodemográficas del niño y de su familia, se consignaba información sobre los resultados de los exámenes de laboratorio. Por otro lado, se diseñó un formato para el reporte diario de las infecciones y reacciones adversas presente en el anexo 2.

5.11 Proceso de obtención de la información

Se contrataron encuestadores quienes recolectaron la información a través de encuestas presenciales cuando la fuente de información fue el acudiente o representante legal de niño. Semanalmente se recogían los formatos de reporte diario de infecciones y reacciones adversas, suministradas por las cuidadoras del centro infantil.

Auxiliares del laboratorio Dinámica IPS tomaron las muestras, procesando todos los exámenes en el mismo centro. La recolección de la información se realizó entre agosto y diciembre del 2011.

En el protocolo se expone con mayor detalle parte del proceso de obtención de la información (Anexo 3).

5.12 Control de errores y sesgos

- Los niños, las profesoras, coordinadoras de centros infantiles y los investigadores no conocían el mineral con el que se complementaba nutricionalmente, el cegamiento se mantuvo hasta después del análisis de los resultados.
- El compuesto mineral con el que se fortificó la leche fue asignado a los centros infantiles de manera aleatoria, de manera que cada centro tuviera la misma oportunidad de recibir sulfato ferroso o hierro aminoquelado.
- Los evaluadores y encuestadores fueron estandarizados, para generar poca variabilidad inter-observador.

- Antes de comenzar con el suministro de leche, todos los niños participantes del estudio fueron desparasitados con Albendazol, suspensión de 10 ml, con la intención de estandarizarlos en cuanto a la presencia de parásitos que pudieran interactuar con la absorción del hierro.
- Los exámenes de laboratorio fueron procesados en el mismo centro, con el fin de disminuir la variabilidad entre los equipos utilizados.
- La información sobre las características sociales, demográficas, económicas y escolares que suministraron los representantes legales de los preescolares fueron contrastadas con la información disponible en la Fundación de Atención a la Niñez quienes tomaron como fuente de información registros legales.
- Se realizó control de calidad a todas las encuestas, tanto en medio físico como digital.

5.13 Técnicas de procesamiento y análisis de datos

La información se digitalizó en una hoja de cálculo de MS Office Excel 2007, luego se exportó, almacenó y procesó en base de datos en el programa estadístico SPSS v19[®]. Para el cálculo de intervalos de confianza y algunas pruebas de asociación se utilizó la calculadora epidemiológica EPIDAT v3.0, entre tanto que la presentación tabular, pictórica y textual se realizó mediante el procesador de texto de MS Office Word 2007.

Con el fin de alcanzar los objetivos planteados, primero se realizó la descripción de las variables correspondientes a las características demográficas, económicas, sociales y escolares de los niños con deficiencia de hierro incluidos en la investigación, además del análisis de sus condiciones a nivel familiar, mediante gráficos, tablas, estadísticos de resumen y se valoraron las diferencias entre los grupos de estudio a partir de las pruebas U de Mann Whitney, Chi cuadrado de independencia de Pearson, Prueba exacta de Fisher y t de Student para diferencia de medias en muestras independientes con varianzas iguales.

Seguidamente, se calculó la proporción de parasitosis antes y después de la intervención, a nivel general y según grupo de estudio, valorando las diferencias mediante la prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson y prueba de McNemar, según el caso.

Se estudió el perfil hematológico a partir de gráficos, tablas y estadísticos de resumen. Para la comparación de los niveles de hierro antes y después de la intervención, según grupo de estudio y entre ellos, se utilizó la prueba t de Student para diferencia de medias en muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney dependiendo del cumplimiento del supuesto de normalidad valorado a partir de la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors, cuando se trataba la muestra total o Shapiro-Wilk al analizar la distribución en cada uno de los grupos. Para el caso de las variables categóricas se utilizaron la prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson y la prueba exacta de Fisher según las frecuencias mínimas esperadas.

En el caso de tratarse de muestras dependientes, se empleó la prueba para medias en muestras relacionadas t de Student, la del rango señalado o pares igualados de Wilcoxon y la prueba de McNemar.

Como medidas epidemiológicas, se calculó el Riesgo Relativo (*RR*) acompañado de su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%), la Reducción del Riesgo Relativo (*%RRR*), la Reducción Absoluta del Riesgo (*RAR*) con su intervalo de confianza del 95%, y el Número Necesario a Tratar (*NNT*).

Se valoró el estado nutricional de los preescolares antes de comenzar la intervención tanto a nivel general como por grupo de estudio, se calcularon los estadísticos de resumen, la talla para la edad, el peso para la talla y el IMC para la edad (los dos primeros fueron calculados para los niños menores de cinco años), utilizando las aplicaciones gratuitas de la Organización Mundial de la Salud WHO Anthro v3.2.2 de 2011 en el caso de los menores de cinco años y WHO Anthro plus v1.0.4 para los niños con cinco años y más (81).

Se generó un histograma de frecuencias con la distribución de las desviaciones estándar de la talla para la edad en los menores de cinco años, superponiendo la curva normal con media igual a cero y desviación estándar de uno. Para valorar las diferencias se utilizaron las pruebas U de Mann Whitney, t de Student para diferencia de medias en muestras independientes con variables iguales y prueba exacta de Fisher.

En la comparación de la incidencia de infecciones según grupo de intervención, se calcularon las tasas de incidencia tomando como denominadores la sumatoria de los días que los preescolares asistieron al centro infantil según el grupo de estudio; la valoración de la asociación se valoró con la prueba Chi cuadrado de independencia y se calculó el respectivo intervalo de confianza del 95% para la razón de tasas de incidencia.

Se calculó la proporción de preescolares de quienes reportaron al menos una reacción adversa durante el tiempo de intervención, se presentó un gráfico y se detalló, a partir de la densidad de incidencia, la reacción presentada tanto a nivel general y como por grupo de estudio. Se calculó la razón de incidencias, se calculó el intervalo de confianza del 95% para dicha razón y se valoró la asociación a partir de la prueba Chi cuadrado de independencia.

5.14 Consideraciones éticas

En todo momento, durante el desarrollo de esta investigación, se tuvo como principios los establecidos para la investigación en seres humanos, además se garantizó el no daño de los participantes, prevaleciendo el respeto por su dignidad, la protección de sus derechos y su bienestar; en este orden de ideas se propendió siempre por:

- a) Respetar la autonomía: A los padres, tutores o representantes legales de los participantes se les explicaron detalladamente los objetivos de la investigación, de modo que estuvieran suficientemente informados y se les permitiera ejercer su libertad de tomar la decisión que consideraran correcta o adecuada. La inclusión de los niños se realizó después de obtener el consentimiento informado por escrito de los padres, tutores o representantes legales de acuerdo con la Declaración de Helsinki II y la Resolución 008430 del Ministerio de Salud de 1993, (Anexo 4) de igual manera y en concordancia con el Ministerio, se contó con la asesoría del Centro de Excelencia en Investigación en Salud Mental (CESISM) para obtener el asentimiento de los niños a partir de su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, explicando lúdicamente lo que se pretendía hacer. Por otra parte, se dejó claro a los padres o

representantes legales que podrían retirarse del estudio en cualquier momento, sin que esto generara problema alguno.

- b) Beneficencia: Se procuró maximizar los beneficios para la población; en el caso de detectar un niño anémico, se dio a conocer esta información a sus padres o acudientes, de manera que pudiera ser tratado adecuadamente. La ingesta de ambos alimentos ayudó a disminuir el déficit de hierro en los niños preescolares estudiados, patología que pudo complicarse e inclusive, dejar secuelas para toda la vida.
- c) No maleficencia: El grupo control tuvo alimentos fortificados con el mineral que usualmente es utilizado para este fin y en ningún caso la ingesta de los compuestos constituyó un riesgo para la salud de los niños. De otro lado, se tenía claro que en el caso de haber detectado algún daño, la intervención sería suspendida inmediatamente.
- d) Justicia: Los centros infantiles tuvieron la misma probabilidad de pertenecer a cualquiera de los dos grupos de estudio, en este sentido se aleatorizaron los grupos con el propósito de obtener una mayor transparencia en la intervención, además de controlar el sesgo que puede presentarse al aleatorizar individuos.

La presente investigación se encuentra fundamentada en experimentación previa tanto en animales como en seres humanos adultos y menores de edad, pueden mencionarse los estudios realizados por Montoya (13), Madero (15), Falkingham (18), González (31), Jin (82), Jin (83), Ruiz-Fernández (84), Shama-Levy (85), Azaredo (86), Cornbluth (65), Giorgini (87), Regiane (88), Lundeen (71), Rivera (89), Khademloo (90), entre otros.

Según la resolución 008430 de 1993, dadas sus características esta investigación se clasificó como con riesgo mayor que el mínimo (91), los riesgos a los que estuvieron expuestos los menores estudiados fueron los relacionados con el consumo del alimento fortificado con hierro (sulfato ferroso o hierro aminoquelado) es decir, dolor abdominal, acidez, náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea y oscurecimiento de las heces. Adicionalmente se contemplaron las implicaciones concernientes a la toma de dos muestras de sangre, antes y después de la intervención, para el análisis de las pruebas de laboratorio.

El laboratorio de Dinámica IPS fue contratado para la extracción y análisis de muestras de sangre y heces fecales, garantizando el cumplimiento de las normas y principios concernientes al manejo y bioseguridad de las muestras.

Por su parte, los minerales utilizados en la fortificación de los alimentos se encuentran exentos del registro sanitario emitido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el certificado se presenta en el Anexo 5. La información que se obtenga a partir del desarrollo de la investigación se utilizará con fines estrictamente académicos y científicos, presentando los resultados de manera global, garantizando así la confidencialidad.

Adicionalmente, serán consideradas las orientaciones éticas relativas al retorno social de la información obtenida, registrada y analizada; utilizando, para ello, diversas estrategias de comunicación, de modo que se conozcan los resultados más relevantes en general. Dichas estrategias se basan en la elaboración de mínimo un artículo para su publicación en revista indexada y la presentación pública de los resultados.

De otro lado el Comité de ética de la Universidad CES en su sesión 41 del 9 de junio del 2011, sometió a consideración la investigación y concluye que el proyecto en general se acogió a los principios éticos de la investigación científica. Adicionalmente y cumpliendo con su misión de velar por el respeto de los derechos de los seres humanos estudiados, durante la sesión 44 del 22 de noviembre del mismo año, sometió y aprobó cambios en el protocolo de investigación (Anexos 5 y 6).

5.15 Declaración conflictos de interés

Se indica un posible conflicto de interés en cuanto uno de los coinvestigadores es empleado de una de las entidades financiadoras del estudio.

6. RESULTADOS

El estudio incluyó preescolares con niveles depletados de hierro, matriculados y asistentes activos a cuatro de los centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín; durante un periodo de seguimiento de dos meses, 56 niños recibieron leche fortificada con sulfato ferroso o hierro aminoquelado. Al finalizar la intervención cada grupo contaba con 28 niños, cuyas características y evolución se presentan en este apartado.

6.1 Caracterización social y demográfica de los niños

La población de estudio estuvo conformada en su mayoría por niñas (57,14%), encontrándose una distribución idéntica del sexo entre los dos grupos de estudio. La mitad de los preescolares tenía 4,02 años de edad al momento de comenzar la intervención ($Rq = 2,04$), siendo mayores los preescolares que recibieron hierro aminoquelado como complemento alimentario (*Prueba U de Mann Whitney, $p=0,027$*).

Cuando se compararon las demás variables sociodemográficas según el grupo intervenido, no se encontraron diferencias estadísticas, a excepción de los ingresos que percibían mensualmente en el hogar del preescolar, siendo mayores entre los niños que tomaron leche con sulfato ferroso (*Prueba Chi cuadrado de independencia, $p=0,029$*). Las características sociales y demográficas de los niños se presentan en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Distribución de frecuencias de las características sociales y demográficas de los niños preescolares con deficiencia de hierro, según grupo de estudio.

	Sulfato ferroso	Hierro aminoquelado	Total	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
<i>Sexo</i>				
Hombre	12 (42,86)	12 (42,86)	24 (42,86)	1,000*
Mujer	16 (57,14)	16 (57,14)	32 (57,14)	
<i>Estrato socioeconómico de la vivienda</i>				
Estrato 1	14 (50,00)	21 (75,00)	35 (62,5)	0,053*
Estrato 2 - 3	14 (50,00)	7 (25,0)	21 (37,5)	
<i>Tipo de vivienda</i>				
Casa	18 (64,29)	16 (57,14)	34 (60,71)	--
Apartamento	7 (25,00)	6 (21,43)	13 (23,21)	0,956*
Cuarto - Otro	3 (10,71)	6 (21,43)	9 (16,07)	0,457 [§]
<i>Tipo de tenencia de la vivienda</i>				
Propia	9 (32,14)	9 (32,14)	18 (32,14)	0,840*
Arrendada	18 (64,29)	16 (57,14)	34 (60,71)	
Prestada	1 (3,57)	3 (10,71)	4 (7,14)	
<i>Madre cabeza de familia</i>				
Si	8 (28,57)	10 (35,71)	18 (32,14)	0,567*
No	20 (71,43)	18 (64,29)	38 (67,86)	

	Sulfato ferroso	Hierro aminoquelado	Total	<i>p</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Tipo de familia</i>				
Nuclear	11 (39,29)	11 (39,29)	22 (39,29)	--
Extensa o conjunta	12 (42,86)	10 (35,71)	22 (39,29)	0,763*
Monoparental	3 (10,71)	2 (7,14)	5 (8,93)	1,000 [§]
Ampliada	0 (0,00)	5 (17,86)	5 (8,93)	0,060 [§]
Simultánea	2 (7,14)	0 (0,00)	2 (3,57)	0,482 [§]
<i>Ingresos familiares en el último mes</i>				
Menos de un SMMLV	7 (25,00)	16 (57,14)	23 (41,07)	0,029*
Un SMMLV y más	21 (75,00)	12 (42,86)	33 (58,93)	
<i>Tipo de afiliación del niño al SGSSS</i>				
Contributivo	4 (14,29)	2 (7,14)	6 (10,71)	0,670 [§]
Subsidiado	24 (85,71)	26 (92,86)	50 (89,29)	
<i>Escolaridad de la madre</i>				
Ninguno	2 (7,14)	1 (3,57)	3 (5,36)	1,000 [§]
Primaria	7 (25,00)	8 (28,57)	15 (26,79)	0,827*
Secundaria - técnica	19 (67,86)	19 (67,86)	38 (67,86)	--
<i>Estado civil de la madre</i>				
Soltera	2 (7,14)	6 (21,43)	8 (14,29)	
Casada	2 (7,14)	2 (7,14)	4 (7,14)	
Unión Libre	14 (50,00)	15 (53,57)	29 (51,79)	
Separada	4 (14,29)	4 (14,29)	8 (14,29)	
Viuda	0 (0,00)	1 (3,57)	1 (1,79)	
Sin dato	6 (21,43)	0 (0,00)	6 (10,71)	
<i>Escolaridad del padre</i>				
Primaria	6 (21,43)	8 (28,57)	14 (25,00)	0,584*
Secundaria	13 (46,43)	12 (42,86)	25 (44,64)	--
Técnica - Profesional	0 (0,00)	1 (3,57)	1 (1,79)	1,000 [§]
Sin dato	9 (32,14)	7 (25,00)	16 (28,57)	0,790*
<i>Estado civil del padre</i>				
Soltero	2 (7,14)	3 (10,71)	5 (8,93)	
Casado	2 (7,14)	2 (7,14)	4 (7,14)	
Unión Libre	12 (42,86)	12 (42,86)	24 (42,86)	
Separado	0 (0,00)	3 (10,71)	3 (5,36)	
Sin dato	12 (42,86)	8 (28,57)	20 (35,71)	
<i>Población desplazada</i>				
Si	6 (21,43)	11 (39,29)	17 (30,36)	0,245*
No	22 (78,57)	17 (60,71)	39 (69,64)	

* Prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson

Se unieron las dos categorías dado que en algunas de ellas existen frecuencias esperadas menores de 5
Categoría de referencia

[§] Prueba exacta de Fisher

Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión de algunas características demográficas de los niños preescolares con deficiencia de hierro, según grupo de estudio.

	Sulfato ferroso	Hierro aminoquelado	Total	<i>p</i>
<i>Edad</i>				
$\bar{x} \pm \sigma$	3,50 (1,07)	4,17 (0,86)	3,83 (1,02)	
<i>Me (Rq)</i>	3,29 (2,05)	4,35 (1,39)	4,02 (2,04)	0,027**
<i>CV %</i>	30,57%	20,62%	26,63%	

	Sulfato ferroso	Hierro aminoquelado	Total	p
<i>Número de miembros en la familia</i>				
$\bar{x} \pm \text{Rq}$	5,39 (1,81)	5,50 (2,25)	5,45 (2,03)	0,953**
Me (Rq)	5 (3)	5 (2,75)	5 (3)	
CV %	33,58%	40,91%	37,25%	
<i>Número de hijos en el hogar</i>				
$\bar{x} \pm \text{Rq}$	2,43 (1,45)	2,04 (1,1)	2,23 (1,29)	0,340**
Me (Rq)	2 (1)	2 (2)	2 (2)	
CV %	59,67%	53,92%	57,85%	
<i>Edad de la madre</i>				
$\bar{x} \pm \text{Rq}$	29,65 (6,98)	27,34 (5,31)	28,50 (6,26)	0,294**
Me (Rq)	28,49 (10,27)	26,42 (6,02)	26,77 (8,99)	
CV %	23,54%	19,42%	21,96%	
<i>Edad del padre</i>				
$\bar{x} \pm \text{Rq}$	33,58 (8,02)	32,57 (5,92)	33,05 (6,92)	0,651
Me (Rq)	31,85 (14,26)	30,96 (8,40)	31,41 (9,63)	
CV %	23,88%	18,18%	20,94%	

** Prueba U de Mann-Whitney

Prueba t de Student para diferencia de medias independientes con varianzas iguales

6.2 Parasitosis

Se realizaron análisis coprológicos parasitarios antes de comenzar con la intervención, momento en el cual más de la mitad de los niños presentaban parasitosis intestinal (55,4%). Figura 1

Entre los parásitos encontrados en los análisis de muestra fecal de los niños antes de comenzar la intervención, se encuentran los blastocystis hominis, quistes y trofozoitos de entamoeba histolyca, entamoeba dispar, quistes de entamoeba coli, quistes de giardia duodenalis, quistes de endolimax nana, ascaris lumbricoides y tricocéfalos. Se resalta que la mayoría de los niños con parasitosis, presentó más de un agente en su muestra fecal.

Independientemente del resultado coprológico antes de comenzar la intervención todos los niños fueron desparasitados, cuando se termina la intervención se vuelve a analizar el estado parasitario de los preescolares, hallándose que casi la tercera parte tenían parásitos intestinales entre ellos blastocystis hominis, trofozoitos de balantidium coli, quistes de giardia duodenalis, quistes y trofozoitos de entamoeba histolyca/dispar, quistes de entamoeba coli y quistes de endolimax nana; no se obtuvo el dato del 33,9% de los niños; al comparar según el grupo de estudio, no se evidenciaron diferencias estadísticas. (Prueba Chi cuadrado de Independencia de Pearson, $p=1,000$ para antes de la intervención y $p=0,419$ para después de dos meses) Figura 1.

Las proporciones de parasitosis, en cada grupo de estudio y en general, no variaron estadísticamente cuando se compararon después de las mediciones obtenidas en la primera y última toma de la muestra fecal (Prueba de McNemar, sulfato ferroso $p=0,289$; hierro aminoquelado $p=1,000$, total $p=0,227$), teniendo en cuenta que no fue posible conocer el estado parasitario final de 19 preescolares (33,9%). Figura 1

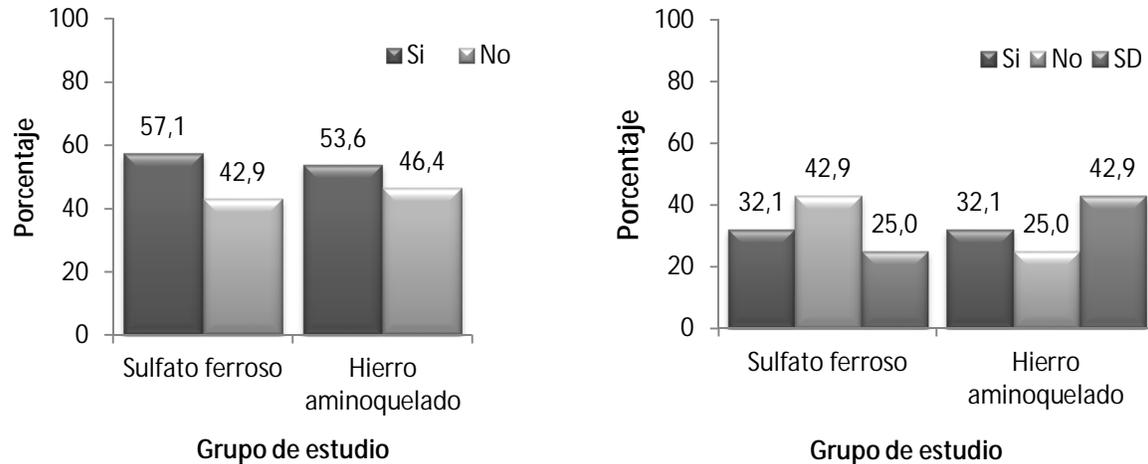


Figura 1. Prevalencia de parasitosis intestinal antes y después de la intervención, según grupo de estudio.

6.3 Niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina sérica

Para evaluar la eficacia de los compuestos estudiados, se midieron los niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina sérica de los preescolares en dos oportunidades, antes y después de la intervención; los resultados se presentan a continuación.

Antes de la intervención (análisis entre grupos)

Coherentemente con uno de los criterios de exclusión, ningún niño tenía anemia al momento de comenzar la intervención, de este modo el nivel de hemoglobina varió entre 11,1 y 13,2 g/dL; la mitad de los niños tenía una hemoglobina igual o inferior a 11,8 g/dL ($Rq=0,83$).

El hematocrito se encontró entre 32,1% y 38,5% y en este rango el 55,4% de los niños tenía un porcentaje de células transportadoras de oxígeno por debajo de lo normal (entendiéndose nivel bajo como 36% en hematocrito o menos). El 50% de los preescolares evaluados tuvieron valores de hematocrito de 35,65% o menos y entre el 25% y el 75% de dichos valores variaron más o menos en 2,8%

El hematocrito fue de 35,65% o menos para el 50% de los preescolares ($Rq=2,8\%$). Se concluye que la hemoglobina y el hematocrito para la población general antes de la intervención no provenían de poblaciones con distribución normal. (*Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors, $p=0,000$ en ambos casos*)

Por su parte la ferritina de los niños varió entre 10,1 y 23,9 ng/ml, destacándose que solo dos niños tenían deficiencia de hierro antes de comenzar el estudio (nivel de ferritina por debajo de los 12 ng/ml), los demás clasificaban como preescolares con depósitos depletados de hierro. En promedio la concentración de ferritina sérica fue de 18,6 ng/ml ($DE=3,73$ ng/ml) siguiendo una distribución normal (*Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors, $p=0,200$*).

Como puede observarse en la tabla 6 y en la figura 2, los grupos eran comparables en cuanto a niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina al inicio de la intervención, en cuanto no se encontraron diferencias estadísticas entre ellos.

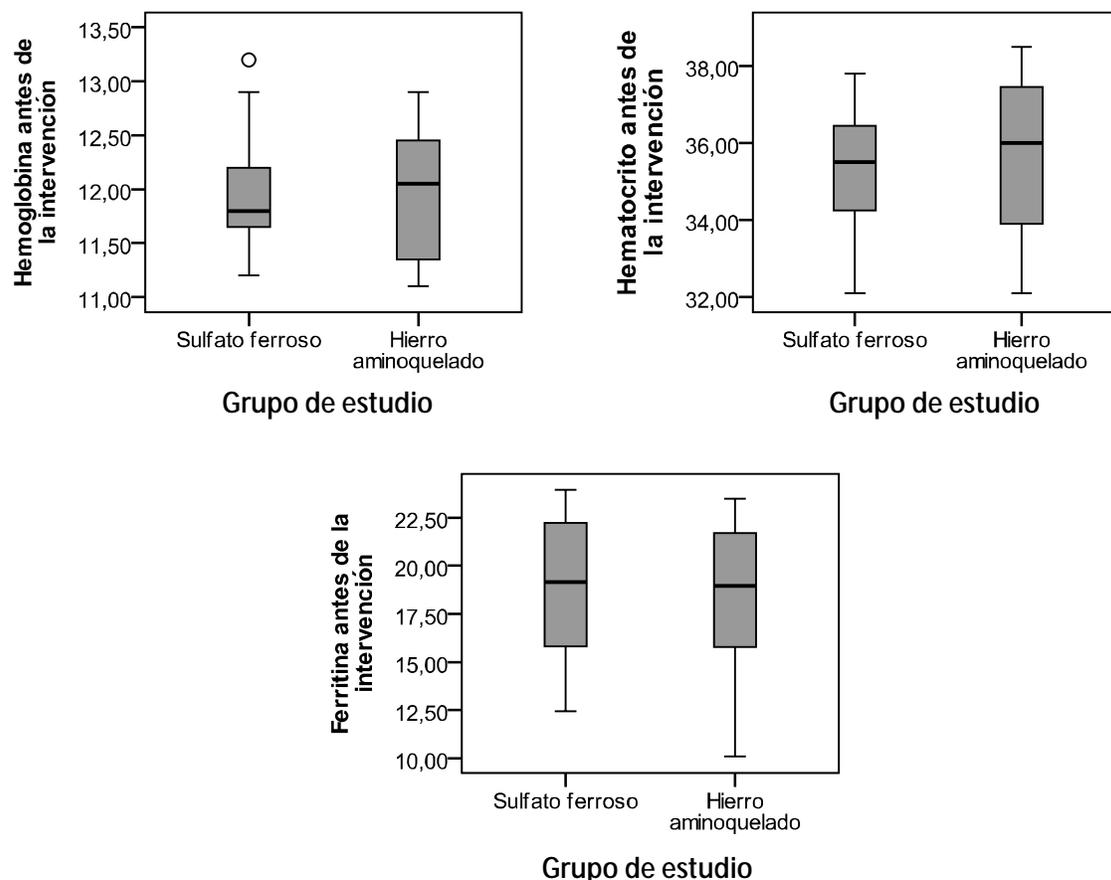


Figura 2. Perfil hematológico antes de la intervención, según grupo de estudio.

También se analizó el perfil hematológico según la presencia de parásitos intestinales antes de la intervención, así en promedio los 31 niños con parasitosis tenían 17,8 ng/ml de ferritina sérica ($DE=3,63$ ng/ml) en contraste con los 19,5 ng/ml que presentaban quienes no tenían parásitos; aun así, no se encontraron diferencias en los valores hematológicos iniciales según presencia de parásitos intestinales antes de desparasitar. (*U de Mann Whitney*, $p=0,158$, $0,592$ y $0,069$ para hemoglobina, hematocrito y ferritina, respectivamente). Tabla 6

Tabla 6. Perfil hematológico antes de la intervención según presencia de parasitosis.

	Hemoglobina			Hematocrito			Ferritina		
	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	CV	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	CV	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	CV
Si	11,8 (0,5)	11,7 (1,0)	4,2%	35,3 (1,9)	35,7 (3,4)	5,4%	17,8 (3,6)	18,0 (6,1)	20,2%
No	12,0 (0,5)	12,0 (0,6)	4,2%	35,6 (1,6)	35,7 (2,4)	4,5%	19,5 (3,7)	20,7 (5,4)	19,0%

Después de la intervención (análisis entre grupos)

En promedio los niños terminaron con un nivel de hemoglobina igual a 12,07 g/dl ($DE=0,78$ g/dl), medida que varió entre 10,70 g/dl y 14,90 g/dl. En este punto cuatro niños presentaron anemia, la mayoría de los cuales recibió fortificación con sulfato ferroso (3 de los 4). No se encontraron diferencias estadísticas en el nivel de hemoglobina según intervención. (*Prueba t de Student para diferencia de medias para muestras independientes con varianzas iguales, $p=0,959$, IC 95% -0,272 a 0,287*).

El 58,62% de los niños terminó con el hematocrito por debajo de lo normal, en promedio 35,48% ($DE=2,23\%$) sin diferencias según tipo de compuesto utilizado para la fortificación. (*Prueba t de Student para diferencia de medias para muestras independientes con varianzas distintas, $p=0,503$, IC 95% -1,272 a 0,632*).

Al finalizar la intervención el 32,1% de los niños que recibieron sulfato ferroso aumentaron sus depósitos de hierro hasta llegar a niveles normales de ferritina sérica, proporción que fue del 67,9% entre quienes tomaron leche con hierro aminoquelado. Las concentraciones de ferritina en sangre difirieron según grupo de estudio (*Prueba U de Mann Whitney, $p=0,022$*). Tabla 7 y figura 3

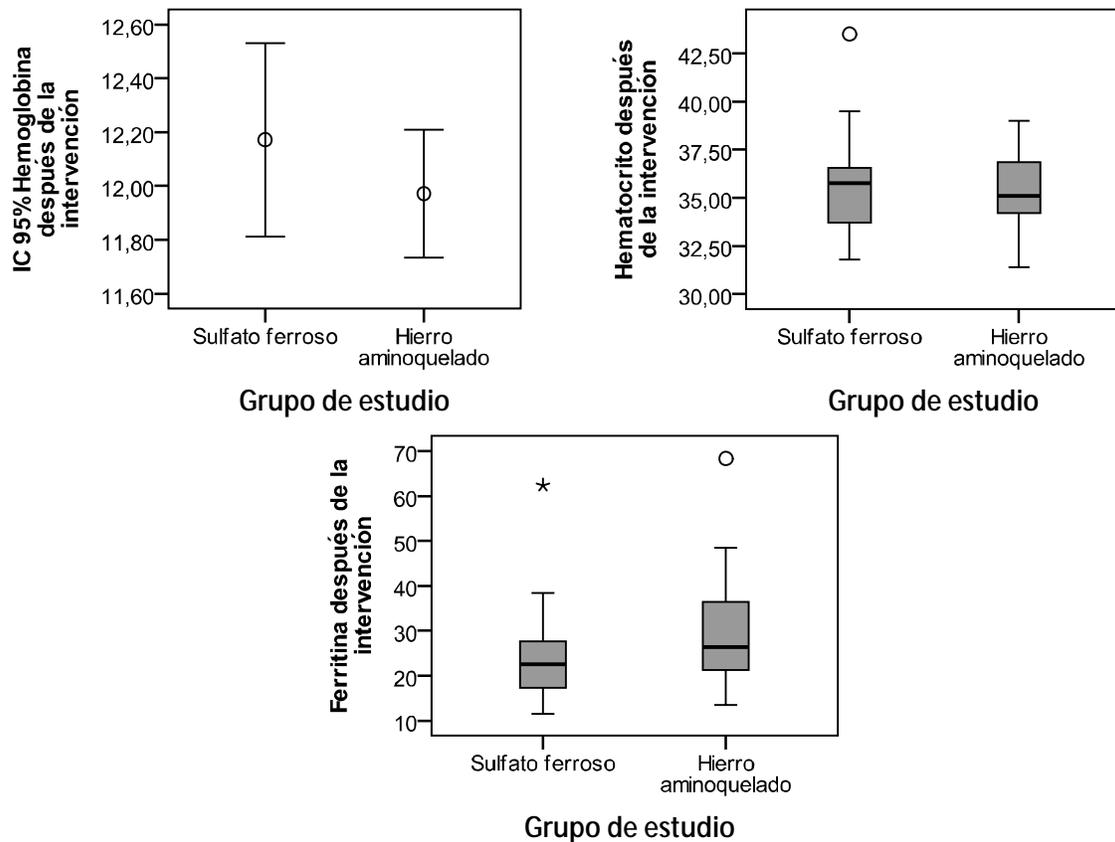


Figura 3. Perfil hematológico después de la intervención, según grupo de estudio.

Tabla 7. Perfil hematológico antes y después de la intervención, inter grupo de estudio.

	Sulfato ferroso		Hierro aminoquelado		P
	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	
<i>Antes</i>					
Hemoglobina	11,50 (2,30)	11,75 (0,60)	11,91 (0,56)	12,05 (1,15)	0,712**
Hematocrito	34,01 (6,83)	35,2 (2,43)	35,6 (2,01)	36,00 (3,63)	0,294**
Ferritina	18,75 (3,54)	19,14 (6,51)	18,40 (3,97)	18,95 (6,05)	0,723
<i>Después</i>					
Hemoglobina	11,17 (0,93)	12,20 (1,25)	11,97 (0,61)	11,95 (1,00)	0,344
Hematocrito	35,65 (2,53)	35,75 (2,93)	35,31 (1,92)	35,1 (2,78)	0,987**
Ferritina	24,08 (10,02)	22,61 (10,46)	29,74 (11,49)	26,30 (15,50)	0,022**

** Prueba U de Mann-Whitney

Prueba t de Student para diferencia de medias independientes con varianzas iguales

Según la presencia de parásitos intestinales y considerando la imposibilidad de conocer el estado parasitario de una tercera parte de los preescolares al finalizar el estudio, se encontró que en promedio los 18 niños con parásitos presentaron un nivel de ferritina de 26,0 ng/ml ($DE=14,2$ ng/ml) en comparación con 30,7 ng/ml (11,0 ng/ml) entre quienes no presentaban parasitosis intestinal, sin diferencias estadísticas (Prueba U de Mann Whitney, $p=0,095$). Tabla 8

Tabla 8. Perfil hematológico después de la intervención según presencia de parasitosis.

	Hemoglobina			Hematocrito			Ferritina		
	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	CV	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	CV	\bar{x} (DE)	Me (Rq)	CV
Si	12,2 (1,0)	12,2 (1,2)	8,2%	35,8 (2,7)	35,4 (2,4)	7,5%	26,0 (14,2)	23,5 (11,3)	46,9%
No	11,9 (0,7)	11,9 (1,4)	5,9%	34,8 (1,9)	34,7 (3,4)	5,5%	30,7 (11,0)	29,9 (11,1)	35,8%

Cuando se consideraron variables de la caracterización social y demográfica del niño, no se encontraron diferencias en el nivel de ferritina final según sexo (Prueba U de Mann Whitney, $p=0,477$), edad (Coeficiente de correlación Rho de Spearman, $p=0,792$), escolaridad de la madre (Prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,289$) o madre cabeza de familia (Prueba U de Mann Whitney, $p=0,182$). Figura 4

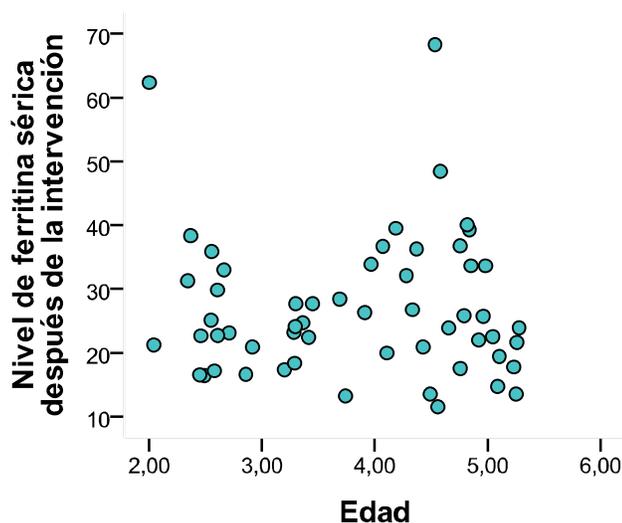


Figura 4. Dispersión del nivel de ferritina sérica según edad

Antes-después de la intervención (análisis intra grupos)

Se analizó también la evolución del perfil hematológico dentro de los grupos estudiados, como se muestra en la tabla 9, en ninguno de los dos grupos fueron evidentes cambios cuando se comparan los niveles de hemoglobina y hematocrito después de la intervención con respecto a los niveles encontrados antes de complementar con hierro, a diferencia del nivel de ferritina, que fue significativamente diferente tanto en el grupo de sulfato ferroso como en el de hierro aminoquelado.

Tabla 9. Niveles hematológicos antes y después de la intervención, intra grupo de estudio.

	Sulfato ferroso			Hierro aminoquelado		
	Antes	Después	<i>p</i>	Antes	Después	<i>P</i>
Hemoglobina						
▣ (DE)	11,50 (2,30)	11,17 (0,93)	0,211 ^{ss}	11,91 (0,56)	11,97 (0,61)	0,582 ^{***}
Me (Rq)	11,75 (0,60)	12,20 (1,25)		12,05 (1,15)	11,95 (1,00)	
Hematocrito						
▣ (DE)	34,01 (6,83)	35,65 (2,53)	0,682 ^{ss}	35,6 (2,01)	35,31 (1,92)	0,498 ^{***}
Me (Rq)	35,2 (2,43)	35,75 (2,93)		36,00 (3,63)	35,1 (2,78)	
Ferritina						
▣ (DE)	18,75 (3,54)	24,08 (10,02)	0,003 ^{ss}	18,40 (3,97)	29,74 (11,49)	0,000 ^{ss}
Me (Rq)	19,14 (6,51)	22,61 (10,46)		18,95 (6,05)	26,30 (15,50)	

^{ss} Prueba de Wilcoxon

^{***} Prueba T de Student para diferencia de medias relacionadas

La figura 5 sugiere que la diferencia en el nivel de ferritina sérica es mayor entre quienes recibieron complementación alimentaria con hierro aminoquelado cuando se compara con los niños que recibieron sulfato ferroso.

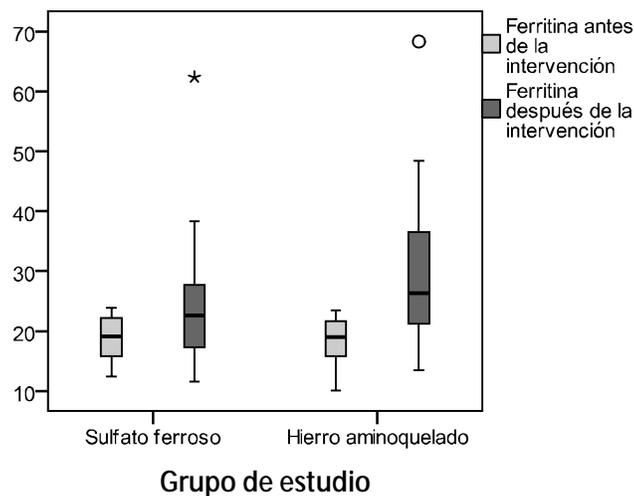


Figura 5. Nivel de ferritina sérica antes y después de la intervención, según grupo de estudio.

Se calculó la variación de los niveles de ferritina según el grupo de estudio, restando el valor inicial al resultado final, a esta medida se denominó diferencia de ferritina en este sentido el 50% de los niños presentó una diferencia de 5,67 ng/ml o menos ($Rq=11,92$ ng/ml) en su ferritina sérica. Según grupo de estudio, el 50% de los niños que recibieron sulfato ferroso presentaron una diferencia de 3,46 ng/ml, comparado con 11,92 ng/ml en los niños que tomaron leche enriquecida con hierro aminoquelado, estas diferencias fueron significativas. (*Prueba U de Mann Whitney, $p=0,012$*). Figura 6

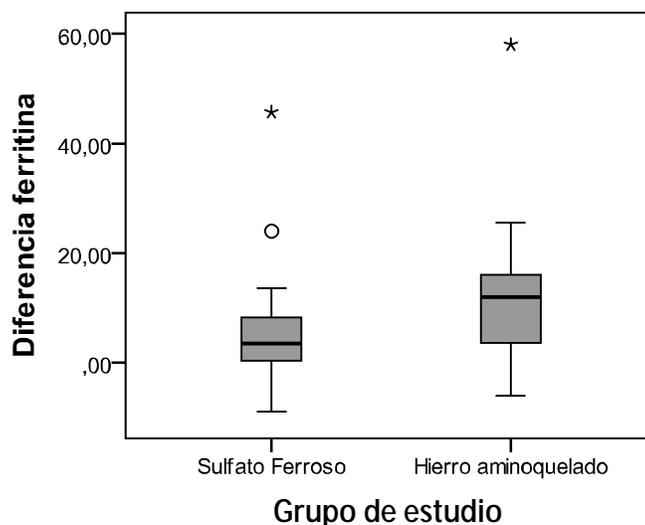


Figura 6. Aumento en el nivel de ferritina después de la intervención, según grupo de estudio.

Al finalizar el periodo de seguimiento, el 50% de los niños continuaban con niveles depletados de hierro, se encontraron diferencias estadísticas según grupo de estudio (*Prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson; $p=0,008$*). Figura 7

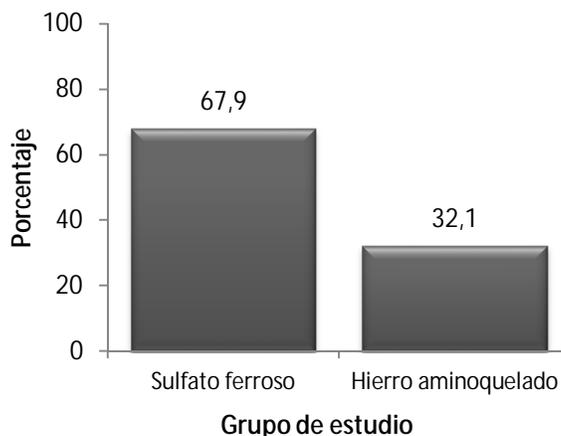


Figura 7. Distribución de los preescolares con deficiencia de hierro después de la intervención, según grupo de estudio

En general, el riesgo de continuar con niveles depletados en el grupo que recibió sulfato ferroso es de 0,68, mientras que el riesgo de tener niveles depletados entre quienes tomaron hierro aminoquelado es de 0,32, hallándose un RR de 0,47 (IC 95% RR = 0,261 - 0,859) es decir, el riesgo de tener niveles depletados de hierro después de consumir durante dos meses leche fortificada con sulfato ferroso es el doble del riesgo entre quienes toman leche enriquecida con hierro aminoquelado.

También puede decirse que la reducción del riesgo de continuar con niveles depletados entre quienes recibieron hierro aminoquelado es del 52,63% del riesgo observado en el grupo de sulfato ferroso (%RRR), o lo que es lo mismo que en el grupo experimental se ha observado una reducción del 52,63% del riesgo basal (entendido este como el riesgo de continuar con depósitos de hierro depletados entre quienes tomaron leche enriquecida con sulfato ferroso).

La diferencia de los riesgos fue de 0,36 (IC95% para la RAR= 0,113 - 0,602), lo que indica que la intervención con hierro aminoquelado ha reducido en un 35,7% el riesgo de continuar con niveles depletados de hierro en relación con el grupo al que se le suministró sulfato ferroso.

Así, se necesitarían complementar con leche enriquecida con hierro aminoquelado a tres preescolares con reservas de hierro disminuidas para que uno presente niveles adecuados de ferritina. (NNT=2,8 ≈ 3 preescolares).

Perfil hematológico según presencia de parásitos

Antes de comenzar el estudio se revisó si los preescolares presentaban parasitosis intestinal. Al comparar si los indicadores hematológicos variaban según presencia de parásitos, no se encontraron diferencias estadísticas que indicaran una media diferente en los parámetros hematológicos entre quienes presentaron parasitosis. Tabla 10

El mismo procedimiento se llevó a cabo al finalizar el estudio, entre los preescolares de quienes se tuvo el resultado coprológico, no se evidenciaron diferencias estadísticas entre los indicadores hematológicos después de la intervención y la presencia de parásitos intestinales.

Tabla 10. Perfil hematológico según presencia de parasitosis y grupo de estudio, antes de comenzar la intervención

Parámetro	Parasitosis	Sulfato ferroso	Hierro aminoquelado	p	
Hemoglobina	Si	$\bar{x} \pm \bar{s}$	11,85 (0,49)	11,84 (0,58)	0,631*
		Me (Rq)	11,70 (0,78)	11,80 (1,2)	
		CV %	4,14%	4,90%	
	No	$\bar{x} \pm \bar{s}$	12,02 (0,46)	12,00 (0,54)	
		Me (Rq)	11,85 (10,5)	12,1 (10,95)	
		CV %	3,83%	4,50%	
Hematocrito	Si	$\bar{x} \pm \bar{s}$	32,26 (1,56)	35,42 (2,24)	0,245*
		Me (Rq)	35,63 (2,43)	36,10 (4,4)	
		CV %	4,84%	6,32%	
	No	$\bar{x} \pm \bar{s}$	35,31 (1,50)	35,81 (1,76)	
		Me (Rq)	35,10 (2,03)	35,90 (2,95)	

Parámetro	Parasitosis	Sulfato ferroso	Hierro aminoquelado	<i>p</i>
		CV %	4,25%	4,91%
Ferritina	Si	$\bar{x} \pm \bar{d}$	17,76 (3,38)	17,81 (3,99)
		Me (Rq)	18,47 (6,14)	17,86 (5,7)
		CV %	19,03%	22,40%
	No	$\bar{x} \pm \bar{d}$	20,05 (3,48)	19,07 (3,99)
		Me (Rq)	21,42 (6,4)	19,65 (4,64)
		CV %	17,36%	20,92 %

*Prueba t de Student para diferencia de medias independientes con varianzas iguales

6.4 Estado nutricional

Nutricionistas estandarizados de la Fundación de Atención la Niñez (FAN) adelantaron las medidas antropométricas para la evaluación del estado nutricional de los preescolares antes de comenzar con la intervención. En general, los niños presentaron un peso promedio de 15,35 Kg y una talla de 97 cm ($DE=2,48$ Kg y $7,43$ cm respectivamente).

Según grupo de estudio, el peso promedio fue de 14,78 Kg para los niños que recibieron sulfato ferroso y de 15,92 Kg para quienes tomaron hierro aminoquelado, sin diferencias estadísticas (Prueba U de Mann Whitney, $p=0,138$). En cuanto a la talla, el promedio para los niños del grupo sulfato ferroso fue de 94,66 cm y para los de hierro aminoquelado 99,35 cm con diferencias significativas a nivel estadístico. (Prueba t de Student para diferencia de medias en muestras independientes y varianzas iguales, $p=0,017$) Figuras 8 y 9.

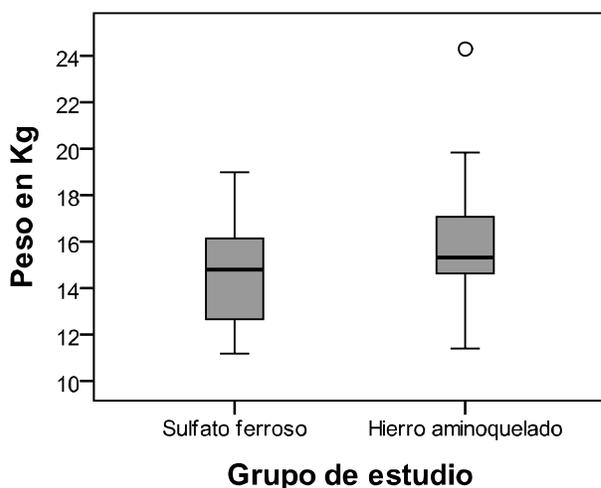


Figura 8. Peso antes de la intervención según grupo de estudio.

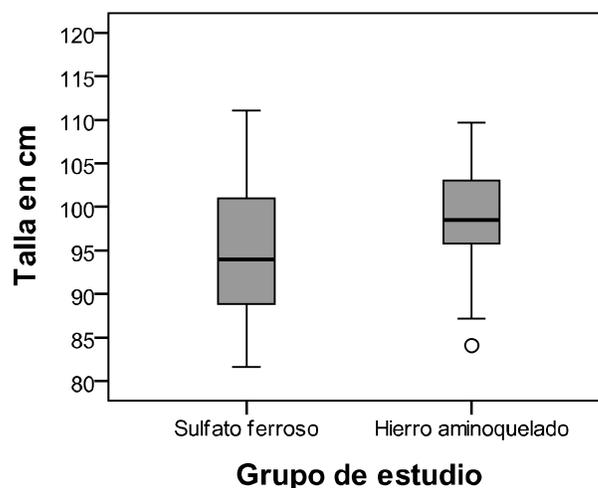


Figura 9. Talla antes de la intervención según grupo de estudio.

Talla para la edad

Según los patrones de crecimiento de la OMS, el 18,38% de los niños menores de cinco años presentó retraso en la talla (< -2 DE) (Figura 10), entre tanto que un 34,69% adicional fue categorizado como en riesgo de baja talla para la edad.

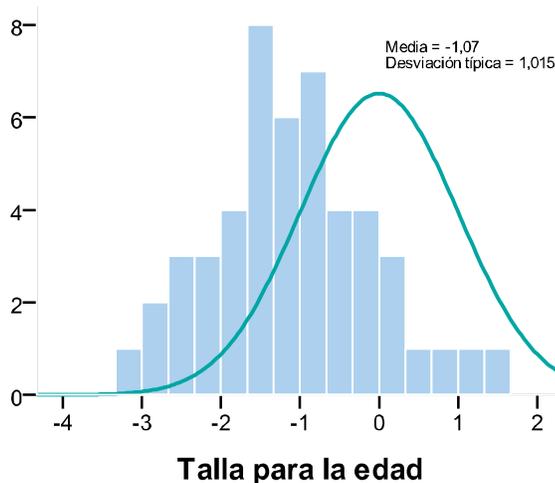


Figura 10. Distribución de desviaciones estándar de la talla para la edad en los preescolares menores de cinco años.

El retraso en la talla fue más prevalente en el grupo de sulfato ferroso (20%) con respecto al grupo de hierro aminoquelado (17%), no obstante estas diferencias no fueron significativas (*Prueba exacta de Fisher, p=0,5275*).

Peso para la talla

Al momento de comenzar la intervención, ningún niño incluido en el estudio presentó desnutrición aguda o bajo peso para la talla; sin embargo el 3,6% de los preescolares fue clasificado con riesgo de bajo peso. Por su parte, el 10,7% se encontró en el rango de sobrepeso y un 1,8% adicional fue clasificado con obesidad.

En este orden de ideas, el 83,9% de los niños presentaba un adecuado estado nutricional, en contraste con el 16,1% adicional, niños con malnutrición bien fuera por riesgo de bajo peso, sobrepeso u obesidad; sin diferencias según grupo de estudio (*Prueba exacta de Fisher, p=1,000*).

Perfil hematológico según estado nutricional

Al momento de comenzar la intervención, el 3,6% de los preescolares fue clasificado como en riesgo de bajo peso, el 10,7% con sobrepeso y el 1,8% con obesidad. No se encontraron diferencias en el nivel de hemoglobina, hematocrito o ferritina antes de comenzar la intervención o después entre los preescolares con estado nutricional adecuado o con malnutrición. (*Prueba t de Student para diferencia de medias independientes con varianzas iguales y Prueba U de Mann Whitney*).

Tabla 11

Tabla 11. Perfil hematológico antes y después de la intervención, según estado nutricional al iniciar la intervención

Hemoglobina		Hematocrito		Ferritina	
☐ (DE)	Me (Rq)	☐ (DE)	Me (Rq)	☐ (DE)	Me (Rq)

Peso adecuado	Antes	11,66 (1,82)	11,80 (1,00)	34,52 (5,46)	35,30 (3,1)	18,87 (3,70)	19,38 (6,26)
	Después	12,13 (0,81)	12,2 (1,20)	35,53 (2,31)	35,80 (2,60)	26,42 (10,18)	23,93 (11,23)
	p^{ss}	0,105		0,909		0,000	
Mal-nutrición	Antes	11,93 (0,29)	11,90 (0,35)	36,27 (1,25)	36,50 (1,85)	17,04 (3,71)	17,71 (5,45)
	Después	11,74 (0,55)	11,90 (1,00)	35,20 (1,88)	34,60 (3,30)	29,47 (15,35)	29,86 (19,42)
	p^{***}	0,328		0,140		0,038	

^{ss} Prueba de Wilcoxon

^{***} Prueba T de Student para diferencia de medias relacionadas

Cuando se comparó la proporción de preescolares que continuaban con niveles depletados después de los dos meses según el estado nutricional, no se encontraron diferencias estadísticas (*Prueba exacta de Fisher, $p=1,000$*). Figura 11

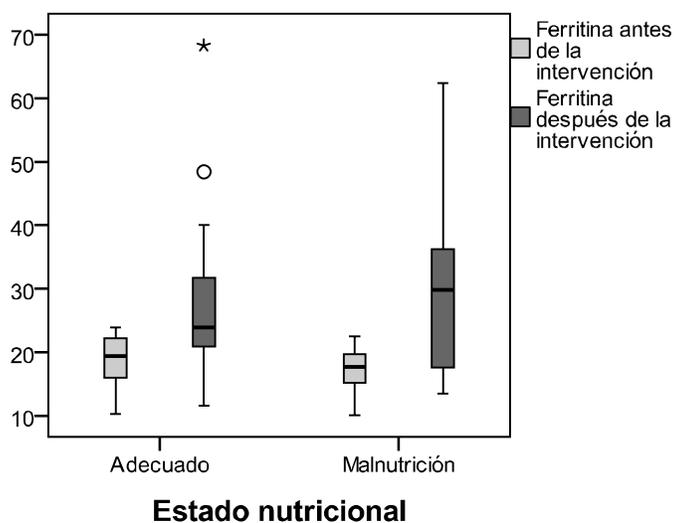


Figura 11. Nivel de ferritina sérica antes y después de la intervención, según estado nutricional

6.5 Incidencia de infecciones según grupo de estudio

Se reportó la presencia de infección en cinco de los 56 niños estudiados, solo se reportaron infecciones de las vías respiratorias, cuando se consideró el grupo de estudio se encontró que el 80% de los casos recibían leche enriquecida con hierro aminoquelado, sin embargo y como se muestra en la tabla 12 estas diferencias no fueron significativas estadísticamente.

Tabla 12. Tasa de incidencia de infecciones durante la intervención según grupo de estudio.

	Sulfato ferroso			Hierro aminoquelado			Total		Razón de tasas de incidencias	IC 95%	p	
	n	%	Densidad de incidencia	n	%	Densidad de incidencia	n	%				
Infecciones	1	3,6	0,001	4	14,3	0,004	5	8,9	3,965	0,392	195,277	0,3723

Las tasas de incidencia fueron calculadas tomando como denominadores 912 días-preescolares-observación para el grupo que recibió sulfato ferroso y 920 días-preescolares-observación en el caso del hierro aminoquelado

Cuando se consideró el cambio en los niveles de ferritina sérica según el preescolar hubiera presentado infección durante el tiempo de intervención, no se encontraron diferencias estadísticas (*Prueba U de Mann Whitney, p=0,500*). Así, la proporción de preescolares que luego de la intervención continuaba con niveles depletados de hierro no difirió entre quienes presentaron infección y quienes no lo hicieron. (*Prueba exacta de Fisher, p=0,352*). Figura 12

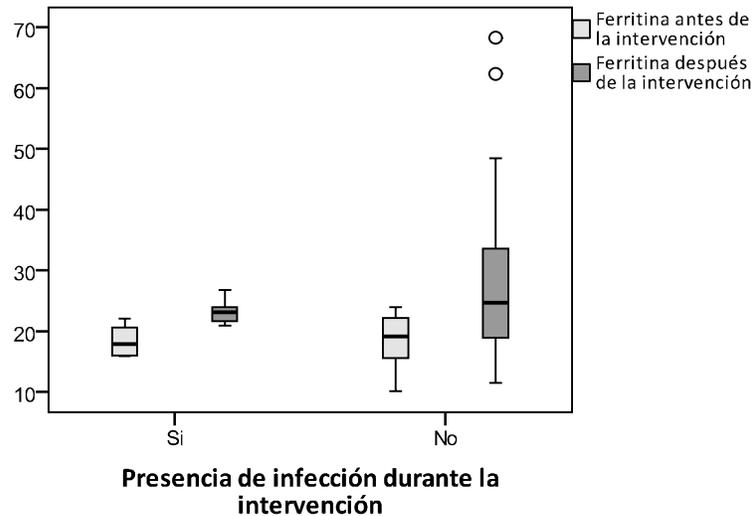


Figura 12. Niveles de ferritina sérica antes y después de la intervención según presencia de infección.

6.6 Reacciones adversas a la ingesta del alimento fortificado

Diariamente se diligenció una lista estandarizada para describir los efectos gastrointestinales que presentaban los preescolares después de ingerir la leche fortificada (dolor abdominal, náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea y oscurecimiento de las heces), además de consignar si el menor demostraba disgusto por el sabor del alimento.

En total 22 niños presentaron por lo menos una vez alguna reacción adversa durante el periodo de observación (incidencia acumulada del 39,29%), en la figura 13 se muestra la distribución según el grupo de estudio, entre las cuales no se encontraron diferencias estadísticas. (*Prueba Chi cuadrado de independencia, p=0,584*).

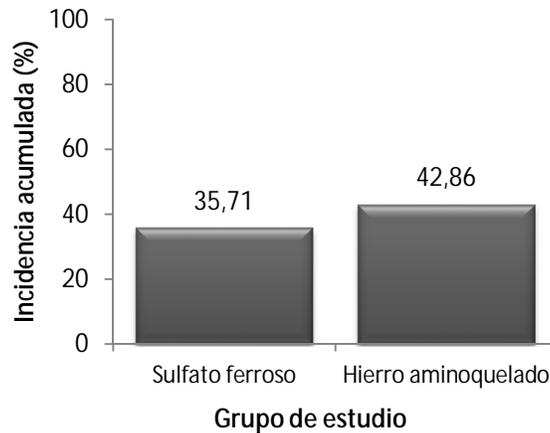


Figura 13. Incidencia acumulada de reacciones adversas al consumo de leche enriquecida con hierro, según grupo de estudio.

Cuando se analiza cada una de las reacciones adversas, se encuentra que en general no difieren según el grupo de estudio, salvo por el oscurecimiento de las heces, evento que fue reportado con mayor frecuencia en el grupo que recibió hierro aminoquelado, en este sentido el riesgo de presentar oscurecimiento de las heces en dicho grupo fue 3 veces el riesgo entre quienes recibieron sulfato ferroso como complemento alimentario. (Tabla 13)

Tabla 13. Distribución de las reacciones adversas al consumo de la leche fortificada según grupo de estudio.

Reacción adversa	Sulfato ferroso		Hierro aminoquelado		Total		Razón de tasas de incidencias	IC 95%	p		
	N	%	Densidad de incidencia	n	%	Densidad de incidencia				n	%
Dolor abdominal	7	25,0	0,008	8	28,6	0,009	15	26,8	0,883	0,272 - 2,786	0,0584
Náuseas	6	21,4	0,007	3	10,7	0,003	9	16,1	2,018	0,431 - 12,468	0,3362
Vómito	4	14,3	0,004	3	10,7	0,003	7	12,5	1,345	0,228 - 9,182	0,1466
Estreñimiento	2	7,1	0,002	2	7,1	0,002	4	7,1	1,009	0,073 - 13,917	1,0000
Diarrea	9	32,1	0,010	7	25,0	0,008	16	28,6	1,297	0,430 - 4,098	0,1288
Oscurecimiento de las heces	6	21,4	0,007	19	67,9	0,021	25	44,6	0,319	0,127 - 0,798	0,0174

Por su parte y en cuanto al sabor de los alimentos, el 50% de los preescolares rechazó alguna vez la leche por su sabor, en este aspecto no se hallaron diferencias estadísticas en cuanto al compuesto que fortificaba la leche (*Prueba Chi cuadrado de independencia, p=0,584*) Figura 14

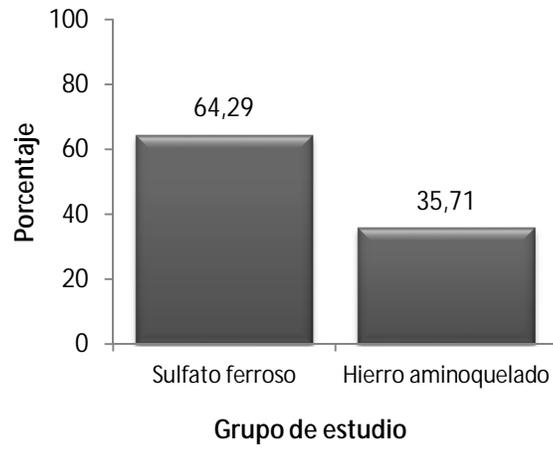


Figura 14. Distribución de la proporción de preescolares que rechazó al menos una vez la leche enriquecida con hierro, según grupo de estudio.

7. DISCUSIÓN

Este estudio presenta la experiencia del experimento comparativo de los compuestos hierro aminoquelado y sulfato ferroso, como complementos alimentarios en niños preescolares, de dos a cinco años, con niveles depletados de hierro, utilizando la leche como vehículo fortificado.

Los resultados de este estudio muestran una reducción en la proporción de niños con niveles depletados de hierro después de dos meses de complementación alimentaria, siendo mayor la proporción de niños que normalizaron sus depósitos a partir del consumo de leche fortificada con hierro aminoquelado. Estos efectos no son solo significativos a nivel estadístico, sino también importantes a nivel biológico y social.

A nivel biológico entre tanto que se disminuye el riesgo que estos niños presenten anemia, unido a sus posibles repercusiones (baja resistencia a infecciones, limitaciones en el desarrollo psicomotor, problemas en la función cognitiva, fatiga, entre otros), y a nivel social porque además de entender la salud como un bien, se ha encontrado que la deficiencia de hierro causa pérdidas económicas a las sociedades en términos de crecimiento, desarrollo y productividad, al generar adultos con limitaciones físicas e intelectuales, con bajos niveles de productividad y elevadas tasas de enfermedades crónicas y discapacitantes. (2,11,19)

Se evidenció un incremento en los niveles de ferritina sérica en los dos grupos de estudio, de manera que ambos compuestos incidieron positivamente en la variable que indica la cantidad de hierro en los depósitos corporales considerada en este estudio como variable respuesta.

Ahora bien, dicho incremento fue mayor entre quienes recibieron una dieta enriquecida con hierro aminoquelado, entre tanto los niños que recibieron dicho compuesto presentaron dos veces la probabilidad de normalizar sus niveles de ferritina sérica con respecto a los preescolares que recibieron sulfato ferroso en sus dietas.

Como pudo evidenciarse en el apartado de resultados, no se halló una asociación entre el compuesto de hierro y los niveles de hemoglobina y hematocrito, aunque algunos niños desarrollaron anemia y otros disminuyeron sus niveles de hematocrito, esto puede deberse a otras muchas alteraciones no ferropénicas que afectan los niveles de hemoglobina y hematocrito, como la falta de algún elemento esencial para la formación de estas células como las vitaminas, entre ellas la vitamina B12 y el ácido fólico, sin embargo para descubrir la causa se necesitarían estudios adicionales que desbordan el objetivo de esta investigación.

En general, el resultado de este estudio concuerda con algunas investigaciones donde reportan un mayor efecto del hierro aminoquelado que del sulfato ferroso, concluyendo que dicha absorción sería de dos a cuatro veces más alta (92-94), incluso en estudios con un diseño metodológico diferente, con otros vehículos o donde estudiaron los compuestos como suplementos nutricionales, los resultados son consistentes.

En un estudio diseñado para evaluar la biodisponibilidad del hierro aminoquelado en leche entera, los autores observaron que la absorción del hierro a partir de 3 mg de hierro por litro fue de 2 a 2,5

veces más alta que la absorción observada a partir de leche fortificada de manera similar pero con sulfato ferroso (64,95). Así los resultados del estudio concuerdan en la medida que por cada niño que normalizó sus depósitos de hierro con el sulfato ferroso, dos niños lo hicieron con el hierro aminoquelado, sustentando la comparación en la medida que los estudios compartían el vehículo fortificado y los compuestos comparados.

En contraposición, Mayumi y colaboradores en el 2008 concluyeron que el sulfato ferroso es más eficaz al suministrar diariamente y durante cuatro meses a 18 pacientes gastrectomizados hierro aminoquelado y sulfato ferroso para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro; al finalizar el estudio los pacientes tratados con hierro aminoquelado no aumentaron sus niveles de hemoglobina y ferritina, a diferencia de los pacientes a quienes se les suministró sulfato ferroso, los que aumentaron ambos niveles; del grupo con sulfato ferroso solo un paciente continuó anémico en comparación con seis de los que recibieron hierro aminoquelado (96), sin embargo esta diferencia podría explicarse por los procesos de absorción de los minerales en este tipo de pacientes y por la estrategia utilizada, entre tanto no se fortificó un alimento sino que se trató con suplementación alimentaria.

En el estudio de Fox y colaboradores (1998) en Inglaterra, niños de nueve meses de edad recibieron vegetales en papilla fortificados con hierro aminoquelado o sulfato ferroso, sin encontrar diferencias estadísticas en la absorción de hierro entre los grupos estudiados, de manera que ninguno aumentó los niveles de ferritina en los niños (14). Este resultado difiere también del hallado en esta investigación, lo que podría explicarse por el vehículo utilizado; se debería estudiar con mayor profundidad el comportamiento del hierro aminoquelado cuando se fortifican otros alimentos con inhibidores de la absorción del hierro como los fitatos.

En cuanto a la población estudiada, las condiciones de los niños incluidos en el estudio permitió de alguna manera no solo contar con grupos comparables en cuanto a sus características demográficas, económicas, sociales, parasitarias, nutricionales y hematológicas, sino que también permitió controlar (de manera natural) las posibles diferencias en la calidad de la dieta de los niños por fuera del centro infantil, en la medida que la mayoría de los preescolares solo recibían alimentación en las instalaciones de la Fundación de Atención a la Niñez.

En cuanto a la edad, aunque la mediana fue mayor entre los niños que recibieron hierro aminoquelado con respecto a quienes tomaron sulfato ferroso, la distribución fue producto del azar y no compromete la comparabilidad de los grupos en la medida que todos pueden ser clasificados como niños preescolares.

Se trató pues de niños provenientes de familias con escasos recursos económicos, en su mayoría residentes de viviendas ubicadas en estrato socioeconómico uno o bajo, con hacinamiento (en promedio seis personas por vivienda), familias principalmente extensas o conjuntas, que convivían con distintas generaciones en la misma residencia, con padres con estudios de secundaria, que convivían en unión libre, con una madre como cabeza de la familia y de las cuales muchas habían sufrido procesos de desplazamiento forzoso.

Como en otros estudios, antes de comenzar con la complementación alimentaria los niños recibieron 10 ml de Albendazol (96) para controlar la interacción reportada en la literatura entre la presencia de parásitos y la absorción del hierro, en la que el parásito puede actuar de dos maneras: causando pérdida sanguínea a nivel intestinal o compitiendo por el consumo de las sustancias que ingiere la persona (4,31). Sin embargo, antes de aplicar la desparasitación se realizó análisis

coprológico, igual que al finalizar la intervención, con el propósito de controlar y analizar la posible interacción durante el análisis de los resultados.

Se encontró que a pesar de que la prevalencia de parasitosis intestinal fue igual antes y después de la intervención, sugiriendo quizá que esta iniciativa pudo ser vana debido a las condiciones sociales y ambientales en las que viven los preescolares estudiados, quienes adquirieron nueva y rápidamente la infección, deben tenerse en cuenta diferentes aspectos: en primer lugar y si bien estadísticamente las proporciones de parasitosis no variaron en ninguno de los grupos, este análisis debe tomarse con prudencia, en consideración con la imposibilidad de conocer el estado parasitario del 33,9% de los niños al finalizar el estudio, impidiendo así que la totalidad de los preescolares pudieran ser comparados y considerados en el cálculo de la prueba. Y en segunda instancia, el antiparasitario utilizado (Albendazol) se suministra con el fin de erradicar básicamente los helmintos (uncinaria, ascaris lumbricoides, tricocefalos) que pueden producir sangrado microscópico y producir deficiencia de hierro.

Por otro lado, los parásitos más recurrentes en las muestras de materia fecal fueron protozoos (entamoeba histolítica y coli, giardia, endolimax nana) parásitos que se eliminan con otros antiparasitarios (metronidazol, tinidazol, etc) esto explica porque en el coprológico de control, luego de la desparasitación, siguen apareciendo estos últimos, en este sentido la desparasitación podría considerarse efectiva.

En cuanto al estado nutricional, la distribución de las desviaciones estándar en el indicador talla para la edad en niños menores de cinco años, comparada con la distribución de la población de referencia (OMS 2006) (78), mostró un desplazamiento de la curva hacia la izquierda, lo cual indica que un porcentaje mayor al esperado de niños menores de cinco años incluidos en el estudio presentó retraso en la talla.

En la distribución normal ofrecida por la OMS, se esperaría que aproximadamente el 13,4% de los niños menores de cinco años presentarían un riesgo de baja talla para la edad ($-2 DE > Talla/Edad < -1 DE$); sin embargo en el estudio se presentó que el 34,69% de los niños menores de cinco años se encontró en este rango (8,78,81). Esta situación, como anteriormente se indicó, posiblemente se debe al tipo de población beneficiaria de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN), al tratarse de niños residentes de los barrios y sectores más marginados de la ciudad de Medellín, hijos de madres cabeza de familia, de bajos recursos económicos, en situación de pobreza extrema y familias desplazadas por la violencia, quienes reciben el 80% del requerimiento nutricional diario en la institución (79), pero quienes en su mayoría no reciben otros alimentos en sus hogares.

Durante el diseño del experimento, se consideró como hipótesis la posibilidad de que la incidencia de infecciones en el grupo intervenido con hierro aminoquelado, fuera significativamente menor al contrastarlo con quienes ingirieran sulfato ferroso como complemento alimentario; hipótesis que debió ser rechazada, al no encontrarse diferencias estadísticas en las incidencias reportadas.

Una de las justificaciones para tomar el sulfato ferroso como el compuesto suministrado al grupo control, fue su conocida recomendación a la hora de implementar programas de fortificación de alimentos; dicha recomendación se basa en la relación costo/beneficio, debido a que su efectividad ha sido demostrada reiteradamente a un relativo bajo costo (11,12).

Adicionalmente, se ha escrito que en los estudios adelantados sobre el sulfato ferroso desde el principio del siglo XIX, una de las principales constantes ha sido la presencia de efectos

gastrointestinales secundarios, como acidez, dolor abdominal, náuseas y diarrea; lo que conlleva a una disminución en la eficacia de las intervenciones (96). En este orden de ideas se esperaría que al contrastar las reacciones adversas, estas estuvieran presentes en mayor proporción en el grupo que recibió sulfato ferroso, suposición que fue considerada en una de las hipótesis de esta investigación.

Con este propósito diariamente las profesoras responsables de los niños estudiados diligenciaban un formato en el que consignaban las reacciones que presentaba el niño luego de tomar la leche fortificada, encontrándose que el 39,3% de los niños al menos una vez mostró una reacción adversa siendo más alta, en términos de frecuencias relativas, entre los niños que tomaron hierro aminoquelado. No obstante no se hallaron diferencias estadísticas, pero tampoco se comprobó la hipótesis planteada. Una de las explicaciones posibles podría estar relacionada con el tamaño de la muestra, que pudiera no evidenciar diferencias cuando en realidad existen.

Al igual que en otras investigaciones, la elección del vehículo no fue tarea fácil, como bien lo señalan Olivares y Pizarro (97), posiblemente la tarea más difícil a la hora de fortificar un alimento con hierro es precisamente encontrar la combinación adecuada entre el compuesto y el vehículo; para el caso específico de esta investigación, la leche pudo de alguna manera interactuar con los compuestos de hierro, siempre y cuando se ha reportado en la literatura que el calcio presente en la leche inhibe la absorción del hierro, cuando el calcio y el hierro se consumen simultáneamente y que dicha absorción se ve afectada tanto en el hierro heme como de no heme (64,98-106).

En esta experiencia se tuvo como compuesto experimental el hierro aminoquelado, del que diferentes estudios han concluido se absorbe bien incluso cuando se ingiere acompañado de alimentos que deberían inhibir su absorción, entre ellos la leche (64,68,97,107-109); afirmando además que el hierro aminoquelado como compuesto para la fortificación de leche no altera las propiedades organolépticas del alimento y aumenta los niveles de ferritina sérica en niños con deficiencia de hierro y anemia (110).

Como compuesto control se definió al sulfato ferroso, opción más recomendada y utilizada a la hora de llevar a cabo programas de fortificación de alimentos encaminados a la reducción y prevención de deficiencia de hierro (11,12); la literatura indica que este tipo de hierro tiene una alta absorción, siempre y cuando se controle el vehículo fortificado. En este caso las interacciones han sido descritas y reportadas, algunas inhiben y otras aumentan su absorción como el calcio y los cítricos, respectivamente. (64,97,111)

Una de las limitaciones y entre las cuales deben enmarcarse las conclusiones y hallazgos encontrados en este estudio, está relacionada con la muestra de investigación. Encontrar el número adecuado de preescolares con niveles depletados de hierro requería una inversión de tiempo y de recursos económicos considerables que disminuía la viabilidad del proyecto, lo que derivó a trabajar con una muestra intencionada o por conveniencia tanto por el tamaño como para la selección de preescolares, deben considerarse así las limitaciones que este tipo de muestreo suponen.

Por otro lado, la dinámica de la población hizo difícil el seguimiento estricto de cada una de las unidades muestrales, presentándose al final del estudio ocho pérdidas correspondientes a niños que dejaron de asistir al centro infantil principalmente por cambio en el domicilio. Incluso entre aquellos preescolares que asistían regularmente la inasistencia fue alta, encontrándose que solo 12 de los 56 niños seguidos acudieron los 36 días hábiles al centro infantil, de manera que la leche fue

ingerida durante menos días de los planeados por algunos niños, variando dicha ingesta entre 14 y 36 días.

Otra limitación encontrada fue la falta de información concerniente al preescolar por parte de los padres o representantes legales, en muchos casos al diligenciar la encuesta los informantes no recordaban datos básicos de identificación del menor, lo que generó desconfianza con la demás información proporcionada. Para controlar este sesgo, la información obtenida a través de la encuesta fue verificada y complementada con los archivos suministrados por la Fundación de Atención a la Niñez, quienes utilizaron documentos legales o tablas de seguimiento propias como fuente de información.

Por último y debido a la amplia discusión alrededor de la interacción entre el calcio y el hierro, los resultados de esta investigación deberán considerarse como una experiencia de fortificación de leche entera con hierro, de manera que futuros estudios podrían estudiar el comportamiento del hierro aminoquelado en la fortificación de vehículos sin inhibidores o potenciadores de la absorción del hierro, comparándolos con la leche entera.

8. CONCLUSIONES

- La totalidad de los niños ingresaron al estudio con niveles de ferritina por debajo de los 24 ng/ml, al finalizar la intervención el 50% de los niños aumentaron sus depósitos de hierro hasta llegar a niveles normales de ferritina sérica; el 32,2% de los que recibieron sulfato ferroso y el 67,9% de los que tomaron hierro aminoquelado, las concentraciones de ferritina en sangre difirieron según grupo de estudio.
- El nivel de ferritina sérica de los preescolares fue significativamente diferente tanto en el grupo de hierro aminoquelado como en el de sulfato ferroso, sin embargo la diferencia fue mayor entre quienes tomaron hierro aminoquelado.
- En ninguno de los grupos se evidenciaron cambios cuando se comparan los niveles de hemoglobina y hematocrito después de la intervención con respecto a los niveles encontrados antes de complementar con hierro.
- El riesgo de continuar con niveles depletados en el grupo que recibió sulfato ferroso es de 0,7 en contraste con 0,3 entre quienes recibieron hierro aminoquelado, el RR es de 0,474 (IC 95% RR = 0,261 0,859), en este sentido el riesgo de tener niveles depletados de hierro después de consumir durante dos meses leche fortificada con sulfato ferroso es dos veces el riesgo entre quienes tomaron leche enriquecida con hierro aminoquelado.
- Con el hierro aminoquelado se observa una reducción del 52,6% del riesgo basal (%RRR), entendiéndose como el riesgo de continuar con depósitos depletados de hierro entre quienes tomaron leche enriquecida con sulfato ferroso.
- Se encontró una diferencia de riesgos aproximadamente de 0,4 (IC95% para la RAR= 0,113 0,602), es decir, la intervención con hierro aminoquelado redujo en un 35,7% el riesgo de continuar con niveles depletados de hierro con relación al grupo al que se le suministró sulfato ferroso.
- Se necesitaría complementar con leche enriquecida con hierro aminoquelado a tres preescolares con reservas de hierro disminuidas para que uno presente niveles adecuados de ferritina. (NNT=2,8 ≈ 3 preescolares).
- No se encontraron diferencias en el estado de hierro según presencia de parasitosis antes o después de la intervención.
- En el 8,9% de los casos se reportó la presencia de alguna infección durante el tiempo de seguimiento, en mayor medida se trató de niños que recibían hierro aminoquelado, sin embargo dicha diferencia no fue significativa.
- El 39,3% de los niños presentó al menos una de las reacciones adversas consideradas para este estudio durante el periodo de intervención y a pesar de que fueron más reportadas en el grupo

que recibió hierro aminoquelado, estas diferencias no fueron significativas estadísticamente hablando.

- La mitad de los niños rechazó al menos en una oportunidad el alimento fortificado aludiendo como causa al sabor, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al compuesto que fortificaba la leche, si bien fue mayor la proporción entre quienes tomaban sulfato ferroso.
- Al comenzar el estudio el 55,4% de los niños tenía el nivel de hematocrito por debajo de lo normal, luego de la intervención dicho porcentaje aumentó en un 3,2% aunque las diferencias no fueron significativas.
- Cuatro niños desarrollaron anemia para cuando terminó la intervención, tres de ellos recibieron complemento nutricional con sulfato ferroso, sin diferencias estadísticas en el nivel de hemoglobina según grupo de intervención.
- Debido a la conocida polémica sobre la interacción inhibitoria entre el calcio y el hierro, los resultados de esta investigación deberán enmarcarse a la experiencia de fortificación de leche con estos dos tipos de compuestos, de manera tal que a la hora de fortificar leche con hierro, preferiblemente se debería utilizar el hierro aminoquelado por encima del sulfato ferroso.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freire WB. La anemia por deficiencia de hierro: estrategias de la OPS/OMS para combatirla. *Salud Pública de México*. 1998 abr;40(2):199-205.
2. Olivares G M, Walter K T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev. Chil. Nutr.* 2003 dic;30(3):226-233.
3. SIGHTAND LIFE. Guía sobre anemia nutricional. 1a ed. Jane Badham, Michael B. Zimmermann, Klaus Kraemer, editores. Suiza: SIGHTAND LIFE; 2007.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Guidelines on food fortification with micronutrients. [Internet]. Allen, L; Benoist, B; Dary, O; Hurrell, R. Ginebra: OMS; 2006. Available a partir de: <http://www.projecthealthychildren.org/pdfs/guidelines-fortification.pdf>
5. Agudelo-López S, Gómez-Rodríguez L, Coronado X, Orozco A, Valencia-Gutiérrez CA, Restrepo-Betancur LF, et al. Prevalencia de parasitosis intestinales y factores asociados en un corregimiento de la costa atlántica colombiana. *Rev. salud pública*. 2008 sep;10(4):633-42.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Procesamiento y fortificación de los alimentos. [Internet]. Capítulo 32. Procesamiento y fortificación de alimentos. [citado 2011 ene 11]. Available a partir de: <http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s10.htm>
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Anemia ferropénica. Informe de un grupo de estudio. Serie de informes técnicos número 182. Ginebra; 1959 p. 20.
8. Ministerio de la Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), Instituto Nacional de Salud (INS), Profamilia, Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE). Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2010 ENSIN. 1a ed. Bogotá, Colombia: Da Vinci Editores y cía. S N C; 2011.
9. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2005. 1a ed. Bogotá, Colombia: ICBF; 2006.
10. Serna Majem L, Aranceta Bartrina J. Nutrición y salud pública: métodos, bases científicas y aplicaciones. [Internet]. 2a ed. Barcelona (España): MASSON S.A.; 2006 [citado 2010 dic 30]. Available a partir de: http://books.google.com.co/books?id=LVk80_G_QegC&pg=PA783&dq=fortificacion+hierro+zinc&hl=es&ei=9R8cTdSaA4OCIAe227jrCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCgQ6AEwAA#v=onepage&q=aminoquelado&f=false
11. Beinert M, Lamounier J. Recent experience with fortification of foods and beverages with iron for the control of iron-deficiency anemia in Brazilian children. *Food and Nutrition Bulletin*. 2003;24(3):268-74.
12. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Nutrición Humana en el Mundo en Desarrollo. Capítulo 13: Carencia de hierro y otras anemias nutricionales. [Internet]. Depósitos de documentos de la FAO. [citado 2010 dic 30]. Available a partir de: <http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s0h.htm>
13. Moya A, Sevilla Ardón SJSJS. Estudio comparativo de hierro aminoquelado Vs sulfato ferroso más ácido fólico en el tratamiento de la anemia ferropénica en el embarazo. *Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH*. 2008 abr;11(1):42-9.
14. Fox T, Eagles J, Fairweather-Tait S. Bioavailability of iron glycine as a fortificant in infant foods. *Am J Clin Nutr*. 1998 abr;67(4):5.
15. Madero D. Eficacia y Seguridad del Complejo de Hidróxido de Hierro Férrico (III) y Polimaltosa (IPC) vs el Hierro Aminoquelado en el Manejo de la Anemia Ferropénica en Niños. 28-29. 2007 ene;

16. INACG Symposium. International Nutritional Anemia Consultative Group. [Internet]. Durban, South Africa: ILS Research Foundation; 2000 p. 1-60. Available a partir de: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Asegurando%20un%20inicio%20saludable%20para%20un%20desarrollo%20futuro.pdf>
17. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Asegurando un inicio saludable para un desarrollo futuro: El hierro durante los primeros seis meses de vida. [Internet]. OPS; 2009 [citado 2011 ene 6]. Available a partir de: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Asegurando%20un%20inicio%20saludable%20para%20un%20desarrollo%20futuro.pdf>
18. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2010;9(4):16.
19. UNICEF. El Estado Mundial de la Infancia 1998. Tema: Nutrición. [Internet]. El Estado Mundial de la Infancia 1998. 1998 [citado 2011 ene 6]. Available a partir de: <http://www.unicef.org/spanish/sowc98sp/silent.htm>
20. UBM Médica. Vademecum. Ficha Sulfato ferroso. [Internet]. Información de medicamentos y principios activos. [citado 2011 ene 7]. Available a partir de: <http://www.vademecum.es/principios-activos-sulfato+ferroso-b03aa07>
21. Andrews N, Bridge K. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Natan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5.^a ed. Philadelphia: Wb Saunders; 1998.
22. Hentze M. Iron regulatory factor -The conductor of cellular iron regulation. Annual course. *Adv Hematol*; 1993.
23. Kowski L. Metabolismo del hierro y anemia ferropriva. En: Hematología pediátrica. 3.^a ed. La Habana (Cuba); 1985.
24. Velásquez C. Los micronutrientes, impulsores del desarrollo científico en nutrición. Universidad de Antioquia; 1997.
25. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos: Guías para América Latina y el Caribe. [Internet]. Washington, DC: OPS; 2002 [citado 2010 dic 29]. Available a partir de: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Compuestos%20de%20hierro_Esp.pdf
26. Cook J, Skikne B, Baynes R. Iron deficiency: the global perspective. *Adv Exp Med Biol*. 1994;219-218.
27. Lynch S, Cook J. Interaction of vitamin C and iron. *Ann NY Acad Sci*. 1980;32-44.
28. Davidsson L, Sarker S, Fuschs G, Walczyk T, Hurrell R. Helicobacter pylori infection and iron absorption in Bangladeshi children (abstract). Bioavailability of micronutrients in relation to public health. En: Organización Panamericana de la Salud (OPS). Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos. Guías para América Latina y el Caribe. OPS; 2002.
29. Mataix Verdú J, Corazo Marín E. Nutrición para educadores. 2.^a ed. Madrid (España): Diaz de Santos; 2005.
30. Andrews N. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341:1986-95.
31. González Rosendo G. Comparación de la dosis única semanal de hierro con la dosis diaria, para el tratamiento y prevención de la anemia ferropénica en adolescentes mexicanas. [Tesis doctoral para optar al título de Doctor en Nutrición, tecnología e higiene de los alimentos]. [Bellaterra (España)]: Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Veterinaria.; 2002.
32. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A. Metabolismo del hierro, conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *ALAN*; 2003.
33. Muñoz Gómez M, Molero León SE, García-Erce JA. Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioperatoria. *Anemia*. 2008;1(2):47-60.
34. Conrad M, Umbreit J. Pathways of Iron Absorption. *Blood Cells, Molecules and Disease*. 2002.

35. Forrelat B, Gautier H, Fernández N. Metabolismo del hierro. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2000;149 60.
36. Andrews N. Understanding heme transport. *N Engl J Med.* 2005;2508 9.
37. Schaer C. Heme Carrier Protein (HCP-1) spatially interacts with the CD 163 hemoglobin uptake pathway and is a target of inflammatory macrophage activation. *J Leukoc Biol.* 2008;1 9.
38. Conrad M, Umbreit J, Moore E. Separate pathways for cellular uptake of ferric and ferrous iron. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;G767 G774.
39. Riedel H, Remus A, Fitcher B, Stremmel W. Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillous membranes. *Biochem J.* 1995;745 8.
40. Hernández Posadas M. Determinación de niveles séricos de zinc en escolares del área rural de Guatemala, desparasitados y no desparasitados, previo y posterior al consumo de azúcar fortificada con vitamina A, Hierro y Zinc aminoquelados. [Trabajo de grado para optar al título de química farmacéutica.]. [Guatemala]: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Química y Farmacias; 2006.
41. Organización Mundial de la Salud (OMS), Food and Agriculture Organization (FAO). Necesidades de vitamina A, hierro, folato y vitamina B12. Informe de una Consulta Mixta FAO/OMS de expertos. OMS/FAO; 1991.
42. The National Academy Press. Dietary Reference Intakes (DRI) for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. The National Academy Press; 2001.
43. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Recomendaciones de consumo diario de calorías y nutrientes para la población colombiana. [Internet]. ICBF. 1998 [citado 2011 abr 15]. Available a partir de: <https://www.icbf.gov.co/icbf/directorio/portel/libreria/php/03.030805.html>
44. República de Colombia, Ministerio de Salud, Ministerio de la Protección Social. Resolución 333 de 2011. Por la cual se establece el reglamento técnico sobre los requisitos de rotulado o etiquetado nutricional que deben cumplir los alimentos envasados para consumo humano. Res 333/2011 feb, 2011 p. 44.
45. Expert Scientific Working Group. Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr.* 1985 dic;42(6):1318 30.
46. Bothwell T, Charlton R, Cook J, Finch C. Iron metabolism in man. En: González, G. Comparación de la dosis única semanal de hierro con la dosis diaria, para el tratamiento y prevención de la anemia ferropénica en adolescentes mexicanas. [Tesis doctoral para optar al título de Doctor en Nutrición, tecnología e higiene de los alimentos]. [Bellaterra (España)]: Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Veterinaria.; 2002.
47. Kelley W. Medicina Interna. En: González, G. Comparación de la dosis única semanal de hierro con la dosis diaria, para el tratamiento y prevención de la anemia ferropénica en adolescentes mexicanas. [Tesis doctoral para optar al título de Doctor en Nutrición, tecnología e higiene de los alimentos]. [Bellaterra (España)]: Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Veterinaria.; 2002.
48. Cook J, Boy E, Flowers C, Daroca M. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood.* 2005;1441 6.
49. Viteri F, Mendoza C. Nuevos enfoques para la prevención y control de la deficiencia de hierro. Suplementación con hierro en los países en desarrollo. En: González, G. Comparación de la dosis única semanal de hierro con la dosis diaria, para el tratamiento y prevención de la anemia ferropénica en adolescentes mexicanas. [Tesis doctoral para optar al título de Doctor en Nutrición, tecnología e higiene de los alimentos]. [Bellaterra (España)]: Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Veterinaria.; 2002.

50. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), Organización Mundial de la Salud (OMS), United Nations Childrens Fund (UNICEF). Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Rebecca J. Stoltzfus, Michele L. Dreyfuss. Washington, DC: OMS; 1998.
51. Sari M, de Pee S, Martin M, Herman S, Bloem M, Yip R. Estimating the prevalence of anaemia: a comparison of three methods. *Bull World Health Organ.* 2001;79(6):506-11.
52. Organización Mundial de la Salud (OMS). Focusing on anemia: Towards an integrated approach for effective anemia control. Comunicado conjunto. [Internet]. Ginebra: OMS; 2004 [citado 2011 abr 10]. Available a partir de: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/283/28309905.pdf>
53. Sub-comité de Nutrición de las Naciones Unidas. Comités de Coordinación Administrativa. Estado de la situación mundial en nutrición. Ginebra: Naciones Unidas; 2000.
54. Ministerio de Salud. Deficiencia de hierro, vitamina A y prevalencia de parasitismo intestinal en la población infantil y anemia nutricional en mujeres en edad fértil. Ministerio de Salud; 1998.
55. Sigma-Aldrich. MCDS [Internet]. [citado 2011 abr 27]. Available a partir de: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do>
56. Aranda E. Guías de diagnóstico y tratamiento. Anemia por deficiencia de hierro. *Rev. bol. ped.* 2004 jun;43(2):131-40.
57. Swain J, Johnson L, Hunt J. Electrolytic iron or ferrous sulfate increase body iron in women with moderate to low iron stores. *J. Nutr.* 2007 mar;137(3):620-7.
58. Pérez-Espósito A, Villalpando S, Rivera J, Griffin I, Abrams S. Ferrous sulfate is more bioavailable among preschoolers than other forms of iron in a milk-based weanin food distributed by PROGRESA, a National Program in Mexico. *J. Nutr.* 2005 ene;135(1):64-9.
59. Raisters R. Ferrous sulfate side effects [Internet]. *buzzle.com.* [citado 2011 abr 27]. Available a partir de: <http://www.buzzle.com/articles/ferrous-sulfate-side-effects.html>
60. Albion Laboratories Inc. Ferrochel Technical Monograph. En: Hernández, M. Determinación de niveles séricos de zinc en escolares del área rural de Guatemala, desparasitados y no desparasitados, previo y posterior al consumo de azúcar fortificada con vitamina A, Hierro y Zinc aminoquelados. 1995 may.
61. Lindsay H A. Advantages and Limitations of Iron Amino Acid Chelates as iron Fortificants. *Nutrition Reviews.* 2002;60(7):S18-S21.
62. Jeppsen R. Biochemistry and physiology of Albion metal aminoacid chelates as proofs of chelation. En: Hernández, M. Determinación de niveles séricos de zinc en escolares del área rural de Guatemala, desparasitados y no desparasitados, previo y posterior al consumo de azúcar fortificada con vitamina A, Hierro y Zinc aminoquelados. Salt Lake City; 1995.
63. Pombo M, Castro L, Barreiro J. El Crecimiento, el Desarrollo y los Elementos Traza En: *Metabolismo, Nutrición, Oligoelementos.* 1.ª ed.
64. Olivares M, Pizarro F, Pineda O, Name J, Hertrampf E, Walter T. Milk Inhibits and Ascorbic Acid Favors Ferrous Bis-Glycine Chelate Bioavailability in Humans. *J. Nutr.* 1997 jul;127(7):1407-11.
65. Cornbluth S, Núñez LM, Fujimori E, Guerra-Shinohara E, Vianna I. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Suplemento.* 2001;51(1):6.
66. Oyarzún E. Manual de alto riesgo obstétrico. 1.ª ed. Chile: Pontificia universidad Católica de Chile; 2000.
67. Castillo E. Comparación de dos tipos de hierro para aplicación en lechones recién nacidos [Trabajo de grado para optar al título de zootecnista]. [Guatemala]: Universidad San Carlos de Guatemala, Escuela de Zootecnia; 2006.

68. Bovell-Benjamin A, Allen L, Viteri F. Iron is well absorbed from ferrous bisglycinate (Ferrochel) added to a high phytate whole-maize meal. United States of America; 1997.
69. Bovell-Benjamin A, Allen L, Guinard J-X. Sensory quality and lipid oxidation of maize porridge as affected by iron amino acid chelates and EDTA. *J food Sci.* 1999;64:371-6.
70. Soyano A, Gómez M. Participación del hierro en la inmunidad y su relación con las infecciones. *Arch. latinoam. nut.* 1999 sep;49(3):40S-46S.
71. Lundeen E, Schueth T, Toktobaev N, Zlotkin S, Hyder S, Houser R. Daily use of Sprinkles micronutrient powder for 2 months reduces anemia among children 6 to 36 months of age in the Kyrgyz Republic: a cluster-randomized trial. *Food Nutr Bull.* 2010 sep;31(3):446-4460.
72. Solano L, Acuña I, Barón MA, Morón de Salim A, Sánchez A. Influencia de las parasitosis intestinales y otros antecedentes infecciosos sobre el estado nutricional y antropométrico de niños en situación de pobreza. *Parasitol. latinoam.* 2008 dic;63(1-2-3-4):12-9.
73. Sánchez C. Una mirada a las enfermedades parasitarias en el país. *NOVA - Publicación científica.* 2006 jun;4(5):100-3.
74. Scrimshaw N. Fortificación de alimentos: una estrategia nutricional indispensable. I Foro Alimentación y nutrición: retos y compromisos, 2005. *An Venez Nutr.* 2005;18(1):64-8.
75. UNICEF. Micronutrientes. [Internet]. MICRONUTRIENTES - VENTAJAS. 2004 [citado 2011 ene 11]. Available a partir de: <http://www.unicef.org.co/Micronutrientes/ventajas.htm>
76. República de Colombia, Ministerio de Salud, Ministerio de Salud. Decreto 547 de marzo 19 de 1996. Por el cual se reglamenta el Título V de la Ley 09 de 1979, en cuanto a la expedición del registro Sanitario y a las condiciones sanitarias de producción, empaque y comercialización, al control de la sal para consumo humano y se dictan otras disposiciones sobre la materia. *Decr 547/1996 mar 19, 1996 p. 4.*
77. República de Colombia, Ministerio de Salud, Ministerio de Salud Pública. Decreto 1944 de octubre 28 de 1996. Por el cual se reglamenta la fortificación de la harina de trigo y se establecen las condiciones de comercialización, rotulado, vigilancia y control. *Decr 1944/1996 oct 28, 1996 p. 4.*
78. República de Colombia, Ministerio de Salud, Ministerio de la Protección Social. Resolución 2121 del 2010. Por la cual se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la Organización Mundial de la Salud - OMS en el 2006 y 2007 para los niños, niñas y adolescentes de 0 y 18 años de edad y se dictan otras disposiciones. *Res 2121/2010 jun 9, 2010 p. 51.*
79. Fundación de Atención a la Niñez -FAN-. Fundación de atención a la niñez :: FAN [Internet]. Fundación de Atención a la Niñez -FAN-. 2011 [citado 2011 nov 3]. Available a partir de: <http://www.fan.org.co/detalles-novedosos/objeto-social.html>
80. Sazawal, Olney D, Pollitt E, Kariger P, Khalfan S, Ali N, et al. Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5- to 11-month old. *Journal of Nutrition.* 2006;136(9):2427-34.
81. Organización Mundial de la Salud (OMS), Departamento de Nutrición. WHO | WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros [Internet]. WHO. 2011 [citado 2012 jun 3]. Available a partir de: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
82. Jin Y-S, Lai J-Q, Zhao X-F, Meng J, Yin S. [Evaluation on glycine chelated iron (II) in improving nutritional anemia in rats]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2005 may;34(3):344-6.
83. Jin Y-S, Lai J-Q, Zhao X-F, Meng J. [Observation on the efficacy of glycine chelated iron (II) in improving nutritional anemia in children]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2005 sep;34(5):588-9.
84. Ruiz-Fernández NA. Deficiencia de hierro en niños escolares y su relación con la función cognitiva. *Salus.* 2006 ago 2;10(2):10-6.
85. Shamah-Levy T, Villalpando S, Rivera-Dommarco JA, Mundo-Rosas V, Cuevas-Nasu L, Jiménez-Aguilar A. Ferrous Gluconate and Ferrous Sulfate Added to a Complementary Food

- Distributed by the Mexican Nutrition Program Oportunidades Have a Comparable Efficacy to Reduce Iron Deficiency in Toddlers. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2008;47(5):660-6.
86. Azeredo C, Cotta R, Sant Ana L, Franceschini S, Ribeiro R, Lamounier J. Efetividade superior do esquema diário de suplementação de ferro em lactentes. *Revista de Saúde Pública.* 2010 abr;44(2):230-9.
 87. Giorgini E, Fisberg M, De Paula R, Ferreira A, Valle J, Braga J. The use of sweet rolls fortified with iron bis-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Suplemento.* 2001;51(1):6.
 88. Regiane A, Cardoso R, Fisberg M. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Suplemento.* 2001;51(1):6.
 89. Rivera J, Shamah-Levy T, Villalpando S, Monterrubio E. Effectiveness of a large-scale iron-fortified milk distribution program on anemia and iron deficiency in low-income young children in Mexico. *Am J Clin Nutr.* 2009;91(2):431-9.
 90. Khademloo M, Karami H, Ajami A, Yasari M. Comparison of the effectiveness of weekly and daily iron supplementation in 6- to 24-months-old babies in urban health centers of Sari, Iran. *Pak J Biol Sci.* 2009 ene 15;12(2):195-7.
 91. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución No 008430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 008430 de 1993 oct 4, 1993 p. 24.
 92. Layrisse M, García-Casal M, Solano L, Baron M, Arguello F, Llovera D. Iron bioavailability in humans from breakfast enriched with iron bis-glycine chelate, phylates and polyphenols. *J Nutr.* 2000;130:2195-9.
 93. Pineda O, Ashmead H, Pérez J, Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J Appl Nutr.* 1994;46:2-13.
 94. Pineda O, Ashmead H. Effectiveness of treatment of iron deficiency anemia in infants and young children with ferrous bisglycinate chelate. *Nutrition.* 2001;17:381-4.
 95. Torres MAA, Lobo NF, Sato K, Queiroz S de S. Fortification of fluid milk for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in children under 4 years of age. *Revista de Saúde Pública.* 1996 ago;30(4):350-7.
 96. Mayumi Mimura EC, Wander Breganó J, Bandeira Dichi J, Pereira Gregório E, Dichi I. Comparison of ferrous sulfate and ferrous glycinate chelate for the treatment of iron deficiency anemia in gastrectomized patients. *Nutrition.* 2008;24:663-8.
 97. Olivares G M, Pizarro F. Bioavailability of iron bis-glycinate chelate in water. *ALAN.* 2001 mar;51(1):22-8.
 98. Barton J, Conrad M, Parmley R. Calcium inhibition of inorganic iron absorption in rats. *Gastroenterology.* 1983;84:90-101.
 99. Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg A, Rossander-Hulten L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and hemeiron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1991;(53):112-9.
 100. Monsen E, Cook J. Food iron absorption in human subjects. IV. The effects of calcium and phosphorus salts on the absorption of nonheme iron. *Am J Clin Nutr.* 1976;29:1142-8.
 101. Cook J, Dassenko S, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 53:106-11.
 102. Reddy M, Cook J. Effect of calcium intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1820-5.
 103. Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M, Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46:317-27.
 104. Hallberg L. Does calcium interfere with iron absorption? *Am J Clin Nutr.* 1998;68:3-4.

105. Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr.* 1992;69:533-40.
106. Alcaraz López G, Bernal Parra C, Aristizábal Gil M, Ruiz Villa M, Fox Quintana J. Anemia y anemia por déficit de hierro en niños menores de cinco años y su relación con el consumo de hierro en la alimentación. Turbo, Antioquia, Colombia. *Invest. educ. enferm.* 2006 dic;24(2):16-29.
107. Iost C, Name J, Jeppsen R, Ashmead H. Repleting hemoglobin in iron deficiency anemia in young children through liquid milk fortification with bioavailable iron amino acid chelate. *Journal of the American College of Nutrition.* 1998;17(2):197.
108. Hertrampf E, Olivares G M. Iron amino acid chelates. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004 nov;74(6):435-43.
109. Queiroz S de S, Torres MA de A. Anemia Carencial Ferropriva: Aspectos Fisiopatológicos e experiência com a utilização do Leite Fortificado com Ferro. *Pediatria Moderna.* 1995 jul;31(Edición especial).
110. Osman A, al-Othaimen A. Experience with ferrous bis-glycine chelate as an iron fortificant in milk. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002;72(4):257-63.
111. Hurrell R. Bioavailability of different iron compounds to fortify formulas and cereals: technological problems. *Iron Nutrition in Infancy and Childhood.* New York: Stekel, A., ed.; 1984.

10. ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de la Información



EFICACIA DEL HIERRO AMINOQUELADO EN COMPARACIÓN CON EL SULFATO FERROSO COMO COMPLEMENTO ALIMENTARIO EN PREESCOLARES CON DEFICIENCIA DE HIERRO. MEDELLÍN, 2011

Número de formulario

Identificación del menor Edad en años cumplidos Sexo H M Código de la Institución

Peso en kg Estrato socioeconómico de la vivienda donde reside la familia Número de miembros en la familia

Talla en cm Número de hijos en la familia

Comuna de residencia						Tipo de vivienda				Ingresos familiares en el último mes				
1	Popular	5	Manrique	9	Buenos Aires	13	San Javier	1	Casa	1	Menos de un SMMLV			
2	Santa Cruz	6	12 de Octubre	10	La Candelaria	14	El Poblado	2	Apartamento	2	Entre 1 y 2 SMMLV			
3	Aranjuez	7	Robledo	11	Laureles-Estadio	15	Guayabal	3	Cuarto	3	Más de 2 y hasta 5 SMMLV			
4	Castilla	8	Villa Hermosa	12	La América	16	Belén	4	Otro, ¿cuál?	4	Más de 5 y hasta 10 SMMLV			
										5	Más de 10 SMMLV			

Principal fuente de ingresos familiares				Tipo de familia				Fue desparasitado en los últimos 6 meses			
1	Ninguna	5	Pensión /Jubilación	1	Nuclear	5	Simultánea	1	Si	2	No
2	Aportes familiares	6	Renta	2	Extensa o conjunta	6	Grupo de hermanos	1	Si	2	No
3	Contrato de servicios	7	Otra	3	Monoparental	7	Unidad doméstica	1	Si	2	No
4	Sueldo/Salario			4	Ampliada	8	Otro ¿cuál?	1	Si	2	No

Resultado Hb 1 Resultado Hb 2 Resultado F 1 Resultado F 2

Reporte de infecciones

Fecha llamada			¿El menor presentó algún tipo de infección?				¿Qué infección?	¿El menor presentó oscurecimiento de las heces?			
dd	mm	aaaa	1	Si	2	No		1	Si	2	No
dd	mm	aaaa	1	Si	2	No		1	Si	2	No
dd	mm	aaaa	1	Si	2	No		1	Si	2	No
dd	mm	aaaa	1	Si	2	No		1	Si	2	No
dd	mm	aaaa	1	Si	2	No		1	Si	2	No
dd	mm	aaaa	1	Si	2	No		1	Si	2	No

Reacciones adversas	Episodios			
Rechazo al alimento	1	Si	2	No
Dolor abdominal	1	Si	2	No
Acidez	1	Si	2	No
Náuseas	1	Si	2	No
Vómito	1	Si	2	No
Estreñimiento	1	Si	2	No
Diarrea	1	Si	2	No

¿El menor demuestra disgusto por el alimento? 1 Si 2 No

¿El menor abandona la intervención? 1 Si 2 No

Causa del abandono

Nombre Encuestador Control de calidad

Nombre Digitador Control de calidad

Centro infantil: _____

Responsable: _____

NOMBRE DEL PREESCOLAR	Fecha 1	Fecha 2	Fecha 3	Fecha 4	Fecha 5	Fecha 6	Fecha 7	Fecha 8	Fecha 9
El niño asiste al centro infantil									
El niño recibe la leche									
Infección									
Dolor abdominal									
Náuseas									
Vómito									
Estreñimiento									
Diarrea									
Oscurecimiento de las heces									
El menor demuestra disgusto por el alimento									
Observaciones									



Anexo 3. Protocolo de Investigación

EFICACIA DEL HIERRO AMINOQUELADO EN COMPARACIÓN CON EL SULFATO FERROSO COMO FORTIFICANTE DE UN COMPLEMENTO ALIMENTARIO PARA PREESCOLARES CON DEFICIENCIA DE HIERRO. MEDELLÍN, 2011

INVESTIGADOR PRINCIPAL
MAYLEN LISETH ROJAS BOTERO*
Estudiante Maestría en Epidemiología

COINVESTIGADORES
Liliana Montoya, Coordinadora de Investigación*
Juliana Sánchez Garzón, Odontóloga*
Oscar Villada Ochoa*
Cristian Vargas*
Alejandro Díaz, Pediatra*
Javier Chica, Docente Facultad de Veterinaria

ASESOR Y COINVESTIGADOR
Ana Milena Herrera Torres
Coordinadora doctorado en Ciencias de la Salud

GRUPO DE INVESTIGACIÓN OBSERVATORIO DE SALUD
Línea Epidemiología clínica y molecular

***FACULTAD DE MEDICINA**
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
UNIVERSIDAD CES
MEDELLÍN
2011

ÍNDICE DEL PROTOCOLO

1. Resumen
2. Información General
3. Introducción y justificación
4. Objetivos
5. Tipo de investigación
6. Selección de sujetos
7. Intervención
8. Eventos adversos
9. Variables de evaluación
10. Cronograma
11. Procesamiento y análisis de los datos
12. Aspectos éticos

1. RESUMEN

Los depósitos depletados de hierro constituyen el primer eslabón de la cadena conducente a la deficiencia de hierro, carencia nutricional más prevalente y principal causa de anemia en todo el mundo; puede presentarse en cualquier grupo de edad, aunque los niños preescolares se encuentran en especial riesgo, principalmente porque cuando se presenta a esta edad puede ocasionar serias repercusiones para toda la vida, siendo así una amenaza para la salud pública de considerable importancia a nivel mundial.

La fortificación de alimentos es considerada la solución más efectiva para contrarrestar esta situación, en este sentido se plantea un ensayo clínico controlado con Aleatorización de grupos que compare la eficacia del sulfato ferroso con respecto al hierro aminoquelado como complemento dietario en niños preescolares de Medellín con niveles depletados de hierro. La investigación tuvo una duración de seis meses a partir de su aprobación por el comité operativo y de ética de la Universidad CES, con una intervención de dos meses calendario (36 días de exposición). Se espera que con los resultados se pueda contribuir, aunque sea de manera indirecta, al mejoramiento de las condiciones de salud de los niños inscritos en los centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez que hicieron parte del estudio.

2. INFORMACIÓN GENERAL

El estudio Eficacia del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como compuesto fortificante de un complemento alimentario para preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011 se realiza como requisito para optar al título de Magister en Epidemiología. Tanto la Universidad CES como la empresa multinacional Nutreva S.A.S. y la Fundación de Atención a la Niñez FAN, promueven y patrocinan el proyecto.

La firma Nutreva S.A.S. es una compañía dedicada al diseño, producción y mercadeo de micronutrientes para seres humanos, entre ellos comercializan premezclas que utilizan hierro aminoquelado y sulfato ferroso. A partir del 2012, Nutreva cambia su razón social por Nutreo S.A.S.

Los investigadores vinculados al proyecto, su formación y experiencia en investigación se presentan a continuación:

Vínculo en el proyecto	Nombre	Profesión	Posgrado	Líneas de investigación
Investigador principal	Maylen Liseth Rojas Botero	Profesional en gerencia de sistemas de información en salud	Estudiante maestría en Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida • Situación de salud • Epidemiología ocupacional • Epidemiología clínica y molecular
Asesor y coinvestigador	Ana Milena Herrera Torres	Médica	Magister en Epidemiología PhD en Patología	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiología clínica y molecular • Fisiopatología cardiovascular • Fisiopatología sexual y de la reproducción • Remodelación tisular
Coinvestigador	Liliana Montoya	Profesional en gerencia de sistemas de información en salud	Magister en Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> • Validación de escalas • Salud mental y violencia • Salud mental laboral • Prevalencia de trastornos mentales en grupo poblacionales • Consumo de sustancias psicoactivas y factores asociados • Situación de salud
Coinvestigador	Alejandro Díaz	Médico	Pediatra	
Coinvestigador	Javier Chica	Zootecnista	Magister en zootecnia	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición y alimentación monogástricos • Nutrición mineral a partir de fuentes orgánicas en aves, cerdos y bovinos • Nutrición vitamínica en aves, cerdos y bovinos • Evaluación de fuentes minerales para nutrición animal
Coinvestigador	Juliana Sánchez Garzón	Odontóloga	Estudiante maestría en Epidemiología	
Coinvestigador	Oscar Villada Ochoa	Médico	Internista, Estudiante Maestría en Epidemiología	
Coinvestigador	Cristian Vargas	Médico	Estudiante Maestría en Epidemiología	

El estudio ha sido evaluado tanto por el comité operativo, como por el comité de ética de la Universidad CES.

Se consideraron cuatro de los centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) a saber: Centro Infantil Estrellitas de Niquitao, Centro de Atención a la Niñez y la Familia, Centro Infantil el Edén y Centro Infantil Semillas Creadoras, quienes atienden a las comunidades marginales económica y socialmente ubicadas en zonas vulnerables del municipio de Medellín, a través de la atención integral a la infancia, mediante programas de educación, nutrición y apoyo psicosocial a las familias. (79)

3. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la deficiencia de hierro como la deficiencia nutricional más común en el planeta, que afecta potencialmente a 5 mil millones de personas (16,17); indica que este es un serio, difundido y persistente problema para la salud pública a escala global (1,18) con importantes repercusiones en la población infantil, al ser la principal causa de anemia en el mundo y un factor de riesgo tanto para el desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños, como para disminución de la capacidad inmunológica.

Generalmente los niños anémicos que superan la infancia, crecen siendo adultos con limitaciones físicas e intelectuales, con bajos niveles de productividad y elevadas tasas de enfermedades crónicas y discapacidades (19); lo que genera serias repercusiones para la salud humana y para el desarrollo social y económico de las poblaciones (11). Desde el anterior punto de vista la OMS promueve, promueve y apoya la investigación científica cuyo resultado pueda ser utilizado en la ejecución de actividades locales, nacionales y/o regionales; considerándose así la investigación en este campo como una actividad necesaria para implementar, mejorar, modificar u optimizar intervenciones. (1)

De otro lado, las medidas en salud pública para mejorar el estado del hierro en grupos vulnerables a menudo incluyen la fortificación de alimentos, al ser considerado como el mejor método para combatir la deficiencia de hierro, además de haber sido considerado en el camino a la consecución de los Objetivos del Milenio (ODM) (10); en este sentido, compuestos con buena absorción como el sulfato ferroso se consideran inadecuados como fortificantes de alimentos debido a los problemas organolépticos que produce (cambios de color, olor, sabor, oxidación, entre otros) (14) además de las reacciones adversas como dolor abdominal, acidez, náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea y oscurecimiento de las heces que se generan al utilizarlo. (20)

El hierro aminoquelado utiliza compuestos de nutrientes que son utilizados por el cuerpo, resulta menos tóxico para el aparato digestivo y por ende se generan menos reacciones adversas, lo que repercute en una menor frecuencia en la suspensión de la ingesta de los alimentos fortificados (13,14).

Contar con evidencia científica que demuestre cuál compuesto cuenta con mayor eficacia como complemento dietario, el sulfato ferroso o el hierro aminoquelado, podría incentivar a los productores de alimentos fortificados con hierro a tomar decisiones concienzudas a la hora de seleccionar el compuesto que utilizarán; además, el interés expresado por algunas instituciones como la productora multinacional Nutreva S.A.S. unido a la posibilidad de contribuir, al menos de manera indirecta, al mejoramiento de las condiciones de salud de los niños con deficiencia de hierro que consumen esta clase de productos, reafirma la importancia del quehacer investigativo en este campo en particular.

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Comparar la eficacia del hierro aminoquelado con el sulfato ferroso como complemento dietario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011.

Objetivos Específicos

- Caracterizar social y demográficamente los niños preescolares con deficiencia de hierro, según grupo de estudio.
- Comparar la prevalencia de parasitosis, antes y después de la intervención, inter e intra grupos de estudio.
- Comparar el perfil hematológico antes y después de la intervención, inter e intra grupos de estudio.
- Comparar el perfil hematológico según el estado nutricional de los niños.
- Comparar la incidencia de infecciones entre los grupos de estudio.
- Contrastar la incidencia de reacciones adversas a la ingesta del alimento fortificado entre los grupos de estudio.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se llevó a cabo un estudio experimental, tipo ensayo clínico con asignación aleatoria a grupos, triple ciego, con intervención durante dos meses a niños preescolares con deficiencia de hierro, inscritos en cuatro de los centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín.

Se justifica la intervención durante dos meses debido a que es precisamente el tiempo que tarda la ferritina en llegar a niveles normales cuando se suministran complementos con hierro; adicionalmente se ha encontrado que la administración de hierro a niños con niveles normales de hierro, está relacionado con un aumento en la mortalidad, la morbilidad infecciosa general y los ingresos hospitalarios. (80)

5. SELECCIÓN DE SUJETOS

Se utilizó la muestra por conveniencia. Previo consentimiento informado por escrito por parte de los padres o representantes legales, se realizarán pruebas sanguíneas a todos los niños matriculados en los cuatro centros infantiles estudiados, con el fin de determinar la cantidad de preescolares con depósitos depletados de hierro no anémicos. Una vez aplicados los criterios de inclusión y de evaluar que no presentaran alguno de exclusión, se tomaron los niños que podían participar en el estudio. Con el fin de asegurar la transparencia del estudio y de minimizar errores y sesgos, se aleatorizaron los grupos, es decir, los centros infantiles.

Se incluyeron todos los niños que pertenecían a los centros infantiles Semillas Creadoras, El Edén, Estrellitas de Niquitao y Centro de Atención a la Niñez y la Familia, que asistían al centro en tiempo completo (ocho horas diarias), tuvieran entre 2 y 5 años inclusive al momento de comenzar el estudio y además presentaran reservas depletadas de hierro, es decir, un nivel de ferritina inferior o igual a 23,9 ng/ml. Por su parte se excluyeron quienes presentaron anemia (un nivel de hemoglobina inferior o igual a 11 g/dL) y a quienes no fue posible realizar el examen coprológico antes de comenzar la intervención.

6. INTERVENCIÓN

La intervención fue asignada de forma aleatoria según el centro infantil donde se encontraban matriculados los niños sujetos de investigación; los grupos recibirán leche en polvo entera (COLANTA®) fortificada solo con hierro en forma de sulfato ferroso o de hierro aminoquelado (dos centros infantiles para cada tipo de fortificación), se les daban 13 g de leche al día de modo que cada niño recibiera 12,5 mg de hierro al día.

Antes de comenzar con el suministro de la leche, todos los niños participantes del estudio fueron desparasitados con Albendazol, suspensión de 10 ml.

La leche enriquecida fue suministrada a los preescolares de lunes a viernes en los centros infantiles por parte del personal de la institución, quienes estaban pendientes del consumo de la totalidad del alimento, siguiendo las indicaciones de alimentación de esta clase de instituciones; además fueron ellos quienes diariamente reportaron las reacciones adversas, además de las infecciones que tuvieran los preescolares.

Se contrataron encuestadores quienes recolectaron la información a través de encuestas presenciales cuando la fuente de información fue el acudiente o representante legal de niño. Semanalmente se recogían los formatos de reporte diario de infecciones y reacciones adversas, suministradas por las cuidadoras del centro infantil.

Auxiliares del laboratorio Dinámica IPS tomaron las muestras de sangre y de heces fecales, procesando todos los exámenes en el mismo centro. La recolección de la información se realizó entre agosto y diciembre del 2011.

7. EVENTOS ADVERSOS

Se entendieron como reacciones adversas derivadas de la intervención a cualquiera de las siguientes características presentes hasta las tres horas después de consumido el alimento enriquecido con hierro:

- Dolor abdominal
- Náuseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Diarrea
- Oscurecimiento de las heces

8. VARIABLES DE EVALUACIÓN

Para esta investigación la variable respuesta más importante fue el nivel de la ferritina en sangre, adicionalmente se evaluó la hemoglobina y el hematocrito, presencia de infección durante el tiempo de seguimiento, estado nutricional, parasitosis intestinal y las reacciones adversas a los alimentos fortificados.

CRONOGRAMA



		CRONOGRAMA DEL PROYECTO		Cód:					
				Mod:					
				Ver					
NOMBRE DEL PROYECTO		EFICACIA DEL HIERRO AMINOQUELADO EN COMPARACIÓN CON EL SULFATO FERROSO COMO COMPLEMENTO ALIMENTARIO EN PREESCOLARES CON DEFICIENCIA DE HIERRO. MEDELLÍN, 2011							
DURACIÓN DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO EN MESES									
Importante: Para efectos de la convocatoria, el cronograma sólo debe incluir las actividades propias de la ejecución del proyecto (Aquellas posteriores a su aprobación)									
N°	ACTIVIDAD	MES							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Revisión bibliográfica	x	x	x	x	x	X	x	x
2	Entrega anteproyecto comité operativo	x							
3	Entrega anteproyecto comité de ética		x						
4	Permisos con los centros infantiles		x						
5	Toma de muestra de sangre		x	x		x			
6	Análisis parasitario		x	x		x			
7	Desparasitación			x					
8	Aleatorización			x					
9	Aplicación del instrumento de recolección de información			x	x	x			
10	Suministro de alimentos fortificados				x	x			
11	Sistematización de datos				x	x	X		
12	Análisis de datos					x	X	x	
13	Escritura del informe final	x	x	x	x	x	X	x	x
14	Escritura del artículo							x	x
15	Sustentación								x
16	Entrega								x

9. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

La información se digitalizó en una hoja de cálculo de MS Office Excel 2007, luego se exportó, almacenó y procesó en base de datos en el programa estadístico SPSS v19®. Para el cálculo de intervalos de confianza y algunas pruebas de asociación se utilizó la calculadora epidemiológica EPIDAT v3.0, entre tanto que la presentación tabular, pictórica y textual se realizó mediante el procesador de texto de MS Office Word 2007.

Con el fin de alcanzar los objetivos planteados, primero se realizó la descripción de las variables correspondientes a las características demográficas, económicas, sociales y escolares de los niños con deficiencia de hierro incluidos en la investigación, además del análisis de sus condiciones a nivel familiar, mediante gráficos, tablas, estadísticos de resumen y se valoraron las diferencias entre los grupos de estudio a partir de las pruebas U de Mann Whitney, Chi cuadrado de independencia de Pearson, Prueba exacta de Fisher y t de Student para diferencia de medias en muestras independientes con varianzas iguales.

Seguidamente, se calculó la proporción de parasitosis antes y después de la intervención, a nivel general y según grupo de estudio, valorando las diferencias mediante la prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson y prueba de McNemar, según el caso.

Se estudió el perfil hematológico a partir de gráficos, tablas y estadísticos de resumen. Para la comparación de los niveles de hierro antes y después de la intervención, según grupo de estudio y entre ellos, se utilizó la prueba t de Student para diferencia de medias en muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney dependiendo del cumplimiento del supuesto de normalidad valorado a partir de la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors, cuando se trataba la muestra total o Shapiro-Wilk al analizar la distribución en cada uno de los grupos. Para el caso de las variables categóricas se utilizaron la prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson y la prueba exacta de Fisher según las frecuencias mínimas esperadas.

En el caso de tratarse de muestras dependientes, se empleó la prueba para medias en muestras relacionadas t de Student, la del rango señalado o pares igualados de Wilcoxon y la prueba de McNemar.

Como indicadores epidemiológicos, se calculó el Riesgo Relativo (*RR*) acompañado de su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%), la Reducción del Riesgo Relativo (*%RRR*), la Reducción Absoluta del Riesgo (*RAR*) con su intervalo de confianza del 95%, y el Número Necesario a Tratar (*NNT*).

Se valoró el estado nutricional de los preescolares antes de comenzar la intervención tanto a nivel general como por grupo de estudio, se calcularon los estadísticos de resumen, la talla para la edad, el peso para la talla y el IMC para la edad (los dos primeros fueron calculados para los niños menores de cinco años), utilizando las aplicaciones gratuitas de la Organización Mundial de la Salud WHO Anthro v3.2.2 de 2011 en el caso de los menores de cinco años y WHO Anthro plus v1.0.4 para los niños con cinco años y más (81).

Se generó un histograma de frecuencias con la distribución de las desviaciones estándar de la talla para la edad en los menores de cinco años, superponiendo la curva normal con media igual a cero y desviación estándar de uno. Para valorar las diferencias se utilizaron las pruebas U de Mann Whitney, t de Student para diferencia de medias en muestras independientes con variables iguales y prueba exacta de Fisher.

En la comparación de la incidencia de infecciones según grupo de intervención, se calcularon las tasas de incidencia tomando como denominadores la sumatoria de los días que los preescolares asistieron al centro infantil según el grupo de estudio; la valoración de la asociación se valoró con la prueba Chi cuadrado de independencia y se calculó el respectivo intervalo de confianza del 95% para la razón de tasas de incidencia.

Se calculó la proporción de preescolares de quienes reportaron al menos una reacción adversa durante el tiempo de intervención, se presentó un gráfico y se detalló, a partir de la densidad de incidencia, la reacción presentada tanto a nivel general y como por grupo de estudio. Se calculó la razón de incidencias, se calculó el intervalo de confianza del 95% para dicha razón y se valoró la asociación a partir de la prueba Chi cuadrado de independencia.

10. ASPECTOS ÉTICOS

En todo momento, durante el desarrollo de esta investigación, se tuvo como principios los establecidos para la investigación en seres humanos, además se garantizó el no daño de los participantes, prevaleciendo el respeto por su dignidad, la protección de sus derechos y su bienestar; en este orden de ideas se propendió siempre por:

- e) Respetar la autonomía: A los padres, tutores o representantes legales de los participantes se les explicaron detalladamente los objetivos de la investigación, de modo que estuvieran suficientemente informados y se les permitiera ejercer su libertad de tomar la decisión que consideraran correcta o adecuada. La inclusión de los niños se realizó después de obtener el consentimiento informado por escrito de los padres, tutores o representantes legales de acuerdo con la Declaración de Helsinki II y la Resolución 008430 del Ministerio de Salud de 1993, (Anexo 4) de igual manera y en concordancia con el Ministerio, se contó con la asesoría del Centro de Excelencia en Investigación en Salud Mental (CESISM) para obtener el asentimiento de los niños a partir de su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, explicando lúdicamente lo que se pretendía hacer. Por otra parte, se dejó claro a los padres o representantes legales que podrían retirarse del estudio en cualquier momento, sin que esto generara problema alguno.
- f) Beneficencia: Se procuró maximizar los beneficios para la población; en el caso de detectar un niño anémico, se dio a conocer esta información a sus padres o acudientes, de manera que pudiera ser tratado adecuadamente. La ingesta de ambos alimentos ayudó a disminuir el déficit de hierro en los niños preescolares estudiados, patología que pudo complicarse e inclusive, dejar secuelas para toda la vida.
- g) No maleficencia: El grupo control tuvo alimentos fortificados con el mineral que usualmente es utilizado para este fin y en ningún caso la ingesta de los compuestos constituyó un riesgo para la salud de los niños. De otro lado, se tenía claro que en el caso de haber detectado algún daño, la intervención sería suspendida inmediatamente.
- h) Justicia: Los centros infantiles tuvieron la misma probabilidad de pertenecer a cualquiera de los dos grupos de estudio, en este sentido se aleatorizaron los grupos con el propósito de obtener una mayor transparencia en la intervención, además de controlar el sesgo que puede presentarse al aleatorizar individuos.

La presente investigación se encuentra fundamentada en experimentación previa tanto en animales como en seres humanos adultos y menores de edad, pueden mencionarse los estudios realizados por Montoya (13), Madero (15), Falkingham (18), González (31), Jin (82), Jin (83), Ruiz-Fernández (84), Shama-Levy (85), Azaredo (86), Cornbluth (65), Giorgini (87), Regiane (88), Lundeen (71), Rivera (89), Khademloo (90), entre otros.

Según la resolución 008430 de 1993, dadas sus características esta investigación se clasificó como con riesgo mayor que el mínimo (91), los riesgos a los que estuvieron expuestos los menores estudiados fueron los relacionados con el consumo del alimento fortificado con hierro (sulfato ferroso o hierro aminoquelado) es decir, dolor abdominal, acidez, náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea y oscurecimiento de las heces. Adicionalmente se contemplaron las implicaciones concernientes a la toma de dos muestras de sangre, antes y después de la intervención, para el análisis de las pruebas de laboratorio.

El laboratorio de Dinámica IPS fue contratado para la extracción y análisis de muestras de sangre y heces fecales, garantizando el cumplimiento de las normas y principios concernientes al manejo y bioseguridad de las muestras.

Por su parte, los minerales utilizados en la fortificación de los alimentos se encuentran exentos del registro sanitario emitido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el certificado se presenta en el Anexo 5. La información que se obtenga a partir del desarrollo de la investigación se utilizará con fines estrictamente académicos y científicos, presentando los resultados de manera global, garantizando así la confidencialidad.

Adicionalmente, serán consideradas las orientaciones éticas que relativas al retorno social de la información obtenida, registrada y analizada; utilizando, para ello, diversas estrategias de comunicación, de modo que se conozcan los resultados más relevantes en general. Dichas estrategias se basan en la elaboración de mínimo un artículo para su publicación en revista indexada y la presentación pública de los resultados.

De otro lado el Comité de ética de la Universidad CES en su sesión 41 del 9 de junio del 2011, sometió a consideración la investigación y concluye que el proyecto en general se acogió a los principios éticos de la investigación científica. Adicionalmente y cumpliendo con su misión de velar por el respeto de los derechos de los seres humanos estudiados, durante la sesión 44 del 22 de noviembre del mismo año, sometió y aprobó cambios en el protocolo de investigación (Anexos 5 y 6).

Declaración conflictos de interés

Se indica un posible conflicto de interés en cuanto uno de los coinvestigadores es empleado de una de las entidades financiadoras del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la deficiencia de hierro es la carencia nutricional más común en el planeta, convirtiéndose en un serio, difundido y persistente problema para la salud pública a escala global con importantes repercusiones en la población infantil, al ser la principal causa de anemia en el mundo y un factor de riesgo tanto para el desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños, como para disminución de la capacidad inmunológica, es decir, aumenta el riesgo de que el niño contraiga infecciones.

En la Universidad CES actualmente se adelanta el proyecto **EFICACIA DEL HIERRO AMINOQUELADO EN COMPARACIÓN CON EL SULFATO FERROSO COMO COMPLEMENTO ALIMENTARIO EN PREESCOLARES CON DEFICIENCIA DE HIERRO**, en el estudio se pretende comparar la eficacia de los dos compuestos en cuanto a la capacidad de elevar los niveles de ferritina y mantener los niveles normales de hemoglobina en niños preescolares con niveles depletados de hierro, fortificando alimentos de consumo diario con hierro aminoquelado o con sulfato ferroso y se compararán los resultados para evaluar la eficacia. Con este nuevo conocimiento se pretende incentivar a los productores de alimentos fortificados con hierro a tomar decisiones basadas en evidencia científica a la hora de seleccionar el compuesto que utilizarán y así contribuir, al menos de manera indirecta, en el mejoramiento de las condiciones de salud de los niños con niveles depletados de hierro que consumen esta clase de productos.

Si usted está de acuerdo y lo autoriza, a su hijo o menor a cargo se le hará una prueba sanguínea, con la que se conocerán sus niveles de hemoglobina y ferritina, permitiendo conocer si el menor presenta niveles depletados de hierro o anemia. Si el niño está sano, se le informará y allí terminará su participación en el estudio. Por otro lado y debido a que la anemia es un problema de salud que requiere de tratamiento específico, cuando los resultados indiquen que el menor presenta dicha enfermedad, el investigador principal le informará para que busque la atención médica pertinente.

Solo en el caso de que el niño niveles depletados de hierro sin tener anemia podrá hacer parte del estudio y continuará el proceso con un análisis coprológico que indicará si el menor presenta parásitos intestinales, de ser así el proyecto se compromete a desparasitar los niños que lo requieran.

Posteriormente el niño será asignado al azar a uno de los grupos de estudio, ya sea el que reciba alimentos fortificados con hierro aminoquelado o con sulfato ferroso, recibiendo dichos alimentos de lunes a viernes durante dos meses. Al finalizar dicho periodo se realizarán de nuevo los análisis de laboratorio, tanto el sanguíneo como el coprológico y usted será informado de la evolución de su hijo o menor a cargo.

Durante el tiempo que su hijo o mejor a cargo consuma los alimentos fortificados con hierro aminoquelado o sulfato ferroso, podrá presentar molestias, como dolor de estómago, oscurecimiento de las heces, náuseas y vómito. Por su parte, entre los riesgos de la extracción de una muestra sanguínea se pueden considerar:

1. Las pruebas de sangre que permitirán medir los valores de hemoglobina y ferritina, puede ocasionar al introducir la aguja en la piel y extraer la sangre, en algunas personas un dolor moderado, mientras que otros solo sienten un pinchazo o sensación de picadura. Después puede haber algo de sensación de palpitación.
2. Las venas y arterias varían de tamaño de un paciente a otro y de un lado del cuerpo a otro, razón por la cual obtener una muestra de sangre de una persona puede ser más difícil que de otras y requerir varias punciones.
3. Otros riesgos asociados a la extracción de sangre pueden ser: sangrado excesivo, desmayo o sensación de mareo, hematomas (acumulación de sangre debajo de la piel), coloración morada en la zona de punción o infección (un riesgo leve que se produce cada vez que hay ruptura de la piel, como en una cortadura o raspadura).

Cualquiera de estos riesgos que no son frecuentes, pero que pueden ocurrir en un pequeño número de casos, será atendido por el personal y recursos de la investigación. Esta extracción de sangre será efectuada por microbiólogos entrenados, lo cual minimiza los riesgos anteriores.

Con esta investigación usted podrá conocer si su hijo o menor a cargo se encuentra bien en cuanto a hemoglobina y ferritina se refiere; saber si presenta anemia, con lo cual podrá buscar la atención médica necesaria para el tratamiento del niño o conocer si presenta niveles depletados de hierro, con lo cual podrá participar en el estudio, consumir alimentos fortificados con el mineral y eventualmente mejorar sus depósitos de hierro.

En caso de haber entendido lo anterior y estar de acuerdo con la participación de su hijo o menor a cargo, usted acepta que:

1. La información que suministre para efectos de esta investigación es de carácter confidencial. Ningún dato que pueda identificarlo será motivo de publicación, pero sus resultados generales podrán hacer parte de publicaciones científicas en las que no se pueda identificar al participante.
2. Un microbiólogo con registro y entrenado tomará las dos muestras de sangre.
3. Proveerá las dos muestras de heces fecales del menor.
4. Será informado acerca de los resultados de las pruebas de laboratorio.
5. Tiene derecho de retirar a su hijo o al menor de edad a su cargo del estudio, en el momento que lo desee, sin que esto represente algún tipo de represalia por parte del proyecto o los investigadores.
6. El personal del proyecto aclarará cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación y seguimiento de su hijo o menor a cargo.
7. La participación en el estudio no implica ningún costo para usted.
8. Tiene derecho a recibir una copia firmada de este documento.

Yo _____ con cédula de ciudadanía
Número _____ de _____ padre, madre o responsable del menor
_____. Otorgo el consentimiento para participar en el
presente estudio.

Para todos los fines se firma en Medellín el ____ de ____ del 2011

Nombre y Firma padre, madre o responsable del menor

Cédula de ciudadanía

Nombre y Firma testigo 1

Cédula de ciudadanía

Nombre y Firma testigo 2

Cédula de ciudadanía

Anexo 5. Certificado INVIMA



República de Colombia
Ministerio de la Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

CERTIFICACIÓN No. 2009022205

EL SUSCRITO SUBDIRECTOR(A) DE REGISTROS SANITARIOS DEL INVIMA CERTIFICA

QUE TENIENDO EN CUENTA LA LEGISLACIÓN VIGENTE EN MATERIA DE ALIMENTOS, ARTÍCULO 41 DEL DECRETO 3075 DEL 23 DE DICIEMBRE DE 1997, "OBLIGATORIEDAD DEL REGISTRO SANITARIO". TODO **ALIMENTO** QUE SE EXPENDA DIRECTAMENTE AL CONSUMIDOR BAJO MARCA DE FABRICA Y CON NOMBRES DETERMINADOS, DEBERÁ OBTENER REGISTRO SANITARIO.

QUE EN EL ARTÍCULO 2 DE ESTE MISMO DECRETO, SE DEFINE **ALIMENTO** COMO TODO PRODUCTO NATURAL O ARTIFICIAL, ELABORADO O NO, QUE INGERIDO APORTA AL ORGANISMO LOS NUTRIENTES Y LA ENERGIA NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE LOS PROCESOS BIOLÓGICOS. QUEDAN INCLUIDAS EN LA PRESENTE DEFINICIÓN LAS BEBIDAS NO ALCOHÓLICAS, Y AQUELLAS SUSTANCIAS CON QUE SE SAZONAN ALGUNOS COMESTIBLES Y QUE SE CONOCEN CON EL NOMBRE GENÉRICO DE ESPECIA.

QUE EN EL ARTÍCULO 3 DE LA RESOLUCIÓN 5109 DE 2005, SE DEFINE **ADITIVO ALIMENTARIO** COMO CUALQUIER SUSTANCIA QUE NO SE CONSUME NORMALMENTE COMO ALIMENTO POR SI MISMO, NI SE USA COMO INGREDIENTE BÁSICO DEL ALIMENTO, TENGA O NO VALOR NUTRITIVO, CUYA ADICIÓN INTENCIONAL AL ALIMENTO EN LA FABRICACIÓN, ELABORACIÓN, TRATAMIENTO, ENVASADO O EMPAQUETADO, TRANSPORTE O ALMACENAMIENTO PROVOQUE, O PUEDA ESPERARSE QUE PROVOQUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE, EL QUE ELLA MISMA O SUS SUBPRODUCTOS LLEGUEN A SER UN COMPLEMENTO DEL ALIMENTO O AFECTEN SUS CARACTERÍSTICAS. ESTA DEFINICIÓN NO INCLUYE LOS "CONTAMINANTES" NI LAS SUSTANCIAS AÑADIDAS AL ALIMENTO PARA MANTENER O MEJORAR SUS CUALIDADES NUTRICIONALES.

CON BASE EN LO ANTERIOR, LOS ADITIVOS AL NO SER ALIMENTOS NO REQUIEREN REGISTRO SANITARIO.

QUE EL PRODUCTO: HIERRO QUELATADO, AL SER CONSIDERADOS COMO ADITIVOS NO REQUIEREN REGISTRO SANITARIO PERO ESTAN SUJETOS AL CONTROL QUE EJERCEN LAS AUTORIDADES SANITARIAS

INTERESADO: C.I NUTREVA S.A.S
NUMERO DE RADICACIÓN: 2009100875
FECHA DE RADICACIÓN: 22/09/2009

OBSERVACIÓN:

EL ESTABLECIMIENTO DONDE SE ELABOREN LOS PRODUCTOS OBJETO DE LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DEBEN CUMPLIR CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA ESTABLECIDAS EN EL DECRETO 3075 DE 1997 Y SER INSPECCIONADO, VIGILADO Y CONTROLADO POR LA AUTORIDAD SANITARIA LO CUAL SE EVIDENCIA A TRAVÉS DE LAS ACTAS DE VISITA

LA PRESENTE CERTIFICACIÓN NO HACE LAS VECES DE REGISTRO SANITARIO Y/O PERMISO SANITARIO.

EL INTERESADO PODRÁ SOLICITAR CORRECCIÓN ÚNICAMENTE DENTRO DE LOS CINCO (5) DÍAS CONTADOS A PARTIR DEL DÍA SIGUIENTE A LA ENTREGA DE LA PRESENTE

ESTA CERTIFICACIÓN TIENE UNA VIGENCIA DE DOCE (12) MESES CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE SU EXPEDICIÓN SIN PERJUICIO DE LAS DECISIONES QUE ADOPTE LA AUTORIDAD SANITARIA. VÁLIDO ÚNICAMENTE EL ORIGINAL.

SE EXPIDE EN BOGOTÁ D.C., EL 24 de Septiembre de 2009




CLARA ISABEL RODRIGUEZ SERRANO
SUBDIRECTOR(A) DE REGISTROS SANITARIOS

Anexo 6 Aprobación comité de ética



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Medellín, 20 de junio de 2011

Doctor (a)
ANA MILENA HERRERA TORRES
aherrera@ces.edu.co
Docente Investigador
Universidad CES

Acto N° 41
Proyecto: "Efectividad del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011"
Código del proyecto: 110

El Comité Institucional de Ética en su sesión número 41 del 9 de junio de 2011, sometió a consideración el proyecto "**Efectividad del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011**", cuyos investigadores son los doctores Ana Milena Herrera Torres, Liliana Patricia Montoya Vélez, Alejandro Díaz, Javier Chica y Maylen Liseth Rojas Botero. El proyecto está adscrito al (los) grupo (s) de investigación Ciencias Básicas, Observatorio de la Salud Pública, Pediatría e Inca-Ces.

El objetivo general del estudio es: Comparar la efectividad del hierro aminoquelado con el sulfato ferroso como complemento dietario en preescolares con deficiencia de hierro de la ciudad de Medellín durante el 2011.

La evaluación del proyecto se realizó con base en los siguientes documentos:

- Documento del proyecto con fecha del 29-04-2011
- Ficha técnica con fecha del 29-04-2011
- Cronograma con fecha del 29-04-2011
- Presupuesto con fecha del 29-04-2011
- Consentimiento informado con fecha del 29-04-2011

De acuerdo con los conceptos y opiniones de los miembros del comité, expuestos y sometidos a consideración durante la sesión descrita cuyo contenido explícito aparece en el acta correspondiente se desprenden las siguientes consideraciones principales:

CONSIDERACIONES:

Clasificación del estudio:

El estudio se encuentra adecuadamente clasificado de acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993. Se clasifica con riesgo mayor que el mínimo debido a que los riesgos a los que estarán expuestos los menores estudiados serán los relacionados con el consumo de alimento fortificado con hierro (sulfato ferroso o hierro aminoquelado) tales como, dolor abdominal, acidez, náuseas, vómito, estreñimiento, diarrea y oscurecimiento de las heces. Adicionalmente se contemplan las implicaciones concernientes a la toma de dos muestras de sangre, antes y después de la intervención.



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Acta N° 41
Proyecto: "Efectividad del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento
alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011"
Código del proyecto: 110

Aspectos éticos

Se garantiza el respeto por la autonomía de los menores en la medida que prevalecerá su decisión de participar y retirarse del estudio en los casos en que su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica lo permitan.

Se garantiza el suministro de información sobre el estado de salud a aquellos participantes que no puedan ingresar al estudio por encontrarse con anemia o en estado de desnutrición. Así mismo, se garantiza la supervisión médica a los niños incluidos en la investigación.

Se garantiza el respeto por el principio de justicia en la medida que el grupo control también se verá beneficiado con el suministro de alimentos fortificados con minerales. Así mismo, se aleatorizará la intervención de manera que los niños de todos los jardines tengan la misma probabilidad de pertenecer a cualquiera de los dos grupos.

Los investigadores garantizan la suspensión de la intervención en caso que los riesgos sean mayores que los beneficios esperados para los menores.

Se declaran los conflictos de interés existentes en el estudio dado que uno de los coinvestigadores labora con una de las instituciones financiadoras.

Consentimiento informado:

Contiene el título y los objetivos de la investigación.

Se describen los procedimientos que se utilizarán para la selección de los participantes, así como la intervención a la que serán sometidos aquellos que resulten elegibles.

Se describen las molestias que los participantes pueden experimentar, así como los riesgos potenciales que los procedimientos del estudio pueden ocasionar.

Se garantiza la libertad tanto de participar como de retirarse del estudio en el momento que requiera sin que ello represente algún tipo de represalia por parte de los investigadores del proyecto.

Se garantiza la gratuidad de los procedimientos, así como el derecho a solicitar información a los investigadores en caso de dudas o inquietudes.

SUGERENCIAS:

Aspectos éticos:

Se debe especificar qué personal del Centro de Excelencia en Investigación en Salud Mental (CESISM) se encargará de hacer la evaluación sobre capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica de los niños que participarán en el estudio.



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Acta N° 41

Proyecto: "Efectividad del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011"

Código del proyecto: 110

CONCLUSIÓN:

Una vez revisada la documentación, el comité concluye que el proyecto en general se acoge a los principios éticos de la investigación científica, pero considera que requiere algunos ajustes tal como aparecen descritos en las sugerencias. Una vez hechos los ajustes, deberán remitir al Comité de Ética (al correo investigaciones@ces.edu.co) los siguientes documentos:

- a. Documento del proyecto con los ajustes sugeridos por el comité.
- b. Carta donde se responda a cada una de las sugerencias consignadas en la comunicación emitida por el comité. Esta deberá presentarse en los siguientes términos:
 - En los casos en que las sugerencias conlleven a realizar cambios en el documento, se debe relacionar el número de la(s) página(s) y párrafo (s) donde éste fue realizado.
 - En los casos en que las sugerencias conlleven al suministro de documentos, se debe especificar el nombre del archivo adjunto que se está proporcionando.
 - En los casos en que las sugerencias conlleven a hacer aclaraciones éstas deben quedar plenamente descritas.

Una vez radicados los documentos, el Coordinador del Comité dispondrá de 10 días calendario para revisar y emitir la carta de aval correspondiente, siempre y cuando el proyecto cumpla satisfactoriamente con las sugerencias.

JOSE MARIA MAYA MEJIA
Presidente Comité Institucional de Ética



Anexo
Aprobación comité de ética



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Medellín, noviembre 29 de 2011

Acta N° 44
Proyecto: "Efectividad del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011"
Código del proyecto: 110

Doctor (a)
ANA MILENA HERRERA TORRES
aherrera@ces.edu.co
Investigadores(a)
Universidad CES

El Comité Institucional de Ética en su sesión número 44 del 22 de noviembre de 2011, sometió a consideración la comunicación enviada por Ustedes el 4 de noviembre del presente año en la que se informa sobre una serie de cambios al protocolo "*Efectividad del hierro aminoquelado en comparación con el sulfato ferroso como complemento alimentario en preescolares con deficiencia de hierro. Medellín, 2011*".

Una vez revisada la comunicación y el documento del proyecto con los cambios, el Comité Institucional de Ética concluye que esta nueva versión está ceñida a los principios éticos que regulan la investigación en seres humanos, por tanto, éstos son aprobados.

Atentamente,

JOSE MARIA MAYA MEJIA
Presidente Comité Institucional de Ética