



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO**

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON
FUMARATO FERROSO MICROENCAPSULADO**

Tesis presentada por:

Claudia Cinthya Urquidi Bellota

Para optar el grado de Magíster Salud Pública – mención Epidemiología

Tutor:

Héctor Mejía Salas

Docente – Unidad de Postgrado

La Paz – Bolivia
2006

AGRADECIMIENTOS

Programa Nacional de Alimentación y Nutrición (PRONAN)

Dirección Técnica de Servicios de Salud del Ministerio de Salud y Deportes

The Micronutrient Initiative (Mi)

Servicio Departamental de Salud La Paz (SEDES)

Centro Materno Infantil Villa Nuevo Potosí

Red Sur Oeste

Centro Materno Infantil Bella Vista

Red Sur

Centro de Salud Chasquipampa

Red Sur

INDICE

RESUMEN.....	1
CAPITULO I. INTRODUCCION	3
1.1 DEFINICION DEL TEMA	3
1.2 ANTECEDENTES	4
1.3 PROPÓSITO	5
CAPITULO II. MARCO TEORICO.....	6
2.1 ANEMIA NUTRICIONAL	6
2.2 ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO	8
2.3 VALORES HEMATOLOGICOS	9
2.3.2 Criterios de anemia	10
2.3.3 Reajuste en la altura.....	11
2.4 HIERRO	13
2.4.2 Requerimientos de hierro	14
2.4.3 Absorción del hierro.....	16
2.4.4 Transporte y almacén del hierro	19
2.4.5 Factores que modifican la absorción del hierro.....	20
2.4.6 Compuestos de hierro.....	25
2.5 METODOS DE EVALUACION DE ADHERENCIA	27
2.6 EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES.....	30
2.6.2 Definiciones.....	30
2.6.2.1 Eficacia.....	30
2.6.2.2 Efectividad.....	30
2.6.3 Eficacia y efectividad de suplementos de hierro.....	31
2.7 PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA	31
2.7.2 Situación en Bolivia.....	33
2.7.3 Epidemiología.....	35
CAPITULO III. REVISION BIBLIOGRAFICA	38
CAPITULO IV. JUSTIFICACION.....	41
CAPITULO V. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	43
5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	43
5.2 HIPOTESIS DE ESTUDIO	43
5.2.1 Hipótesis Nula:	43
5.2.2 Hipótesis Alternativa unilateral:	43
5.3 OBJETIVO GENERAL	43
5.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
5.5 DISEÑO O TIPO DE ESTUDIO	44
5.6 TAMAÑO DE MUESTRA	45
5.7 POBLACIÓN Y LUGAR.....	46
5.8 ASPECTOS ÉTICOS	47
CAPITULO VI. INTERVENCIÓN Y METODOLOGÍA	48
6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	48
6.3 TIPO DE MUESTREO.....	48
6.4 MEDICIÓN E INSTRUMENTOS	49
6.4.1 Medición de variables básicas.....	49

6.4.2	<i>Medición de variables de desenlace</i>	49
6.5	ALEATORIZACIÓN	50
6.6	CIEGO	51
6.7	INTERVENCIÓN	51
6.7.1	<i>Equipo de trabajo</i>	52
6.8	SEGUIMIENTO	53
CAPITULO VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS		55
7.1	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
7.1.1	<i>Relevancia clínica</i>	55
7.2	ALEATORIZACIÓN Y PROGRESO DEL ESTUDIO	56
7.2	CARACTERÍSTICAS DE LÍNEA DE BASE	59
7.3	RESULTADO PRIMARIO	60
7.4	RESULTADOS SECUNDARIOS	61
7.4.1	<i>Respuesta positiva</i>	61
7.4.2	<i>Concentración de Hemoglobina</i>	62
7.4.3	<i>Cumplimiento del tratamiento</i>	63
7.4.3.1	<i>Cumplimiento en los 7 días previos a la visita</i>	63
7.4.3.2	<i>Recuento de dosis y porcentaje de cumplimiento</i>	65
7.4.4	<i>Facilidad de uso</i>	66
7.5	RELEVANCIA CLÍNICA	70
7.5.1	<i>Aumento relativo del beneficio</i>	70
7.6.2	<i>Aumento absoluto del beneficio</i>	70
7.6.3	<i>Número necesario de pacientes a tratar para producir el beneficio</i>	70
7.6.4	<i>Beneficio relativo</i>	70
CAPITULO VIII. DISCUSION, CONCLUSION Y RECOMENDACIONES		72
8.1	DISCUSION	72
8.2	CONCLUSIONES	78
8.3	RECOMENDACIONES	80
CAPITULO IX. REFERENCIAS		82
CAPITULO X. CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO		95
CAPITULO XI. ANEXOS		96
1.	GRAFICOS	97
2.	CONSENTIMIENTO INFORMADO	103
3.	MANUAL DE OPERACIONES	104
4.	GUIA SOLUCIONADOR DE PROBLEMAS	108
5.	INSRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	109
6.	MATERIAL EDUCATIVO	112
7.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	114

RESUMEN

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON FUMARATO FERROSO MICROENCAPSULADO

Objetivos: Evaluar según el porcentaje de respuesta, la adherencia al tratamiento de la anemia con microgránulos de fumarato ferroso microencapsulado, en comparación a las gotas de sulfato ferroso.

Diseño: Ensayo clínico aleatorio controlado.

Intervención: Gotas de Sulfato Ferroso y Microgránulos de Fumarato Ferroso

Métodos: 124 niños con valores de hemoglobina menores a 13.7 g/dL y de 6 a 24 meses de edad ingresaron al estudio, quienes fueron aleatorizados en dos grupos, el grupo control recibió las gotas de sulfato ferroso y el grupo experimental recibió los microgránulos de fumarato ferroso. Se tomaron muestras de sangre capilar antes y después de la intervención con técnicas estandarizadas, las muestras fueron procesadas inmediatamente con el Sistema Fotómetro B-Hemoglobin HemoCue Portable. Se midieron también otras variables de cumplimiento.

Resultados: El porcentaje de niños que pasaron del estado anémico, al no anémico fue mayor en el Grupo Fumarato Ferroso (54%) que en el grupo control (22%), ($p < 0.05$). Hubo una mayor proporción de niños que respondieron positivamente al tratamiento en el grupo Fumarato (0.91) que en el grupo control (0.71) ($p < 0.05$). La media de hemoglobina final del grupo experimental (13.5 g/dL) fue significativamente mayor que la media de hemoglobina en el grupo control (12.6 g/dL) ($p < 0.05$). El porcentaje de cumplimiento fue significativamente mayor en el grupo experimental (78%) que en el Control (55%, $p < 0.05$).

Conclusiones: El uso del Fumarato Ferroso Microencapsulado, produce una reducción significativa de la prevalencia de anemia en una población pediátrica de alto riesgo por presentar mejor adherencia a este. La aplicación de la nueva intervención en los Programas de Salud, aumentaría en un 33% los beneficios obtenidos por el nuevo suplemento, es decir que cada 3 niños tratados con Fumarato Ferroso, uno aumentará sus niveles de hemoglobina hasta alcanzar el estado no anémico.

ABSTRACT

ADHERENCE TO TREATMENT OF ANEMIA WITH MICROENCAPSULATED FERROUS FUMARATE

Objective: The objective was to evaluate the adherence to treatment of anemia through the percentage of response with ferrous fumarate, in comparison to ferrous sulfate drops after two months of treatment.

Study Design: Randomized Controlled Clinical Trial

Intervention: Ferrous Sulfate drops and Microencapsulated Ferrous Fumarate sprinkles

Methods: 128 Children (age-6-24 months) were enrolled and randomized to ferrous sulfate drops group or ferrous fumarate group. Capillary blood samples taken at the baseline and final visits were obtained from a finger prick with the use of aseptic and standardized techniques; hemoglobin concentrations were measured immediately with a portable HEMOCUE B-hemoglobin in photometer. Compliance was also measured.

Results: Successful treatment of anemia (hemoglobin > 13.6 g/dL) occurred in 54 % of the sprinkles group and in 22% of the drops group ($p < 0.05$). The positive response to treatment was higher in the experimental group (91%) than the control group (71%) ($p < 0.05$). The rate of compliance was 55 % in the control group and 76 % in the experimental group. The mean hemoglobin levels increase significantly in each group from baseline to the final visit.

Conclusion: The use of microencapsulated ferrous fumarate increased the adherence to treatment and reduced the rates of anemia significantly in high risk pediatric population. The implementation of the new intervention by Programs Health would enhance over 33% the benefits. That is to say, that each 3 children treated with microencapsulated ferrous fumarate, one will increase its levels of hemoglobin until reaching the no anemic state.

CAPITULO I. INTRODUCCION

1.1 DEFINICION DEL TEMA

La anemia se define como una disminución del volumen de hematíes o de a concentración de hemoglobina por debajo de los valores normales. Los límites de hemoglobina que definen anemia varía con la presencia de varios factores, así los puntos de corte de hemoglobina tienden a ser mayores a niveles mayores con relación al mar, como respuesta compensatoria a la mayor presión de oxígeno en la altura, es por esto se realiza un ajuste de la concentración de hemoglobina para conseguir los puntos de corte a grandes altitudes.^{1,2}

Aunque la causa de la anemia es multifactorial, es usualmente ocasionada por la falta de hierro, la que es comúnmente diagnosticada con bajas concentraciones de hemoglobina. La respuesta positiva de la hemoglobina a la suplementación con hierro, puede ser también usada como un parámetro de confirmación de anemia ferropénica.^{3 4}

La insuficiencia de hierro, es en la actualidad la principal deficiencia nutricional en el mundo. La anemia ferropénica, afecta a millones de individuos durante todo su ciclo de vida, afectando especialmente aquella población en riesgo como ser lactantes, niños pequeños y mujeres embarazadas, pero igualmente a niños mayores, adolescentes y mujeres en edad reproductiva.

Como el hierro es necesario para el desarrollo de tejidos vitales, incluido el cerebro, y para el transporte y almacenamiento de oxígeno a través de la hemoglobina y la mioglobina muscular. La deficiencia de este puede dar lugar infecciones frecuentes, limitación en el desarrollo psicomotor y función cognoscitiva del niño; además de complicaciones tardías como bajo rendimiento académico, fatiga, baja resistencia física y bajo rendimiento en el trabajo. Además de lo anterior, la anemia ferropénica durante el embarazo puede ocasionar bajo peso al nacer.^{5,6}

1.2 ANTECEDENTES

Existen tres estrategias de intervención para prevención de la anemia por deficiencia de hierro, estas son: Suplementación, diversificación de la dieta y la fortificación de alimentos.⁷ Diecinueve países Americanos cuentan con sendos programas nacionales de fortificación de alimentos, mediante los cuales se agregan hierro y otros micronutrientes a por lo menos un alimento de amplio consumo, el que a menudo es la harina de trigo o de maíz.⁸

Igualmente, varios países ejecutan actualmente programas de suplementación dirigidos a grupos específicos de la población, principalmente a niños de 6 y 24 meses y niños en edad escolar.

Desafortunadamente es evidente, por la alta prevalencia de anemia en niños menores de 5 años, que las estrategias implementadas en Bolivia y otros países en desarrollo no han probado ser del todo efectivas en el control y disminución del problema, esto a causa de la pobre adherencia al tratamiento. De cualquier modo, existe evidencia de que las gotas de sulfato ferroso sean probablemente poco efectivas en el tratamiento de la anemia ferropénica, particularmente debido a incumplimiento del régimen terapéutico y el desagradable sabor metálico del hierro.^{9,10,11} Ciertamente, la adherencia al sulfato ferroso se ve afectada principalmente por los efectos adversos gastrointestinales, el desagradable sabor metálico y la tinción que deja en los dientes de los niños.^{12,13}

En respuesta a una reunión de la UNICEF, sobre la anemia ferropénica en niños y con el objetivo de mejorar el valor nutricional del alimento preparado en el hogar, un grupo de investigadores a la cabeza del Dr. Stanley Zlotkin (Hospital for Sick Children) desarrollaron una nueva forma de suplementación en polvo en base de fumarato ferroso, además de otros micro nutrientes como zinc, vitamina C, D y A y ácido fólico. Empaquetado en sobrecitos de una sola dosis; el contenido es mezclado con la comida semisólida del niño. En esta fórmula el hierro se encuentra microencapsulado en una capa

lípida, la cual no permite la oxidación del hierro con la comida y por lo tanto el cambio del color, sabor y textura son minimizados.

La eficacia de los microgránulos de fumarato ferroso y la dosis necesaria para su absorción han sido estudiadas por el Dr. Zlotkin. Los resultados de los estudios demuestran que los microgránulos de fumarato ferroso, son tan eficaces como las gotas del sulfato ferroso para el tratamiento y control de la anemia en niños. Un gran número de ensayos comunitarios se han conducido para determinar la eficacia, seguridad, biodisponibilidad y la aceptabilidad de los microgránulos para mejorar las concentraciones de hemoglobina y el estado de hierro en niños. Estos estudios fueron realizados en Asia (China, Indonesia, Bangladesh, Paquistán y la India), África (Ghana) y América Latina (Bolivia, Haití). En todos los casos, los microgránulos de fumarato ferroso han demostrado resultados satisfactorios en el tratamiento y prevención de la anemia, además de ser bien tolerado.

1.3 PROPÓSITO

El propósito de este trabajo, fue evaluar la aceptación y tolerancia a los microgránulos de fumarato ferroso microencapsulado en relación a las gotas de sulfato ferroso, en circunstancias similares a la de un programa de intervención. Dado que este micronutriente fortificador será introducido en el Programa Nacional de Alimentación y Nutrición como “Chispitas nutricionales” para la prevención y control de la anemia en niños menores de 2 años. Con los resultados de este estudio, tanto la eficacia como la efectividad de este componente puedan alcanzar no solo a menores de 2 años, sino pueda extenderse a toda la población altamente vulnerable como niños pre-escolares, escolares, mujeres embarazadas y en edad fértil.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

2.1 ANEMIA NUTRICIONAL

La anemia nutricional fue definida en un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS 1968), como la condición en la cual la concentración de hemoglobina en la sangre se encuentra por debajo de los niveles normales, como resultado de la deficiencia de uno o más de los nutrientes esenciales. Para determinar la deficiencia de cual nutriente era el mayor responsable, la OMS realizó una serie de estudios en mujeres embarazadas donde la hemoglobina, folatos sérico, saturación de transferrina y B12 sérico fueron medidos. Concluyeron que la deficiencia del hierro estaba presente en el 40 – 99 % de los casos.

En 1985, DeMaeyer y Adiels-Tegamn en su publicación “Prevalencia de anemia en el mundo”, la anemia nutricional es considerada como un importante componente de la prevalencia de anemia en general y la deficiencia de hierro es considerada como la causa más común de este tipo de anemia, con el supuesto de que la prevalencia de anemia en adultos varones no es atribuida por la falta de hierro, los autores estimaron que más del 50 % de la anemia en mujeres y niños es atribuible a la deficiencia de hierro.^{14,}

En 1993, en un consenso de la OMS, UNICEF y UNO, se determinó que la anemia sería considerada como un indicador de deficiencia de hierro, en vez de que la deficiencia de hierro pueda ser una causa contribuyente de anemia, ya que existen estadios de leve a moderada deficiencia de hierro, donde la anemia esta ausente y los tejidos ya están funcionalmente dañados.

En los pasados años, ha existido una amplia confusión de términos, como se ilustra en los siguientes conceptos: 1) “La deficiencia de hierro no es la única causa de anemia, pero donde la anemia es prevalente, la deficiencia de hierro es generalmente la causa mas común de anemia.”^{4,15}

Van den Broek y Letsky en base a estudios, hacen una estimación cruda de una proporción de anemia atribuible a la deficiencia de hierro a través de una respuesta a la suplementación con hierro y folatos. Dicha estimación se puede resumir en la tabla 1. Aunque se puede inferir que los datos de den Broek y Letsky sobreestimarían la real proporción de anemia atribuible a deficiencia de hierro ya que ellos no investigaron causalidad, sino coexistencia. Aun así, se puede concluir que el mayor contribuyente para la anemia y sus consecuencias es la deficiencia de hierro, aunque este no sea el único factor contribuyente.^{16,17}

Tabla 1. Proporción estimada de anemia atribuible a deficiencia de hierro

Lugar	Grupo etáreo	Atribución estimada
Baroda	Adolescentes	26%
Bombay	Adolescentes	55%
Delhi	Adolescentes	41%
East Jakarata	Adolescentes	63%
La Paz	Niños escolares	84%
Mali	Adolescentes	21%
Perú	Niños escolares	52%
Sri Lanka	Adolescentes	36%
Vietnam	Niños pre-escolares	85%

Fuente: Van den Broek y Letsky
Beaton and McCabe 2002, tomaron solo estudios que contaban con un grupo control

Zlotkin, S. (2004) en una cohorte de 74 niños anémicos, determinó que el 96 % presentaba niveles de transferrina sugestivos de deficiencia de hierro.

Aunque puedan existir otras causas de anemia, dietéticos, malaria, parásitos intestinales, VIH, o ciertas hemoglobinopatías genéticas.¹⁸, varios programas de suplementación tuvieron éxito en la disminución de la prevalencia de anemia, dado que es un problema de salud pública, aunque estos no han dado tan buen resultado en lugares donde la prevalencia es demasiado alta. (UNICEF/UNU/WHO/MI 1999).

2.2 ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

La anemia por deficiencia de hierro se desarrolla en tres etapas.^{19 20}

Etapa 1. *Depleción del hierro almacenado*, está caracterizada por la ausencia de las reservas de hierro además de no existir aún pérdidas del hierro funcional circulante; por lo tanto, esta etapa no está asociada con ninguna consecuencia adversa fisiológica.

La cantidad de hierro almacenado puede ser determinado por la medición de la concentración sérica de ferritina, la cual provee una estimación cuantitativa de la cantidad de reserva de hierro en los pulmones, médula ósea y el bazo^{19,21}

Por cada 1 µg/L de ferritina sérica, existe 8 mg de hierro almacenado en adultos (Bothwell *et al.* 1979) y 0.14 mg en niños.²² Cuando los niveles de ferritina sérica en adultos caen por debajo de 12 µg/L y 10 µg/L²³ en niños menores de 2 años, las reservas de hierro están agotadas.²⁰

Etapa 2. Conocida como “*deficiencia de hierro funcional temprana*” o “deficiencia de hierro por eritropoyesis insuficiente”. Durante esta etapa, la cantidad de suministro de hierro a la médula ósea y otros tejidos es inadecuada. Como la concentración de hemoglobina no se encuentra bajo los niveles normales, esta etapa es también considerada como una deficiencia de hierro sin anemia. La concentración de hierro en esta etapa puede ser determinada con la medición de la saturación de la transferrina sérica. La principal proteína responsable del transporte de hierro en el plasma²⁴, la cual disminuye desde 30-35% hasta por debajo del 16%. Adicionalmente, la concentración protoporfirina eritrocitaria esta elevada. Por último, la falta de hierro condiciona a un incremento de los receptores de transferrina en la superficie de todos los tejidos dando como resultado, una concentración de receptores de transferrina solubles en suero mayor a 8.5 mg/L (Institute of Medicine, 2002). Debido a eso el receptor de transferrina sérica puede ser un indicador más sensible para detectar la deficiencia de hierro en su estadio temprano.

Etapa 3. Anemia por deficiencia de hierro, donde la falta de hierro provoca una disminución significativa de la concentración de hemoglobina circulante y la formación de eritrocitos pequeños.²⁵ Esta etapa puede ser diagnosticada en base a la concentración de hemoglobina menor al punto de corte. Los valores críticos para el diagnóstico de anemia en mujeres embarazadas son todavía menores (110 g/L), mismo valor que se utiliza para lactantes y niños (6 meses a 5 años 110 g/L, 5-11 años 115 g/L, y de 12 a 14 años: 120 g/L).

La anemia por deficiencia de hierro, sin embargo, ocurre solo en asociación con valores anormales de los indicadores de deficiencia de hierro, desde que la disminución de los niveles de hemoglobina no es un indicador específico de anemia ferropénica. La disminución de las concentraciones de hemoglobina puede tener muchas causas, por ejemplo, otras deficiencias nutricionales como vitamina A, ácido fólico, riboflavina o deficiencia de vitamina B12²⁶, infecciones como malaria²⁷, y patologías inflamatorias.^{28, 20}

2.3 VALORES HEMATOLOGICOS

En la tabla 2 se ofrecen los valores medios y los límites máximo y mínimo de la hemoglobina y el hematocrito de los niños bien nutridos distribuidos por grupo de edad. A veces se encuentran diferencias raciales en los niveles de hemoglobina. Los niños de raza negra tienen valores de alrededor de 0.5 g/dL más bajos que los niños blancos y asiáticos de edad y de estado socioeconómico similar, lo que posiblemente se deba a la mayor incidencia de la talasemia alfa en la raza negra. Otras veces, se han encontrado niveles más altos de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los niños negros, lo que permitiría una mayor liberación de oxígeno y una cifra más baja de hemoglobina.

TABLA 2. Valores hematológicos durante la lactancia y la niñez

Edad	Hemoglobina (g/dL)		Hematocrito (%)		Reticulocitos (%)	VCM (fL)
	Media	Intervalo	Media	Intervalo	Media	Mínimo
Sangre del cordón	16.8	13.7- 20.1	55	45-65	5.0	110
2 semanas	16.5	13.0- 20.0	50	42-66	1.0	
3 meses	12.0	9.5-14.5	36	31-41	1.0	
6 meses a 6 años	12.0	10.5- 14.0	37	33-42	1.0	70-74
7 a 12 años	13.0	11.0- 16.0	38	34-40	1.0	76-80

fL= Femtolitro; VCM = Volumen corpuscular medio

2.3.2 Criterios de anemia

Es bien conocido que la distribución normal de la hemoglobina varía de acuerdo a la edad, género, a diferentes estadios del embarazo y sobretodo a la altura y fumadores.^{29 30} Existe también una influencia genética. Por ejemplo, en los Estados Unidos, individuos de descendencia Africana tienen valores de hemoglobina de 5 a 10 g/l más bajos que aquellos con descendencia Europea. Este constataste no está relacionado con la deficiencia de hierro.³¹

Por lo tanto una correcta interpretación de los valores hemoglobina y hematocrito, requiere las consideraciones de factores moduladores para seleccionar un apropiado valor de punto de corte. Estos valores a nivel del mar para hemoglobina y hematocrito correspondientes a anemia, son presentados en la Tabla 3.

Tabla 3. Valores de Punto de corte de hemoglobina y hematocrito para Anemia en una población³

Grupo de edad o genero	Hemoglobina		Hematocrito	
	g/l	g/dL	Mmol/L	l/L
6 – 59 meses	110	11.0	6.83	0.33
5 – 7 años	115	11.5	7.13	0.34
12 -14 años	120	12.0	7.45	0.36

Factores convencionales de conversión: 100 gHb= 6.2 mmol Hb = 0.30 l/l Hto.

Fuente: WHO/UNICEF/UNU

2.3.3 Reajuste en la altura

A una elevación mayor a los 1000 metros, la concentración de hemoglobina incrementa como una respuesta adaptativa a la menor presión parcial de oxígeno y menor saturación de este. Esto es reemplazado por una producción compensatoria de la serie roja.

El CDC Pediatric Nutrition Surveillance System (CDCPNSS), usando datos de niños de 2 a 5 años de edad, con un mínimo o sin deficiencia de hierro a una altitud de 1200 a 3000 metros, desarrolló una curva que describe los cambios de la hemoglobina en la altura.³²

La proyección de esta curva es curvilínea, con un mayor incremento en la concentración de hemoglobina a mayor altitud. En base a una ecuación se construyó una tabla que despliega los valores del ajuste en base un intervalo de 500 m de altitud del CDC. Este hecho fue atribuido al menor tamaño de muestra tomado. Dado que la pequeña diferencia en la concentración de hemoglobina en diferentes altitudes no es crítico, el ajuste realizado por el CDC podría ser más apropiado de utilizar.

En adultos, la concentración de hemoglobina en Peruanos fue medida por Hurtado et al.³⁰ Sus valores resultados fueron bastante similares a los obtenidos por el CDC. En ausencia de otros datos, los valores del CDC también pueden ser aplicados a adultos.

Cohen y Hass³³ usaron datos de mujeres embarazadas bolivianas residentes en la altura (entre 1000 y 4800 metros) para determinar la prevalencia de anemia en el embarazo a grandes alturas. Derivaron una curva que estaba teóricamente en base a la forma no lineal de la curva de disociación del oxígeno. En base a la siguiente ecuación: $(Hb = 120 + 16.3 \times [exp(0.00038 \times (altitud \text{ in meters} - 1000))])$ sus resultados fueron similares a aquellos del CDC, aunque, a diferencia del estudio en Ecuador, los valores eran 2 a 4 g/L más bajos según la altitud. Debido a la similitud entre estos valores y los del CDC, es recomendado que los valores del CDC sean utilizados también para mujeres embarazadas. Tabla 4.³⁴

$$Hb = \frac{-0.32 \times [\text{altitud}(\text{metros}) \times .0033] + 0.22}{[\text{altitud}(\text{metros}) \times .0033]^2}$$

En un estudio realizado en niños ecuatorianos de 6 a 59 meses de edad residentes de grandes alturas, se desarrollo otro ajuste en la curva de la hemoglobina.³⁵ La que estuvo basada en la siguiente ecuación: ($Hb = 6.83 \times \exp [0.000445 \times \text{altitude in meters}] + 113.3$), Misma que da valores entre 2 a 3 d/l más altos que los valores

Tabla 4. Ajuste de la hemoglobina (g/L) para la altura de acuerdo a diferentes estudios

Altura (m)	Niños CDC.	Niños Dirren et al.	Hombres Hurtado et al.	Mujeres embarazadas Cohen And Hass.
0	0	0		0
1000	1	4		3
1500	4	6	6	7
2000	7	10		11
2500	12	14		16
3000	18	19		23
3500	26	26	26	31
4000	34	34		40
4500	44	44	44	51
5000	55	56	56	65
5500	67	72		

Nota: Los números en negrilla son valores extrapolados

Fuentes: INACG/WHO. Adjusting Hemoglobin Values in Program Surveys (2002)

El nivel requerido de hemoglobina en la sangre depende de la presión parcial de oxígeno en la atmósfera. Como Bolivia es un país donde un gran número de personas viven a alturas donde la presión de oxígeno es reducida en comparación con la del nivel del mar, se requiere un ajuste a las mediciones de hemoglobina para poder evaluar el estado de anemia, es decir, el nivel mínimo requerido de hemoglobina dada la disponibilidad de oxígeno en la atmósfera. Hay dos formas de ajuste para la evaluación del estado de anemia:³⁴

- Sumando el valor corregido a los valores del punto de corte a nivel del mar
- Restando el ajuste de la concentración de hemoglobina medida en altitud para conseguir valores a nivel del mar

Para el siguiente trabajo se sumara los valores obtenidos por CDC a 3500 metros de altura al punto de corte a nivel del mar, por lo que tenemos en la tabla 5:

Tabla 5. Ajuste del punto de corte de hemoglobina a 3500 metros de altura en Niños menores de 5 años

Edad	Punto de corte/nivel del mar (Hb)		Punto de corte/ altura (Hb) (+ 26 CDC)	
6 meses a 5 años	110 g/L	11.0 g/dL	136 g/L	13.6 g/dL

Fuente: Elaboración Propia

2.4 HIERRO

El hierro es un elemento esencial para el cuerpo humano y juega un rol importante en la producción de energía oxidativa y la formación de hemoglobina, mioglobina y otras sustancias como los citocromos, la citocromo oxidasa, la peroxidasa y la catalasa. El hierro en el organismo el cual transporta y utiliza oxígeno en la producción de energía es referido como un hierro funcional y puede ser encontrado en la hemoglobina, mioglobina, enzimas dependientes del hierro y en la cadena de proteínas respiratorias³⁶. Tanto como el inadecuado y excesivo suplemento de hierro en el organismo conducen a un aumento de la morbilidad.

La cantidad total de hierro en el cuerpo es de una media de de 4 a 5 gramos, de lo que aproximadamente el 65-90% están en forma de hemoglobina. Aproximadamente un 4% esta en forma de mioglobina, un 1% en forma de varios compuestos hem que favorecen la oxidación intracelular, el 0,1% se combina con la proteína transferrina en el plasma sanguíneo, y el 15 a 30% se almacena principalmente en el sistema reticuloendotelial y en las células del parénquima hepático principalmente en forma de ferritina.³⁷

Mediante la exfoliación de la piel y de la mucosa se pierden normalmente pequeñas cantidades de hierro, casi 1 mg/día, en cambio la pérdida sanguínea menstrual desempeña una función importante en el metabolismo de hierro; en promedio, esa pérdida es de casi 50 mL/mes o cerca de 0.7 mg/día. Las pérdidas diarias en heces es de aproximadamente 1 mg/día.³⁸

En lactantes de 7 a 12 meses de edad, las pérdidas basales estimadas son de 0.03 mg/kg/día³⁹. En niños de 1 a 8 años de edad, las pérdidas basales del metal derivan de las perdidas totales medidas en el adulto varón y estas son estimadas en 0.538 mg/m²/día.^{40,20}

2.4.2 Requerimientos de hierro

Las necesidades de hierro adicionales dependen de la edad y son mayores en lactantes desde el nacimiento hasta el año de edad. Las necesidades adicionales del hierro en estos niños dependen fundamentalmente del total del hierro en el organismo en el momento del nacimiento el cual esta directamente relacionado con el peso al nacimiento. Por ejemplo, se ha estimado que el hierro total corporal de un recién nacido con un peso de 3.5 kg. es de 268 mg, y un recién nacido con peso de solo 2.5 kg. tendrá un total de hierro aproximadamente de 183 mg.^{41,20}

A la edad de 1 año la concentración total del hierro corporal de un niño de 10-10.5 kg. de peso oscila entre 362 y 377 mg. Por lo tanto, las necesidades para un lactante que pesa 2.5 Kg. es aproximadamente de 0.5mg/día, mientras que un lactante con peso de 3.5 kg. al nacimiento solo requiere aproximadamente 0.3 mg/día.

En los siguientes 7 años, el niño en crecimiento necesita aproximadamente 0.21 mg. de hierro/día para cubrir las necesidades adicionales de hierro debido al incremento de la hemoglobina, del hierro tisular y almacenado.

Recién nacidos de término tienen aproximadamente 75 mg/Kg. de hierro en el organismo, del cual el 75% se encuentra en la hemoglobina. En promedio, los lactantes triplican el

volumen sanguíneo durante el primer años de vida por lo que recurrirán una absorción de hierro de 0.4 a 0.6 mg/día para mantener adecuados niveles de almacenamiento.⁴²

Los recién nacidos prematuros tienen niveles más bajos de hierro al momento del nacimiento, aproximadamente 64 mg en recién nacido de 1 Kg, debido al rápido crecimiento, requieren más altos niveles de ingesta de hierro para poder prevenir la anemia, .0 a 2.5 mg/kg día.⁴³

Asumiendo que el 10% de hierro de la dieta es absorbido, la ingesta de hierro recomendada es de aproximadamente 7 mg/d para recién nacidos a término, 6 mg/d para niños entre 1 a 3 años de edad y 8 mg/ para niños de 4 a 12 años.⁴⁴

La Organización Mundial de la Salud en su guía de manejo, prevención y control de anemia por deficiencia de hierro recomienda los requerimientos de ingesta de hierro necesarias para el crecimiento (tanto con pérdidas y sin pérdidas basales) para niños, según la variación de la biodisponibilidad de hierro en los alimentos en diferentes poblaciones lo que se resume y presenta en la tablas 6 y 6.1.³

Tabla 6. Requerimiento de hierro por grupos de edad en niños

Edad	Peso promedio (Kg)	Requerimiento de Fe (mg/día)	Promedio de pérdida basal de Fe (mg/día)
0.5-1	9.0	0.55	0.17
1-3	13.3	0.27	0.19
4-6	19.2	0.23	0.27
7-10	28.1	0.32	0.39

Fuente: World Health Organization

Tabla 6.1. Variación de la biodisponibilidad del hierro en la dieta.

Edad	Requerimiento promedio total absoluto ^b (mg/día)	Ingesta de hierro recomendada para cubrir el 97.5 % del requerimiento en poblaciones con diferentes biodisponibilidad (Promedio + 2 SD) (mg/día)			
		Nivel de hierro biodisponible %			
		Alto 15%	Intermedio 12%	Bajo 10%	Muy bajo 5%
0.5-1	0.72	6.2 ^a	7.7 ^a	9.3 ^a	16.6 ^a
1-3	0.46	3.9	4.8	5.8	11.6
4-6	0.50	4.2	5.3	6.3	12.6
7-10	0.71	5.9	7.4	8.9	17.8

Fuente: World Health Organization

2.4.3 Absorción del hierro

El hierro se absorbe con mayor facilidad en su estado ferroso (Fe^{2+}) o hémico, pero la mayor parte del hierro dietético esta en forma férrica (Fe^{3+}) o no hémica. Los enterocitos absorben el hierro hémico como complejo porfirina intacto, en cambio la absorción del hierro no hémico depende de su concentración y pH. El hierro hémico corresponde a solo el 5 – 10 % de la dieta, sin embargo su absorción llega hasta el 35% a comparación con el 15 % del hierro no hémico. Las secreciones gástricas, disuelven el hierro a su forma ferrosa permitiendo la formación de complejos solubles. Debido a la solubilidad del Hem, la absorción es más eficiente. Varios factores dietéticos afectan la disponibilidad de hierro para su absorción; por ejemplo, el ácido fítico que se encuentra en los cereales reacciona con el hierro para formar compuestos insolubles en el intestino. Lo mismo sucede con los fosfatos y oxalatos. El jugo pancreático inhibe la absorción del hierro.⁴⁵

El hierro es absorbido en el intestino delgado, predominantemente por la mucosa del duodeno y yeyuno proximal la cual esta formada por las criptas de Leberkuhn. El hierro disponible es absorbido mediante un proceso constituido principalmente por tres pasos, los cuales incluye el paso del hierro dentro de la célula de la mucosa intestinal, el transporte intracelular y el paso a través de la membrana baso lateral hacia el plasma.

El proceso de absorción del hierro puede dividirse secuencialmente en las siguientes etapas:

2.4.3.1 *Captación:*

En el lumen intestinal, el hierro ingerido, puede encontrarse en forma no hémica o hémica y dependiendo de ello, el mismo va a ser transferido desde el lumen intestinal hacia el interior del enterocito.⁴⁶

El hierro no hémico, para absorberse debe en una primera etapa encontrarse en su forma soluble, ya que las formas insolubles no pueden ser absorbidas y son eliminadas juntamente con las heces. Las formas ferrosas del hierro son mucho más solubles que las férricas, ya que estas últimas precipitan rápidamente en el medio alcalino del intestino. Es por ello que el hierro que ha sido liberado por acción de las proteasas gástricas y pancreáticas se une a ligandos intraluminales que tienen como función estabilizar la forma ferrosa, manteniendo al hierro soluble y en consecuencia biológicamente disponible para ser captado y transferido al interior del enterocito.^{47 48}

Si bien existen algunas controversias con respecto a la identificación de este ligante específico, muchos autores concuerdan que podría tratarse de una glucoproteína a la cual han denominado mucina. Sinérgicamente a la función de la mucina hay otros ligadores de hierro de bajo peso molecular como la histidina, el ascorbato y la fructosa que potencian la captación enterocítica del hierro.^{49 50}

Posteriormente, esta proteína fijadora unida al hierro cede el hierro que contiene a un transportador específico en la superficie luminal del enterocito llamada integrina. De esta forma el hierro es introducido al interior celular donde es transferido a ligantes de bajo peso molecular o a una proteína similar a la transferrina llamada por algunos autores mobilferrina.^{46,47,48}

El hierro hémico, es soluble en medios alcalinos, razón por la cual no son necesarios los ligandos intraluminales. Con respecto a su mecanismo de captación existen algunas controversias respecto a la existencia de un transportador o receptor específico para este

tipo de hierro. Sin embargo, una vez que este hierro es internalizado en el enterocito el hemo es degradado a hierro, monóxido de carbono y bilirrubina IXa por acción de la enzima hemo oxigenasa. El hierro liberado por este mecanismo se une a ligandos de bajo peso molecular o a una proteína similar a la transferrina, formando junto al hierro no hémico parte del pool común de hierro intracelular del enterocito. Este tipo de hierro atraviesa la membrana celular como una metaloporfirina intacta, una vez que las proteasas endoluminales o de la membrana del enterocito hidrolizan la globina. Los productos de esta degradación son importantes para el mantenimiento del hemo en estado soluble, con lo cual garantizan su disponibilidad para la absorción. En el citosol la hemoxigenasa libera el hierro de la estructura tetrapirrólica y pasa a la sangre como hierro inorgánico, aunque una pequeña parte del hemo puede ser transferido directamente a la sangre portal.^{51,52}

2.4.3.2 *Transporte y almacenamiento intra-enterocítico:*

Una vez que el hierro se encuentra en el interior del enterocito, éste no está libre sino unido a diferentes ligandos, uno de ellos y tal vez el más relevante, es una proteína capaz de ligar dos átomos de hierro con un alta constante de afinidad y con características similares a la transferrina. A esta proteína se la ha denominado mobilferrina y es homóloga a la calreticulina pudiendo unir además de hierro, otros cationes como calcio, cobre y zinc. El hierro unido a esta proteína es transportado al polo basal del enterocito para ser posteriormente cedido a la transferrina. A la mobilferrina también se le ha asignado un potencial efecto modulador en la regulación de la absorción del hierro, interviniendo de esta forma en uno de los primeros pasos de la homeostasis en el metabolismo de este metal.^{53, 54, 55}

El hierro que no ha sido transferido a la transferrina pasa a formar parte de los depósitos intraenterocíticos como ferritina; este hierro muy probablemente se pierda con las heces cuando el enterocito muere y es descamado. Se ha observado que individuos con deficiencia de hierro poseen menor concentración de mRNA para ferritina, siendo estos valores elevados para aquellos individuos en los cuales se provocó una sobrecarga de

este metal. De esta forma la ferritina intraenterocítica tendría una importante función en la regulación primaria de la absorción del hierro.^{56 57 58}

2.4.3.3 *Transferencia al plasma:*

El hierro que se encuentra en el interior del enterocito y que no se deposita como ferritina, es transferido a la transferrina, la cual lo distribuirá a los diferentes tejidos del organismo. El proceso de transferencia ocurre en el polo basal del enterocito donde, previa a la unión a la transferrina, el hierro debe ser oxidado a su forma férrica. En este proceso de oxidación esta involucrada una enzima cobre dependiente con actividad ferroxidasa. Según algunos autores la ceruloplasmina estaría involucrada en este proceso; sin embargo existen algunas contradicciones al respecto.^{59,60,61}

La absorción de hierro es extremadamente lenta, con una intensidad máxima de solo unos pocos miligramos al día. Esto significa que cuando hay cantidades muy grande de hierro en los alimento, solo se puede absorber porciones pequeñas del mismo.⁴⁵

2.4.4 Transporte y almacén del hierro

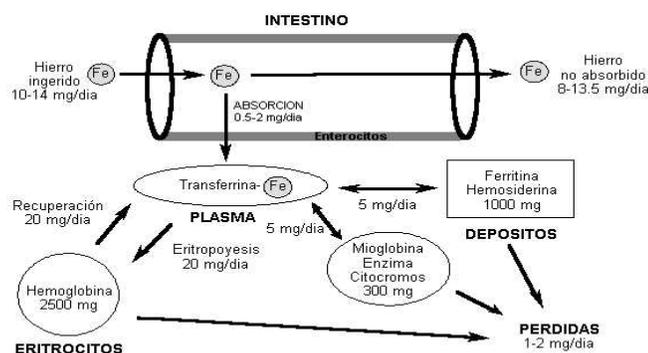
Cuando el hierro se absorbe del intestino delgado se combina inmediatamente en el plasma sanguíneo con una globulina beta, la apotransferrina, para formar transferrina. El hierro se combina débilmente con la molécula y en consecuencia se puede liberar a cualquier célula tisular. Esta molécula de transferrina se une fuertemente a receptores en las membranas celulares de los eritroblastos en la medula ósea, donde son ingeridos por endocitosis. Allí la transferrina deja el hierro directamente en la mitocondria, donde se sintetiza el hem (protoporfirina + hierro). Cuando los hematíes han cumplido su ciclo vital y son destruidos, la hemoglobina liberada es ingerida por otras células del sistema macrófago-monocítico. Allí se libera el hierro libre y después se almacena en la reserva de ferritina o se vuelve a utilizar para la formación de nueva hemoglobina.

En el citoplasma celular, el hierro se combina con la apoferritina para formar ferritina, este hierro almacenado como ferritina se llama hierro de deposito, las moléculas de ferritina en la membrana lisosómica pueden agregarse depósitos que contienen hasta 50% de hierro, a

estos se denomina hemosiderinas, estas formas se depositan en los hepatocitos principalmente y en las células reticuloendoteliales de la médula ósea, cuando la cantidad de hierro en la sangre disminuye considerablemente, el hierro se separa de la ferritina muy fácilmente pero mucho menos de la hemosiderina.

El hierro iónico libre es sumamente tóxico, ya que en un medio acuoso rico en oxígeno, puede catalizar diferentes reacciones químicas cuyos productos son nocivos para las diferentes estructuras celulares. Por tal motivo, el hierro en el organismo se encuentra unido a diferentes ligandos.^{62 63 64}

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



Fuente: Finch y col. (123).

2.4.5 Factores que modifican la absorción del hierro

La absorción del hierro puede estar afectada por la combinación de diferentes factores, como ser, el tipo de hierro ingerido, el estado nutricional del individuo para este elemento y la presencia de activadores y/o inhibidores de la absorción existentes en el lumen intestinal juntamente con el hierro.^{65 66 67}

El enterocito desempeña un papel central en la regulación de la absorción de hierro, debido a que los niveles intra-celulares adquiridos durante su formación determinan la cantidad del mineral que entra a la célula.⁶⁸ El hierro del enterocito ingresa a la circulación de acuerdo con las necesidades, y el resto permanece en su interior hasta su descamación. De este

modo, las células mucosas protegen al organismo contra la sobrecarga de hierro proveniente de los alimentos, al almacenar el exceso del mineral como ferritina, que es posteriormente excretada durante el recambio celular normal.⁶⁹

La absorción de hierro puede ser ajustada dentro de ciertos límites para cubrir los requerimientos de este metal. De este modo, condiciones como la deficiencia de hierro,⁷⁰ la anemia, la hipoxia, conllevan un aumento en la absorción y capacidad de transporte, aunque es bueno destacar que el incremento en la absorción de hierro hemo es de menor proporción,⁶⁹ debido posiblemente a que la superficie absorptiva de la célula intestinal no reconoce al hemo como hierro, por lo que el incremento de su absorción se deberá solamente a la pérdida de la saturación de los receptores dentro de la célula y en las membranas basolaterales.

La absorción del hierro puede ser también afectada por una serie de factores intraluminales como la quilia gástrica, el tiempo de tránsito acelerado y los síndromes de mal absorción. Además de estos factores, existen sustancias que pueden favorecer o inhibir la absorción. Así por ejemplo, el hierro hemo proveniente de las carnes y los pescados es más fácil de absorber que el hierro inorgánico de los vegetales, los que en muchos casos, contienen concentraciones más elevadas del metal.⁷¹

El hierro de tipo no hémico se encuentra en mayor proporción en la dieta; su absorción será significativamente modificada por el estado nutricional de la persona para este elemento. Así, si un individuo posee sus depósitos agotados, existirá un aumento de la absorción de hierro y, si por el contrario sus depósitos están repletos, existirá una disminución de su absorción. También existen diferentes estados fisiológicos que producen un sustancial incremento en la absorción de este metal, como en el crecimiento y el embarazo, como consecuencia de un aumento de la síntesis de nuevas biomoléculas que poseen hierro en su estructura.⁷²

Entre los factores que influyen en la absorción del hierro no hémico a nivel del lumen intestinal, tenemos aquellos que producen un aumento en la absorción, que son llamados activadores y aquellos que disminuyen la absorción llamados inhibidores.⁷²

2.4.5.1 Activadores de la absorción de hierro

2.4.5.1.1 *Acido ascórbico*

El ácido ascórbico es un efectivo activador de la absorción de hierro no hem, tanto en condiciones sintéticas como en naturales (Hallberg *et al.* 1986a). A través de la reducción del hierro ferrico a su forma ferrosa y formando complejos solubles, el ácido ascórbico puede sobrepasar el efecto inhibitor del ácido fítico, calcio, proteínas dietéticas y poli fenoles. La cantidad exacta de ácido ascórbico necesario para una buena absorción aun es difícil determinar así como su relación con la concentración de inhibidores. Pero se ha sugerido que la proporción de ácido ascórbico que debería ser añadida al hierro sea de aproximadamente 2:1, proporción que has demostrado una efectiva respuesta en la absorción en niños y adultos (Derman *et al.* 1980a; Stekel *et al.* 1986; Davidsson *et al.* 1998b). Sin embargo, puede ser necesario añadir cantidades mayores de ácido ascórbico a alimentos que contengan elevadas concentraciones de inhibidores.

El ácido ascórbico, de la misma manera, activa la absorción del no hem de fortificantes de hierro hidrosolubles (sulfato ferroso) (Sayers *et al.* 1973; Sayers *et al.* 1974a). Si embargo, no tiene la misma acciones sobre el hierro hem (Lynch *et al.* 1985).

No obstante, no estaba claro todavía si el ácido ascórbico favorecería la absorción del fumarato ferroso. Hurrell *et al.* (1991); pese a todo, otros estudios demostraron que la absorción del hierro de cereales fortificado con fumarato ferroso y sulfato ferroso no era significativamente diferente en presencia o ausencia del ácido ascórbico (Hurrell *et al.* 2000) por tal motivo, el ácido ascórbico activa la absorción del hierro del fumarato ferroso de la misma manera que del sulfato ferroso.^{73,20}

También existen otros ácidos orgánicos que producen un aumento de la absorción de este tipo de hierro, como ser el ácido cítrico, málico y tartárico.⁷⁴

2.4.4.1.2 *Vitamina A*

La vitamina A es un elemento esencial para la eritropoyesis, por este motivo, la deficiencia de esta vitamina da lugar a anemia tanto en humanos como en animales (Hodges *et al.* 1978; Mejia *et al.* 1979; Mejia & Arroyave, 1982; Mejia & Chew, 1988; Bloem *et al.* 1989).

En los últimos años diversos estudios han demostrado que la vitamina A, al igual que los beta-carotenos aumentan la solubilidad del hierro contenido en el alimento, además de disminuir el efecto inhibitorio que provocan los fitatos y polifenoles presentes en la dieta. Si bien, no se ha dilucidado el mecanismo por el cual estos compuestos producen dicho efecto, se supone que podría ocurrir a través de la formación de complejos que mantendrían soluble al hierro en el lumen intestinal, previniendo de esta forma los efectos inhibitorios de los taninos y polifenoles en la absorción del hierro.^{75, 76}

2.4.5.1.2 Tejidos animales

En varios estudios, los tejidos animales han demostrado ser efectivos activadores de la absorción del hierro no hem. Estos tejidos incluyen carne roja; carne de pollo, cordero y cerdo, hígado y el timo. (Björn-Rasmussen & Hallberg, 1979; Layrisse *et al.* 1984).

El mecanismo por el cual la carne produce un aumento en la absorción del hierro aún no ha sido claramente establecido. Sin embargo, existen evidencias experimentales que sugieren que la composición en aminoácidos de las proteínas constitutivas de la carne sería un factor determinante, asignándole a la cisteína y a otros aminoácidos azufrados, como así también a los péptidos que los contienen dicho efecto promotor.⁷⁷

2.4.5.2 Inhibidores de la absorción de hierro

2.4.5.2.1 Acido fítico y polifenoles

Entre los inhibidores de la absorción se encuentran fundamentalmente los fitatos y taninos que están presentes en los alimentos de origen vegetal y granos de cereal. Se ha demostrado

que es el mayor inhibidor de la absorción del hierro no hem particularmente de productos fortificados con sulfato ferroso (Gillooly *et al.* 1984a; Hallberg, 1987; Hallberg *et al.* 1987; Rossander-Hulthen *et al.* 1990; Tuntawiroon *et al.* 1990; Cook *et al.* 1997) y legumbres (Gillooly *et al.* 1983; Hurrell *et al.* 1992; Davidsson *et al.* 2001a). Estos compuestos producen la quelación del hierro dentro del lumen intestinal, generando compuestos insolubles de hierro e impidiendo de esta forma que el mismo se encuentre biológicamente disponible para ser absorbido, el efecto inhibidor puede ser sobrepasado con el aumento de los activadores^{78,79,20}

2.4.5.2.2 Calcio

Varios estudios demostraron que su efecto inhibidor actúa sobre el hierro hem, no hem y suplementos de hierro (sulfato ferroso). (Hallberg *et al.* 1991; Hallberg *et al.* 1993a).

En el caso del calcio, existen algunas contradicciones con respecto al grado de inhibición que produce en la absorción del hierro, como así también con respecto al mecanismo por el cual dicho efecto es ejercido. Minotti y col. (1993) estudiaron el efecto inhibitorio de diferentes fuentes de calcio en la absorción del hierro, demostrando que tanto la forma química en la que se encuentra el calcio como el estado fisiológico con respecto al hierro, son factores determinantes en el efecto inhibitorio que produce el calcio sobre la absorción de hierro.^{80 81 82}

Sin embargo, el efecto inhibidor de los productos lácteos sobre la absorción del hierro, no solo es debida al calcio, también las proteínas presentes en la leche presentan un efecto inhibidor sobre la absorción del hierro no hem (Cook & Monsen, 1976a; Hurrell *et al.* 1989b; Jackson & Lee, 1992).

2.4.5.2.3 Proteínas

Entre las proteínas que inhiben la absorción del hierro no hémico, encontramos una amplia variedad, tanto de origen animal como vegetal. Las proteínas de origen animal que poseen un efecto inhibitorio más significativo son la caseína, las proteínas del suero de la leche, la sero albúmina bovina y las proteínas de la yema del huevo. De las proteínas de origen

vegetal la más importante es una fracción derivada de la proteína de soja denominada 7S congingina, que demostró poseer un efecto inhibitorio sobre la absorción del hierro no hémico similar al producido por los fitatos.⁸³

2.4.5.2.4 Otros

Otros metales cercanos al hierro en la tabla periódica, potencialmente podrían tener un efecto negativo en la absorción del hierro. De ellos el más significativo es el cinc, ya que es frecuente la utilización de suplementos de cinc y hierro en determinadas condiciones fisiológicas como durante el embarazo y en niños que reciben fórmulas infantiles. Se ha demostrado que el cinc interfiere en la absorción del hierro sólo cuando su concentración molar es superior a la del hierro y ambos minerales son suministrados sin ningún alimento. Sin embargo, cuando ambos compuestos se administran en forma conjunta con los alimentos en dosis que están comprendidas dentro de los requerimientos nutricionales diarios, no se encontró ninguna interacción recíproca en la absorción de los mismos.^{84 85}

En el caso del hierro hémico, si bien su proporción en el alimento es pequeña comparada con la del hierro no hémico, su absorción es elevada, por lo que la fracción en relación al hierro absorbido pasa a ser significativa. La absorción del hierro hémico es poco variable con respecto al estado nutricional del individuo para este mineral y los inhibidores de la absorción del hierro no hémico tienen poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de este tipo de hierro, a excepción del calcio que produce una disminución estadísticamente significativa de su absorción.^{86 87}

2.4.6 Compuestos de hierro

La biodisponibilidad de hierro en los suplementos, dependen principalmente de sus propiedades solubles, de esta manera los fortificantes de hierro están clasificados de acuerdo a su solubilidad

2.4.6.1 Compuesto de hierro hidrosolubles

Estos son los compuestos más fácilmente biodisponibles; de estos, **el sulfato ferroso** es el compuesto de hierro el cual es más comúnmente agregado a alimentos como fortificantes o en suplementos, el cual tiene un RBV (relative bioavailability values) del 100%. La absorción del hierro a partir de este compuesto, variará de acuerdo al estado nutricional del sujeto, así como la presencia de inhibidores y/o activadores en los alimentos fortificados. El sulfato ferroso ha sido probablemente el compuesto más eficiente respecto al costo y está comercialmente disponible en nuestro medio como gotas o jarabe.⁷³

Otros ejemplos de compuestos de hierro hidrosolubles que pueden ser usados para la fortificación de alimentos son: Gluconato ferroso, lactato ferroso, citrato amonio férrico y sulfato amonio ferroso. El gluconato ferroso es usado algunas veces como reemplazo del sulfato ferroso como suplemento oral, es, sin embargo, raramente usado en la fortificación de alimentos.

La desventaja del sulfato ferroso es que reacciona fácilmente con otras sustancias que existen naturalmente en la matriz alimentaria. Esto puede causar cambios sensoriales (sabor, color y olor) debido a la oxidación de grasas (rancidez). El sulfato ferroso también puede modificar las propiedades físicas del producto final hecho con los alimentos fortificados y precipitarse como complejos de hierro insolubles cuando se usa en preparaciones líquidas.

2.4.6.2 *Compuestos de hierro poco hidrosolubles/solubles en soluciones ácidas*

Estos compuestos se disuelven lentamente en la concentración ácida normal del estómago. El **fumarato ferroso** es el compuesto principal en esta categoría. Se absorbe tan bien como el sulfato ferroso en los adultos y adolescentes (RBV similar al sulfato ferroso), pero los datos recientes indican que se absorbe menos en las personas con una concentración de ácido gástrico inferior, en particular los niños pequeños (Davidsson et al, 2001). La ventaja de este compuesto es que interactúa menos con la matriz alimentaria, y causa menos cambios sensoriales.

Este compuesto es usado para la fortificación de cereales producidos por compañías Europeas (Hurrell, 2002) y harina de trigo y maíz en Venezuela (García-Casal & Layrisse, 2002). Además, fumarato ferroso encapsulado ha sido evaluado como un compuesto de fortificación “sprinkles” en Ghana. (Zlotkin *et al.* 2001).

2.4.6.3 *Compuestos de hierro insolubles*

Este grupo reúne los siguientes compuestos: 1) el hierro elemental, del cual existen tres tipos: a) reducido (reducido por hidrógeno [H-reducido], reducido por monóxido de carbono [CO-reducido] y "Atomet"-reducido), b) electrolítico y c) hierro de carbonilo; 2) el pirofosfato férrico; y 3) el ortofosfato férrico. Estos compuestos son usados ampliamente por la industria de los alimentos en los países industrializados porque son bastante inertes y tienen efectos muy pequeños sobre las propiedades sensoriales de los alimentos. Sin embargo, su aporte a la absorción de hierro es dudoso debido a sus muy bajos niveles de solubilidad y absorción.⁸

2.5 METODOS DE EVALUACION DE ADHERENCIA

La adherencia puede definirse, como la medida en que los comportamientos del paciente coinciden con los consejos del médico en referencia a la toma de los medicamentos, seguir una dieta o realizar cambios de estilo de vida. La adhesión incorrecta al tratamiento incluye aspectos como la omisión de tomas, reducción de la duración de éste, realizar abandonos periódicos u ocasionales de la medicación.⁸⁸

La adherencia constituye un potente predictor de efectividad, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en los estudio de cohorte.^{89,88}

Una premisa debe ser tenida en cuenta: evaluar la adherencia de forma precisa no es sencillo, los métodos sencillos no son precisos. El sistema para evaluar la adherencia debe permitir la evaluación en el momento y lugar donde el paciente toma la medicación, poseer alta sensibilidad., alta especificidad, permitir una medida cuantitativa y continua de la

adhesión, debe ser además fiable, reproducible y aplicable en diferentes situaciones y, por lo tanto, rápido y económico.^{90,88}

Este método ideal para evaluar la adherencia a los tratamiento no existe, ni si quiera existe un método universalmente aceptado como “patrón” para comparar la efectividad de los demás métodos. En consecuencia, la elección del método que se emplee dependerá de los recursos disponibles y de la información que se desea obtener.

El investigador que se enfrenta con la evaluación de la adherencia debe tener en cuenta que la estimación de ésta, por el personal sanitario tiene muy bajo poder predictivo, se encontró una sensibilidad del 40 % y una especificidad del 85 % frente al 72 % y 95%, respectivamente, a lo comunicado por el propio paciente cuando se compararon frente a un recuento no anunciado de comprimidos.⁹¹ Este último método se considera muy preciso, pero extraordinariamente costoso.

Los diferentes métodos tienen aspectos positivos y negativos. Los métodos directos consisten en la determinación analítica de las concentraciones de los fármacos o sus metabolitos en plasma, saliva u orina. Constituye un método objetivo, pero tiene importantes limitaciones, evalúa un tiempo limitado, los niveles subóptimos se han correlacionado con mala adherencia autorreferida; sin embargo, en la mitad de los pacientes que referían menos del 80% de adhesión se encontraron niveles plasmático adecuados. Por otra parte existen importantes diferencias interindividuales en el metabolismo de los fármacos. Además es un método caro y no disponible en todos los centros.

El recuento de medicación sobrante consiste en contar el número de comprimidos o cápsulas que quedan. Permite una medida cuantitativa, es relativamente poco costoso, pero insume tiempo personal, no aporta datos de cómo ha sido consumido el tratamiento, tiende a evaluar a los pacientes más motivados.

La monitorización electrónica es un sistema sofisticado. Consiste en un tapón que tiene incorporado un microprocesador que detecta el día y la hora en que éste es abierto; aporta

información muy detallada pero entre sus inconvenientes se encuentra el elevado costo del sistema, solo aplicable a un porcentaje de pacientes motivados; además que la extracción del medicamento no sugiere precisamente su ingesta.

La evolución analítica puede ser un factor a tener en cuenta. El observar el brote de un evento una vez aplicado el tratamiento puede hacer pensar de un problema de adhesión, aunque no debería ser utilizado como un instrumento para evaluar la adhesión, cualquier método para evaluarla debería considerar la respuesta al tratamiento.

La información aportada por el propio paciente mediante entrevistas y cuestionarios constituye un método sencillo, económico y disponible en cualquier contexto, además es el único que puede aportar información sobre los motivos de una mala adhesión. Su limitación es la subjetividad, presenta una serie de sesgos, como el de selección (suelen responder a los cuestionarios los pacientes más colaboradores), el de aceptabilidad social (el paciente suele responder a los que socialmente se espera o se desea de él), el de recuerdo (es más sencillo recordar lo que se ha hecho en las últimas 24-48 horas que lo que ha ocurrido en el último mes).

Para solventar el problema de ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos, se recomienda el uso de más de uno para evaluar la adhesión a los tratamientos⁹²

Para este estudio, como no es posible la determinación de la concentración del hierro en plasma y la evolución analítica por si sola no debe considerarse como un método único evaluador de adherencia. Se utilizó un indicador indirecto como es la concentración de hemoglobina en sangre capilar para determinar el porcentaje de respuesta al tratamiento; además que se ha demostrado que la absorción del hierro es dos veces mayor en personas con deficiencia de hierro y que existe una evidente respuesta positiva (incremento de 1 hasta 2.2 g/dl de la hemoglobina después de dos meses de tratamiento) a la suplementación con este mineral.^{98,99,100,102,103,105}

Finalmente, el método principal para la evaluación de la adherencia fue la “Respuesta al Tratamiento” en base a la concentración de hemoglobina, es decir la porción de niños que pasan del estado anémico al no anémico y la proporción de niños que presentan una respuesta positiva (incremento de la hemoglobina de 1 g/dl).

Además, se utilizó el método de recuento de dosis sobrantes e información aportado por el propio paciente, en este caso tutor del niño quien administra el suplemento. Con estos tres métodos en combinación, se solventará las diferentes desventajas de cada método por si solo.

2.6 EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES

2.6.2 Definiciones

2.6.2.1 Eficacia

Es definida, como el poder o la capacidad de una específica intervención, procedimiento o régimen de producir un efecto beneficioso o el efecto esperado bajo condiciones ideales. En este contexto, “condiciones ideales” se refiere a la situación en que todos los individuos seleccionados por la intervención, cumplen con el régimen de tratamiento asignado. De esta manera, *eficacia* solo involucra factores biológicos y no así factores de comportamiento.

2.6.2.2 Efectividad

Es definido, como la capacidad de una específica intervención, procedimiento o régimen, desplegado en campo, hace lo que se estaba pensado que haría (efecto esperado) en una población definida. A diferencia de la eficacia, efectividad esta afectada por el cumplimiento, el cual esta influenciado por factores de conducta. Si determinada intervención ha demostrado ser eficaz, si efectividad puede ser limitada si el cumplimiento del régimen es bajo.

2.6.3 Eficacia y efectividad de suplementos de hierro

Aunque tanto el régimen de suplementación diaria y semanal con hierro han demostrado ser eficaces en poblaciones vulnerables, datos reciente no han demostrado, que los programas a gran escala de suplementación con hierro, sean realmente efectivos.⁹³ Investigadores en el intento de explicar este fenómeno, sugieren una variedad de factores contribuyentes:

- Falta del suplemento, como resultado de un inadecuado o inefectivo sistema de distribución.
- Falla en el uso de indicadores específico de la eficiencia de hierro en programas de monitoreo. La anemia es usualmente usada como un indicador de deficiencia de hierro. Sin embargo, ya que la etiología de la anemia es multifactorial, los suplementos compuestos solo con hierro, serían inadecuados para la prevención y control de la anemia donde la deficiencia de hierro no es la única causa de anemia.⁹⁴
- Falla en la concentración de esfuerzos en individuos con deficiencia de hierro.
- Ausencia de información de posibles efectos colaterales como nauseas, constipación y diarrea.⁹⁵
- Pobre cumplimiento del régimen de suplementación.

2.7 PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La anemia por deficiencia de hierro es el desorden nutricional mas frecuente en el mundo, especialmente en lactantes y niños en países en desarrollo.⁹⁶

La anemia por deficiencia de hierro es el desorden nutricional más común y frecuente en el mundo. Así como afecta un gran número de mujeres y niños en países no industrializados, es la única deficiencia nutricional significativamente prevalente en países industrializados.

No existe una figura global para la deficiencia de hierro, pero utilizando la anemia como un directo indicador, se puede estimar que la mayoría de los niños en edad preescolar y mujeres embarazadas en países en desarrollo, y por lo menos el 30-40% en países desarrollados, presentan deficiencia de hierro.

Se estima que cerca de la mitad de mujeres embarazadas en el mundo presentan algún grado de anemia: 52 % en países en desarrollo y 23 % en países desarrollados. En niños de 0 a 4 años, la prevalencia de anemia es igual de alarmante, 39 % y 48 % en niños mayores a 4 años. Tabla 7

Tabla 7. Porcentajes estimados de prevalencia (1990-95) basados en concentración capilar de hemoglobina ³

	Países desarrollados %	Países en desarrollo
Niños (0-4 años)	20.1	39.0
Niños (5-15 años)	5.6	48.1
Mujeres embarazadas	22.7	52.0
Todas las mujeres	10.3	42.3
Hombres	4.3	30.0
Ancianos (+ 60 años)	12.0	45.2

Fuente: World Health Organization

Aunque la anemia es mas frecuente en países en desarrollo, donde la pobreza es evidente, la anemia por deficiencia de hierro y anemia en general, están presentes en cada país del mundo. La prevalencia de anemia en niños en edad escolar en Norte América y Europa Occidental es aproximadamente del 5 %. La prevalencia de anemia en Europa Oriental es aun más alta (49 %).

La prevalencia de anemia es particularmente prominente en Sud África. En la India, por ejemplo, el 88% de las mujeres embarazadas y 74% de las mujeres no embarazadas están afectadas. Aunque la prevalencia según grupos etareos no esta disponible en varios países,

el rango de prevalencia en niños preescolares es similar o aun mas alta a la prevalencia en mujeres embarazadas.

Siendo la anemia nutricional el signo más fácilmente reconocible de la carencia de hierro, esta afecta a más de 77 millones de niños y mujeres de América Latina y el Caribe: 6 millones de lactantes, 13 millones de niños de edad preescolar, 23 millones de mujeres en edad fértil y 4 millones de mujeres embarazadas. Es la carencia más frecuente entre los lactantes y los niños pequeños en la Región, con una prevalencia que varía de 9 % en Chile a 33 % en la Argentina y México (Salud en las América).

2.7.2 Situación en Bolivia

Según la encuesta nacional de demografía y salud (ENDSA), realizada el año 2003, reporta que:

La prevalencia de anemia entre los niños bolivianos de 6 a 59 meses es alta, pues casi uno de cada dos niños bolivianos padecen de anemia (51 %); de éstos, la mitad (25%) presentan anemia leve y el 24 % moderada.

Al analizar la prevalencia de anemia según características demográficas, las diferencias más importantes se observan según la edad del niño, pues es muy alta la prevalencia entre los niños de 10-11 meses, ya que cerca a nueve de cada diez niños (89%) padecen de anemia.

Los diferenciales más importantes se presentan entre los niños que viven en El Alto y los que viven en la capital departamental, pues mientras que en El Alto 65 % de los niños padecen anemia, el 42 % presenta este problema en las capitales de departamento.

A nivel departamental, la prevalencia de anemia en niños menores de cinco años es de 68 % en Potosí y 60 % en La Paz. En Tarija y Santa Cruz, la prevalencia es del 40%.

Los niños de madres con educación superior presentan la menor prevalencia de anemia, 31 %, frente al 57 % cuando la madre tiene nivel de educación primaria.

En todos los niveles de anemia la prevalencia es mayor entre los niños de mujeres del quintil inferior con respecto a los hijos de mujeres del quintil superior de riqueza. Por ejemplo, el 57 % de los niños de mujeres del quintil inferior y el 40 % de los hijos de mujeres del quintil superior de riqueza presentaron “cualquier anemia”.

No se observa un patrón muy claro entre el tipo de anemia de la madre y el de los niños para el total del país, si bien parecería que cuando la anemia de la madre es moderada, un porcentaje mayor de niños tiene una mayor prevalencia de anemia, particularmente severa y con mayor intensidad en el área rural. Cuando las madres del área rural tienen anemia moderada, el 7 % de los hijos tienen anemia severa, en comparación con apenas el 1 % entre las madres con anemia leve.

Prevalencia de anemia en niños por características demográficas seleccionadas (ENDSA 2003)

Característica	Total con anemia	Tipo de anemia			Número de niños
		Leve	Moderada	Severa	
Edad en meses					
6-9	70.7	25.1	40.4	5.1	169
10-11	88.7	29.2	56.6	2.8	76
12-23	75.3	30.0	41.8	3.5	586
24-35	50.8	29.0	20.5	1.3	671
36-47	38.6	20.3	17.6	0.7	650
48-59	35.1	21.5	13.1	0.5	764
Sexo					
Hombre	51.7	25.1	24.7	2.0	1,521
Mujer	50.3	25.1	23.9	1.3	1,394
Orden de nacimiento¹					
2-3	45.6	21.7	22.5	1.4	668
4-5	49.9	24.9	23.2	1.8	980
6+	56.3	24.9	28.8	2.6	481
Intervalo de nacimiento¹					
Primer nacimiento ²	45.5	21.6	22.5	1.4	670
<24 meses	49.5	24.7	22.2	2.5	567
24-47 meses	57.1	28.0	27.5	1.6	1,003
48+ meses	50.5	24.7	24.0	1.7	491
Edad de la madre³					
15-19	73.0	28.6	39.6	4.8	125
20-24	50.3	24.1	24.1	2.0	685
25-29	49.5	23.1	24.6	1.8	672
30-34	47.9	21.3	24.7	1.8	592
35-49	54.0	30.1	23.0	0.9	716
Condición de la madre					
Madre entrevistada	51.5	25.2	24.5	1.8	2,731
Madre no entrevistada					
Madre en el hogar	53.9	18.4	35.5	0.0	58
Madre no en el hogar ⁴	39.4	25.5	13.9	0.0	125
Total	51.0	25.1	24.3	1.7	2,915

Nota: El cuadro se basa en los niños que durmieron en el hogar la noche anterior a la entrevista. La prevalencia de anemia se ajusta por altura siguiendo el procedimiento recomendado en CDC, 1998. *Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States*. Morbidity and Mortality Weekly Report 47 (RR-3): 1-29.
g/dl = gramos por decilitro

2.7.3 Epidemiología

La prevalencia de anemia nutricional por deficiencia de hierro varía considerablemente de acuerdo a varios factores: Edad, género, psico-social, patológico, ambiental y condiciones socioeconómicas.³

2.7.3.1 Edad

Niños a término, nacen normalmente con demasiadas reservas de hierro tanto en pulmones como en tejidos hematopoyéticos, debido a la destrucción de la celular fetal producida inmediatamente después del nacimiento, esto conlleva al depósito del hierro en mencionados tejidos, principalmente si el cordón umbilical es ligado después del cese de sus pulsaciones.

La leche materna contiene bajos niveles de hierro, aunque este se absorbe más fácilmente que el hierro en la leche de vaca. Por lo que la deficiencia de hierro comúnmente se desarrolla después de los 6 meses de edad si la alimentación complementaria no provee suficiente hierro absorbible, incluso en niños que recibieron lactancia materna exclusiva.

Los requerimientos basales de hierro son proporcionales a la velocidad de crecimiento, es por eso que es más frecuente en la edad preescolar y la pubertad, pese a las pérdidas fisiológicas en mujeres en edad reproductiva. Otro pico ocurre en la tercera edad, cuando la dieta es deteriorada tanto en cantidad como en calidad.³

2.7.3.2 Género

Después de la menarca, usualmente las mujeres adolescentes no ingieren suficiente hierro para compensar las pérdidas menstruales. Como resultado, un pico en la prevalencia de la deficiencia de hierro y anemia ocurre entre mujeres durante la adolescencia.

2.7.3.3 Estados fisiológicos

Cantidades importantes son depositadas en la placenta y en el feto durante el embarazo. Esto da lugar a un incremento en las necesidades de hierro durante el embarazo, aproximadamente de 700 – 800 mg. Aunque, la absorción de hierro está aumentada durante el embarazo, la mujer embarazada no absorbe la cantidad de hierro adicional, por lo que el riesgo de una deficiencia aumenta.³

Durante la lactancia también se produce una pérdida de hierro, en consecuencia, para algunas mujeres una deficiencia durante el embarazo puede perpetuarse hasta la lactancia³

2.7.3.4 Estados patológicos

Infecciones comunes, especialmente aquellas que son crónicas y recurrentes, pueden deteriorar la hematopoyesis y consecuentemente causar anemia. Malaria, por la hemólisis y algunas infecciones parasitarias, por ejemplo, trichuriasis, amebiasis, esquistosomiasis (forma vesical e intestinal) y anquilostoma causan pérdidas hemáticas directamente. Estas pérdidas ocasionan una deficiencia de hierro.

2.7.3.5 Factores ambientales

La dieta puede ser baja en hierro o puede contener cantidades adecuadas pero bajas en disponibilidad. Otros nutrientes necesarios para la hematopoyesis pueden ser también deficientes, estos incluyen el ácido fólico, vitamina A, vitamina B12 y C, proteínas, cobre y otros minerales.⁹⁷

2.7.3.6 Estado socioeconómico

La anemia nutricional por deficiencia de hierro, es más común en grupos con estado socioeconómico bajo.³

CAPITULO III. REVISION BIBLIOGRAFICA

El primer ensayo clínico (controlado y aleatorizado) para evaluar la eficacia y biodisponibilidad de los microgránulos de fumarato ferroso fue llevado a cabo en una comunidad rural en Ghana (área endémica de malaria), donde se comparó los microgránulos y las gotas de hierro en 557 niños de 6 a 18 meses de edad con concentraciones de hemoglobina entre 70 y 99 g/L.⁹⁸ Aproximadamente en el 60 % de los niños, aumentaron sus concentraciones de hemoglobina por encima de 100 g/L después de 2 meses de tratamiento en ambos grupos. Con lo que se concluye que los microgránulos de fumarato ferroso, son tan eficaces para el tratamiento de la anemia como el tratamiento Gold Standard actualmente usado (gotas de sulfato ferroso).

Para evaluar si 2 meses, era el tiempo suficiente para la prevención la recurrencia de la anemia, los niños que respondieron al tratamiento del primer estudio (60%) fueron aleatoriamente asignados al grupo de microgránulos de fumarato ferroso, gotas de sulfato ferroso o placebo, con una dosis diaria por otros 6 meses. Los resultados mostraron que en la mayoría de los niños tratados satisfactoriamente en los previos dos meses de tratamiento, no era necesario futura suplementación para mantener su estado no anémico.⁹⁹

En otro estudio similar, pero en temporada de frío donde los índices de malaria son más bajas, se realizó la intervención con diferentes presentaciones de los microgránulos de fumarato ferroso, tanto con zinc y sin él, la cohorte de estudio estuvo comprendida por 304 niños de 6 a 18 meses de edad con valores de hemoglobina entre 70-99 g/L. Después de la intervención, aproximadamente el 75% de los niños del grupo sin Zinc presentaron niveles de hemoglobina mayores o iguales a 100 g/L y 63% en el grupo con Zinc.¹⁰⁰

Para la determinación de la óptima cantidad de hierro incluida en cada sobre, la biodisponibilidad del hierro microencapsulado fue determinado usando niveles intrínsecos de hierro y un método mediante isótopos.¹⁰¹

Los niños se clasificaron como anémicos, deficiente de hierro o sin deficiencia de hierro a través de concentración de hemoglobina y receptores de transferrina. Los resultados demostraron que el hierro microencapsulado era biodisponible y que los niños con deficiencia de hierro, absorben el hierro dos veces más que aquellos sin deficiencia. En base a estos resultados, usando un simulador computarizado y un estudio de dosis respuesta, fue realizado para la determinación de la dosis más apropiada en cada sobre y además la determinación del tiempo de duración más apropiado de la intervención.¹⁰² El resultado demostró que 60 sobres de microgránulos de fumarato ferroso con 12.5 mg de hierro elemental, por dos meses de tratamiento, sería adecuado para la repleción y mantenimiento de reservas suficientes de hierro y niveles de hemoglobina en niños pequeños.

Para evaluar la aceptabilidad, cumplimiento y seguridad de los microgránulos de fumarato ferroso, en los mismos estudios ya citados, se recolectó información sobre el uso y efectos colaterales. La mayoría de los padres o personas que se encargaron de dar los microgránulos de fumarato ferroso a los niños, reportaron que su uso era fácil y que no existían cambios considerables en el sabor u olor de la comida, y que los sobres eran más aceptados que las gotas.^{102,100,99,98}

Para estudiar los posibles efectos negativos de los microgránulos de fumarato ferroso sobre el crecimiento y el riesgo de desarrollar una intoxicación. Se desarrolló un ensayo multicentro controlado aleatorizado en el norte de Canadá. No se observó una diferencia significativa en los índices pero para la edad y talla para la edad, o peso/talla. Ningún niño presentó evidencia de una sobredosis de hierro (concentración de ferritina sérica mayor a 300 microgramos/litro)^{103,104}

Con el financiamiento proporcionado por la fundación Heinz, Dr. Zlotkin en apoyo a un residente de pediatría, realizaron un ensayo clínico pequeño en la región del altiplano de Bolivia que incluyó a 62 niños anémicos con deficiencia de hierro entre 1-6 años de edad. En esta región de Bolivia, el predominio de la anemia es muy alto y la pobreza es un problema importante, donde la papa y derivados y los productos de maíz son la dieta base. El

objetivo del estudio era evaluar la eficacia de los microgránulos de fumarato ferroso microencapsulado para el tratamiento de la anemia. Después de dos meses de la suplementación, el índice de la curación de la anemia observado fue del 91%. El aumento en la concentración de la hemoglobina (22 g/L) fue significativo. El índice de curación del 91% era mayor que la esperada. En este ensayo 302 niños fueron tamizados, de los cuales 104 (34 %) resultaron anémicos, 74 completaron el estudio y 71 (96%) de ellos presentaban niveles de transferrina sugestivo de deficiencia de hierro; de esta manera la cohorte de estudio estaba constituida por 71 niños.¹⁰⁵

La eficacia de un régimen de suplementación o fortificación con hierro, es evaluado a través del monitoreo del estado de hierro bajo estrictas condiciones controladas. Un buen diseño de estudio para evaluar la eficacia de un régimen o intervención, es aquel que primeramente aleatorizado, a doble ciego y controlado, donde la toma del medicamento es cuidadosamente supervisado y monitoreado. Los participantes en el grupo de tratamiento recibirán la suplementación o fortificación, y los sujetos en el grupo de control recibirán placebo, como ya no es aprobado éticamente la administración de un placebo, cuando existe un tratamiento para el evento presente, el grupo control debe recibir otro tratamiento Gold Standard.

CAPITULO IV. JUSTIFICACION

Cerca de dos billones de personas presentan algún tipo de anemia alrededor del mundo, y más de la mitad es causada por la deficiencia de hierro. La Organización mundial de la salud junto con la Fundación para niños de las Naciones Unidas estima que el número de niños afectados con anemia por deficiencia de hierro excede los 750 millones¹⁰⁶, esencialmente en países en desarrollo, donde la anemia por deficiencia de hierro es una de las principales causas de las altas tasas de morbi-mortalidad infantil; sin dejar de lado que, numerosos estudios han demostrado que este tipo de anemia nutricional se encuentra estrechamente relacionada con una depresión tanto motor como mental en el desarrollo de los niños, la cual puede ser irreversible.^{107 108 109}

Por ser un problema de gran trascendencia para el desarrollo motor y mental en estos niños, se han desarrollado e implementado varios programas que incluyen tres tipos de intervenciones para salvar el problema¹¹⁰: 1) Diversificación dietética, la cual consiste en promover, mediante información y educación, el consumo de alimentos ricos en hierro biodisponible como es la carne roja, carne blanca de ave y pescado; 2) Fortificación de alimentos, principalmente de aquellos de mayor consumo por una población en riesgo como son cierto tipo de cereales, harinas y derivados; y 3) Suplementación individual con compuestos de hierro, siendo el sulfato ferroso y el fumarato ferroso con mayor biodisponibilidad. Aunque la diversificación y fortificación han demostrado ser efectivos en países industrializados¹¹¹, donde la prevalencia de anemia oscila entre el 5 y el 16 %, los hábitos alimentarios y el grado de pobreza de varios países en desarrollo, como ocurre en Bolivia, dejan fuera del alcance el consumo de estos alimentos.

Así como ocurre en varios países, el principal programa de intervención, actualmente en curso en Bolivia es la suplementación con hierro. A pesar de que la suplementación con gotas de sulfato ferroso ha sido la principal y fundamental estrategia para el control de la anemia por deficiencia de hierro en niños, esta tampoco ha demostrado ser efectiva, particularmente por la pobre adherencia a este compuesto; a pesar de todos los esfuerzos

realizados para la mejora de la adherencia y cumplimiento, el desagradable sabor metálico, la tinción dental y el discomfort abdominal que deja el sulfato ferroso después de su ingesta, sigue siendo la principal barrera para alcanzar las metas trazadas por los diferentes programas de control de la anemia, y sobre todo, es la principal barrera que encuentran los padres y/o tutores para lograr que sus niños puedan ingerir este suplemento.

En 1996, cuando un grupo consultores de UNICEF, determinó que la prevención y control de anemia era una prioridad en países en desarrollo donde los programas de intervención (con gotas y jarabe de sulfato ferroso) no eran efectivos, especialmente debido a la poca aceptación de la población y a la pobre adherencia a este compuesto. Por esta razón, el grupo de investigación del Hospital de Toronto ideó la estrategia “Home Fortification” (fortificación en el hogar) con micro gránulos de fumarato ferroso “Sprinkles” cuya presentación es en polvo para ser mezclado con la principal comida del día, donde el hierro (fumarato ferroso) esta encapsulado dentro de una fina capa lipídica, fundamentalmente para impedir la interacción y oxidación del hierro con los alimentos, esto significa que produce un cambio mínimo tanto en el olor, color, sabor y textura en la comida base. Además, otros micro nutrientes están presentes, como el Cinc, vitamina C, D y A y acido fólico. Cada sachet contiene la dosis necesaria de cada micronutriente, de manera que pueden interactuar entre sí sin inhibir la absorción del hierro.

Como en Bolivia uno de cada 2 niños menores de 5 años presenta algún grado de anemia y como está científicamente comprobado ya hace varios años, que el hierro es un elemento vital para el desarrollo de varios órganos vitales como es el cerebro, es realmente urgente la necesidad de desarrollar una estrategia de intervención eficaz y efectiva, como es la introducción del micronutriente “chispitas nutricionales” para disminuir y controlar la prevalencia de anemia y mejorar la nutrición en nuestros niños, para que a través de esto se refleje en el próspero desarrollo de nuestro País.

CAPITULO V. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Será el porcentaje de respuesta al tratamiento de la anemia con microgránulos de fumarato ferroso mayor que el % de respuesta a las gotas de sulfato ferroso, por presentar una mejor adherencia a este micronutriente en niños de 6 meses a 24 meses de edad?

5.2 HIPOTESIS DE ESTUDIO

5.2.1 Hipótesis Nula:

- El porcentaje de respuesta al tratamiento de la anemia con microgránulos de fumarato ferroso, es igual o menor que la respuesta a las gotas de sulfato ferroso por presentar mejor adherencia a este.

5.2.2 Hipótesis Alternativa unilateral:

- El porcentaje de respuesta al tratamiento de la anemia con microgránulos de fumarato ferroso, es mayor que la respuesta a las gotas de sulfato por presentar una mejor adherencia.

5.3 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar según el porcentaje de respuesta (porcentaje de niños que pasan del estado anémico al no anémico), la adherencia al tratamiento de la anemia con microgránulos de fumarato ferroso microencapsulado, en condiciones similares a los de un programa de intervención en curso, en comparación a las gotas de sulfato ferroso en niños de 6 meses a 24 meses de edad.

5.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la proporción de niños que presentan una respuesta positiva al tratamiento en ambos grupos.
- Determinar la media de hemoglobina antes y después de dos meses de tratamiento en ambos grupos.
- Evaluar el grado de cumplimiento del tratamiento en ambos grupos
- Conocer la facilidad de uso de ambos tratamiento y sus efectos colaterales
- Conocer la percepción de las madres sobre ambos suplementos.

5.5 DISEÑO O TIPO DE ESTUDIO

- Ensayo clínico aleatorio controlado, abierto.

Se trata de un estudio experimental ya que el investigador aplica una intervención y observa el efecto sobre un desenlace, donde examina la relación entre las variable de predicción y de desenlace en una cohorte de sujetos seguida a lo largo del tiempo. En los ensayos clínicos (Estudio experimental más utilizado) el investigado compara dos o más grupos donde manipula o controla la variable predictora (la intervención) o de exposición, en este estudio se compara el nuevo suplemento con el suplemento utilizado anteriormente, siendo este el tratamiento estándar de comparación para el grupo control.

112

El estudio es validado con uno de los pilares mas importantes de los ensayos clínicos como es el proceso de aleatorización, es decir, cada sujeto es designado al azar a cada grupo de estudio, mediante este proceso se disminuirá el margen de probabilidad de cometer un error sistemático (Beta) y se controlará las variables de confusión.

5.6 TAMAÑO DE MUESTRA

- El tamaño de la muestra esta definido por la hipótesis de trabajo donde indica que si habrá diferencias entre grupos y esta diferencia será a favor de uno de los grupos, como la hipótesis indica la dirección del desenlace, entonces se trata de una hipótesis de una cola.
- Como en el desenlace lo que se quiere es comparar la proporción de niños que pasan del estado anémico al no anémico (respuesta), el cálculo del tamaño de muestra se realizó en base a la fórmula de Snedecor y Cochran, 1980 la cual es utilizada para el tamaño de muestra para comparar prevalencias en poblaciones independientes; asume que la prevalencia basal en ambos grupos es la misma (100% anemia en el caso de este estudio).
- Sobre los datos de un estudio anterior, donde la proporción de niños anémicos después del tratamiento con sulfato ferroso es de 0.36 y 0.10 la proporción de niños anémicos después del tratamiento con fumarato ferroso con un Error tipo I y α unilateral de 0.05, poder de 90 % ($\beta=0.10$) el tamaño de muestra estimada fue de 96 niños, 48 niños de 6 a 24 meses de edad por grupo bajo la siguiente fórmula.

FÓRMULA

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [(p_1 \times q_1) + (p_2 \times q_2)]}{\delta^2}$$

Snedecor y Cochran, 1980

Donde:

$(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2$ para $\alpha=0.05$, $\beta=0.10 = (1.96+1.28)^2$ para prueba de una cola=10.5

p_1 =prevalencia en grupo control;

$q_1=1 - p_1$

p_2 = prevalencia en grupo experimental;

$q_2 = 1 - p_2$

δ = diferencia entre p_1 y p_2

Esperamos la diferencia de 0.36 en el primer grupo y de 0.10 en el segundo.

Por lo tanto,

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 [(0.36 \times 0.64) + (0.10 \times 0.90)]}{(0.36 - 0.10)^2}$$

$$n = 48$$

- Se estimó que las pérdidas en el seguimiento en la conclusión del estudio serían del 30 %^{100,112} por lo que un total de 62 niños por grupo fueron reclutados (124 en total).
- De acuerdo a la Encuesta Nacional de Demografía y Salud del 2003, la prevalencia ponderada de anemia en la ciudad de la Paz en niños menores de 2 años es del 75%, por lo que un total de 165 niños serían tamizados para obtener el número de niños necesarios para la muestra.

5.7 POBLACIÓN Y LUGAR

- El estudio se llevó a cabo entre los meses de Agosto y Octubre de la gestión 2005, en tres centros de salud de gran influencia de la ciudad de La Paz, los cuales son dependientes del Ministerio de Salud.
 - o Centro Materno Infantil Bella Vista – Red Sur
 - o Centro de Salud Chasquipampa – Red Sur
 - o Centro Materno Infantil Villa Nueva Potosí – Red Sur Oeste

- Donde la población concurrente de dichos centros corresponden a un nivel -0.1 a 0-1 según las necesidades básicas insatisfechas (INE 2003).
- Los participantes del estudio fueron los niños asistentes a centros de salud entre 6 a 24 meses de edad, con valores de hemoglobina menores a 13.6 g/dL (según el ajuste a la altura del punto de corte) que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

- Todos los niños, previo al ingreso al estudio, recibieron atención médica integral para descartar otras patologías.
- Para ingresar al estudio contaron con el consentimiento previamente informado por parte de uno de los padres o el tutor inmediato (Anexo 2). Dicho consentimiento detalló de una forma sencilla y comprensible para los padres las características del ensayo.
- Los niños anémicos que no cumplieron con los criterios de inclusión y no ingresaron al estudio, recibieron tratamiento para la anemia de acuerdo al programa actual implementado por el ministerio (SUMI).
- No hubieron niños que presentaron clínicamente desnutrición severa.
- Todos los niños que continuaron anémicos pese a cumplir el tratamiento, fueron remitidos a un centro de tercer nivel para descartar anemia por otras patologías.
- Los niños que continuaron anémicos pero que no cumplieron con el tratamiento, se les proporcionó el tratamiento efectivo.

CAPITULO VI. INTERVENCIÓN Y METODOLOGÍA

La cohorte de estudio estuvo constituida por 162 niños que asistieron consecutivamente y aleatoriamente a los tres centros de salud seleccionados de la ciudad de La Paz bajo los siguientes criterios:

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños de ambos sexos de 6 meses a 24 meses de edad en el momento del reclutamiento.
- Niños residentes del área de jurisdicción del centro de salud correspondiente.
- Niños con valores de hemoglobina menores a 13.6 g/dl.
- Niños que ya reciban alimentación complementaria.
- Consentimiento informado.

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Niños residentes de otra ciudad y/o provenientes de áreas de alto riesgo de malaria (Pando y Beni).
- Niños en planes de mudanza menor a dos meses.
- Niños con evidencia clínica de desnutrición severa.
- Niños con enfermedad aguda que comprometa el estado general.

6.3 TIPO DE MUESTREO

- No probabilístico de casos consecutivos. Ya que se seleccionó centros de salud estratégicamente ubicados y de gran influencia, donde la población es accesible y se puede disponer con facilidad de los sujetos que entraron a formar parte de la muestra. Se dejó al azar la asistencia de los niños al centro de salud.

6.4 MEDICIÓN E INSTRUMENTOS

6.4.1 Medición de variables básicas.

Para la caracterización de la cohorte de estudio: Se procedió a la medición de la concentración de hemoglobina en sangre capilar mediante técnicas estandarizadas con el sistema HemoCue portable, se tomó su peso y talla con instrumentos estandarizados para la obtención de índices antropométricos y puntaje Z, además de la edad comprobada y género.

Variables	Instrumento
Edad, Género	Cuestionario
Índices antropométricos	Tallímetro y balanza: según el patrón establecido por NCHS-OMS a través del Puntaje Z
Hemoglobina	HemoCue [®] (B-hemoglobin photometer) portable usando técnicas estandarizadas

6.4.2 Medición de variables de desenlace.

Para la medición de las variables de desenlace se utilizó el mismo instrumento, es decir el mismo fotómetro HemoCue que se utilizó para la medición de la concentración de hemoglobina antes de la intervención, al igual que el mismo personal capacitado para cada centro. También se empleó un cuestionario elaborado con preguntas cerradas para recabar información sobre los efectos colaterales, el cumplimiento en los 7 días previos y la facilidad de uso por parte del tutor, este cuestionario fue empleado por cada investigador responsable de cada grupo que en un inicio prescribió cada tratamiento. (Anexo 3,5).

Variables	Instrumento
Hemoglobina	HemoCue [®] (B-hemoglobin photometer) portable usando técnicas estandarizadas
Respuesta	Punto de corte de anemia Hb < 13.6
Efectos Colaterales	
Cumplimiento	Cuestionario
Facilidad de uso	

6.5 ALEATORIZACIÓN

- El propósito primario de la aleatorización, es garantizar que la posible inferencia causal observada al final del estudio no se deba a otros factores, además de prevenir la existencia de diferencia entre grupos que no sean derivadas de los tratamientos que se están comparando.¹¹²
- Se procedió al proceso de aleatorización en 2 grupos: un grupo que recibió el tratamiento estándar (gotas de sulfato ferroso) y el otro que recibió el tratamiento en evaluación (Fumarato ferroso microencapsulado).
- Como el muestreo es por casos consecutivos, a cada niño que asistió al centro de salud al azar, ya sea por consulta, vacunación o control, se le realizó el tamizaje respectivo para el diagnóstico de anemia, una vez que se comprobó el cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, el niño ingreso al estudio a uno de los grupos de intervención de la siguiente manera: Se asignó un tratamiento a cada día de la semana en forma alterna, Ej. 1. Todos los niños que acudieron a consulta al centro de salud el día lunes tuvieron la oportunidad de ingresar al estudio y recibir tratamiento con el suplemento tradicional, de igual manera, los niños que acudieron el día martes recibían el tratamiento nuevo. Este procedimiento continuó para la segunda semana pero con el orden de los tratamientos cambiado.

Ej. 1. Proceso de aleatorización para evitar la contaminación entre grupos

	Sulfato Ferroso LUNES	Fumarato Ferroso MARTES	Sulfato Ferroso MIERCOLES	Fumarato Ferroso JUEVES
Niño 1	✓			
Niño 2	✓			
Niño 3	✓			
Niño 4		✓		
Niño 5		✓		
Niño 6			✓	

Fuente: Elaboración propia

6.6 CIEGO

- No fue posible ni conveniente cegar a las madres o tutores quienes administrarán el tratamiento a los niños, ya que un grupo recibirá gotas y el otro grupo recibirá la presentación de polvo; además de que, el principal objetivo de este ensayo es la evaluación de la adherencia a ambos suplementos en condiciones normales, este es un estudio abierto.

6.7 INTERVENCIÓN

- Cada madre o tutor del niño de **ambos grupos** por igual recibió:
 - Información, acerca de la anemia, sus consecuencias y sobre la importancia del hierro (Anexo 5).
 - Educación sobre su alimentación y modo de uso, dosis, posibles efectos adversos y duración del tratamiento.
 - Comunicación de la importancia del estudio, objetivos y los resultados de este.
- Para el grupo que recibieron la intervención con gotas de sulfato ferroso**, este fue administrado según las normas de programa actualmente implementado que consiste en: Dosis de 20 gotas/ día durante 60 días en niños de 6 meses a 1 año de edad con un total de dos frascos de jarabe y de 25 gotas de Sulfato Ferroso día en

niños de 1 a 2 años de edad con un total de tres frascos. Cada 20 gotas (1 ml) de Sulfato Ferroso l contiene 125 mg de Sulfato Ferroso, 0.25 mg de ácido fólico y 30 mg de Ácido Ascórbico. Con la diferencia que los niños, fueron citados a los 30 o 20 días de iniciado el tratamiento, para la entrega de la segunda dosis de Sulfato Ferroso.

- c) **Para el grupo cuya intervención fue microgránulos de fumarato ferroso**, se administró un sobre (1 gramo) diario por 60 días, donde 1 gramo contiene 12.5 mg de hierro (Fumarato Ferroso), 5 mg de Zinc, 30 mg de vitamina C, 300 µg de vitamina A y 160 µg de Ácido Fólico. Los niños fueron citados nuevamente a consulta para la entrega de la 2da fase de tratamiento a los 30 días de iniciado el tratamiento.
- d) Cada intervención y recomendaciones se realizó en base a un manual operaciones y estandarización con los profesionales de la salud para cada presentación de tratamiento (Anexo3, 5).

6.7.1 Equipo de trabajo

- a) El equipo de trabajo de cada centro de salud estuvo constituido por:
- **Pediatra o Médico General:** Quien después de brindar la atención integral al niño y descartar patología aguda grave que contraindique su participación en el estudio, derivó a todos los niños de 6 meses a 2 años de edad a consulta de Nutrición. Los niños volvieron por re consulta por otra patología, la atención del niño fue bajo el reglamento normal del centro, sin alterar o cambiar el esquema de tratamiento de anemia.
 - **Enfermería:** Estuvo a cargo del control peso y talla además de vacunación de los niños según normas, con la variante que derivó a consulta de nutrición a todos los niños de 6 meses a 2 años de edad (24 meses) para su diagnóstico de

anemia y respectivo tratamiento, sea gotas de sulfato ferroso o microgránulos de fumarato ferroso. Como juega un componente muy importante en este estudio la información y comunicación a ambos grupos por igual, por el lapso de tiempo que duró la recolección de muestra (2 semanas), el profesional en nutrición junto con el médico investigador estuvieron a cargo de la entrega y educación del tratamiento de anemia a los niños de esta edad. Después de este periodo, las profesionales en salud de enfermería estuvieron alertas si alguno de los niños retorna al centro de salud, esto para no alterar el esquema de tratamiento o prescribir nuevamente el tratamiento.

- **Nutricionista + Médico Investigador:** Quienes se encargaron, en las dos semanas del muestreo, de la inclusión de los niños al estudio, tamizaje de anemia y la intervención según el grupo y día correspondiente, lo mismo para el 1er. y 2do. monitoreo.

b) Este equipo trabajó en completa coordinación en todos los pasos del estudio. Además de que todo personal que trabaja en cada centro de salud estuvo previamente informado de la realización del estudio, esto para su contribución directa o indirectamente.

c) Un representante de Programa de Alimentación y Nutrición del Ministerio de Salud y Deportes- Proyecto “Chispitas Nutricionales” realizó supervisiones periódicas

6.8 SEGUIMIENTO

a) Como el principal objetivo del estudio fue evaluar la adherencia al tratamiento a través de la tasa de respuesta de concentración de hemoglobina, bajo circunstancias similares al de un programa de intervención, no se realizó un seguimiento exhaustivo.

- b)** Se realizó 2 monitoreos: Primer monitoreo después de 30 días, para la entrega de la 2da. fase del tratamiento y evaluación de otras variables de adherencia. Segundo monitoreo, a los 60 días de iniciado el tratamiento, para la medición final de hemoglobina y otras variables de adherencia.

- c)** Como las viviendas de los niños fueron ubicadas en un mapa de la zona, se procedió a la visita domiciliaria a aquellos que no acudieron a consulta de seguimiento o monitoreo.

- d)** A ambos grupos, se realizó la concientización pertinente y se dió todas las recomendaciones necesarias a las madres o tutores sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento, además de formas de administración, posibles efectos colaterales en cada seguimiento.

CAPITULO VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

El alcance de cada objetivo específico complementa el logro obtenido en el alcance del objetivo general, ya que este último por si mismo permitirá constatar la hipótesis de trabajo para rechazarla o aceptarla con un alto grado de significación. La complementación de ambos permitirá la formulación de la conclusión final.

7.1 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADISTICO

El instrumento de recolección de datos (cuestionario) fue previamente codificado y los datos fueron introducidos a hojas de cálculo Excel (2003). Se realizó un análisis exploratorio de los datos en tres oportunidades. Para el análisis, se utilizó el paquete estadístico para Windows SPSS 12.0.

Los resultados se analizaron por el principio de “intención de tratar” lo cual considera a todos los individuos ingresados al estudio, de esta manera, además de mantener el equilibrio logrado por la aleatorización, entrega una visión menos sesgada de la real magnitud del efecto de la intervención.

Debido a la ausencia de normalidad y homocedasticidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó estadística no paramétrica: la prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias en muestras independientes, la prueba de Rango de Signos de Wilcoxon para grupos pareados.

Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de X^2 para muestras independientes y el Test de McNemar para muestras pareadas. Para las celdas menores a 5, se utilizó la Prueba exacta de Fisher.

7.1.1 Relevancia clínica

La relevancia clínica de un fenómeno, va más allá de cálculos aritméticos y está determinada por el juicio clínico. La relevancia depende de la magnitud de la diferencia, la gravedad del problema a investigar, la vulnerabilidad, la morbimortalidad, así como también el beneficio generado por el mismo.

La forma recomendada de presentar los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y otros tipos de estudio debe incluir: La reducción del riesgo relativo (RRR), la reducción del riesgo absoluto (RRA) y el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT). Este modo de presentar los resultados, nos cuantifica el esfuerzo a realizar para conseguir la reducción de un evento desfavorable.

Pero cuando lo que se busca es el incremento de un evento favorable a través de una nueva intervención, como es el caso de este estudio, los resultados deben incluir¹¹³:

- Aumento Relativo del Beneficio (ARB)
- Aumento Absoluto del Beneficio (AAB)
- Numero Necesario de pacientes a Tratar para producir beneficio (NNT)

7.2 ALEATORIZACIÓN Y PROGRESO DEL ESTUDIO

Se realizó el tamizaje de anemia a un total de 144 niños de 6 a 24 meses de edad que acudían a consulta a los tres centros de salud dependientes del Ministerio de Salud, los cuales se encontraban estratégicamente ubicados. Del total, 125 niños (86.8 %) presentaban concentraciones de hemoglobina menores a 13.6 g/dL correspondiente a algún grado de anemia. De estos 125, un solo niño no ingreso al estudio por no contar con el consentimiento informado de uno de sus padres o tutores, quien no accedió por temor al procedimiento de medición de hemoglobina. Por lo tanto, un total de 124 niños ingresaron al estudio.

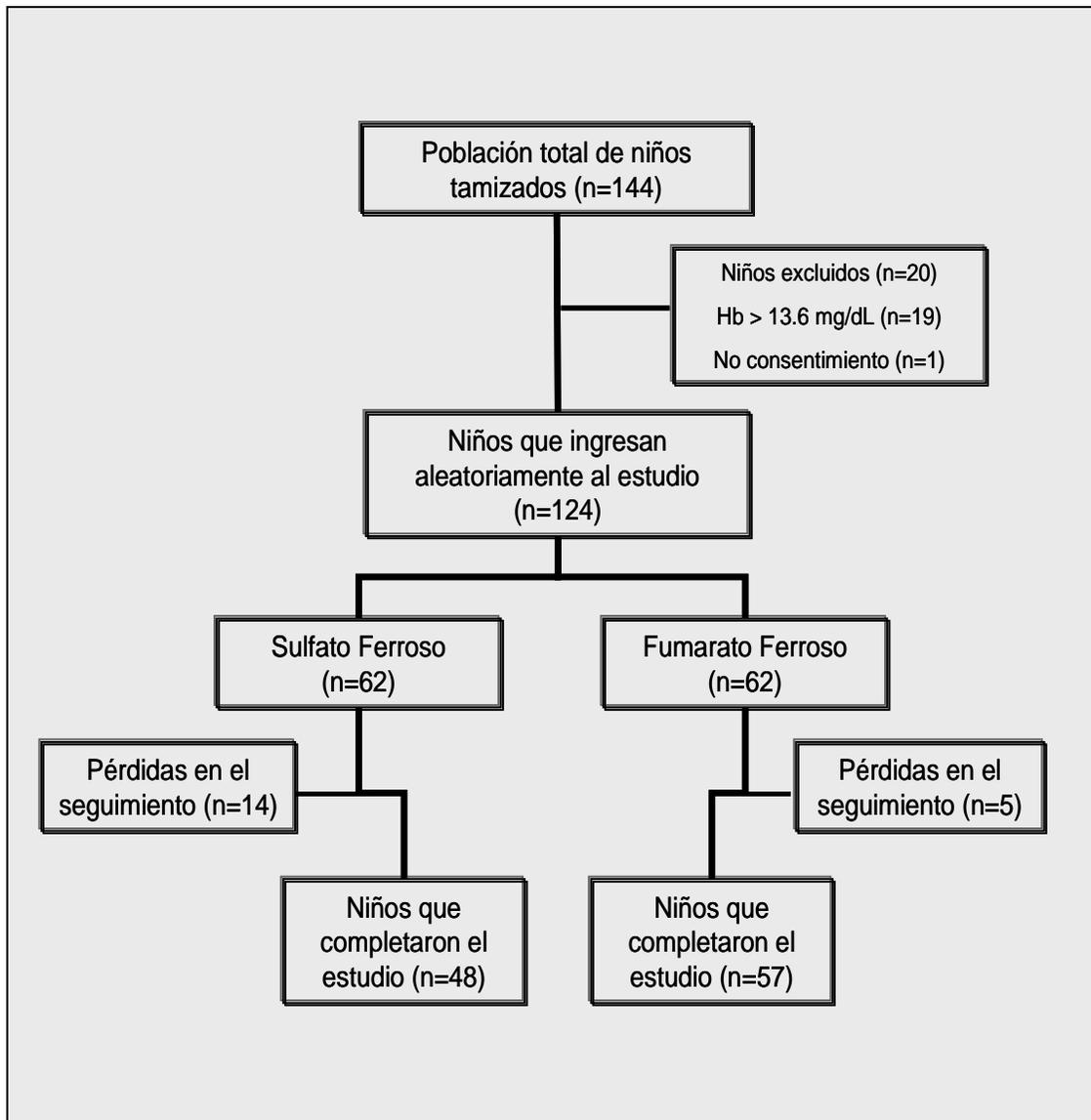
Estos niños fueron asignados aleatoriamente a dos grupos conforme acudían a consulta al centro de salud y al día correspondiente de tratamiento desde el 22 de agosto al 2 de septiembre del 2005:

- Grupo control “sulfato ferroso” 62 niños de 6 a 24 meses de edad
- Grupo experimental “fumarato ferroso” 62 niños entre 6 a 24 meses de edad

Estos niños fueron citados en el centro de salud o visitados en su domicilio al mes y a los dos meses de tratamiento.

De todos los niños que ingresaron al estudio, un total de 19 niños (15 %) se perdieron en el seguimiento, 14 en el grupo control 5 en el grupo fumarato ferroso. Las pérdidas en el seguimiento se debieron a que la madre no acudió a la cita programada en ninguna de las 2 oportunidades y sus direcciones domiciliarias no pudieron ser encontradas, una madre del grupo experimental decidió abandonar el estudio debido a que el inicio del tratamiento coincidió con el inicio de un cuadro diarreico. Pero esta pérdida (15%) estaba contemplado dentro del calculo muestral, donde inicialmente se estimó un 30% de pérdidas, por lo que la cifra actual no altera el poder del estudio. Previo al análisis definitivo, se exploró los datos de aquellos casos perdidos con el principio del “peor de los casos”, el resultado del análisis no cambió significativamente el resultado final, por lo que los abandonos no fueron incluidos. Finalmente, un total de 105 niños terminaron con el protocolo de investigación (Fig.1) y se incluyeron en el análisis.

Figura 1. Perfil del ensayo: Aleatorización y progreso del estudio



7.2 CARACTERÍSTICAS DE LÍNEA DE BASE

El primer análisis del estudio fue comparar los grupos de tratamiento en sus condiciones basales; para esto, características como edad, género, medidas antropométricas y concentraciones de hemoglobina inicial del grupo experimental, fueron comparadas con las características del grupo control antes de la intervención, esto para comprobar la homogeneidad de los dos grupos y de esta manera conservar las ventajas de la aleatorización y preservar la validez interna y externa del diseño. Tabla 1.

Tabla 1. Características de línea de base

	Sulfato Ferroso (n=62)	Fumarato Ferroso (n=62)	Valor p	IC 95%
Hemoglobina g/dL *	11.5 ± 1.52	11.5 ± 1.34	0,990	-0.51 – 0.51
Edad (meses) *	12.7** ± 4.99	13.1** ± 5.63	0.637	-2.34 – 1.44
Z Score Peso/Edad *	-0.4 ± 1.1	-0.3 ± 1.1	0.527	-0.38 - 0.38
Z Score Talla/Edad *	-0.7 ± 1.0	-0.7 ± 1.0	0.995	-0.38 - .038
Z Score Peso/Talla *	-0.1 ± 1.0	-0.2 ± 0.9	0.655	-0.47- 0.29
Masculino (%)	38.7	54.8	0.072	-0.01 – 0.33
Femenino (%)	61.3	45.2		

*Promedio ± SD, Se Aplicó la prueba de Fisher para verificar la igualdad de varianza de las media
 ** El decimal no representa número de días.

La media de hemoglobina fue de 11.5 g/dL en ambos grupos, siendo estos valores similares y por lo tanto sin una diferencia significativa (p=0.99). En el diagrama de cajas en el gráfico 1 (Anexo 1) demuestra las siguiente características: Para el grupo control se nota una distribución simétrica de los niveles de Hb puesto que la su mediana representada por la línea de la caja) se encuentra en el centro de la misma, mientras que para el grupo experimental presenta un distribución con asimetría negativa. Por otra parte, se observa que existen algunos valores extremos en el grupo control y no se evidencia diferencia en los niveles de hemoglobina entre grupos

El promedio de edad en el grupo experimental fue de 13.1 meses y 12.7 meses en el grupo control ($p= 0.637$); de igual manera, ambos grupos no difirieron significativamente, el diagrama de cajas del gráfico 2 (Anexo 1) refleja una distribución asimetría positiva el grupo control.

Con los que respecta a las medidas antropométricas reflejadas en el puntaje Z peso para la edad ($p=0.527$), talla para la edad ($p=0.955$) y puntaje Z peso para la talla ($p=0.655$) tampoco se encontró una diferencia significativamente relevante. Los diagramas en los gráficos 3 (Anexo 1) de caja demuestran distribuciones asimétricas la presencia de algunos valores extremos en la distribución de la variable.

Finalmente, aunque el género no estaba tan equitativamente distribuido en ambos grupos, ingresaron al estudio 24/62 niños del género masculino al grupo sulfato ferroso (38.7 %) y 34/62 al grupo fumarato ferroso (54.8%), no hubo una diferencia significativamente importante entre ambos grupos ($p=0.072$). (Gráfico 4, anexo1)

7.3 RESULTADO PRIMARIO

Después de dos meses de tratamiento, el porcentaje de respuesta en el grupo control fue de 20.8%, es decir que un total de 10/48 niños que recibieron las gotas incrementaron sus niveles de hemoglobina ≥ 13.6 g/dL, y un total de 31/57 (54.4%) niños que recibieron fumarato ferroso pasaron al estado no anémico, la diferencia de proporciones estimada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p= 0.001$, IC95% 0.16-0.50). Se tiene un 95% de confiabilidad que el intervalo de 0.16 a 0.50 contiene la verdadera diferencia de las proporciones. Como este intervalo no incluye el 0, podemos estar 95% seguros que esta diferencia existe. Tabla 2. (Gráfico 5, anexo 1)

TABLA 2. Porcentaje de respuesta después de dos meses de tratamiento en ambos grupos

	% de respuesta ¹	Prevalencia de anemia	Diferencia de proporciones	Valor p	IC 95%
Fumarato Ferroso	54.4	46 %	0.34	0.0001	0.16- 0.51
Sulfato Ferroso	20.8	78%			

¹ % de niños con niveles de Hb \geq 13.6 g/dL (estado no anémico)

7.4 RESULTADOS SECUNDARIOS

7.4.1 Respuesta positiva

El porcentaje estimado de niños que respondieron positivamente (aumento de Hb \geq 1 g/dL) al tratamiento en el grupo experimental fue de 91% (52/57) y de 71% (34/48) en el grupo control. La diferencia entre estas proporciones 0.20, fue estadísticamente significativa (p=0.007). Se tiene el 95% de confiabilidad que el intervalo de 0.04 a 0.36 contiene la verdadera diferencia de proporciones poblacional y como no incluye el 0, esta diferencia es estadísticamente significativa Tabla 3. (Gráfico 6.2, anexo 1)

TABLA 3. Respuesta positiva después de dos meses de tratamiento

	Sulfato Ferroso (n=48)	Fumarato Ferroso (n=57)	Valor P	Diferencia entre %	IC 95% ³
Respuesta Positiva¹	34 (70.8) ²	52 (91.2) ²	0.007 ⁴	20	4 -36 ²

¹ Aumento de Hb \geq 1g/dL
² Valor expresado en %
³ Intervalo de confianza

⁴ Valor por corrección de continuidad p=0.014

7.4.2 Concentración de Hemoglobina

En el grupo experimental, la hemoglobina subió de 11.5 hasta 13.5 g/dL. Es decir, aumentó en promedio estimado de 2 g/dL después del tratamiento (p= 0.00001, IC95% 1.7 – 2.4). Se tiene el 95% de confiabilidad que el intervalo 1.7 – 2.4 contiene la verdadera media de incremento. (Gráfico 6.1, anexo 1)

En el grupo control, la hemoglobina subió de 11.5 hasta 12.6 g/dL. Es decir, aumentó en promedio estimado de 1.1 g/dL (11.5 – 12.6) después del tratamiento (p= 0.00001, IC95% 0.7 – 1.6). Se tiene el 95% de confiabilidad que el intervalo 0.7 – 1.6 contiene la verdadera media. (Gráfico 6.1, anexo 1)

La media estimada final de hemoglobina en el grupo experimental, fue de 13.5 ± 1.4 g/dL y de 12.6 ± 1.2 g/dL en el grupo control. La diferencia entre estas media fue estadísticamente significativa (p= 0.00001, IC95% 0.46 – 1.41). Se tiene el 95% de confiabilidad que la verdadera diferencia poblacional entre estas dos medias se encuentra dentro del intervalo de 0.46 a 1.41, como no incluye 0, la diferencia entre las medias es significativa . Tabla 4.

TABLA 4. Niveles de hemoglobina antes y después del tratamiento

	Sulfato Ferroso (n=48)	Fumarato Ferroso (n=57)	Valor P²	Diferencias de medias	IC 95%³
Antes del tratamiento					
Hb g/dL¹	11.5 ± 1.6	11.5 ± 1.4	0.995	0.02	-0.58 – 0.54
Después del tratamiento					
Hb g/dL¹	12.6 ± 1.2	13.5 ± 1.2	0.000	0.93	0.46 – 1.41

¹ Medias + SD

² Por la distribución asimétrica de las variables, se uso la prueba de Mann Whitney U para la comparación entre grupos (p=0.000) y la prueba de los signos de Wilcoxon (p=0.00001) para la comparación de Hb antes y después del tratamiento

³ Intervalo de Confianza

El gráfico 6 ilustra que el intervalo de confianza del 95% de las medias tanto del grupo control como del experimental no se superponen, de esta manera tenemos el 95% de seguridad que existe esta diferencia. (Anexo 1)

7.4.3 Cumplimiento del tratamiento

7.4.3.1 Cumplimiento en los 7 días previos a la visita

En el primer monitoreo, 44/57 (77.2%) niños del grupo experimental fallaron a lo más 3 días en el esquema de tratamiento los 7 días previos a la visita, 13/57 (22.8) niños fallaron por lo menos en 4 días. En el grupo control, 30/48 (62.5%) niños fallaron a lo más 3 días en el esquema de tratamiento los 7 días previos a la visita y 18/48 (37.5%) niños fallaron por lo menos en 4 días. Tabla 5.

TABLA 5. Cumplimiento del tratamiento en los 7 días previos de la visita del primer monitoreo

No Días cumplidos	Fumarato Ferroso n=57				Sulfato Ferroso n=48			
	Frec.	%	Fre Acum.	% Acum.	Frec.	%	Frec Acum.	% Acum.
7	19	33.3	19	33.3	10	20.8	10	20.8
6	11	19.3	30	52.6	10	20.8	20	41.6
5	7	12.3	37	64.9	8	16.7	28	58.5
4	7	12.3	44	77.2	2	4.2	30	62.5
3	4	7.0	48	84.2	2	4.2	32	66.7
2					2	4.2	34	70.9
1					3	6.2	37	77.1
0*	9	15.8	57	100	11	22.9	48	100

* Significa que cumplió con los 7 días previos a la visita

En el segundo monitoreo, 44/48 (91.6%) niños del grupo control no cumplieron con el esquema completo a lo mas 3 días y 13/48 (27.1%) no habían tomado las gotas de hierro a lo más 4 días.

En el segundo monitoreo, 51/57 (89.4%) de los niño del grupo experimental no habían ingerido los microgránulos a lo más 3 días, 6/57 (10.6%) habían fallado a lo menos 4 días. En el grupo control, 27/48 (56.2%) niños fallaron a lo mas 3 días en el esquema de tratamiento los 7 días previos a la visita y 21/48 (43.8%) niños fallaron por lo menos en 4 días. Tabla 5.1 (Gráfico 7-7.1, anexo 1).

TABLA 5.1 Cumplimiento del tratamiento en los 7 días previos de la visita del segundo monitoreo

Fallo No de días	Fumarato Ferroso n=57				Sulfato Ferroso n=48			
	Frec.	%	Fre Acum.	% Acum.	Frec.	%	Frec Acum.	% Acum.
7	24	42.1	24	42.1	11	22.9	11	22.9
6	12	21.0	36	63.1	4	8.3	15	31.2
5	8	14.0	44	77.1	8	16.7	23	47.9
4	7	12.3	51	89.4	4	8.3	27	56.2
3	1	1.8	52	91.2	4	8.3	31	64.5
2	1	1.8	53	93.0	4	8.3	35	72.8
1	1	1.8	54	94.8	2	4.2	37	77.0
0*	3	5.3	57	100	11	22.9	48	100

* Significa que cumplió con los 7 días previos a la visita

7.4.3.2 Recuento de dosis y porcentaje de cumplimiento

En el primer monitoreo, el porcentaje promedio estimado para el grupo experimental fue de $70.8 \pm 25.7\%$ y de $61.3 \pm 38.1\%$ en el grupo control. Siendo la diferencia entre grupos no significativa ($p=0.565$).

En el segundo monitoreo, el porcentaje promedio estimado para el grupo experimental fue de $84.3 \pm 28.7\%$ y de $48.6 \pm 44.0\%$ en el grupo control. La diferencia de la media estimada de ambas proporciones es estadísticamente significativa ($p=0.001$). Se tiene el 95% de confiabilidad que la verdadera diferencia poblacional se encuentra entre el intervalo 21.6 – 49.9. Como el intervalo no contiene el 0, esta diferencia existe.

Tomando en cuenta los dos monitoreos, el porcentaje promedio estimado total de cumplimiento para el grupo experimental fue de $77.6 \pm 22.1\%$ y de $55.0 \pm 37.4\%$ en el grupo control. La diferencia entre ambos promedio es estadísticamente significativa ($p=0.013$). Se tiene el 95% de confiabilidad que la verdadera diferencia poblacional se encuentra entre el intervalo 10 – 37.4. Como el intervalo no contiene el 0, esta diferencia existe. Tabla 6.

TABLA 6. Porcentaje de cumplimiento en base a recuento de dosis restantes e ingeridas

	Sulfato Ferroso (n=48)	Fumarato Ferroso (n=57)	Valor P²	Diferencia de medias	IC 95%³
% de cumplimiento^{1*}					
1er Monitoreo %	61.3 ± 38.1^4	70.8 ± 25.7^5	0.565	-9.5	-21.9 a 2.9
2 Monitoreo %	48.6 ± 44.0^4	84.3 ± 28.7^5	0.001	-35.7	-49.9 a -21.6
Total %	55.0 ± 37.4	77.6 ± 22.1	0.013	-22.7	-37.4 a -10.0

* Número de dosis ingeridas/Número de dosis preescritas * 100

¹ Media \pm SD

² Prueba de Mann Whitney U

³ Intervalo de Confianza

⁴ Diferencia significativa del 1er al 2 monitoreo ($p=0.04$)

⁵ Diferencia significativa del 1er al 2 monitoreo ($p=0.01$)

Debemos notar que el porcentaje de cumplimiento disminuyó del 1er al 2do monitoreo en el grupo que recibió las gotas de sulfato ferroso ($p=0.04$) y aumentó significativamente en el grupo que recibió los microgránulos de fumarato ferroso ($p= 0.01$). Tabla 6.

El gráfico 8 (anexo 1) demuestra que 95% de intervalo de las medias de ambos grupos se superponen en gran manera, tanto que la media del grupo experimental esta en continuidad con la media del grupo control, esto demuestra que no existe ninguna diferencia entre medias en el momento del primer monitoreo.

7.4.4 Facilidad de uso

Hubo una diferencia significativa entre grupos con respecto al reporte de problemas al momento de la administración del suplemento ($p= 0.000$ IC 95% 23-55). En el grupo control se registraron 32/48 (67%) reportes de rechazo de ingerir el suplemento en el primer monitoreo y 35/48 (73%) en el segundo. En cambio, 16/57 (28%) de las madres del grupo experimental reportaron problemas en el 1er monitoreo y 9/57 (16%) en el segundo

El porcentaje de reportes de problemas en el grupo control no cambio significativamente del primer al segundo monitoreo ($p=0.629$). De igual manera en el grupo experimental, no hubo un cambio significativo de reportes de problemas desde el momento del primer monitoreo al segundo monitoreo ($p=0.092$) Tabla 7.

TABLA 7. Reporte de problemas en la administración del suplemento

	Sulfato Ferroso ² (n=48)		Fumarato Ferroso ³ (n=57)	
	1er ^a Monitoreo	2do ^b Monitoreo	1er ^a Monitoreo	2do ^b Monitoreo
Problemas en la administración¹	32 (67)	35 (73)	16 (28)	9 (16)

() valor expresado en %

¹ Prueba Chi² : ^a $p= 0.000$ (IC 95% 23,55), ^b $P= 0.000$ (IC95% 41,73).

² Prueba de Mc Nemar : $p=0.629$

³ Prueba de Mc Nemar : $p=0.092$

Los problemas más reportado en el primer monitoreo en ambos grupos, fue el hecho que el niño escupía el suplemento, seguido del hecho que el niño permanecía con la boca cerrada para no ingerirlo, en ambos casos no hubo una diferencia significativa entre grupos ($p > 0.05$). Tabla 7.1.

TABLA 7.1. Problemas presentados en la administración del suplemento. 1er Monitoreo

	Sulfato Ferroso (n=48)	Fumarato Ferroso (n=57)	Valor P	IC 95%
Llanto al ingerir el suplemento	8 (17)	2 (4)	0.041*	3 a 29
Escupió el suplemento	18 (38)	12 (23)	0.153	-1 a 31
Mantuvo la boca cerrada	12 (25)	7 (12)	0.152	-3 a 29
Hizo gestos	8 (17)	2 (4)	0.041*	3 a 29

() Valores expresados en %
* Se aplicó la prueba exacta de Fisher para las celdas con valores menores a 5.

Este comportamiento de la variable varía en el segundo monitoreo, donde, además de, haber mayor número de madres que tuvieron problemas en el uso del Sulfato Ferroso, si hubo una diferencia significativa relevante en el hecho de que el niño rehusó a ingerir el suplemento ya sea llorando, escupiéndolo o manteniendo su boca cerrada ($p < 0.05$). Tabla 7.2.

TABLA 7.2. Problemas presentados en la administración del suplemento. 2do Monitoreo

	Sulfato Ferroso (n=48)	Fumarato Ferroso (n=57)	Valor P	IC 95%
Llanto al ingerir el suplemento	10 (21)	1 (2)	0.002*	-35 a -3
Escupió el suplemento	22 (46)	6 (11)	0.000	-51 a -19
Mantuvo la boca cerrada	18 (38)	3 (5)	0.000*	-49 a -17
Hizo gestos	6(13)	1 (2)	0.046*	-27 a 5

() Valores expresados en %
* Se aplicó la prueba exacta de Fisher para las celdas con valores menores a 5.

En el grupo experimental, 29/57 de las madres (51%) notaron algún cambio en la comida donde los microgránulos fueron mezclados. La mayoría de las madres notó el cambio en el sabor de la comida. Para el segundo monitoreo estas cifras bajaron, solo 14 mamás de 57 notaron algún cambio en la comida ya sea en el olor, color o sabor. El tipo de comida más utilizado durante los 2 meses de tratamiento fue la sopa en primer lugar, seguida de la papilla y el segundo, algunas (8.8%) madres utilizaron jugos para la mezcla de los microgránulos. Tablas 8, 8.1.

TABLA 8. Cambios en la comida

	1er Monitoreo n= 29 (51)	2do Monitoreo n=14 (25)
Olor	3 (5)	4 (7)
Color	6 (10)	4 (7)
Sabor	19 (33)	7 (12)
Otros	3 (5)	

() Valores expresados en %
* mas de un cambio podía ser reportado

TABLA 8.1 Tipos de comida

	N	%
Segundo	11	19.3
Sopa	22	38.6
Papilla	19	33.3
Otros	5	8.8

7.4.5 Efectos colaterales

Ambos grupos reportaron efectos colaterales sin una diferencia significativa ($p= 0.271$). En el primero y segundo monitoreo, el estreñimiento fue el efectos colaterales más reportado en ambos grupos, seguida de las deposiciones líquidas y los vómitos, todos sin una diferencia significativamente importante entre grupos ($p> 0.05$). Tabla 9

TABLA 9. Efectos colaterales después de 1 y 2 meses de tratamiento

Efectos colaterales	Sulfato Ferroso n=48		Fumarato Ferroso N=57	
	1er Monitoreo	2do Monitoreo	1er Monitoreo	2do Monitoreo
	32 (67)	40 (83)	32 (56)	43 (75)

() Valor expresado en %
 1er Monitoreo: p= 0.271 (IC95% - 27 a 5)
 2do monitoreo: p= 0.322 (IC95% -8 a 24)

7.4.6 Percepción de las madres o tutores

Con respecto a la percepción de las madres en el uso del suplemento, en el 1er monitoreo a la mitad de las madres les pareció Fácil el uso de las gotas de hierro y a 15/48 les pareció Difícil; por otro lado, a más de la mitad de las madres (34/57) les pareció Fácil el uso de los microgránulos y solo a 6 madres les pareció Difícil. Estas cifras cambian en el segundo monitoreo, donde ya solo a 18 madres les pareció Fácil el uso de las gotas y Difícil a un poco menos de la mitad de las madres (21/48). En el otro grupo, a la mitad de las madres les pareció Fácil el uso de los microgránulos y solo a 3 les pareció Difícil y al resto Muy Fácil. Tabla 10.

TABLA 10. Percepción de las madres sobre el uso del suplemento de hierro

	Sulfato Ferroso n=48		Fumarato Ferroso N=57	
	1er Monitoreo	2do Monitoreo	1er Monitoreo	2do Monitoreo
Fácil	24 (50)	18 (38)	34 (60)	29 (51)
Muy fácil	4 (8)		17 (30)	25 (44)
Difícil	15 (31)	21 (44)	6 (10)	3 (5)
Muy Difícil	5 (10)	9 (19)		

() Valores expresados en %

7.5 RELEVANCIA CLÍNICA

Después del hallazgo de un valor significativo de p , la cual indica la existencia de una diferencia estadísticamente significativa, es prioritario el hallazgo de la significación clínica de los resultados, dicha significación nos demuestra la magnitud de la diferencia hallada entre las dos tipo de suplemento de hierro.

7.5.1 Aumento relativo del beneficio

La suplementación con microgránulos de fumarato ferroso, da lugar a una reducción de la prevalencia de la anemia en un 41% más que con las gotas de sulfato ferroso. Es decir, podemos afirmar que se aumentó en un 41 % el beneficio relativo de pasar del estado anémico al no anémico con el uso del nuevo suplemento Tabla 11.

7.6.2 Aumento absoluto del beneficio

El 32% de los niños experimentaran un evento favorable, es decir pasarán del estado anémico al no anémico aumentando sus niveles de hemoglobina en base al tratamiento con los microgránulos de fumarato ferroso, hecho que no sucedería con el tratamiento convencional. Tabla 11.

7.6.3 Número necesario de pacientes a tratar para producir el beneficio

Por cada 3 niños tratados con los microgránulos de fumarato ferroso, uno aumentara sus niveles de hemoglobina hasta pasar al estado no anémico, hecho que no ocurriría con el tratamiento convencional. Tabla11.

7.6.4 Beneficio relativo

Un BR de 1 indica que el beneficio del evento medido, no difiere entre el grupo experimental y el control, un BR menor a 1 indica que la frecuencia del evento favorable

disminuye al aplicar la nueva intervención; mientras que, un BR mayor a 1 indica que la frecuencia del evento favorable aumenta al aplicar la intervención. Esto quiere decir que la frecuencia de niños que aumenten sus niveles de hemoglobina hasta pasar al estado no anémico, aumentara con el uso del nuevo suplemento. Tabla 11.

TABLA 11. Fumarato Ferroso vs. Sulfato Ferroso resultados después de 2 meses de tratamiento y su significación clínica.

	% Respuesta ¹		BR ²	ARB ³	AAB ⁴	NNT ⁵
	Si	No				
Fumarato Ferroso	31 (54)	26 (46)	2.4	41 % (IC 95% 17 – 58)	33% (IC 95% 14 – 50)	3 (IC 95% 2 – 7)
Sulfato Ferroso	10 (22)	38 (78)				

() valores expresados en %

¹ % de niños que pasan al estado No Anémico

² BR=Incidencia grupo experimental/Incidencia grupo control

³ (BR-1)*100

⁴ IAB=A/(A+B)-C/(C+D) * 100

⁵ NNT=IAB/100

CAPITULO VIII. DISCUSION, CONCLUSION Y RECOMENDACIONES

8.1 DISCUSION

Varios de los países industrializados presentan tasas bajas de desnutrición y anemia, posiblemente gracias a la efectividad de sus programas de salud, hecho que no ocurre en los países en desarrollo como es el caso de Bolivia. Del total de niños tamizados, más del 86% presentaban niveles más bajos al punto de corte de hemoglobina, esto concuerda con la realidad de que 8 de cada 10 niños menores de 5 años presentan algún grado de anemia (ENDSA). Si bien la concentración de hemoglobina no es el estándar de oro para el diagnóstico de anemia, este recurso fácil y económico nos da una aproximación del estado de las reservas de hierro. Aun más grave, la disminución de los niveles de hemoglobina es una de las manifestaciones más tardías de la anemia.

En este estudio, además de utilizar la concentración de hemoglobina como una prueba indirecta de anemia, se utilizó como un marcador indirecto de la ingesta de hierro, puesto que esta responde rápidamente a la suplementación de hierro^{3,85,114} Ya se ha demostrado la importancia de la monitorización de la adherencia al tratamiento en la terapia antirretroviral, donde se recomienda a la evaluación de la adherencia en base a varios indicadores; por ejemplo, la determinación del fármaco o su metabolito en fluidos corporales (método directo), recuento de medicación sobrante e información aportada por el propio paciente (métodos indirectos), debido a las limitaciones de cada uno estos métodos utilizados por si solos, no pueden aportar información que se aproxime a la realidad, pero que en su conjunto, nos pueden dar un aproximación de la real adherencia al tratamiento.

87-91

Este concepto lo podemos aplicar a este caso, como la determinación del fármaco o su metabolito resulta un método caro y no disponible en nuestro medio, se ha utilizado la

concentración de Hb como un marcador indirecto, esto en base a la afirmación del efecto de la suplementación con hierro sobre los niveles de hemoglobina ^{3,85,114}.

En una población de nivel socioeconómico medio-bajo (Instituto Nacional de Estadística), donde las parasitosis intestinales y enfermedades diarreicas son frecuentes y donde el tipo de alimentación es una pobre fuente de hierro, con los resultados obtenidos en este estudio, estamos en condiciones de confirmar la hipótesis planteada en un inicio, donde se tanteó que la tasa de respuesta al tratamiento de la anemia, expresado como el porcentaje de niños que pasan del estado anémico al no anémico, es mayor con el uso de los microgránulos que con las gotas de hierro, debido a una mejor adherencia. El porcentaje total de niños con una tasa de respuesta positiva en el grupo experimental (54%) fue significativamente mayor que en el grupo control; (21%). Estos datos no se pueden comparar con el primer estudio realizado para la evaluación de los microgránulos (Zlotkin et al)⁹⁸, donde el porcentaje de curación fue del 58 % en el grupo experimental y 56% en el control. Ya que el protocolo de este estudio no fue diseñado para medir la efectividad del tratamiento; esto quiere decir que el diseño, requería el máximo cumplimiento del suplemento para evaluar principalmente la eficacia de la intervención. En otro estudio realizado en nuestro medio (Colcapirhua-Cochabamba)¹⁰⁵, el porcentaje de curación fue del 91 %, bajo las mismas circunstancias, donde se implementó un método recordatorio para maximizar la tasa de cumplimiento, pero en este ensayo no se utilizó un grupo control, por lo que no sabríamos si la tasa de respuestas del grupo control con las gotas de sulfato ferroso sería tan alta bajo el mismo método recordatorio. Aunque los diseños de estos estudios nos demuestran la eficacia del nuevo tratamiento, esto no se asemeja a las condiciones de la vida real y no refleja el impacto de un programa de salud en curso donde el tratamiento es prescrito y no es monitorizado para su cumplimiento. El diseño del presente estudio trata de aproximarse a esta realidad, por tal motivo se realizó solo un monitoreo, donde el principal objetivo era la entrega de la segunda mitad del tratamiento y recolección de variables de estudio y además si el caso lo requería, se reforzaba en la educación e información a las madres. Bajo estas circunstancias, se logró reducir la prevalencia de anemia con el nuevo tratamiento en un 50%.

La implicación clínica de esto nos señala, que la implementación de la nueva intervención lo gró reducir la prevalencia de la anemia en más del 30%, es decir, que de cada 3 niños tratados con microgránulos por lo menos uno aumentaría sus niveles de hemoglobina alcanzando el estado no anémico, hecho que no sucedería con el suplemento convencional. Estos datos pueden repercutir significativamente en los programas y políticas de salud y sobre todo en la morbilidad de la población.

Después de los dos meses de tratamiento, hubo un porcentaje de niños en ambos grupos que continuaron anémicos. Existen varias explicaciones para esto, la principal, la falta de cumplimiento, pero en aquellos que cumplieron con el esquema de tratamiento, las posibles explicaciones podrían ser la coexistencia de déficit de otros componentes como la vitamina A, puesto que está demostrado que esta vitamina juega un rol importante en la movilización del hierro de reserva para el proceso de hematopoyesis^{74,75,98}; otras causas de anemia, la presencia de parasitosis intestinal²⁷, la cual es común en nuestro medio y en niños de esa edad y otros factores como infecciones agudas²⁸. La mezcla del suplemento con alimentos ricos en inhibidores de la absorción del hierro pudo haber sido también otra causa, ya que los microgránulos necesitan alimentos como vehiculo de administración y las gotas de sulfato ferroso pudieron haber sido administradas inmediatamente después de la ingesta de alimento^{65-67,71,73}.

En lugares donde la parasitosis intestinal es frecuente y la prevalencia de anemia es alta, la presencia de parásitos intestinales y urinarios pueden ser una causa importante de anemia, por tal motivo, en varios estudios como recomienda la INAGC (International Nutrition Anaemia Consultative Group), se ha administrado de un antiparásitario junto con la suplementación de hierro, y se ha demostrado que la respuesta es aun mayor con esta combinación.^{15,115} Se podría asegurar, que dar un antiparásitario antes de iniciar el esquema de suplementación de hierro, hubiera aumentado aun más la tasa de respuesta, pero como el objetivo del presente estudio fue evaluar la adherencia en condiciones similares las del programa en curso, el Seguro Universal Materno Infantil (actual programa en curso en Bolivia que contempla la suplementación con Sulfato Ferroso), no incluye dentro sus paquetes la desparasitación a menores de 2 años.

Zlotkin et al. ya han demostrado que el tratamiento con microgránulos de fumarato ferrosos es tan eficaz como son las gotas de sulfato ferroso^{98-100,102,103}, esto respalda y concuerda con los resultados obtenidos en este estudio en relación al efecto del suplemento sobre la concentración de hemoglobina. Ambos grupos aumentaron sus niveles de hemoglobina significativamente desde el inicio hasta el final del tratamiento. Pese al hecho de que no se realizó un monitoreo estricto para el cumplimiento, una vez más queda demostrado la eficacia del fumarato ferroso microencapsulado. A pesar de no existir un cumplimiento del 100%, no hubo diferencia en el aumento de la hemoglobina entre grupos. La explicación de esto puede estar fundamentada en el hecho de que cuando las reservas de hierro están bajas, las células de la mucosa intestinal en un mecanismo de compensación y regulación, duplican el proceso de absorción, por lo que al mínimo de hierro ingerido, mínimo que es absorbido. Otra explicación para la falta de respuesta de la hemoglobina a la suplementación, es la deficiencia de otros micronutrientes¹¹⁶.

Después de un mes de tratamiento, a pesar de que el reporte de presencia de problemas en el uso del suplemento fue significativamente mayor en el grupo control, hubo una cantidad considerable de madres del grupo experimental que reportaron haber tenido algún problema en el momento de darles los microgránulos a sus niños. El problema más frecuente, fue el hecho que el niño se rehusaba a ingerir el alimento donde se había mezclado microgránulos. En el tratamiento experimental, el hierro se encuentra encapsulado, esto para evitar su oxidación al contacto con alimentos y así camuflar el sabor metálico típico del hierro; por tal motivo, una de las principales recomendaciones para el uso de los microgránulos fue mezclarlos en alimentos espesos y relativamente tibios. Pese a estas recomendaciones, un gran número de madres admitieron haber usado la sopa como vehiculo de los microgránulos, ya sea por no contar con recursos económicos (siendo la sopa el principal y/o único plato del día), o por no haber entendido la primera explicación del profesional de la salud. Por tal motivo un 33 % de las madres reportaron haber notado el cambio en el sabor de la comida, por este motivo, en el momento de la visita se reeducó en el modo de uso de los microgránulos, para la visita final el problema se encontraba en resolución.

De igual manera, el 67 % de las madres tuvieron problemas en el uso de las gotas, el principal motivo fue el rechazo a este por parte del niño, aunque algunos niños recibieron por primera vez las gotas de sulfato ferroso, el sabor metálico del hierro provocó el rechazo a este inmediatamente. Si bien, en el momento del primer monitoreo se redujo y se dividió la dosis a dos veces al día, el reporte de los problemas no cambió significativamente para la visita final.

El grado promedio de cumplimiento del tratamiento, también fue significativamente mayor en el grupo fumarato ferroso (78%) que en el grupo control (55%), este dato se aproxima al obtenido en un estudio donde se evaluó la efectividad de la libre administración de los microgránulos en niños del área rural de Bangladesh¹¹⁷, en esta ocasión, al igual que el presente estudio se evaluó cada mes el cumplimiento a través del recuento de sobres usados y nuevos, la media de cumplimiento de los niños que recibieron microgránulos uno cada día por 2 meses fue del 88%. Aunque el resultado obtenido por el presente estudio (78%) refleje un buen porcentaje de cumplimiento del tratamiento, este no alcanzó al 100% y es más, se encuentra por debajo a la tasa de cumplimiento de otro estudio referencia. Esto puede tener varias explicaciones, un 19% de los niños del grupo experimental, se encontraban entre los 6 y 7 meses de edad, de los cuales la mayoría recién se encontraba iniciando su alimentación complementaria, ya que los microgránulos necesitan como vehículo un alimento semisólido a sólido, muchos de los niños aún no ingerían alimentación complementaria cada día. En ambos grupos el reporte de efectos colaterales fue similar, siendo el estreñimiento y las deposiciones líquidas los más frecuentes; debido a esto, varias madres admitieron haber suspendido el tratamiento por un par de días. Pese a que al inicio de la intervención se puso mucho énfasis en la información, educación y comunicación de la importancia del hierro, su modo de uso y posibles efectos colaterales, es inevitable que las madres tomen acciones contrarias en el momento en que se presente un problema, en este caso ante la presencia de un efecto colateral ya esperado.

Hubo un solo caso en que la madre se rehusó a continuar con el protocolo, ya que su niño presentó deposiciones líquidas persistentes después del consumo de los microgránulos,

probablemente se haya debido a un cuadro infeccioso paralelo, ya que según el reporte de otros estudios^{98-100,102}, la mayoría de los niños que recibieron Fumarato ferroso, no presentaron cambios en la consistencia de la heces. En algunos niños de 6 a 7 meses, quienes no habían sido expuestos antes a alimentación complementaria, habrían presentado deposiciones líquidas, incluso diarrea moderada, limitándose a un par de días de evolución y sin deshidratación. No se tiene una seguridad del origen de las deposiciones líquidas, pero puede deberse al cambio de la flora intestinal asociada con la administración de hierro a la dieta, o posiblemente al efecto del ácido ascórbico en el peristaltismo intestinal, esto en niños que habían recibido anteriormente solo pequeñas cantidades de ácido ascórbico en su dieta. Como la presencia de deposiciones líquidas se ha observado más en niños que inician su alimentación complementaria, esta puede que no este relacionada con la ingesta de los del nuevo suplemento, pero que si este relacionada con la iniciación de la alimentación.¹¹⁸

En un estudio en mujeres embarazadas en Tanzania¹¹⁹, donde el objetivo era lograr un incremento en la efectividad de la suplementación de hierro a través de la reducción de los efectos colaterales así mejorando la adherencia al suplemento, concluye que la adherencia al tratamiento no solo esta relacionada con los efectos colaterales, sino que mucho tiene que ver la frecuencia de dosis en el día y el aspecto del suplemento, ya que las tabletas de sulfato ferroso por su color oscuros tendían a ser mas rechazadas. Lo mismo explica el hecho, que tanto el grupo control como el grupo experimental, presentaron efectos colaterales, pero el cumplimiento del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo experimental, tanto en la tasa de cumplimiento, como en el hecho que hubo mayor número de madres del grupo experimental que no fallaron ni un día en la administración de los microgránulos. El sulfato ferroso en gotas, donde el hierro en su presentación libre no se encuentra encapsulado, por lo tanto el olor fuerte, color oscuro y sabor metálico son perceptibles fácilmente por el niño. De forma contraria, el polvo de fumarato ferroso microencapsulado no presenta olor, el color es claro y sobre todo el sabor metálico no es tan fácilmente perceptible. Aunque en algunos casos se tuvo que dividir la dosis del Ferrasol a dos veces al día, ya que el niño no toleraba el sabor desagradable, ambos suplementos fueron usados una vez por día. Por los motivos de no tener que contar gotas y enfrentar el rechazo del niño al suplemento y en algunos casos tener que dar las gotas dos

veces al día, la mayoría de las madres reportaron difícil el uso de las gotas. En un inicio, probablemente por ser un tratamiento nuevo y estaba siendo mal administrado (mezclado en sopas que diluía la capa que recubría al hierro), un buen número de madres reportó difícil el uso de los microgránulos, pero al final del tratamiento la mayoría de las mamás admitieron que el uso del nuevo suplemento era fácil, incluso aquellas mamás que ya habían usado antes el Ferrasol, admitieron que era muchas más fácil que las gotas.

8.2 CONCLUSIONES

En una población donde la prevalencia de anemia es alta, especialmente en niños menores de 2 años (como en Bolivia), es urgente la implementación de programas de suplementación de hierro y otros micronutrientes que sean eficaces y sobre todo efectivos. El presente estudio y otros ya han demostrado que los microgránulos del fumarato ferroso son tan eficaces como las gotas de sulfato ferroso, pero la implementación de este último en los Programa de salud en nuestro país no ha logrado bajar la alta tasa de prevalencia de anemia

Los resultados de este estudio, demuestran que en condiciones similares a los de un Programa Nacional en curso, el uso de los microgránulos de fumarato ferroso, microencapsulado produce un mejor porcentaje de respuesta al tratamiento experimental, esto se traduce en una reducción significativa de la prevalencia de anemia en una población pediátrica de alto riesgo. Su significación clínica demuestra una reducción de la prevalencia hasta en un 30 %; por otro lado, la aplicación de la nueva intervención en los Programas de Salud, aumentaría en un 33% los beneficios obtenidos por el nuevo suplemento, es decir que cada 3 niños tratados con el nuevo suplemento, uno aumentará sus niveles de hemoglobina hasta alcanzar el estado no anémico.

Aunque en algunos casos el aumento de las concentraciones de hemoglobina no haya sobrepasado el punto de corte fijado para este estudio, se demostró que hubo un mayor porcentaje de niños que respondieron positivamente al nuevo suplemento de hierro que al suplemento convencional.

A pesar de que ambos grupos incrementaron sus niveles hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento, el aumento de la media de hemoglobina estimada del grupo experimental fue significativamente mayor al del grupo control.

Se demostró también, que el cumplimiento de los siete días previos a la primera visita era similar en ambos grupos y que para la segunda visita, este disminuyó en el grupo control y aumentó en el grupo experimental. Con respecto al porcentaje de cumplimiento según el recuento de dosis, el grupo control no mostró cambios significativos relevantes desde el primer al segundo monitoreo; en cambio, el grupo experimental mostró un aumento significativo desde el primer al segundo monitoreo. El porcentaje promedio del cumplimiento total fue significativamente mejor en el grupo experimental.

El nuevo suplemento fue mejor aceptado y tolerado tanto por los niños como por las madres, debido a que presentaron menos problemas en el momento de la administración; a pesar de que las sopas fueron el alimento más utilizados como vehículo de los microgránulos y que los efectos colaterales estuvieron presentes en ambos grupos.

Finalmente, la mayoría de las madres percibieron que el uso del nuevo suplemento, es más fácil que el uso del convencional.

Con esto se puede concluir, que gracias a una mejor adherencia al los microgránulos de fumarato ferroso, estos pueden ser un tratamiento tanto eficaz como efectivo para el tratamiento de la anemia y los beneficios obtenidos por este, son mucho mayores que los beneficio de las gotas de sulfato ferroso repercutiendo significativamente en la morbilidad de una población en riesgo.

Este estudio, es el primer paso para afirmar que una vez que los microgránulos de fumarato ferroso sean introducidos al Programa Nacional de Suplementación de Micronutrientes, con el nombre de Chispitas Nutricionales, serán mejor aceptados y tolerados que las gotas de

sulfato ferroso, lo que se traducirá en reducción significativa en la reducción de la prevalencia de anemia en Bolivia.

Como la implementación del nuevo suplemento en el Programa Nacional esta enfocado a niños menores de 2 años, la población de estudio fueron los niños comprendido en esta edad y que consultan regularmente a los centros de salud dependientes del Ministerio de Salud, donde el Programa y el Seguro Materno infantil tiene alcance, teniendo en cuenta que esta población tiene un nivel socioeconómico homogéneo, los resultados se pueden aplicar a este tipo de Población. Para tener una idea global de la adherencia al tratamiento bajo la influencia de otros factores como zonas endémicas de malaria, o estados socioeconómicos más altos. Futuros estudios son necesarios.

8.3 RECOMENDACIONES

- Realización de estudios comunitarios y grupos focales para la evaluación de la adherencia bajo la influencia de otros factores, como zonas endémicas de malaria y para conocer la real percepción sobre facilidades e inconvenientes sobre el uso de los microgránulos de fumarato ferroso.
- Estudios de análisis costo efectividad.
- Se recomienda consistentes programas de información, educación y comunicación (IEC), que involucren material audiovisual educativo constante.
- Capacitación al personal de salud, ya que estos juegan un rol importante en la adherencia al tratamiento, deben disponer del conocimiento, habilidades, disposición y tiempo para proporcionar toda la información y educación a los padres sobre el uso del nuevo suplemento. Por lo que se recomienda que los Sprinkles sean prescritos por el Profesional en Nutrición o el Médico.

- Implementación de medios diagnósticos fáciles y de bajo costo para el diagnóstico de anemia, de manera que quede como constancia del diagnóstico para los tutores y evolución del tratamiento.
- Es importante la implementación de antiparasitarios para menores de dos años en combinación a la suplementación de hierro, para que así el beneficio de la nueva intervención sea mayor.
- Se recomienda el diseño de un buen sistema de distribución, de manera que el niño reciba el esquema completo de suplementación.
- Implementar los microgránulos de fumarato ferroso para toda la población en riesgo.

CAPITULO IX. REFERENCIAS

¹ Schawartz E. Las Anemia. En: Behrman R E, Hliegman R M, Jonson H B. Tratado de Pediatría de Nelson. 16ª ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2000.p.1598-1600.

² ACC/SCN (2001). What Works? A Review of the Efficacy and Effectiveness of Nutrition Interventions, Allen LH and Gillespie SR. ACC/SCN: Geneva in collaboration with the Asian Development Bank, Manila.

³ WHO/UNICEF/UNU, ed. Iron deficiency anemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. Geneva: WHO, 2001.

⁴ Stoltzfus, R. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. J Nutr; 131:565S-567S.

⁵ UNICEF/WHO, ed. Prevention and Control of Iron Deficiency Anaemia in Women and Childre: Report of the UNICEF/WHO Regional Consultation. UNICEF/WHO Geneva 1999.

⁶ Nestel P, Davidsson L. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Washington, DC: ILSI Press, 2002. Disponible en: [http:// inacg.ilsil.org/file/Anemia.pdf](http://inacg.ilsil.org/file/Anemia.pdf)

⁷ Zlotkin SH. Clinical Nutrition: The role of nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescents. Can Med Assoc Journal 2003168:59-62.

⁸ PAHO/INACG/ILSI/USAID. Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos: Guías para América Latina y El Caribe, 2002.

⁹ Nestel P, Alnwick D. Iron/multi-micronutrient supplements for young children. Summary and conclusions of consultation held at UNICEF, Copenhagen. Washington, DC: International Life Sciences Institute, 1997.

- ¹⁰ INACG. Efficacy and effectiveness of interventions to control iron deficiency and iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group. Washington, DC: International Life Sciences Institute, 2004.
- ¹¹ Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 1994;39:381-90.
- ¹² Schauer C, Zlotkin S. Home fortification with micronutrient sprinkles-a new approach for the prevention and treatment of nutritional anemias. *Paediatr Chil Health* 2003; 8:87-90.
- ¹³ Zlotkin SH, Christofides AL, Hyder SM, Schauer CS, Tondeur MC, Sharieff W. Controlling iron deficiency anemia through the use of home-fortified complementary foods. *Indian J Pediatr* 2004;71(11):1015-19.
- ¹⁴ DeMaeyer E. M., Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *Rapp. Trimest. Stat. Sanit. Mond.* 1985;38:302-316.
- ¹⁵ Stoltfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia, pp. 1-39. ILSI Press, Washington DC, 1998.
- ¹⁶ Van den Broek, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr* 2000;72:247S-256S.
- ¹⁷ INACG/ILSI. Why Iron is Important and What to Do about It: A new perspective. Washington, DC 2002.
- ¹⁸ Gillespie S., Johnston J. L. Expert Consultation on Anemia Determinants and Interventions. Micronutrient Initiative Ottawa, Canada 1998:1-37.
- ¹⁹ Cook JD & Finch CA. Assessing iron status of a population. *American Journal of Clinical Nutrition* 1979;32: 2115-2119.

-
- ²⁰ Claire FM, Swiss Federal Institute of Technology Zurich: Optimizing the absorption of fortification iron (tesis doctoral). Diss ETH No. 15113,; 2009
- ²¹ Lynch SR, Green A. Assessment of nutritional anemias. In: Ramakrishnan U. Nutritional Anemias. CRC Press LLC, Ottawa .p. 24-43.
- ²² Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. N Engl J Med 1982; 306:1520-28.
- ²³ REBOSO P J, CABRERA N E, RODRIGUEZ G P *et al.* Anemia por deficiencia de hierro en niños de 6 a 24 meses y de 6 a 12 años de edad. Rev Cubana Salud Pública. [online]. 2005;31:4 [citado 02 Agosto 2006], Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662005000400007&lng=es&nrm=iso>.
- ²⁴ Brody T. Nutritional biochemistry, 2th ed. San Diego, 1999.
- ²⁵ Antón B. Unidad de postgrado: Tratamiento profiláctico de sulfato ferroso y su efecto en el valor de la hemoglobina en lactantes sanos de 3 y 4 meses en el hospital II vitarte-essalud (Tesis de especialidad). Lima: Universidad Mayor de San Marcos. 2003.
- ²⁶ Allen LH, Casterline S. Prevalence and causes of nutritional anemias. In: U Ramakrishnan. Nutritional Anemias, Boca Raton 2001; pp. 7-21.
- ²⁷ Fleming AF. Haematological manifestations of malaria and other parasitic diseases. Clinics in Haematology 1981;10: 983-1011.
- ²⁸ Yip R & Dallman PR. The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. American Journal of Clinical Nutrition 1988; 48: 1295-1300.
- ²⁹ Chanarin I, Rotman D. Further observations on the relation between iron and folate status in pregnancy. British Medical Journal 1971; 2:81-4.

- ³⁰ Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on haematopoietic activities. Archives of Internal Medicine 1945;75:284-323.
- ³¹ Perry GS et al. Iron nutrition does not account for the haemoglobin differences between blacks and whites. Journal of Nutrition 1992; 122:1417-24.
- ³² Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;38:400-4.
- ³³ Cohen JH, Hass JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. Pan Am J Pub Health 1999;6:392-6.
- ³⁴ INACG/WHO. Adjusting Hemoglobin Values in Program Surveys. 2002
- ³⁵ Dirren H, Logman MHGM, Barclay DV, Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. Eur J Clin Nutr 1994;48:625-32.
- ³⁶ Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron Metabolism in Man. Oxford: World Health Organisation, Blackwell Scientific Publications 1979.
- ³⁷ Guyton A C, Hall J E. Hematíes, anemia y policitemia. En: Tratado de fisiología médica. 9ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1997: 471-4.
- ³⁸ Linkes CA. Sangre. En: Tierney L M, Mcphee S J, Papadakis M A. Diagnostico clínico y tratamiento. 37ª ed. Santa Fe de Bogotá: El manual Moderno Editorial; 2002: 505-7.
- ³⁹ Garby L, Areekul S. Iron supplementation in Thai fish-sauce. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 1974;68: 467-76.
- ⁴⁰ Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, Finch C, Layrisse M. Body iron excretion in man: a collaborative study. American Journal of Medicine 1968;45: 336-53.

- ⁴¹ Widdowson EM. Importance of nutrition in development, with special reference to feeding lowbirth- weight infant. In Meeting nutritional goals for low birth-weight infants. Proceedings of the Secound Ross Clinical Research Conference. Columbus, Ohio 1982 pp. 4-11.
- ⁴² Duncan B, Schifman RB, Corrigan J, et al. Iron and the exclusively breast-fed infant from birth to six months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:421-5.
- ⁴³ Wharton BA (ed): Nutrition and Feeding of Preterm Infants, Blackwell Pubns, Palo Alto, Calif, 1987: 113-142.
- ⁴⁴ Nutrition Recommendations: the Report of the Scientific Review Committee, Dept of National Health Welfare. Ottawa, 1990
- ⁴⁵ Ganong W F. Función gastrointestinal. En: Fisiología médica. 16ª ed. México. El manual moderno editorial; 1998.p. 533-535.
- ⁴⁶ Conrad M, Umbreit J, Moore E. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci.* 1999; 318:213-29.
- ⁴⁷ Beard J, Piñero D. Metabolismo del Hierro. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997; 13-47.
- ⁴⁸ Raja K, Simpson R, Peters T. Comparison of $^{59}\text{Fe}^{3+}$ uptake in vitro and in vivo by mouse duodenum. *Biochem Biophys Acta* 1987;901:52-60.
- ⁴⁹ Conrad M, Umbreit J, Moore E. A role of mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations. A study in rats. *Gastroenterology.* 1991;100:129-36.
- ⁵⁰ Hofman A. Regulation of metal absorption. In: the gastrointestinal tract. *Gut.* 1996;39:625-628.

- ⁵¹ Raffin S, Woo C, Roost K, Price D, Schmid R. Intestinal absorption of hemoglobin hemo iron cleavage by mucosal hemo oxygenase. *J Clin Invest* 1974;54:1344-52-
- ⁵² Uzel C, Conrad M. Absorption of heme iron. *Sem Hematol.*1998;35:27-34.
- ⁵³ Conrad M, Umbreit J, Peterson R, Moore E, Harper K. Function of integrin. In: Duodenal mucosal uptake of iron. *Blood.* 1993;81:517-21.
- ⁵⁴ Conrad M, Umbreit J, Moore E. Rat duodenal iron-binding protein mobilferrin is a homologue of calreticulin. *Gastroenterology* 1993;104:1700-4.
- ⁵⁵ Conrad M, Umbreit J, Moore E. Regulation of iron absorption: proteins involved in duodenal mucosal uptake and transport. *J Am Coll Nutr* 1993;12:720-8.
- ⁵⁶ Whittaker P, Skikne B, Covell A, Flowers C, Cooke A, Lynch S, Cook J. Duodenal iron proteins in idiopathic hemochromatosis. *J Clin Invest* 1989;83:261-7.
- ⁵⁷ Pietrangelo A, Rocchi E, Casalgrandi G, Rigo G, Ferrari A, Pirini M, Ventura E, Cairo G. Regulation of transferrin, transferrin receptor, and ferritin genes in human duodenum. *Gastroenterology* 1992;102:802-9.
- ⁵⁸ Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglino D, Gualdi R, Conte D, Milani S, Montosi G, Cesarini L, Ventura E, Cairo G. Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1995;108:208-17.
- ⁵⁹ Bakker G, Boyer R. Iron incorporation into apoferritin. The role of apoferritin as a ferroxidase. *J Biol Chem* 1986;28:13182-5.
- ⁶⁰ Wollenberg P, Mahlberg R, Rummel W. The valency state of absorbed iron appearing in the portal blood and ceruloplasmin substitution. *Biol Met* 1990; 3:1-7.
- ⁶¹ Wessling-Resnick M. Biochemistry of iron uptake. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1999;34:285-314.

- ⁶² Castro del Pozo S. Metabolismo del hierro normal y patológico. Segunda edición. Masson. Barcelona. España. 1995
- ⁶³ O'Connell M, Peters T. Ferritin and haemosiderin in free radicals generations, lipid peroxidations and protein damage. *Chem Phys Lipids* 1987;45:241-9.
- ⁶⁴ Boldt D. New perspectives on iron: an introduction. *Am J Med Sci* 1999;318:207- 12-
- ⁶⁵ Charlton R, Bothwell T. Iron absorption. *Ann Rev Med* 1993;34:55-68.
- ⁶⁶ Bothwell T, Baynes R, MacFarlane B, MacPhail A. Nutritional iron requirements and food iron absorption. *J Intern Med* 1989;226:357-65
- ⁶⁷ Siegenberg D, Baynes R, Bothwell T, Macfarlane B, Lamparelli R, Car N, MacPhail P, Schmidt U, Tal A, Mayet F. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991;53:537-41.
- ⁶⁸ Worwood M. Regulación del metabolismo del hierro. *An Nestlé* 1995;53:1-11.
- ⁶⁹ Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias. 3th ed. New York: Springer, 1996.
- ⁷⁰ Finch C. Regulators of iron balance in human. *Blood* 1994;84:1697-700.
- ⁷¹ Forrellat B, Gautier D, Fernández D. Metabolismo del hierro: Artículo de revisión. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16(3):149-60.
- ⁷² Boccio J, Salgueiro J , Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, Caro R. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial: Artículo de revisión. *ALAN* 2003;53(2).

-
- ⁷³ Claire F M, Swiss Federal Institute of Technology Zurich: Optimizing the absorption of fortification iron (tesis doctoral). Diss ETH No. 15113,; 2009.
- ⁷⁴ Ballot D, Baynes R, Bothwell T, Gillooly M, MacFarlane B, MacPhail A, Lyons G, Derman D, Bezwoda W, Torrance J. The effects of fruit juices and fruits on the absorption of iron from a rice meal. *Br J Nutr* 1987;57:331-43.
- ⁷⁵ Suharno D, West C, Muhila L, Karyadi D, Hautvast J. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet* 1993;342:1325-8.
- ⁷⁶ García-Casal M, Layrisse M, Solano L, Baron M, Arguello F, Llovera D, Ramirez J, Leets I, Tropper E. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998;128:646-50.
- ⁷⁷ Hurrell R, Lynch S, Trinidad T, Dassenko S, Cook J. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *Am J Clin Nutr* 1988;47:102-7.
- ⁷⁸ Cook J, Noble N, Morck T, Lynch S, Petersburg S. Effect of fiber on nonheme iron absorption. *Gastroenterology* 1983;85:1354-8.
- ⁷⁹ Gillooly M, Bothwell T, Charlton R, Torrance J, Bezwoda W, MacPhail A, Derman D, Novelli L, Morrall P, Mayet F. Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br J Nutr* 1984;51:37-46.
- ⁸⁰ Cook J, Dassenko S, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991;53:106-11.
- ⁸¹ Hallberg L, Rossander-Hulthen L, Brune M, Gleeerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:317-27.
- ⁸² Reddy M, Cook J. Effect of calcium intake on nonheme-iron absorption from a complete diet 1997;65:1820-5.

⁸³ Derman D, Ballot D, Bothwell T, MacFarlane B, Baynes R, MacPhail A, Gillooly M, Bothwell J, Bezwoda W, Mayet F. Factors influencing the absorption of iron from soy-bean protein products. *Br J Nutr* 1987;57:345-53.

⁸⁴ Hamilton D, Bellamy J, Valberg J, Valberg L. Zinc, cadmium, and iron interactions during intestinal absorption in iron-deficient mice. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 1978;56:384-9.

⁸⁵ Yadrick M, Kenny M, Winterfeldt E. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989;49:145-50.

⁸⁶ Hallberg L, Rossander-Hulthen L, Brune M, Gleeurup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr* 1993;69:533-40.

⁸⁷ Hulten L, Gramatkovski E, Gleeurup A, Hallberg L. Iron absorption from the whole diet. Relation to meal composition, iron requirements and iron stores. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:794-808.

⁸⁸ Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antiretroviral en la actualidad. Servicio de Medicina Interna-Infeciosa. Hospital del Mar. Barcelona. 2002.

⁸⁹ Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002;34:1115-21.

⁹⁰ Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medication in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;26:435-42.

⁹¹ Bangsberg DR, Hecht FM, Clauge H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:123-8.

- ⁹² Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.
- ⁹³ Beaton GH, McCabe GP. Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anaemia: an analysis of experience in developing countries. Ottawa, Canada: The Micronutrient Initiative, 1999.
- ⁹⁴ Nestel P, Davidsson L. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Washington, DC: ILSI Press, 2002. Disponible en: <http://inacg.ilsa.org/file/Anemia.pdf>
- ⁹⁵ Galloway R, Dusch E, Elder L, et al. Women's perceptions of iron deficiency and anemia prevention and control in eight developing countries. *Soc Sci Med* 2002;55:529-44.
- ⁹⁶ UNICEF. Delivering essential micronutrients: Iron. Disponible en: http://www.unicef.org/nutrition/index_iron.html (Accedido en Junio 1, 2005).
- ⁹⁷ FAO/WHO. Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements, Bangkok, Tailandia, Septiembre 21-30, 1998.
- ⁹⁸ Zlotkin SH, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as 'sprinkles' to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 791-95.
- ⁹⁹ Zlotkin S, Antwi KY, Schauer C, Yeung G. Use of microencapsulated iron (II) fumarate sprinkles to prevent recurrence of anemia in infants and young children at high risk. *Bulletin of World Health Organization* 2003; 81: 108-15.
- ¹⁰⁰ Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Schauer C, Yeung G, et al. Home-fortification with iron and zinc Sprinkles or iron Sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children. *J Nutr* 2003;133: 1075-80.

- ¹⁰¹ Liyanage C, Zlotkin S. Bioavailability of iron from micro-encapsulated iron sprinkle supplement. *Food and Nutrition Bulletin* 2002; 23: 133-37.
- ¹⁰² Zlotkin S, Christofides A, Schauer C, Asante KP, Owusu-Agyei S. Home fortification using sprinkles containing 12.5 mg of iron successfully treats anemia in Ghanaian infants and young children. *FASEB J* 2004; 343.2
- ¹⁰³ Christofides A, Zlotkin S, Schauer C. Impact of micronutrient sprinkles for the treatment and prevention of iron deficiency in Canadian first nations and Inuit infants 4-18 months old. *FASEB J* 2003; 17A; S1102.
- ¹⁰⁴ Chan M, Zlotkin S, Yin SA, Sharieff W, Schauer C. The role of microencapsulated ferrous fumarate sprinkles in improving iron status and cognitive ability in preschool children in Northern China (Abstract). *INACG Symposium 2003, Marrakech Morocco*, pp42.
- ¹⁰⁵ Cataudella J, Castagna L, Zlotkin S. *Microencapsulated Ferrous Fumarate Sprinkles in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Infants and Young Children in Bolivia. (Tesis de Grado)* Mayo 2003.
- ¹⁰⁶ United Nations Children's Fund (2003) *Delivering essential micronutrients: Iron*. Disponible en: http://www.unicef.org/nutrition/index_iron.htm
- ¹⁰⁷ Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S-668S.
- ¹⁰⁸ Pollitt E. Iron deficiency and cognitive function. *Ann Rev Nutr* 1993;13:521-37.
- ¹⁰⁹ Lozoff B, Jimenez MD, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:E51.

¹¹⁰ Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development. *PLoS Med* 2005 2(1): e1.

¹¹¹ Ramakrishnan U, Yip R (2002) Experiences and challenges in industrialized countries: Control of iron deficiency in industrialized countries. *J Nutr* 132: 820S–824S.

¹¹² Lazcano P.E, Salaz. M, Guitierrez.C, Anglés A, Hernandez A. Viramonetes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización. Análisis, consideraciones éticas y regulación. *Sal Pub de Mex* 2004: 46(6):559-5584.

¹¹³ Sackett LD, Straus SE, Richardson WS. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo Practicar y Enseñar la MBE*. 2da ed. Barcelona: Harcourt Ediciones; 2001: 92/113.

¹¹⁴ Freire WB. Hemoglobin as a predictor of response to iron therapy and its use in screening and prevalence estimates. *Am J. Clin Nutr* 1989; 50: 1442-9.

¹¹⁵ Stoltzfus, R. J., Kvalsvig, J. D., Chwaya, H. M., Montresor, A., Albonico, M., Tielsch, J. M., Savioli, L. & Pollitt, E. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *Br. Med. J.* 2001; 323:1389-1393.

¹¹⁶ Allen, L. H., Rosado, J. L., Casterline, J. E., Lopez, P., Munoz, E. & Martinez, H. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 7:1485-1494.

¹¹⁷ Hospital for Sick Children Scientific Retreat. The effectiveness of flexible administration of sprinkles in anemic and non anemic infants and young children in rural Bangladesh. 2004

¹¹⁸ It has been noted that some infants develop a change in their stool consistency (loose stool or constipation) and colour when they start taking Sprinkles. Why does this happen? Is it of any significance? Disponible en: http://www.supplefer.com/about_sprinkles/faqs.html

¹¹⁹ Charlotte E, Ekstrom M, Kavishe F, Habicht JP, Frongillo E, Rasmussen K, Hemed L. Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants and hematologic consequences. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:368-74.

¹²⁰ Schulz KF, Grimes DA. Simple size calculation in randomised trial: mandatory and mystical. *Lancet* 2005;365:1348-53.

¹²¹ Duffau G. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Rev chil pediatr* 1999;70(4).

CAPITULO X. CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

Actividades	Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Diseño y elaboración del protocolo de investigación																												
Corrección del protocolo de investigación																												
Aprobación por el consejo académico de la Maestría																												
Gestión de permisos SEDES La Paz y Centros de Salud																												
Ejecución de la investigación en sus diferentes fases																												
Análisis de resultados y conclusiones																												
Redacción conclusiones recomendaciones																												
Presentación Final y gestión defensa de tesis																												

Item	Cantidad	Monto Bs.	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Total
Recursos Humanos								
Medico Investigador A	1	500		100	100	100	100	500
Medico Investigador B	1	500		100	100	100	100	500
Medico Investigador C	1	500		100	100	100	100	500
Estadista	1	1000						1000
Materiales de campo								
Microcubetas	300	7.30						3350
Lancetas	350	49						171.5
HemoCue	4							
Algodón	3	21.02						21.02
Alcohol	3	9.39						9.39
Guantes	2	60						60
Tallímetro	2							
Ferrasol	300			Programa Nacional de Nutrición				
Sprinkles	6000			Programa Nacional de Nutrición				
Material de escritorio								
Papel	2 (1000)	100						100
Lápices	20	50						50
Mapas	6	21						126
Plastoform	8	2						16
Nylon	6 m	5						30
Banderines	6 h	2						12
Tinta	1	225						225
Fotocopias	600	100						150
Cuadernos	10	50						50
Total :								6870.91

CAPITULO XI. ANEXOS

Anexo 1

Gráficos

Anexo 2

Consentimiento informado

Anexo 3

Manual de Operaciones para la toma de muestra, uso de los Sprinkles y Ferrasol

Anexo 4

Guía solucionador de problemas para Hemocue

Anexo 5

Instrumento de recolección de datos

Anexo 6

Material educativo

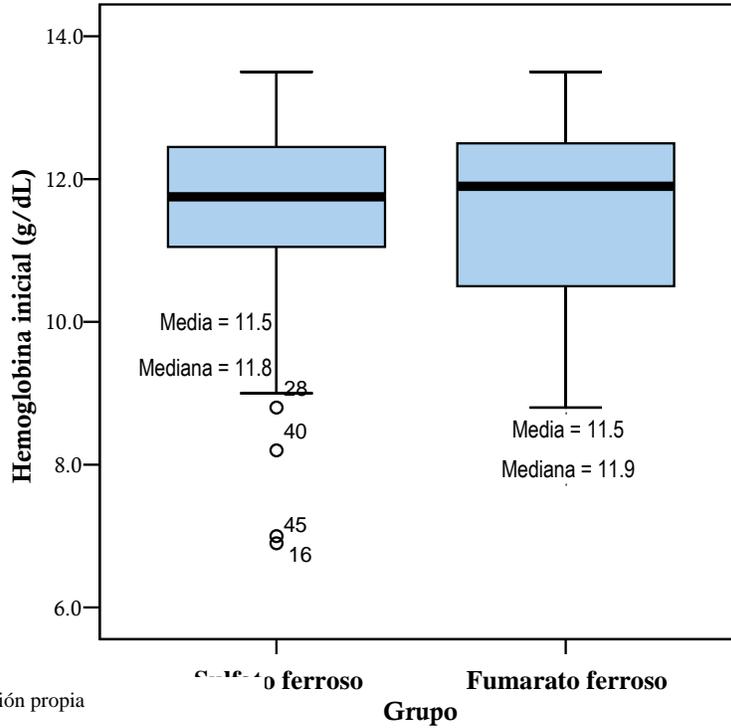
Anexo 7

Operacionalización de variables

Anexo1

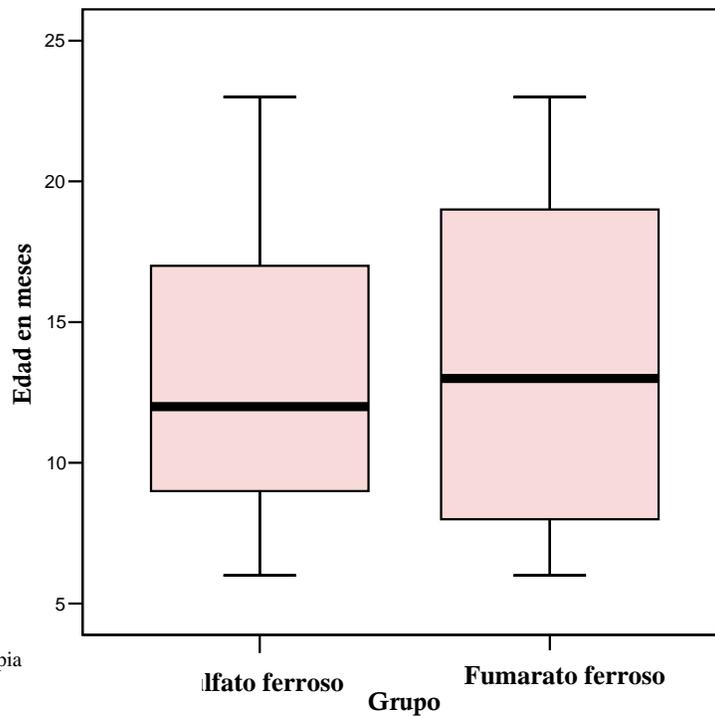
I. GRAFICOS DE VARIABLES DE LINEA DE BASE

Gráfico 1. COMPARACION DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA INICIAL



Fuente: Elaboración propia

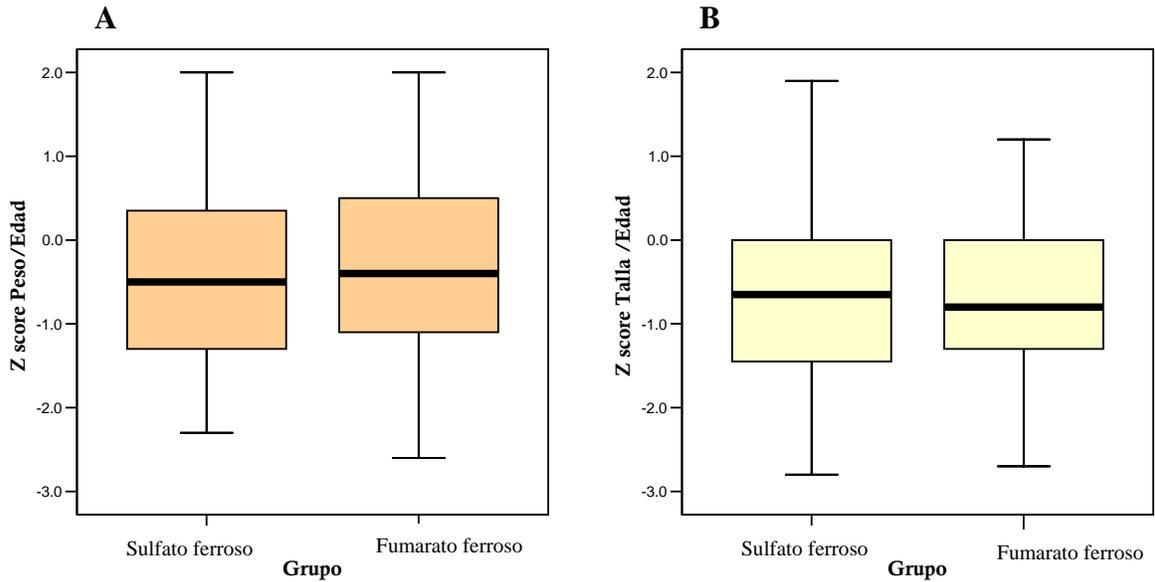
Gráfico 2. COMPARACION DE LA EDAD Y VALORACION DE LA DISTRIBUCION DE LA VARIABLE



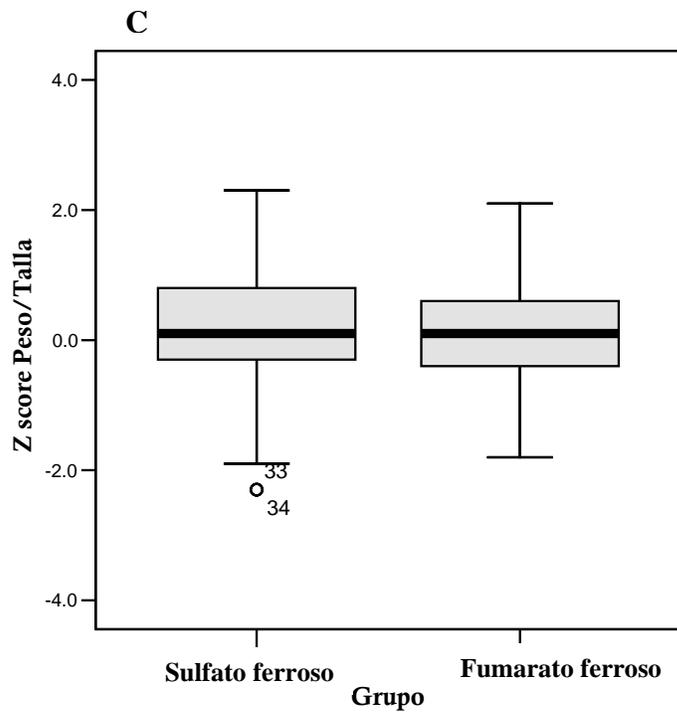
Fuente: Elaboración propia

Anexo1

Gráfico 3. COMPARACION Y EVALUACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL PUNTAJE Z PESO PARA LA EDAD, TALLA PARA LA EDAD Y PESO TALLA



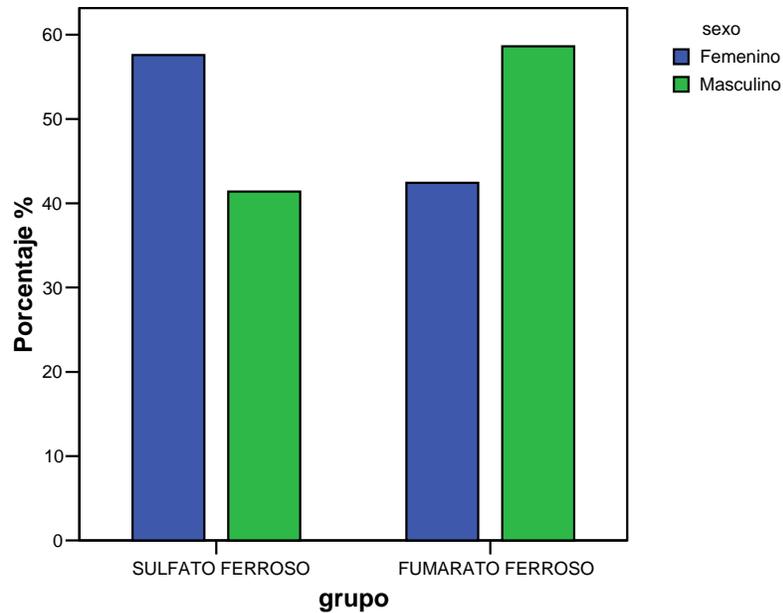
Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

Anexo1

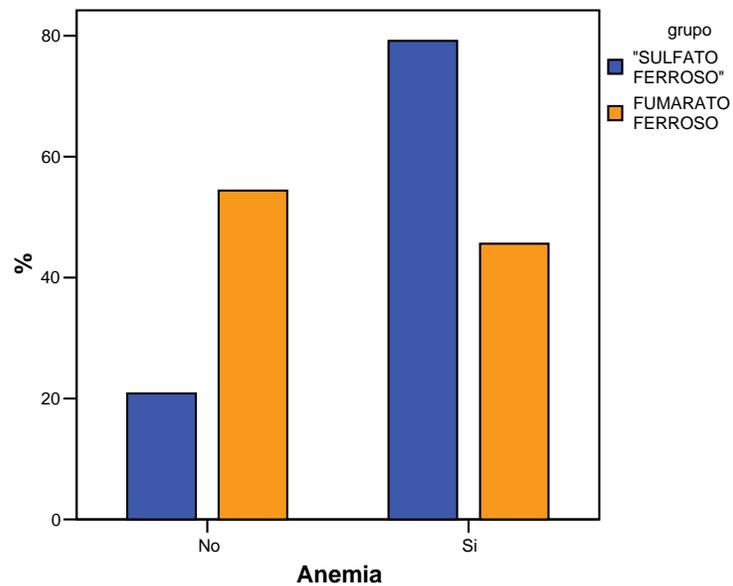
Gráfico 4. Distribución de los niños según género en ambos grupos



Fuentes: Elaboración propia

II. RESULTADO PRIMARIO

Gráfico 5. Porcentaje de respuesta después de dos meses de tratamiento

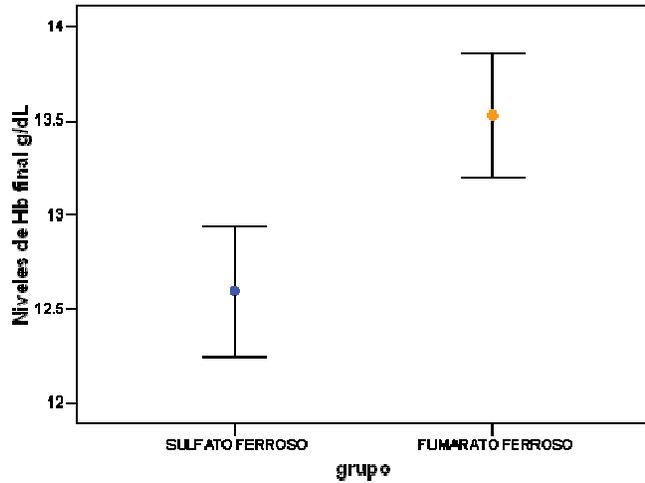


Fuente: Eaboración propia

Anexo1

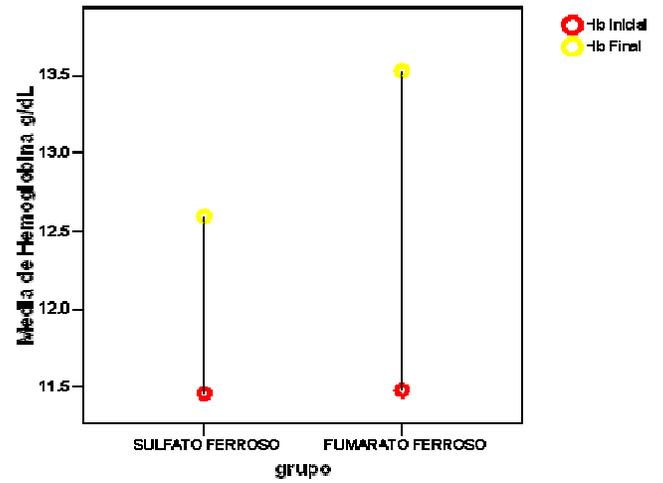
III. RESULTADOS SECUNDARIOS

Gráfico 6. Comparación de los niveles de hemoglobina después de dos meses de tratamiento entre grupos



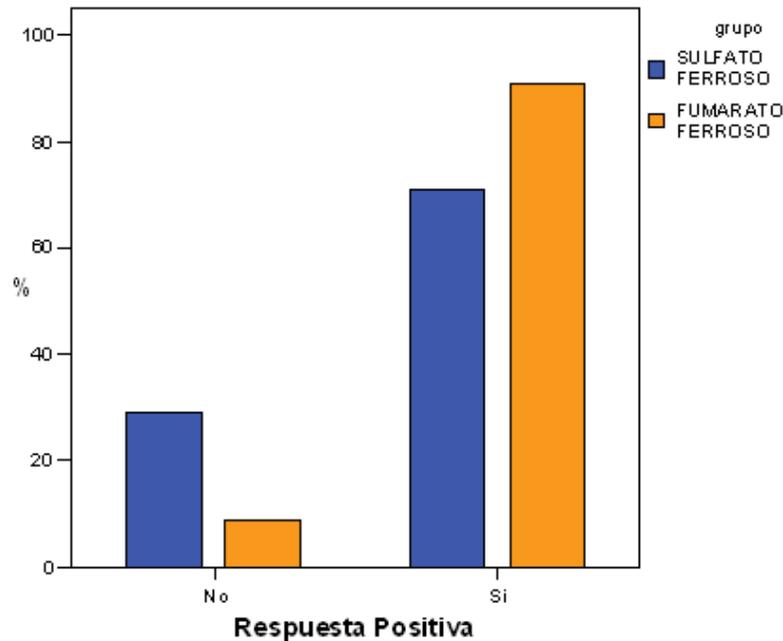
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 6.1. Aumento de la concentración de Hb antes y después del tratamiento para cada grupo



Fuente: Elaboración propia

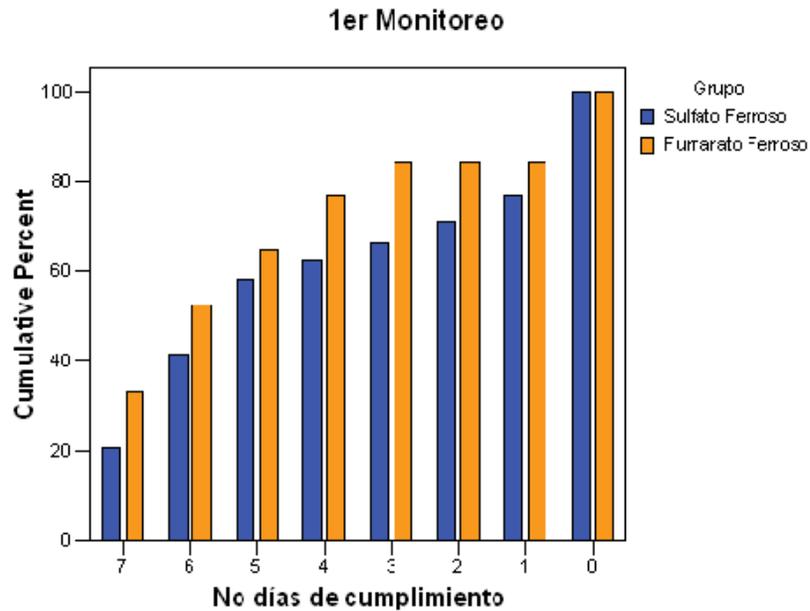
Gráfico 6.2. Respuesta positiva a dos meses de suplementación



Fuente: Elaboración propia

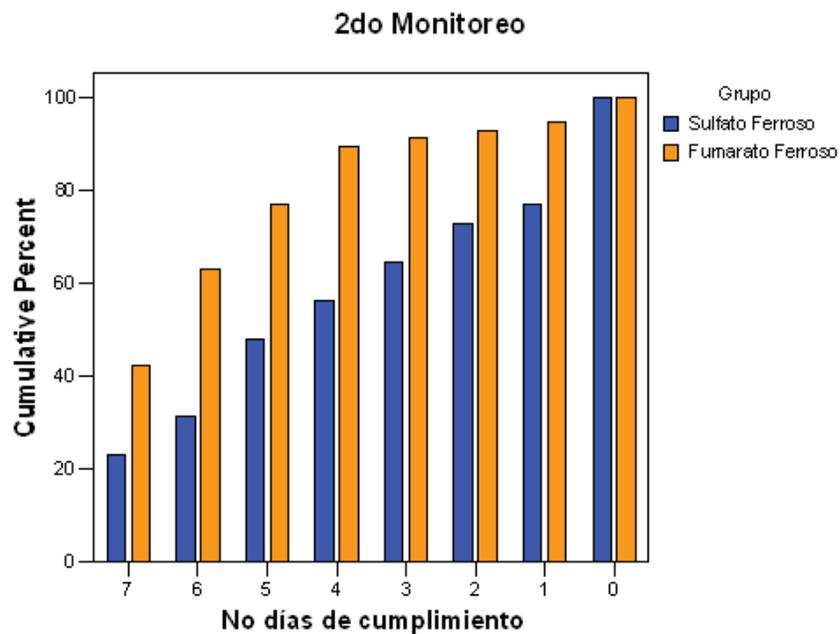
Anexo1

Gráfico 7. Cumplimiento del esquema de tratamiento 7 días previos a la visita



Fuente: Elaboración propia

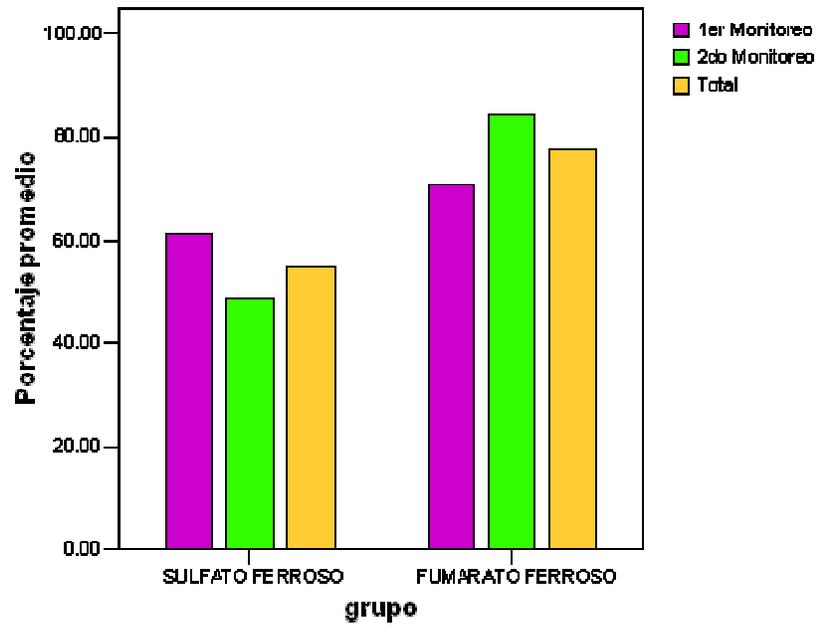
Gráfico 7.1 Cumplimiento del esquema de tratamiento 7 días previos a la visita



Fuente: Elaboración propia

Anexo1

Gráfico 8. Porcentaje de cumplimiento según recuento de dosis restantes



Fuente: Elaboración propia

ANEXO 2

Programa Nacional de Alimentación y Nutrición
Adherencia al Tratamiento de la Anemia

Consentimiento Informado

Estimada Padre/Madre de familia:

¿Sabía usted que 8 de cada 10 niños menores de 2 años tienen anemia? Y que por eso los niños son débiles, se enferman rápido y no aprenden bien en la escuela.

La anemia sucede cuando nuestros niños no tienen hierro en su sangre. El hierro ayuda a que los niños crezcan más fuertes e inteligentes. Por eso, el Ministerio de Salud da tratamiento gratuito con hierro a los niños. Estos tratamientos son seguros y confiables y para que den resultado tiene que darle a su niño (a) como nosotros le expliquemos.

Ahora que usted sabe que la anemia se cura, y que los tratamientos que brinda el Ministerio realmente sirven. Nosotros queremos estar seguros si su niño tiene o no anemia. Para esto, le haremos un piquetito en uno de sus dedos para hacerle un análisis de sangre con un aparato especial llamado Hemocue, Usted podrá ver en este aparato si su niño tiene anemia o no. Si tuviera anemia, le daremos un tratamiento con hierro y vitaminas, y le explicaremos paso a paso como debe darle a su niño. El tratamiento dura dos meses y por eso queremos saber también cuál es su opinión acerca de este tratamiento durante ese tiempo.

Después de los dos meses, usted tiene que volver a traer a su niño al centro de salud para que le volvamos hacer el análisis de sangre y así pueda comprobar si su niño se curó o no de la anemia.

Usted puede hacer todas las preguntas que desee para que le aclaremos sus dudas.

Yo:

Después de que el profesional de salud me ha explicado por qué es peligrosa la anemia y por qué tiene que recibir hierro mi hijo(a); además de que mis dudas fueron aclaradas, doy mi consentimiento de participar en este programa, y así le realicen el análisis de sangre a mi hijo(a).

También me comprometo a regresar al centro de salud en las fechas que me citen, para completar el tratamiento y para el control de anemia.

Firma del responsable del niño

Firma del profesional de la salud

Fecha:

ANEXO 3

MANUAL DE OPERACIONES PARA LA TOMA DE MUESTRA, USO DEL LOS SPRINKLES Y DEL FERRASOL

TOMA DE MUESTRA PARA LA MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA EN HEMOCUE

PASO 1

Encienda el Hemocue y en la pantalla aparecerá "Hb", jale el porta cubetas y espere unos segundos hasta que la pantalla muestre tres guiones parpadear, es entonces que esta listo para la medición.

PASO 2



Asegúrese que la mano de paciente este relajada y que no se encuentre muy fría, esto para evitar estasis y mejorar la circulación sanguínea. Utilice solo el dedo medio o anular para la toma de muestra. Evite la toma de muestra en dedos con anillo o accesorios similares.

PASO 3



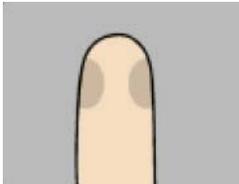
Limpie el sitio de la punción con desinfectante y deje secar, esto para evitar la dilución de la muestra con el desinfectante.

PASO 4



Usando el pulgar, presiones suavemente desde la base del nudillo hacia la punta del dedo, esto para estimular el fluido sanguíneo hacia el punto de punción.

PASO 5



Para un mayor fluido y disminución del dolor, tome la muestra de uno los costados laterales de la punta del dedo y no del centro del mismo.

PASO 6



Mientras ejerza presión hacia la punta del dedo, realice la punción utilizando una lanceta.

ANEXO 3

PASO 7



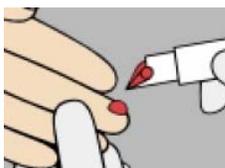
Deseche la primera gota de sangre

PASO 8



Presione nuevamente suavemente hasta que la segunda gota aparezca.

PASO 9



Cuando la gota sea lo suficientemente grande, introduzca la punta de la microcubeta en el medio de esta y llene la cubeta en un solo proceso continuo, espera a que la cubeta este lo suficientemente llena. El proceso de llenado es por capilaridad. No re-llene la microcubeta

PASO 10



Limpie el exceso de sangre por fuera de la cubeta, asegúrese de no tocar la abertura de la punta de la misma. La cubeta no debe contener burbujas de aire.

PASO 11

Jale la porta cubeta y ponga la microcubeta en la posición que esta indicada, introduzca la porta cubetas con la microcubeta.

PASO 12



Deseche la microcubeta una vez usada.

ANEXO 3

USO DE LOS SPRINKLES O CHISPITAS NUTRICIONALES

PASO 1

- Usando la cartilla ilustrativa del carnet de anemia:

1. Explique a la madre o tutor del niño (a) que es la anemia y cuales son sus consecuencias. Haga hincapié en la concepto de que el hierro es muy importante para el desarrollo mental y motor del niño (a).
2. Utilice el lema "Nuestros niños sin anemia serán mas inteligentes y activos en la escuela".

PASO 2

- Usando la cartilla ilustrativa:

1. Explique al responsable del niño que son los Sprinkles: Micronutriente en polvo que contiene hierro y vitaminas, además que no cambia el sabor ni olor de la misma. Compruébelo si es necesario.
2. Es muy importante que informe a la madre que próximamente los "Sprinkles" se llamarán "Chispitas nutricionales" y que ambos micronutrientes son exactamente lo mismo. Solo cambiará el sobre.

PASO 3

- Usando la cartilla ilustrativa, explique a la madre detalladamente como debe usar los Sprinkles o Chipitas bajo los siguientes pasos:

1. Abra el sobre rompiendo una de las esquinas
2. Vierta el contenido en una pequeña porción de comida que el niño pueda terminar. Es imprescindible que aclare a la madre que no debe hacer cocer y/o hervir los "Sprinkles" con la comida
3. Indique a la madre que debe mezclar la comida con los Sprinkles o Chispitas lo necesario para que se disperse, no así batirla.
4. Recomiende que el niño debe terminar la pequeña porción de comida con "Sprinkles".

PASO 5

1. La madre o responsable del niño debe darle la pequeña porción de comida con Sprinkles o Chispitas hasta que el niño termine. No olvide resaltar que debe ser una pequeña cantidad de comida para que el niño pueda ingerirla completamente.
2. Después de que el niño terminó su comida fortificada, la madre puede darle mas comida al niño si así lo desea, pero sin "Sprinkles" o "Chispitas".

PASO 6

Haga las siguientes recomendaciones a la madre:

1. Debe usar UN sobre de Sprinkles o Chipitas por día hasta terminar el tratamiento.
2. Debe poner los Sprinkles en una pequeña porción de comida que el niño pueda terminar.
3. Debe poner los Sprinkles después de servir el plato de comida.
4. No debe hacer cocer o hervir los Sprinkles con la comida.
5. La comida donde pondrá los Sprinkles o Chispitas no debe estar muy caliente.
6. La comida donde pondrá los Sprinkles o Chispitas debe ser espesa.
7. No debe compartir los Sprinkles o la comida con Sprinkles con otros niños o personas.

RECUERDE: QUE UNA BUENA RELACIÓN MEDICO-PACIENTE CONTRIBUYE AL ÉXITO DE SUS INDICACIONES.

ANEXO 3

USO DE LAS GOTAS DE FERRASOL

PASO 1

- Usando la cartilla ilustrativa del carnet de anemia:

1. Explique a la madre o tutor del niño (a) que es la anemia y cuales son sus consecuencias. Haga hincapié en la concepto de que el hierro es muy importante para el desarrollo mental y motor del niño (a).
2. Utilice el lema "Nuestros niños sin anemia serán mas inteligentes y activos en la escuela.

PASO 2

- Usando la cartilla ilustrativa:

1. Explique al responsable del niño que es el FERRASOL: gotas que contiene hierro y vitamina C.
2. Es muy importante que informe a la madre que el FERRASOL cura la anemia cuando se lo toma y/o administra correctamente.

PASO 3

- Usando la cartilla ilustrativa, explique a la madre detalladamente como debe usar el FERRASOL bajo los siguientes pasos (de acuerdo al programa).

1. En un pequeño vaso de agua, jugo de limón o naranja
2. Ponga 20/25 gotas de FERRASOL (de acuerdo a la edad marque el la cartilla ilustrativa el número de gotas correspondiente).
3. Mezcle bien y déle e tomar al niño hasta que termine.

PASO 4

- Haga las siguientes recomendación:

1. Puede darle directamente las gotas al niño.
2. Debe darle las gotas después de la comida.
3. No debe poner las gotas en leche, té, café o en comida.

ANEXO 4

GUIA SOLUCIONADOR DE PROBLEMAS - HEMOCUE		
Problema	Explicación	Acción
Error y código 900 - 908	Puede ser que tenga una falla temporal	Apague el fotómetro y préndalo de nuevo en 30 segundos
Error 900	No mide dentro del rango de tiempo	1 ^a . Ver fecha de expiración de las cubetas.
	1. La cubeta es inadecuada	1b. Tome una nueva cubeta y haga la medición de nuevo
	2. El circuito integrado no funciona	2. El fotómetro necesita revisión, llame al distribuidor
Error 901-902	Lector sucio con sangre	Limpie el analizador de la unidad con el limpiador de Hemocue
Error 903	1. Hay un problema con el enchufe	1. Cambie de enchufe o use pilas
	2. El analizador de la unidad no funciona	2. El fotómetro necesita revisión, llame al distribuidor
Error 905	La intensidad de la luz de uno de los diodos es demasiado alta.	El fotómetro necesita revisión, llame al distribuidor
Error 906	El valor no tiene buena visibilidad. El fotómetro puede que este frío	Apague el fotómetro y permítale alcanzar la temperatura del lugar. Si persiste el problema llame al distribuidor
Error 907	Pilas bajas	Use el enchufe o cambie las pilas
Error 908	La absorción es demasiado alta. Dado a un mal uso del sistema	Llame al distribuidor
Error HHH	El valor medido esta por encima de 25.6 g/dl.	Repita la medición. Si persiste el problema transfiera al paciente
No hay caracteres en la pantalla	1. El fotómetro no recibe corriente	1. Revisar el conector y el enchufe
	2. Pilas gastadas	2. Reemplazar pilas
	3. La pantalla no funciona	3. Llame al distribuidor
La pantalla muestra caracteres incorrectos	La pantalla o el microprocesador no funciona	El fotómetro necesita revisión, llame al distribuidor
LOWBAT	Pilas descargadas	Apague y reemplace pilas
El controlador de cunetas da resultados erróneos	1. El controlados de cubetas esta desorientado	1. Ordene un nuevo controlador de cubetas
	2. El controlador de cubetas esta sucio	2. Limpie el controlador de cubeta
	3. El analizador de la unidad esta sucio	3. Limpie el analizador de la unidad con el limpiador de Hemocue
Valores muy altos o bajos de medida	1. Las cubetas están deterioradas o viejas, almacenaje inapropiado	1. Observe la fecha de expiración y almacenaje de las cubetas
	2. El ojo óptico de la cubeta esta contaminado	2. Vuelva a medir con otra cubeta nueva
	3. El controlador no esta listo o adaptado a la temperatura del lugar	3. Cerciérese que el controlador esta adaptado a la temperatura del lugar
	4. Hay burbujas de aire en la cubeta	4. Revise la cubeta de burbujas de aire y vuelva hacer la medición
	5. El analizado de la unidad esta sucio	5. Limpie el analizador de la unidad con el limpiador de Hemocue
	6. La calibración del fotómetro ha sido cambiada	6. Llame al distribuidor

ANEXO 5

Programa Nacional de Alimentación y Nutrición
Adherencia al Tratamiento de la Anemia

--

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Grupo2 Sprinkles

Nombre Completo:		No:																	
Fecha de nacimiento:		Género: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M																	
Edad:	a	m	Talla:																
<u>Criterios de inclusión y exclusión</u> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="text-align: center;"><u>SI</u></td> </tr> <tr> <td>1 Ausencia de alto riesgo de malaria</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>2 Sin enfermedad aguda grave</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>3 Sin desnutrición severa</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>4 Sin planes de mudanza en 2 meses</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>5 Consentimiento informado</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>			<u>SI</u>	1 Ausencia de alto riesgo de malaria	<input type="checkbox"/>	2 Sin enfermedad aguda grave	<input type="checkbox"/>	3 Sin desnutrición severa	<input type="checkbox"/>	4 Sin planes de mudanza en 2 meses	<input type="checkbox"/>	5 Consentimiento informado	<input type="checkbox"/>	Fecha de Consulta: Hemoglobina inicial : g/dL Fecha 2da fase tratamiento: Fecha medición final Hb: Hemoglobina final: g/dL					
	<u>SI</u>																		
1 Ausencia de alto riesgo de malaria	<input type="checkbox"/>																		
2 Sin enfermedad aguda grave	<input type="checkbox"/>																		
3 Sin desnutrición severa	<input type="checkbox"/>																		
4 Sin planes de mudanza en 2 meses	<input type="checkbox"/>																		
5 Consentimiento informado	<input type="checkbox"/>																		
Nombre de la madre:																			
Zona:		Dirección/lugar de trabajo de algún familiar/amigo cercano:																	
Calles:		CROQUIS DONDE VIVE EL NIÑO <table style="width: 100%; height: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="width: 25%; height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="width: 25%; height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="width: 25%; height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> <td style="height: 40px; border: 1px solid black; border-radius: 10px;"></td> </tr> </table>																	
No:																			
Referencias de la casa:																			
Puntos de referencia del lugar:																			
Teléfonos:																			
Teléfonos vecinos/parientes:																			
Nombre de Familiar/amigo cercano																			

* Si es necesario use el reverso de esta hoja.

ANEXO 5

Programa Nacional de Alimentación y Nutrición
Adherencia al Tratamiento de la Anemia

1 a 2 años

MONITOREO No.

CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupo: 1 Ferrasol

Monitoreo en:

Centro Salud

Domicilio

Fecha:

FACILIDAD DE USOS

1. ¿Tuvo algún problema en darle el "Ferrasol" al niño ?

SI. Cual?

NO

O Llaró

O Escupió

O Cerró la boca

O Hizo Gestos

O Otros _____

EFFECTOS COLATERALES

2. ¿El niño presentó alguno de los siguientes problemas después de tomar el "Ferrasol"?

SI. Cual?

NO

O Diarrea

O Estreñimiento

O Vómitos

O Malestar abdominal

O Otros _____

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS 7 DÍAS PREVIOS A LA VISTA

3. ¿En la semana transcurrida , cuantos días el niño no tomó o no le dio el "Ferrasol" ?

O Tomó todos los días

O No tomó 4 días

O No tomó 1 día

O No tomó 5 días

O No tomó 2 días

O No tomó 6 días

O No tomó 3 días

O No tomo ningún día

RECUENTO DE GOTAS RESTANTES

Cada 25 gotas (1.25 ml) representa una dosis si el niño tiene de 1 a 2 años.

4. Frascos devueltos de ferrasol

Solo el primero

Los Dos

Solo el segundo

Ninguno

5. Número aproximado de dosis que tomó del primer frasco: _____

Número aproximado de dosis que tomó del segundo frasco: _____

PERCEPCIÓN DE LA MADRE

6. El uso del "Ferrasol" le pareció:

Fácil

Difícil

Muy fácil

Muy difícil

ANEXO 5

Programa Nacional de Alimentación y Nutrición
Adherencia al Tratamiento de la Anemia

MONITOREO No.

CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupo: 2 Sprinkles

Monitoreo en: Centro Salud Domicilio

Fecha:

FACILIDAD DE USOS

1. ¿Tuvo algún problema en hacerle comer la comida con Chipitas/Sprinkles al niño ?

- SI. Como reaccionó el niño? NO
- O Lloró
 - O Escupió
 - O Cerró la boca
 - O Hizo Gestos
 - O Otros _____

2. ¿Notó usted algún cambio en la comida con Chispitas/Sprinkles?

- SI. Cual? NO
- O Cambio el olor
 - O Cambio el color
 - O Cambio el sabor
 - O Otros _____

EFFECTOS COLATERALES

3. ¿El niño presentó alguno de los siguientes problemas después de comer las "Chispitas/Sprinkles"?

- SI. Cual? NO
- O Diarrea
 - O Estreñimiento
 - O Vómitos
 - O Malestar abdominal
 - O Otros _____

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS 7 DIAS PREVIOS A LA VISTA

4. ¿En la semana transcurrida , cuantos días el niño no comió la comida con Chispitas/Sprinkles?

- O Comió todos los días
- O No comió 1 día
- O No comió 2 días
- O No comió 3 días
- O No comió 4 días
- O No comió 5 días
- O No comió 6 días
- O No comió ningún día

RECUESTO DE SOBRES

Recuento de sobre vacios y nuevos

5. La madre devolvió los sobresitos de Chispitas/Sprinkles?

- NO SI Faltan sobres

6. Número de sobres: Vacios: _____ Nuevos: _____

Faltan: _____

PERCEPCIÓN DE LA MADRE

7. El uso de las Chispitas o Sprinkles le pareció:

- Fácil Difícil
- Muy fácil Muy difícil

8. COMIDA MAS UTILIZADA PARA EL USO DE LAS CHISPITAS

- Segundo Papilla
- Sopa Otros _____

ANEXO 7

Marque los días en los que el niño(a) comió los Sprinkles o Chispitas.

Agosto

D	L	M	M	J	V	S
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Septiembre

D	L	M	M	J	V	S
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

1ra. Hemoglobina	Hemoglobina normal	2da. Hemoglobina
	13.6	

¿Cuándo debe volver con su niño al centro de salud?



Vuelva a traer a su niño(a) en la fecha que indica el calendario:

Septiembre

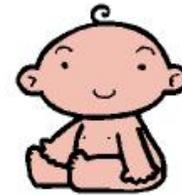
D	L	M	M	J	V	S
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Octubre

D	L	M	M	J	V	S
30	31					1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29

Centro de Salud:

LUCHEMOS CONTRA LA ANEMIA



PARA QUE LOS NIÑOS CREZCAN INTELIGENTES Y FUERTES

Nombre del niño (a): _____

Edad: _____

Fecha de consulta: _____

Responsable del niño: _____

ANEXO 7

¿Qué es la anemia?

La anemia ocurre cuando no tenemos suficiente hierro en nuestra sangre.

¿Qué es el hierro y para que sirve?

El hierro es un mineral que ayuda a fortalecer nuestros músculos, aumenta nuestras defensas y sobre todo ayuda al desarrollo de nuestro cerebro.

¿Por qué debe consumir hierro su niño?

- Para que crezca más fuerte y con más energía.
- Para que sea un niño inteligente y rinda mejor en la escuela.



¿Qué es el ferrasol?



Son unas gotas que contienen hierro y vitamina C.

Cómo usar el Ferrasol

-  1 En un vaso pequeño ponga agua, jugo de limón o jugo de naranja. 
-  2 Ponga 20 gotitas del ferrasol si su niño tiene 6 meses a 1 año.
Ponga 25 gotitas de ferrasol si tiene 1 a 2 años.
-  3 Mezcle bien.
-  4 Déle de tomar al niño hasta que termine el vaso.

Se recomienda

- Solo debe darle una vez al día hasta que se terminen los frascos y mejor si es después de comer.
- No ponga el ferrasol en leche, té o café.
- No mezcle el ferrasol en la comida

¿Qué es la anemia?

La anemia ocurre cuando no tenemos suficiente hierro en nuestra sangre.

¿Qué es el hierro y para que sirve?

El hierro es un mineral que ayuda a fortalecer nuestros músculos, aumenta nuestras defensas y sobre todo ayuda al desarrollo de nuestro cerebro.

¿Por qué debe consumir hierro su niño?

- Para que crezca más fuerte y con más energía.
- Para que sea un niño inteligente y rinda mejor en la escuela.



¿Qué son los Sprinkles o Chispitas?



Son pequeños sobres que contienen hierro y vitaminas.

Cómo usar los Sprinkles o Chispitas

-  1 Rompa una de las esquinas del sobre para abrirlo.
-  2 Vacíe el polvo sobre una pequeña porción de comida que el niño pueda terminar
-  3 Mezcle bien el polvo con la pequeña porción de comida antes de hacerle comer 
-  4 Déle la comida con los Sprinkles o Chispitas al niño hasta que termine.

Se recomienda

- Que la comida no esté muy caliente y sea espesa.
- No compartir la comida que tiene las Chispitas o Sprinkles con otros niños o personas.
- No hacer cocer o calentar la comida cuando ya tiene los Sprinkles o Chispitas.

ANEXO 7

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables de línea de base:

- Edad
- Sexo
- Puntaje Z
- Concentración de hemoglobina

Variable de exposición o predictor:

- Microgránulos de Fumarato Ferroso
- Gotas de Sulfato Ferroso

Variable resultado o desenlace:

- Porcentaje respuesta
- Respuesta positiva
- Cumplimiento del tratamiento
- Facilidad de uso y efectos colaterales
- Percepción de la madre o tutor

Variable línea de base	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
Edad	Número meses cumplidos	Discreta	Meses
Genero	Estado gonadal que diferencia el estado del niño	Dicotómica	Masculino Femenino
Puntaje Z	Puntaje exacto según índices antropométricos Peso/ Edad, Talla/Edad y Peso/Talla	Continua	Desviaciones Standard
Hemoglobina	Compuesto complejo de hierro y proteínas que forman parte del hematíe	Continua	Gramos/decilitro

ANEXO 7

Variable resultado	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
PRIMARIA			
Porcentaje de respuesta	Porcentaje de niños que pasan del estado anémico al no anémico según el punto de corte Hb \leq 13.6	Dicotómica	Proporción %
SECUNDARIA			
Respuesta positiva	Incremento de la concentración de Hb \geq 1 g/dl.	Dicotómica	Proporción %
Cumplimiento	Nº de dosis ingeridas en los 7 días previos (una dosis por día)	Ordinal	Proporción %
Porcentaje de cumplimiento	= Dosis ingeridas/Dosis prescritas * 100	Continua	Media
Facilidad de Uso	Reporte de la madre o tutor sobre la objeción del niño en ingerir el suplemento ya sean las gotas o los micros gránulos, ya se por: Llanto, gestos, escupir o boca cerrada.	Dicotómica	Proporción %
Efectos colaterales	Efectos esperados del suplemento además del efecto principal: Diarrea, Constipación, Vómitos Disconfort general.	Catagórica	Proporción %
Percepción de la madre	Opinión de la madre sobre la dificultad de uso	Nominal	Proporción %