

ARTÍCULO ORIGINAL

EFECTIVIDAD DEL CONSUMO DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS FORTIFICADOS CON HIERRO EN EL INCREMENTO DE HEMOGLOBINA EN NIÑOS DE 6 MESES A 6 AÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Katy E. Alcantara-Tolentino^{1,a}, María L. Oblitas-Marrufo de Cupita^{1,a}, Lacey Taype-Espinoza^{1,a}

FILIACIÓN

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú^a Bachiller nutrición y dietética

ORCID

Katy E. Alcantara Tolentino

María L. Oblitas Marrufo de Cupita

Lacey Taype Espinoza



RESUMEN

Objetivo. Evaluar la eficacia del consumo de alimentos fortificados con hierro en el aumento de los niveles de hemoglobina en niños menores de 6 meses a 6 años con o sin anemia. **Material y métodos.** Se realizaron búsquedas en MEDLINE (PubMed), LILACS y Scopus, siguiendo las directrices PRISMA. El proceso de recopilación de artículos científicos se llevó a cabo a través del programa Rayyan, empleando un sistema de revisión por pares e independiente realizado por los tres autores. Para la evaluación del riesgo de sesgo se empleó la herramienta ROB 1, exclusiva para valorar ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados.** De los 599 estudios identificados, se seleccionaron aleatoriamente 5 ensayos experimentales para su revisión, realizados en Brasil, Camerún, India y Europa Occidental. Los alimentos fortificados incluyeron pan, arroz, leche en polvo, fórmula y cereales para niños. Aunque se observó un aumento en los niveles de hemoglobina y hierro sérico en los niños que consumieron alimentos fortificados con hierro, estos incrementos no fueron significativos en la mayoría de los ensayos. Resultados más favorables se evidenciaron cuando los alimentos también estaban enriquecidos con vitaminas A, C y D. **Conclusión.** En conclusión, el consumo de alimentos fortificados con hierro podría ser eficaz en reducir la deficiencia de hierro y aumentar los niveles de hemoglobina en niños de 6 meses a 6 años.

Citar como:

Alcantara-Tolentino KE, Oblitas-Marrufo de Cupita ML, Taype-Espinoza L. Efectividad del consumo de productos alimenticios fortificados con hierro en el incremento de hemoglobina en niños de 6 meses a 6 años: Revisión sistemática. Rev Pediatr Espec. 2023;2(2): 76-83. doi: 10.58597/rpe.v2i2.63

Correspondencia:

Nombres y apellidos: Katy Eva Alcantara Tolentino
 Correo: alcantarat2015@gmail.com
 Dirección: Universidad Científica del Sur.
 Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Nutrición y Dietética. Panamericana Sur Km 19, Villa, Lima. Perú.

Recibido: 20/04/2023
 Aprobado: 29/11/2023
 Publicado: 07/12/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Palabras Claves: Alimentos fortificados, Alimentos enriquecidos, Hierro, Anemia, Niño preescolar (Fuente: DeCS BIREME).

EFFECTIVENESS OF CONSUMPTION OF IRON-FORTIFIED FOOD PRODUCTS IN INCREASING HAEMOGLOBIN IN CHILDREN AGED 6 MONTHS TO 6 YEARS: A SYSTEMATIC REVIEW.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of consuming iron-fortified foods in increasing hemoglobin levels in children under 6 months to 6 years of age with or without anemia. **Materials and Methods.** Searches were conducted in MEDLINE (PubMed), LILACS and Scopus, following PRISMA guidelines. The process of compiling scientific articles was carried out through the Rayyan program, using an independent peer review system by the three authors. To evaluate the risk of bias, the ROB 1 tool was used, which is exclusive for evaluating randomized clinical trials. **Results.** From 599 studies identified, 5 randomized experimental trials were selected for review, the studies were conducted in Brazil, Cameroon, India, and Western Europe. Fortified food included bread, rice, powdered milk, formula, and infant cereals. Although an increase in hemoglobin and serum iron levels was observed in children who consumed iron-fortified food, increments were not significant in most trials. More favorable results were evident when food was also enriched with vitamins A, C and D. **Conclusions.** The consumption of iron-fortified food could be effective in reducing iron deficiency, increasing hemoglobin levels in children from 6 months to 6 years.

Key Words: Fortified food, Enriched food, Iron, Anemia, Child preschool (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia en la ingesta de micronutrientes es un problema actual en diversas partes del mundo. La deficiencia de hierro ocasiona anemia ferropénica,¹⁻³ siendo los grupos más afectados las mujeres en edad reproductiva y los niños en edad preescolar. La Organización Mundial de Salud (OMS) estima que alrededor de 800 millones de mujeres y niños se ven afectados por la anemia, más de 273 millones de estos niños son menores de 5 años.⁴ Por años, la anemia se ha considerado un problema de salud pública universal por su afectación en la salud individual, social y económica de cada país.^{3,4}

Un neonato sano tiene reservas de hierro suficientes para cubrir las necesidades que requiere su organismo hasta los 4 o 6 meses de vida, gracias al aporte de la madre durante la etapa de gestación.⁵ A partir del nacimiento, la aparición de la anemia tendrá diversas causas: dificultades en la lactancia, absorción insuficiente de nutrientes (dieta con bajo aporte de hierro o inadecuada ingesta) o episodios frecuentes de diarrea.^{5,7} Las manifestaciones clínicas generales de la anemia son la palidez, decaimiento, debilidad y déficit de atención.⁶ ⁷ Algunas consecuencias de la anemia son el retraso en el crecimiento y la disminución de la respuesta inmunológica.⁶

Con el fin de disminuir las altas tasas de anemia, los gobiernos aplicaron como estrategia fortificar o enriquecer los alimentos con hierro, vitaminas y minerales. Según el Programa Mundial de Alimentos, es una estrategia efectiva en términos de salud pública en favor de la prevención y disminución de las deficiencias de micronutrientes en la población.⁷ La ventaja de la fortificación de alimentos es su alcance a gran parte de la población, así como a subgrupos específicos; un ejemplo de esto son los alimentos complementarios para niños. Por lo tanto, la fortificación de alimentos hace referencia a la adición de micronutrientes a un alimento para incrementar su valor nutricional implicando, por otro lado, un riesgo mínimo para la salud de la población.^{8,9}

Existen tres tipos de fortificación: *obligatoria*, se realiza por mandatos gubernamentales con el objetivo de aliviar problemas nutricionales que aquejan a la mayor parte de la población; *voluntaria*, la realizan los productores alimentarios de manera independiente (cereales para el desayuno, pastas o refrescos); y *focalizada*, destinada a subgrupos poblacionales, como los productos fortificados para niños.⁷

La fortificación de alimentos, aunque socialmente aceptable y efectiva para suplir carencias de micronutrientes, presenta limitaciones. Su impacto se ve reducido cuando la población carece de acceso a alimentos fortificados, ya sea por pobreza o por vivir en zonas aisladas. A pesar de no requerir cambios en los hábitos alimentarios y ser económicamente viables para grandes poblaciones en riesgo, la preocupación por posibles sobredosis y la falta de acceso de los grupos vulnerables, especialmente niños menores de cinco años, son desafíos identificados por la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Estas consideraciones resaltan la necesidad de abordar las limitaciones en las políticas de fortificación.⁸

La optimización de la fortificación requiere adaptarse a las características de la población específica. Serpa et al. (2016) recomiendan considerar los rasgos de la población objetivo, las características de su base alimentaria, los elementos químicos que se utilizan y la normativa a la que se rige.

También enfatizan la necesidad de estudios sobre la viabilidad de productos locales para mejorar la efectividad de estas intervenciones.⁸

Una de las estrategias para reducir la anemia en las poblaciones es fortificar la harina de trigo; no obstante, hay estudios que encuentran en ella una escasa o nula eficacia, como la revisión sistemática de Field *et al.*⁹ en el 2010, así como el estudio de Pachón *et al.*,¹⁰ según los cuales existe una limitada evidencia de la efectividad de la harina fortificada con hierro para reducir la prevalencia de anemia en niños menores a 15 años y en mujeres en edad fértil. Asimismo, en el estudio de revisión sistemática de Peña-Rosas *et al.*,¹¹ se llega a la conclusión de que el enriquecimiento de arroz por sí solo o en combinación con otros micronutrientes puede lograr poca o ninguna diferencia en el aumento de la hemoglobina en la población mayor de 2 años. Similar resultado, usando un alimento a base de harina de maíz, presentaron García-Casal *et al.*¹² en su estudio de revisión sistemática, concluyeron que no se puede precisar que la harina de maíz fortificada con hierro y otros minerales reduzca el riesgo de anemia o mejore las concentraciones de hemoglobina en niños mayores de 2 años y en adultos.

El objetivo principal de este estudio es revisar y sistematizar las evidencias sobre la efectividad del consumo de alimentos fortificados con hierro en el incremento de la hemoglobina en niños entre 6 meses y 6 años con o sin anemia. Asimismo, se pretende dar a conocer alternativas de alimentos, como los productos alimenticios fortificados con hierro, que sean accesibles y efectivas en la prevención y tratamiento de la anemia y, asimismo, puedan implementarse en los programas de salud pública para el beneficio de la salud de la población de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se elaboró siguiendo las directrices PRISMA. La población de estudio fueron niños menores de 6 meses y 6 años diagnosticados con o sin anemia (P), con consumo de alimentos fortificados con hierro en el grupo intervención (GI) y comparado con placebo en el grupo control (GC). Como resultado de interés fue el incremento de los niveles de hemoglobina sérica (O).

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se inició recopilando diversas investigaciones primarias u originales de tres bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y Scopus. La búsqueda avanzada abarcó desde el 5 de octubre hasta el 24 de octubre de 2020 y se utilizaron tesauros (MeSH y DeCS) en cada motor de búsqueda. No se realizó ningún tipo de filtración con el objetivo de obtener el máximo número de estudios para su evaluación. La filtración para la eliminación de duplicados se realizó mediante el programa Endnote (versión 7). Los términos de la estrategia de búsqueda empleada para la obtención de los estudios se detallan en el Tabla 1 del material suplementario.

Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron estudios publicados en los últimos 10 años en idiomas español, inglés y portugués. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo, los cuales tenían como población a niños de entre 6 meses y 6 años en el momento de la intervención. Asimismo, se incluyeron ensayos con niños sin patologías de la presencia de

anemia y deficiencia de hierro debido a la naturaleza de esta investigación. Todos los artículos incluidos fueron sometidos previamente a revisión por pares. Por otro lado, se excluyeron estudios donde usaron micronutrientes en polvo para fortificar el alimento y aquellos en los que no se pudo acceder al texto completo.

Selección de estudios y extracción de datos

El proceso de recopilación de artículos científicos se llevó a cabo a través del programa *Rayyan*, empleando un sistema de revisión por pares e independiente realizado por los tres

autores. Durante esta fase, se analizó detenidamente el resumen de cada artículo con el objetivo de determinar su inclusión o exclusión de la revisión.

Posteriormente, se procedió a evaluar el texto completo de los artículos seleccionados con el fin de que cumplan con todos los criterios de inclusión establecidos para la revisión. Finalmente, la extracción de datos se llevó a cabo con el programa Microsoft Excel; los datos considerados fueron nombres de autores, año de publicación, país, tipo de estudio, muestra, tipo de intervención, tiempo de la intervención y resultados de interés (Figura 1).

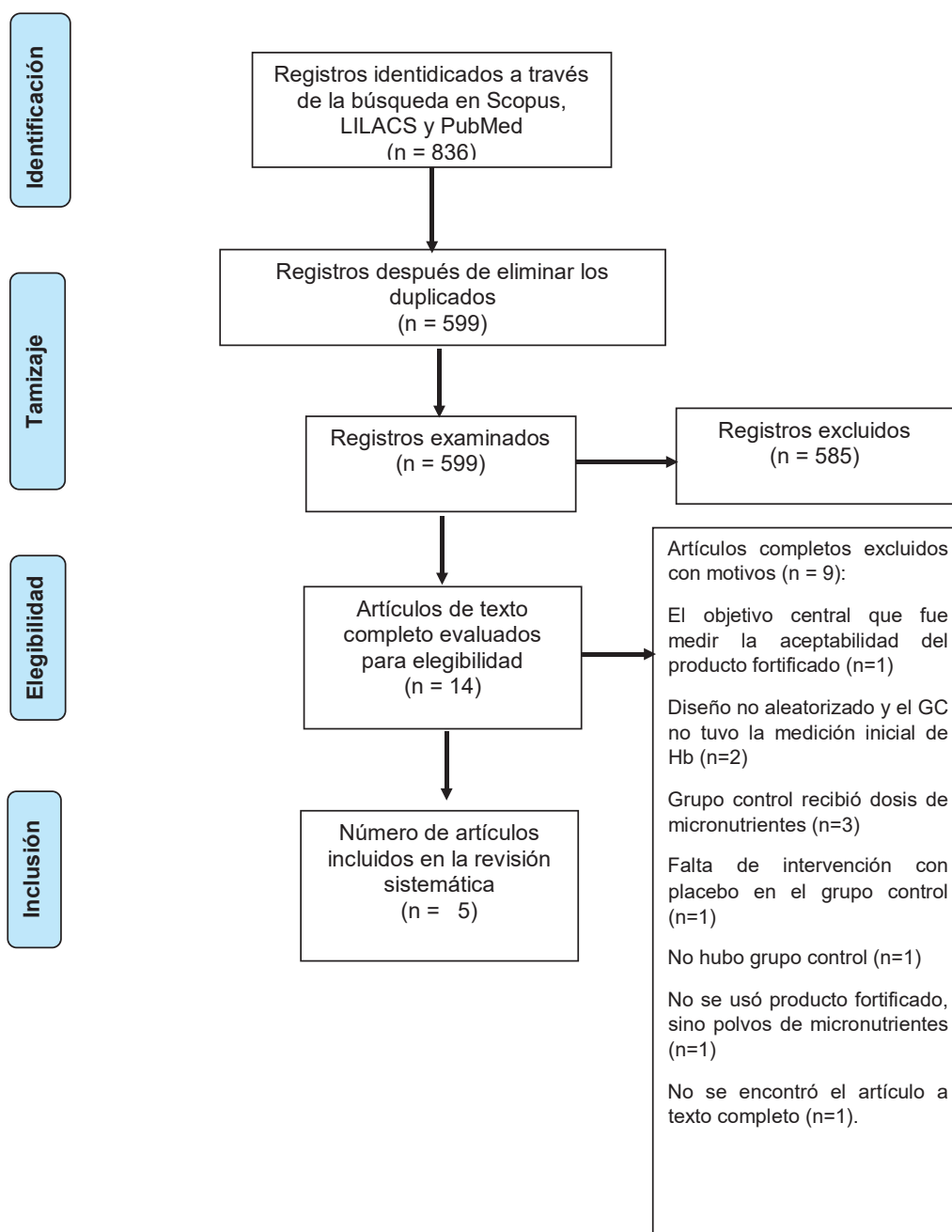


Figura 1. Flujograma de la selección de estudios según la declaración PRISMA.

Síntesis de resultados

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

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

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

usado para ello. Así también, respecto al ocultamiento de la asignación, los ensayos mostraron un bajo riesgo de sesgo en todos ellos. No se encontró ningún riesgo de sesgo en el estudio de Akkermans, M., Eussen, S., van der Horst-Graat, J. *et al.*, 2016.¹⁴⁻¹⁸

RESULTADOS

Características de los estudios no incluidos

Finalizada la búsqueda en las bases de datos, se tuvo un total de 836 estudios. Se realizó la eliminación de duplicados, quedando un total de 599 artículos. Después de la revisión de títulos y resúmenes se excluyeron 585 debido a que no cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática, obteniéndose 14 estudios para su revisión a texto completo, de los que se excluyeron 9 por no cumplir con los requerimientos exigidos (Tabla 2 suplementario).

Características de los estudios incluidos

Todos los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Cuatro de ellos incluyeron en su investigación a niños con y sin anemia, y solo uno realizó su intervención en niños sin anemia. Asimismo, los ensayos incluidos provienen de diversos países, como Brasil, India, Camerún y Europa Occidental (Alemania, Holanda e Inglaterra). De estos, cuatro estudios tomaron muestras de poblaciones rurales o de centros preescolares públicos de países en vías de desarrollo; y uno de zonas urbanas en países desarrollados. En cuanto a los alimentos fortificados, todos incluyeron, además del hierro, algunas vitaminas y minerales como A, C, D y zinc; a excepción de una, que solo contenía sulfato ferroso microencapsulado. Asimismo, tres de los cinco estudios fueron financiados por empresas privadas y por organizaciones gubernamentales. En la Tabla 1, se muestra un resumen de las características y la fuente de financiamiento de cada estudio.

Incremento de hemoglobina, hallazgos bioquímicos

Tal como se muestra en la Tabla 2, en todos los ensayos se observa una elevación de las concentraciones de hemoglobina y hierro sérico. En dos de estos se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos intervención (GI) y control (GC) luego de la intervención: uno de los cuales utilizó una fortificación a base de lácteos, obteniendo unos niveles de 109 g/L de hemoglobina para el GI y 95,4 g/L de hemoglobina para el GC, con $p < 0,001$;²⁰ y el otro utilizó un cereal infantil, logrando unas concentraciones de 10 g/dL en el GI y 9,7 g/dL en el GC, con $p = 0,023$,¹⁴ cuya muestra fue de origen rural. Por otro lado, en otros dos estudios, a pesar de presentar incrementos de hemoglobina posteriores, no muestran diferencias respecto a los momentos pre- y posintervención, como tampoco diferencias estadísticas entre GI y GC en las concentraciones de hemoglobina: el ensayo que utilizó panecillos fortificados logró concentraciones de 11,7 g/dL (pre) a 12,6 g/dL (post) en el GI, y de 11,1 g/dL (pre) a 12,3 g/dL (post) en el GC.¹⁷ Asimismo, el estudio con arroz fortificado obtuvo de 12,1 g/dL (pre) a 12,3 g/dL (post) en el GI, con $p = 0,111$, y de 12,3 g/dL (pre) a 12,50 g/dL (post) en el GC, con $p = 0,781$.¹⁵

Finalmente, en el estudio que usó una fórmula láctea fortificada en niños de Europa Occidental solo se observa una diferencia estadística para la reducción de la anemia entre ambos grupos: de 23 a 4 casos en el GI y de 37 a 13 casos en el GC, con una $p = 0,021$.¹⁶

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

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

Evaluación de la calidad de los estudios

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta ROB 1, la cual es exclusiva para valorar ensayos clínicos aleatorizados. Para ello se realizó la evaluación de cada artículo mediante siete dominios en los que se examinan el método de aleatorización, el ocultamiento de los grupos asignados, el cegamiento de cada integrante de la muestra y de los colaboradores, el cegamiento de los encargados de los resultados, los datos de resultados incompletos, la información electiva de los resultados y, por último, otras fuentes de sesgos. Esta herramienta se caracteriza por utilizar el método del semáforo, donde el color verde significa que el estudio en ciertos dominios presenta bajo riesgo de sesgo, el color amarillo representa un riesgo de sesgo poco claro o dudoso, y el color rojo indica que el estudio presenta un alto riesgo de sesgo en sus dominios.¹³ En la **Figura 2**, se muestra la evaluación de los cinco artículos usados en la revisión sistemática.

Por otro lado, se evaluó con bajo riesgo la elaboración de la secuencia aleatoria de los grupos en todos los ensayos incluidos, ya que indicaron que sí hubo dicha aleatorización, a pesar de que en la mayoría no se encontró el método

DISCUSIÓN

En los cinco estudios, se observó una elevación de las concentraciones de hemoglobina junto a una disminución de los déficits de hierro en sangre. Sin embargo, solo en dos de ellos estos logros tuvieron una significativa diferencia entre los grupos intervención (GI) y los grupos control (GC). De estos,

uno incluyó raciones de leche vacuna con una fortificación a base de hierro más vitaminas A, C y D y zinc,¹⁶ mientras que el otro consistió en un cereal fortificado con hierro y vitaminas A y C.¹⁴

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Primer autor, año y país	Diseño de estudio	Fecha de ejecución	Tamaño de muestra	Fuente de Financiamiento
Eko T, <i>et al.</i> , 2020, Camerún ¹⁴	Experimental, ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado.	Febrero - Agosto del 2017	205 participantes: 106 grupo intervención y 99 grupo control	No refiere
Della C, <i>et al.</i> , 2017, Brasil ¹⁵	Experimental, ensayo controlado aleatorizado	Noviembre del 2015 - Julio 2016	99 participantes: 49 grupo intervención y 50 grupo control	PROBIC/FAPEMIG, PIBIC/ CNPq and FAPEMIG for the financial support and PATH for the donation of the fortified rice
Akkermans M, <i>et al.</i> , 2016, Europa occidental ¹⁶	Ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado.	Abril del 2016 - Enero del 2017	318 participantes: 158 grupo intervención y 160 grupo control	No refiere
Navarro T, <i>et al.</i> , 2012, São Paulo - Brasil ¹⁷	Experimental, ensayo controlado aleatorizado	Julio - Octubre 2011	173 participante: 88 grupo intervención y 85 grupo control	Secretaria da Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico do Estado de São Paulo
Sazawal S, <i>et al.</i> , 2010, India ¹⁸	Experimental, ensayo aleatorizado y doble ciego.	Marzo del 2009 - Agosto del 2010	633 participantes: 316 grupo intervención y 317 grupo control	Fonterra Brands (Singapore) Pte. Ltd.

¹ Países Bajos, Alemania y Reino Unido

Tabla 2. Estudios revisados sobre efectividad de la suplementación con hierro en la prevención y tratamiento de la anemia en niños menores de 8 años

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

(continúa)

(continúa)

Primer autor, año y país	Título del artículo	Tipo de estudio	Muestra	Intervención	Tiempo de la intervención	Resultados
Della C, et al., 2017, Brasil ¹⁵	Impact of rice fortified with iron, zinc, thiamine and folic acid on laboratory measurements of nutritional status of preschool children	Diseño Experimental, ensayo controlado aleatorizado	99 niños de 2 a 6 años de edad, sin anemia y pertenecientes a dos centros preescolares estatales. GI:49 GC:50	GI: Se empleó 50 g de arroz (extruido) fortificado con 4.2mg hierro (pirofosfato férrico micronizado), 2.1mg de zinc, 0.36mg tiamina y 72 mg de ácido fólico GC: Arroz pulido, sin ningún tipo de fortificación Se sirvieron de lunes a viernes	4 meses	Incremento de Hb: GI: 12.1 a 12,3 g/dL, $p=0,111$ GC: 12,3 a 12,50 g/dL; $p=0,781$ Incremento de Hb en ambos grupos, pero sin diferencias significativas.
Akkermans M, et al., 2016, Europa occidental ¹⁶	A micronutrient-fortified young -child formula improves the iron and vitamin D status of healthy young European children: a randomized, double-blind controlled trial.	Ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado.	318 niños sanos de 1 a 3 años alemanes (n=264), holandeses (n=42) e ingleses (n=12) (pertenecientes a 9 clínicas privadas alemanas, 4 hospitales holandeses y 2 hospitales del Reino Unido) GI:158) GC:160	GI: Fórmula láctea fortificada con micronutrientes (YCF): Fe: 1,2 mg, vit A: 65 ug vit C: 14 mg vit D 1,7 ug Dosis: > o = 151 ml/día. GC: leche no fortificada (CM)	20 semanas	Incremento de Hb: GI: 119.8 a 123.9 g/L GC: 118,5 a 121,9 g/L Modesto incremento en ambos grupos, sin diferencia entre ellos. Reducción de la anemia: GI: 23 a 4 casos GC: 37 a 13 casos; $p = 0,021$ La tasa de anemia en ambos grupos disminuye al finalizar el estudio por lo que no se pueden establecer diferencias entre ambos.
Navarro T, et al., 2010, São Paulo - Brasil ¹⁷	Double-blind randomized controlled trial of rolls fortified with microencapsulated iron	Diseño Experimental, ensayo controlado aleatorizado.	346 niños de 2 a 6 años de edad de guarderías públicas. El 39,2% tenía anemia. GI: 176 GC : 170	GI: panecillos 20 g/unidad) fortificado con sulfato ferroso microencapsulado (4 mg de Fe). GC: panecillos 20 g/ unidad) sin fortificación Ración: 1 panecillo para niños de 2-4 años y 1 ½ panecillo para niños mayores de 4 años. El consumo fue una vez al día, lo mínimo fue 1 rollo y el máximo 3 rollos por niño los 5 días de la semana.	24 semanas	Incremento de Hb: GI: 11,7 a 12,6 g/dL $p=0.0001$ GC: 11,1 a 12,3 g/dL $p=0.0001$ Reducción de la anemia: GI: 22% al 9% GC: 47% al 8,2% No hay diferencias entre los grupos en los niveles de Hb y Fe.
Sazawal S, et al., 2010, India ¹⁸	Micronutrient Fortified Milk Improves Iron Status, Anemia and Growth among Children 1-4 Years: A Double Masked, Randomized, Controlled Trial	Diseño experimental, ensayo aleatorizado y doble ciego.	633 niños de 1 a 4 años de un suburbio en la periferia de Nueva Delhi, con anemia severa (Hb<70 g/L). GI:316, 171 con anemia) y GC: 317, 154 con anemia.	GI: Leche en polvo (3 sobres/día) fortificada con un total diario de: Sulfato ferroso: 9,6mg zinc: 7.8 mg vit. C: 48 mg Vit. A: 330 ug. GC: Leche en polvo (3 sobres/día) Sin hierro y con menores cantidades de vitaminas y minerales. Se estableció un consumo de 3 veces al día, los 7 días de la semana.	1 año	Incremento de Hb GI: 89,2 a 109,0 g/L GC: 91,0 a 95,4 g/L; $p<0,001$ Incremento significativo de Hb en el GI. Déficit de hierro: GI: 171 a 31 casos (13,3% del grupo) GC: 154 a 128 casos (55,2% del grupo) Diferencia de medias: $p<0,001$ El consumo de leche fortificada disminuyó en un 88% la proporción de niños con anemia.

† Países Bajos, Alemania y Reino Unido

GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

Sobre los tres estudios restantes: en uno de ellos se logró un incremento de la hemoglobina y una reducción de la anemia tanto en el GI como en el GC, pero sin diferencia estadística entre ambos (la fortificación consistió en panecillos con sulfato de hierro microencapsulado).¹⁷ En otro, también se observó un incremento de la hemoglobina en ambos grupos, pero solo en el GI se logró, además, un incremento significativo de los niveles de hierro sérico en comparación con el GC (se fortificaron raciones de arroz con hierro, zinc, tiamina y ácido fólico).¹⁵ En un tercero, a pesar de que no hubo diferencias en el aumento de hemoglobina entre los grupos, el GI sí consiguió una reducción significativa de los casos de anemia (de 23 a 4 casos) respecto al GC (de 37 a 13 casos), a pesar de que la cantidad de fortificación utilizada fue baja (1,2 mg por ración).¹⁶ Cabe resaltar que el porcentaje de niños con anemia en ambos grupos fue pequeño en comparación con la muestra total.

Es interesante notar que dos de los tres ensayos que lograron una sustancial diferencia en los resultados entre GI y GC para la reducción de la anemia emplearon como alimento principal la leche, ello a pesar de que sus muestras provinieron de poblaciones con características socioeconómicas disímiles: una con niños con anemia severa de los suburbios de Nueva Delhi,¹⁸ y la otra, de hospitales y clínicas de países desarrollados de Europa.¹⁸ Un resultado similar se observó en el estudio de Nogueira *et al.*²⁸ en el que se utilizó papilla de almidón de maíz y leche fortificada con hierro, en niños de 4 años con anemia leve, en donde el incremento promedio de hemoglobina en el GI fue significativamente mayor que en el GC (0,86 y 0,26 g/dL de incremento, respectivamente, con $p < 0,0001$). Estos resultados pueden llevar a plantear la leche como un óptimo alimento por usar en los planes de fortificación.

Por otro lado, en el tercer estudio con similares resultados (con una muestra de la zona rural de Camerún), el alimento fortificado no fue de origen animal, sino un cereal que, además del hierro, contuvo vitaminas A y C, las que también fueron incluidas en el estudio con niños de la India.¹⁴ Beininger *et al.*²⁹ encontraron un resultado equivalente con un alimento no lácteo en niños con anemia de 6 a 24 meses de edad de hogares brasileños y con una duración de 5 meses; descubrieron que, a través de un arroz fortificado con hierro (en forma de pirofosfato férrico micronizado y con una dosis de 23 mg/día), el aumento de la hemoglobina también fue estadísticamente mayor en el GI respecto al GC: 10 g/dL y 4,8 g/dL de incremento, respectivamente, con una $p < 0,01$. En la misma línea, en un estudio con dos muestras de niños de 5 años del Brasil, donde se compara el impacto de la ingesta de dos tipos de galletas enriquecidas con hierro, una con harina de trigo fortificada que tenía 0,6 mg de hierro y otra con harina de frijol caupi más harina de trigo también fortificada con hierro 4,0 mg, Ladim *et al.*³⁰ encontraron que el alimento compuesto por las harinas de frijol caupi y de trigo logra un mayor incremento de hemoglobina en el GI (de 12,4 a 14,7, con $p = 0,003$) frente al incremento obtenido en el GC (de 12,6 a 12,7, con $p = 0,0754$). Asimismo, se obtuvo una mayor reducción de la anemia en el GI (de 18 casos a solo 2, $p < 0,001$) respecto al GC.

Los dos estudios con resultados sin diferencias en ambos grupos tuvieron semejantes muestras (niños preescolares de centros educativos públicos de Brasil); sin embargo, uno sí incluyó infantes con anemia mientras que el otro, no. En el primero de ellos, donde se usó sulfato de hierro microencapsulado (4 mg) en panes sin adicionar alguna vitamina o mineral, el incremento observado en los niveles de hemoglobina y hierro no pueden atribuirse a la fortificación, ya que los mismos resultados se obtuvieron en el grupo que no

lo recibió. Esto lleva a considerar la importancia del control de variables extrañas al estudio o la posibilidad de deficiencias en su diseño o aplicación.¹⁷ En el segundo ensayo, donde se empleó arroz extruido fortificado con pirofosfato férrico micronizado (4,2 mg), una posible explicación de la ausencia de diferencias entre grupos podría deberse a que solo se consideraron niños sin anemia, por lo que conseguir resultados estadísticamente disímiles implicaría un mayor grado de dificultad, especialmente por el corto tiempo de duración de dicho estudio (4 meses).¹⁵ Otra razón para ello sería la baja concentración de hierro añadido (4,2 mg), marcadamente inferior a la utilizada en el estudio de Beininger *et al.*,²⁹ donde también se utilizó arroz extruido fortificado con pirofosfato férrico micronizado pero con una dosis mucho mayor (23 mg/día) y donde los incrementos de hemoglobina y hierro fueron significativamente mayores en el GI frente al GC.

Entre las limitaciones, se destaca la escasa muestra con la que se trabajó, compuesta únicamente por 5 ensayos experimentales aleatorios. La utilización del término "anemia" como criterio de inclusión podría haber excluido algunos estudios relevantes sobre fortificación en niños sin anemia, limitando así la amplitud de la búsqueda. Además, la omisión de motores de búsqueda adicionales como Central (Cochrane), EMBASE o WOS representa otra limitación potencial en la recopilación de estudios relevantes. La exclusión de estas fuentes podría haber restringido la identificación de estudios pertinentes, impactando la exhaustividad de la revisión.

Asimismo, la inclusión exclusiva de estudios en inglés y portugués, con exclusión de otros idiomas como el chino-mandarín, constituye una limitación importante. Esta restricción lingüística podría haber pasado por alta información valiosa en diferentes idiomas, disminuyendo la diversidad de perspectivas y resultados.

Por otro lado, la heterogeneidad de los ensayos encontrados impidió la realización de una síntesis cuantitativa, limitando así nuestra capacidad para generalizar los resultados y formular conclusiones sólidas. Igualmente, los estudios primarios con metodología deficiente o cuestionable afectan los resultados de esta revisión sistemática al restringir el número de artículos a incluir y potencialmente influir en la validez de los hallazgos. Estas limitaciones subrayan la necesidad de abordar futuras investigaciones con muestras más amplias y considerando una diversidad de idiomas y motores de búsqueda.

CONCLUSIONES

Si bien en todos los casos se observaron incrementos de los niveles de hemoglobina tras la intervención, los ensayos analizados no muestran resultados significativos concluyentes sobre la efectividad de la fortificación. Solo dos de ellos sí evidenciaron incrementos significativos que responden al efecto de esta al comparar los GI y GC. En los otros tres, a pesar de mostrar mayores niveles de hemoglobina después de la intervención, los datos no permiten concluir que sean por efecto de ella.

El aumento de los niveles de hemoglobina se mostró, especialmente, cuando la fortificación estuvo enriquecida con vitaminas A, C y D, incluso cuando se utilizaron alimentos de diverso tipo (cereales, panes o leche). Estos logros se obtuvieron, además, en muestras con distintas características socioeconómicas, con lo que sería posible proyectar una generalización de estos resultados a diversos grupos infantiles.

Conflicto de interés:

Declaramos no tener ningún conflicto de interés

Financiamiento:

Financiado con recursos propios de los autores.

Agradecimiento: Al docente Dr. Akram Abdul Hernández Vásquez por guiarnos en todo este proceso de ejecución del trabajo de inicio a fin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcázar L. Impacto económico de la anemia en el Perú. [internet]. Lima: Acción contra el Hambre/GRADE; 2012 [consultado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: <http://biblioteca.clacso.edu.ar/Peru/grade/20130510021227/ESPanemiaFINAL.pdf>
- Kristensen-Cabrera A. Anemia ferropénica: Investigación para soluciones eficientes y viables [internet]. United States of America: PAHO; [consultado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2WQCSbg>
- Delfino M, Silveira C, Liebstreich N, Casuriaga AL, Machado K, Pírez MC. Screening de hemoglobina en una población de lactantes. *Anfamed* [Internet]. 2019 octubre [citado el 20 de septiembre del 2020];6(2):35-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2019v6n2a2>.
- Zavaleta N, Astete L. Efecto de la anemia en el desarrollo infantil: consecuencias a largo plazo. *Rev. Perú. med. exp. salud pública* [Internet]. 2017 octubre [citado el 20 de octubre del 2020];34(4):716-722. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmpes.2017.344.3251>.
- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. [Internet]. 2017 [citado el 24 de octubre del 2020];115(4):68-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s68>
- Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R. editores. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 [citado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255541/9789243594019-spa.pdf>
- Programa Mundial de Alimentos. Irizarry L, Prost MA, Murillo D. editores. Promoción de la fortificación del arroz en América Latina y el Caribe [Internet]. Suiza: Sight and Life & WFP; 2017 [citado el 20 de septiembre del 2020]. Disponible en: https://documents.wfp.org/stellent/groups/public/documents/liaison_offices/wfp292917.pdf
- Serpa AM, Vélez LM, Barajas JA, Castro CI, Gallego R. Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos: El desarrollo de una estrategia nutricional indispensable para países en vía de desarrollo. Una revisión. *Acta Agronómica* [Internet]. 2016 [citado el 25 de septiembre del 2020];65(1):340-353. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/acag.v65n4.50327>
- Field MS, Mithra P, Estevez D, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2020 julio [citado el 25 de octubre del 2020];7(1):1465-1858. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011302.pub2>
- Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr Rev*. [internet]. 2015 [citado el 22 de noviembre del 2020];73(11):780-795. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv037>
- Peña-Rosas JP, Mithra P, Unnikrishnan B, Kumar N, De-Regil LM, Nair NS, Garcia-Casal MN, Solon JA. Fortification of rice with vitamins and minerals for addressing micronutrient malnutrition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2019 [citado el 22 de noviembre del 2020]; 10:1465-1858. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009902.pub2>
- García-Casal MN, Peña-Rosas J, De-Regil LM, Gwirtz JA, Pasricha SR. Fortification of maize flour with iron for controlling anaemia and iron deficiency in populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2018 diciembre [citado el 22 de noviembre del 2020];12(1):1465-1858. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010187.pub2>
- Alarcón M, Ojeda RC, Ticse IL, Cajachagua K. Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo. *Rev Estomatológica Hered* [Internet]. 2015 [citado el 22 de noviembre del 2020];25(4):304-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552015000400008&lang=pt
- Ekoe T, Bianpambe O, Nguéfac F, Pondi D, et al. Efficacy of an iron-fortified cereal infant to reduce the risk of iron deficiency anemia in young children in East Cameroon. *Food Sci Nutr*. [internet]. 2020 junio [citado el 21 de noviembre del 2020];8(1):3566-3577. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1639>
- Della C, Menezes L, Pereira B, et al. Impact of rice fortified with iron, zinc, thiamine and folic acid on laboratory measurements of nutritional status of preschool children. *Ciênc. saúde coletiva* [internet]. 2017 febrero [citado el 21 de noviembre del 2020];22(2):583-592. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017222.17322016>.
- Akkermans M, Eussen S, Van der Horst-Graat J, et al. A micronutrient-fortified young-child formula improves the iron and vitamin D status of healthy young European children: a randomized, double-blind controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* [internet]. 2017 febrero [citado el 21 de noviembre del 2020];105(2):391-399. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136143>
- Navarro T, Carrazedo J, Palma D, Ancona-López F, Pellegrini J. Double-blind randomized controlled trial of rolls fortified with microencapsulated iron. *Rev da Associacao Medica Brasileira* [internet]. 2012 febrero [Citado el 21 de noviembre del 2020];58(1):118-124. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000100024>.
- Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, et al. Micronutrient Fortified Milk Improves Iron Status, Anemia and Growth among Children 1–4 Years: A Double Masked, Randomized, Controlled Trial. *PLOS ONE* [internet]. 2010; 5(8):1-7. Disponible en: [10.1371/journal.pone.0012167](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012167)
- Awasthi S, Reddy NU, Mitra M, et al. Micronutrient-fortified infant cereal improves Hb status and reduces iron-deficiency anaemia in Indian infants: an effectiveness study. *Br J Nutr*. 2020 Apr 14;123(7):780-791. doi: [10.1017/S0007114519003386](https://doi.org/10.1017/S0007114519003386).
- Nogueira F, Da Costa T, Arcanjo C, et al. Micronutrient Fortification at Child-Care Centers Reduces Anemia in Young Children. *J Diet Suppl*. 2019;16(6):689-698. doi: [10.1080/07315724.2018.1474987](https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1474987).
- Palacios A, Villanueva L, Cuy D, et al. Aceptabilidad de un atole fortificado con 21 micronutrientes e impacto en la salud y nutrición de niños menores de 6 años de edad en la Ciudad de Guatemala. *ALAN* [Internet]. 2017 Mar [citado 2023 Nov 15]; 67(1): 15-22. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222017000100003&lng=pt.
- Le Port A, Bernard T, Hidrobo M, et al. Delivery of iron-fortified yoghurt, through a dairy value chain program, increases hemoglobin concentration among children 24 to 59 months old in Northern Senegal: A cluster-randomized control trial. *PLoS One*. 2017;12(2): e0172198. doi: [10.1371/journal.pone.0172198](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172198).
- Quintero-Gutiérrez A, González-Rosendo G, Pozo JP, et al. Heme Iron Concentrate and Iron Sulfate Added to Chocolate Biscuits: Effects on Hematological Indices of Mexican Schoolchildren. *J Am Coll Nutr*. 2016 Aug;35(6):544-551. doi: [10.1080/07315724.2015.1060875](https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1060875).
- Raposo L, Becerra M, Serpa A, et al. Impacto de dos diferentes galletas fortificadas con hierro en el tratamiento de la anemia en niños preescolares en Brasil. [internet]. 2016; 33(5): 1142-1148. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000500020&lng=es. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.579>.
- Nogueira F, Santos P, Madeiro A, et al. Rice fortified with iron given weekly increases hemoglobin levels and reduces anemia in infants: a community intervention trial. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(1):59-66. doi: [10.1024/0300-9831/a000145](https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000145).
- Nogueira F, Santos P, Arcanjo C, et al. Use of iron-fortified rice reduces anemia in infants. *J Trop Pediatr*. 2012;58(6):475-80. doi: [10.1093/tropej/fms021](https://doi.org/10.1093/tropej/fms021).
- Beinmer M, Velásquez G, Pessoa M, et al. Iron-fortified rice is as efficacious as supplemental iron drops in infants and young children. *J Nutr*. 2010 Jan;140(1):49-53. doi: [10.3945/jn.109.112623](https://doi.org/10.3945/jn.109.112623).
- Nogueira FP, Costa C, Nogueira FC, et al. Gachas de maicena a base de leche fortificadas con hierro es eficaz para reducir la anemia Ensayo controlado con placebo. *Journal of Tropical Pediatrics* [internet]. 2012 octubre [citado el 15 de diciembre del 2023];58(5):370-374. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropej/fms003>
- Beinmer M, Velásquez-Meléndez G, Pessoa M, et al. Iron-fortified rice is as efficacious as supplemental iron drops in infants and young children. *The Journal of nutrition* [internet]. 2010;140(1):49-53. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/jn.109.112623>
- Landim L, Beserra M, Serpa A, et al. Impact of the two different iron fortified cookies on treatment of anemia in preschool children in Brazil. *Nutr. Hosp*. [Internet]. 2016;33(5):1142-1148. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.579>.