

Intervenciones para reducción de anemia en menores de cinco años. Sector salud y multisectoriales en Latinoamérica. Revisión Sistemática

Adrián Leandro Morón-Arce¹ , Carlos Abel Palomino-Zevallos¹ , Ariana Nicole Peralta-Medina¹ , Ricardo Aldo Lama Morales^{1,2} , José M Vela-Ruiz^{1,3} .

Resumen: Intervenciones para reducción de anemia en menores de cinco años. Sector salud y multisectoriales en Latinoamérica. Revisión Sistemática. **Introducción:** La anemia es una enfermedad de prevalencia mundial caracterizada por ineficacia de los eritrocitos para distribuir oxígeno, cuya principal etiología es ferropénica. Existen métodos mundialmente conocidos para combatirla; sin embargo, Latinoamérica dispone de escasa evidencia sobre el impacto de estas en la reducción de prevalencia de anemia. **Objetivo:** El presente estudio revisó las intervenciones del sector salud y multisectoriales para la reducción de anemia en niños de 6 meses a 5 años en Latinoamérica. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura con las palabras clave: *child, anemia, Latin America, prevention and control* en las bases de datos de Embase, Pubmed, La Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Scholar, los artículos fueron filtrados en 4 etapas (identificación, selección, elegibilidad e inclusión) individualmente por los autores quedando 9 ensayos clínicos aleatorizados elegibles. **Resultados:** De los ensayos se encontraron intervenciones como micronutrientes en polvo (MNP), suplemento alimenticio Nutrisano, bebida láctea Nutrisano, jarabes, ollas de hierro y galletas fortificadas con plantas. Se halló que los MNP, jarabes y galletas con caupí reducen la anemia significativamente; sin embargo, por factores como adherencia y eficiencia los MNP y las galletas son las más recomendadas. El uso de la bebida láctea Nutrisano + MNP y el uso de ollas de hierro no redujeron la anemia significativamente. **Conclusiones:** En Latinoamérica se recomiendan los MNP según Neufeld para reducir la anemia, y las galletas fortificadas con caupí según Landim para incrementar la hemoglobina. **Arch Latinoam Nutr 2024; 74(3): 206-221.**

Palabras clave: Niño, Anemia, América Latina, control.

Abstract: Systematic review of health sector and multisectoral interventions for the reduction of anemia in children under 5 years of age in Latin American countries. **Introduction:** Anemia is a worldwide prevalence disease characterized by inefficiency of erythrocytes to distribute oxygen, whose main etiology is iron deficiency. There are worldwide known methods to combat it; however, Latin America has little evidence on the impact of these methods in reducing the prevalence of anemia. **Objective:** The present study reviewed health sector and multisectoral interventions for the reduction of anemia in children aged 6 months to 5 years in Latin America. **Materials and methods:** An exhaustive review of the literature was carried out with the keywords: *child, anemia, Latin America, prevention and control* in the Embase, Pubmed, La Biblioteca Virtual en Salud (BVS) and Google scholar databases, the articles were filtered in 4 stages (identification, selection, eligibility and inclusion) individually by the authors, leaving 9 eligible randomized clinical trials. **Results:** From the trials, interventions such as micronutrient powder (MNP), Nutrisano food supplement, Nutrisano milk drink, syrups, iron pots and plant-fortified cookies were found. MNP, syrups and cookies with cowpea were found to reduce anemia significantly; however, for factors such as adherence and efficiency MNP and cookies are the most recommended. The use of Nutrisano milk drink + MNP and the use of iron pots did not significantly reduce anemia. **Conclusions:** In Latin America, MNP according to Neufeld are recommended to reduce anemia, and cookies fortified with cowpea according to Landim to increase hemoglobin. **Arch Latinoam Nutr 2024; 74(3): 206-221.**

Keywords: Child, Anemia, Latin America, prevention and control.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019 la anemia ocasionó una reducción de 50 millones de años de vida sana por discapacidad (1). Aproximadamente el 40% de niños y niñas de 6 a 59 meses padecen anemia

¹Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

²Unidad de Oncología y Prevención, hospital San Juan de Lurigancho, Lima-Perú.

³Especialidad en Medicina Interna, Magister en Administración de Servicios de Salud.

Autor de correspondencia. Adrián Leandro Morón Arce, e-mal: adrian.moron@urp.edu.pe



(2). Asimismo, los menores de 5 años están dentro del grupo de los más vulnerables (1), pues la necesidad de crecimiento y demandas nutricionales propios de la edad son altas (3).

La OMS resalta que los continentes de África y Asia sudoriental son los más afectados por la anemia (1) con prevalencias cercanas al 45% (4). Debido a ello, existen diferentes intervenciones para reducirla. La suplementación de hierro junto con la desparasitación en niños reduce el riesgo de anemia moderada o grave, pero no leve (5). Otro estudio destaca que la sola desparasitación puede mejorar los resultados de los niños con anemia, además del retraso de crecimiento y bajo peso al nacer (6). Por otro lado, una investigación analizó el impacto y rentabilidad de los micronutrientes en 78 países, de los cuales 54 mostraron beneficio en anemia moderada y grave en regiones como Asia, Medio Oriente y América Latina; pero inversamente en África, posiblemente por una mayor prevalencia de infecciones (7).

La anemia también es un obstáculo en América Latina pues las intervenciones de salud pública no han sido igualmente eficaces en este continente. Estudios realizados por la OMS refieren que en América Latina y el Caribe más del 35% de niños y niñas de 6 a 59 meses experimentan anemia (8). Un metaanálisis indica que el fracaso de algunas naciones latinoamericanas (Haití, Jamaica, algunas regiones de Brasil y otros) se debió probablemente a la ausencia de un programa nacional, además de poca cobertura, seguimiento y extensión; además de la presencia de obstáculos como la inadecuada higiene, escasez de recursos, entre otros (3). Sin embargo, en otros países la anemia es un problema de salud pública de gravedad leve a moderada probablemente debido al éxito de los programas nutricionales. Las intervenciones de estos países han sido principalmente de carácter nutricional (como brindar suplementos ferrosos), pues la causa más frecuente de anemia en estas regiones es el déficit de hierro. Dando como resultado una reducción porcentual significativa en países como Cuba, República Dominicana, México y Perú (3).

En Costa Rica un estudio evaluó el impacto de estrategias de fortificación ferrosa de alimentos en niños de 1 a 6 años. Estas estrategias fueron: Harina de trigo fortificada con hierro (1953); harina fortificada con más hierro y adicionalmente ácido fólico (1997); harina de maíz fortificada con hierro, ácido fólico y complejo B (2000); leche fortificada con hierro, vitamina A y ácido fólico, además de azúcar fortificado con vitamina A (2002); arroz fortificado con hierro, ácido fólico y complejo B (2003). Este estudio concluye que, a base de estas diversas estrategias, se logró reducir la anemia rural desde un 32,7% en 1996 a 2,5% en 2007 (9). Otro estudio en 2015 tuvo por objetivo evaluar los diferentes programas de fortificación para la anemia en mujeres, y en niños de 1 a 7 años. Las estrategias evaluadas fueron: reemplazo de hierro reducido por fumarato ferroso en la harina de trigo (2002), añadido de bisglicinato ferroso en la harina de maíz (1999), añadido del mismo compuesto a la leche en polvo (2001). Se realizaron encuestas antes y después (1996 - 2009) de estas intervenciones. En este periodo, la anemia en estos niños se redujo de 19 al 4%, y la deficiencia de hierro en los mismos se redujo del 27% al 7%, evidenciando la efectividad de estas intervenciones para la reducción de la anemia (10). Un tercer estudio en 2019 tuvo por objetivo crear un producto con alto contenido en hierro y aceptado por los niños. Encontraron que, en 100 niños, el queque fortificado fue aceptado en un 79%, especialmente el de chocolate. Este queque contenía harina de trigo con fumarato ferroso y Spirulina, siendo un producto alto en hierro (aporte mayor del 20% del requerimiento diario) en niños de 4 a 6 años. A pesar de que no se comprobó si reducía la anemia, este estudio nos muestra a estos quequitos fortificados como una alternativa plausible para combatir la anemia (11).

En Chile Walter, *et al* (12) proporcionó 3 galletas fortificadas con hierro (con biodisponibilidad de 1 mg de hierro por día), y al realizar el seguimiento a los 3 años, se encontró que las provincias fortificadas tuvieron diferencias significativas frente a las no fortificadas ($p < 0,01$). Otro estudio realizado por Gahagan, *et al* (13) tuvo por objetivo encontrar diferencias en la cognición entre adolescentes quienes recibieron una fórmula con alto (12 mg/L) o bajo (2,3 mg/L) contenido de hierro. Para esto, a los 16 años se evaluaron distintos parámetros, de los cuales se observó puntuaciones más bajas en los que recibieron fórmula con bajo hierro en la memoria visual, comprensión de lectura y resolución de problemas de aritmética. Vemos la importancia de conseguir buenos niveles de hierro en

los niños menores de 3 años, por lo que la reducción de anemia no solo debe incluir tratamiento, sino prevención para evitar el daño en el desarrollo cerebral y sus funciones.

Con lo anterior podemos concluir que este problema de salud pública afecta a un grupo vulnerable (niños de 6 a 59 meses); además que existe una prevalencia significativa de anemia en Latinoamérica en esta población; y a pesar de las medidas que en muchos países han tomado para disminuirla, sigue habiendo una variedad en los resultados de estas naciones. Por ende, el objetivo de este artículo es realizar una revisión sistemática sobre intervenciones del sector salud y multisectoriales para la reducción de la anemia en niños entre los 6 meses a 5 años en países de Latinoamérica. Y de manera secundaria, encontrar la intervención que incrementa más la hemoglobina.

Materiales y métodos

Se elaboró el protocolo según los lineamientos del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA 2020) (14).

Se realizó una revisión sistemática sobre las principales intervenciones del sector salud y multisectoriales para la reducción de la anemia en menores de 5 años en países de Latinoamérica.

Los criterios de elegibilidad fueron artículos originales y estudios clínicos randomizados que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: Estudios experimentales (ensayos clínicos) que reportaban una o más medidas de prevención o de control en el sector salud y multisectoriales para reducir la anemia en niños que estuvieran en la edad de 6 meses a 5 años, artículos publicados que tengan un máximo de 10 años de antigüedad, en idioma español o inglés o portugués, estudios cuya población incluía a participantes que vivan en América Latina y valores de anemia registrado de los participantes según lo establecido por la OMS. Se excluyeron estudios que no contaran con una población estadísticamente representativa, estudios que no notificaron los resultados de las medidas de reducción de anemia, tesis o publicaciones como cartas al editor, editoriales.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo la estrategia de búsqueda en los meses de abril y mayo del año 2024 con la finalidad de

seleccionar estudios relevantes en las bases de datos virtuales. El 15 de abril del 2024 se realizó la búsqueda en Embase y Pubmed; el 23 de abril en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y el 6 de mayo en Google Scholar. Adicional a ello se añadieron filtros como: 10 años de antigüedad, artículos originales y estudios clínicos. Se excluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Los términos de búsqueda se seleccionaron con la finalidad de responder a la interrogante de la investigación. Dentro de estos se incluyeron términos "anemia", "prevention", "child, preschool" y "Latin America". Para ampliar el campo de búsqueda, se adicionaron entry terms ubicados en MeSH. Se filtraron estos términos en el título y en el abstract.

Proceso de selección

Se identificaron 220 artículos procedentes de las cuatro bases de datos. Mediante la herramienta Rayyan QCRI se filtraron los duplicados, excluyéndose 2 artículos, además hubo 9 artículos procedentes de Google Scholar no recuperables. El restante de los artículos obtenidos fue revisados individualmente por cada uno de los revisores. La distribución de los artículos se realizó de forma equitativa y no aleatoria.

Selección de estudios: Los estudios fueron exportados al software Rayyan QCRI (<https://rayyan.ai/>) (15) para la selección y eliminación manual de artículos duplicados, dos revisores evaluaron independientemente por título y resumen (JMVR, RAL), las discordancias se solucionaron por consenso o con la participación de un tercer revisor. Los artículos seleccionados fueron listados en una base de datos para su revisión a texto completo según criterios de elegibilidad.

Se realizó una primera revisión manual de los 209 artículos distribuidos, teniendo como criterios la coherencia del título y el resumen con lo propuesto para esta revisión. Posteriormente se excluyeron 189 artículos, quedando una selección de 20 artículos. En una segunda revisión dos autores cribaron 7 artículos cada uno de forma manual y uno cribó 6, verificando

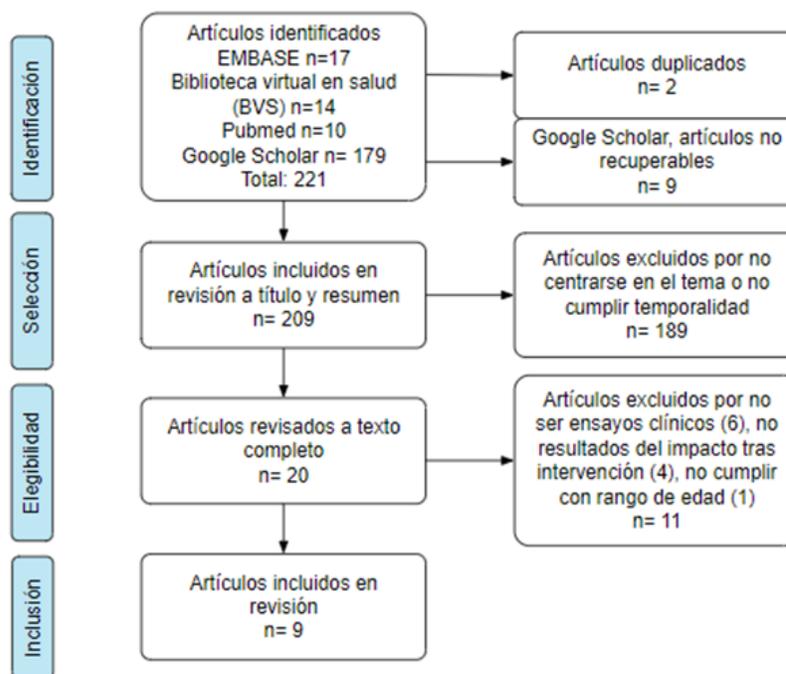


Figura 1. Flujograma que detalla el proceso de inclusión de los ensayos clínicos según PRISMA 2020

que los artículos cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Para la traducción de artículos al idioma español se utilizó la herramienta DeepL Translate. Finalmente, se excluyeron 11 artículos por no cumplir con uno a más criterios de inclusión o exclusión, y fueron 9 los artículos restantes incluidos en la revisión (Figura 1).

Proceso de extracción de los datos

Para la extracción de información de los artículos se revisó cada artículo de forma completa usando una plantilla estandarizada, se comparó discrepancias y se resolvieron por consenso ; además, para clasificar la información extraída se tuvieron en cuenta los artículos de Iglesias Vázquez, *et al* (3); Salam, *et al* (16) y Pratt, *et al.* (17). Dos autores revisaron 3 y uno revisó 4 artículos, cada uno de manera independiente. Además, los artículos en inglés requirieron traducción mediante el programa *DeepL Translate*. Los datos extraídos fueron: apellido del primer autor, año de publicación, título del artículo, país, diseño de estudio, número de participantes, población objetivo,

edad, intervención principal, resultados, media y posibles factores influyentes.

Evaluación del riesgo de sesgo: Se realizó la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la herramienta RoB 2.0 (18) en RevMan 5.4.1., los criterios de riesgo fueron sesgo de selección, de realización, de detección, de deserción, de informe, otras fuentes potenciales de sesgo y riesgo de sesgo global por estudio, luego se clasificaron como riesgo “bajo”, “incierto” y “alto”.

Resultados

Efecto de los micronutrientes en polvo (MNP) en la anemia por deficiencia de hierro

Diversos estudios encontrados han evaluado el efecto de los MNP en relación con la prevención y mejoría de la anemia por deficiencia de hierro.

En relación a la fortificación con MNP en el hogar entregados por los establecimientos de salud, Oliveira *et al* (19) obtuvo dentro de sus resultados que hubo una mayor disminución de la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro (ADH) de 73% menos en los niños que recibieron MNP vs el grupo control ($p < 0,001$).

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

| Título | Autor y año | País | Diseño de estudio | Población objetivo | Intervención | Resultados | Posibles Factores Influyentes |
|--|---------------------------------|--------|--|---|--|---|--|
| Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children | Oliveira CS, et al. (2016) (19) | Brasil | Ensayo clínico controlado pragmático multicéntrico | control: n=128 niños de 11-14 meses. interv: n=112 niños de 6-8 meses | Suplemento de múltiples micronutrientes en polvo (MNP) con contenido de 10 vitaminas (400 ug de vitamina A, 30 mg de vitamina C en ácido ascórbico, 5 ug de vitamina D3, 5 mg de vitamina E, 0,5 mg de vitamina B1, 0,5 mg de vitamina B2, 6 mg de vitamina B3, 0,5 mg de vitamina B6, 150 ug de vitamina B9, 0,9 ug de vitamina B12) y 5 minerales (10 mg hierro en fumarato ferroso encapsulado, 4,1 mg de zinc en gluconato de zinc, 0,56 mg de cobre, 17 ug de selenio y 90 ug de yodo) Durante 2 meses (60 sobres). Reevaluados 4-6 meses después de la intervención. | <ul style="list-style-type: none"> Prevalencia de anemia ferropénica 73% menor en el grupo de intervención vs control (p: < 0,001) Valores medios de hemoglobina similares en ambos grupos (Grupo de intervención 118,4 g/l vs control con 117 g/l) Prevalencia de deficiencia de hierro 65,2% menor en el grupo de intervención vs control (p: < 0,001) Anemia por deficiencia de hierro menor en el grupo de intervención (p=0,003) | <ul style="list-style-type: none"> Cumplimiento general de suplementación: 29% Razón más frecuente de incumplimiento: rechazo por el niño (88,5%) Alimento más frecuente administrado junto a la intervención: semi sólidos (hubo mayor frecuencia de anemia en niños que recibieron papilla) Frecuencia de episodios de tos y sibilancias fueron mayores en el grupo control El diseño del estudio no permitió la aleatorización ni el cegamiento. |
| Micronutrient Fortification at Child-Care Centers Reduces Anemia in Young Children | Arcanjo FP, et al. (2019) (21) | Brasil | Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados | Niños de 12-36 meses, recibieron la intervención por 12 semanas. control: n = 63 niños interv: n = 67 niños | MNP con contenido de 400 ug de vitamina A, 5 ug de vitamina D, 5 mg de vitamina E, 30 mg de vitamina C, 0,5 mg de vitamina B1, 0,5 mg de vitamina B2, 0,5 mg de vitamina B6, 0,9 mg de vitamina B12, 6 mg de vitamina Niacina, 150 mg Ácido fólico, 10 mg de hierro, 4,1 mg de zinc, 0,56 mg de cobre, 17 ug de selenio y 90 ug de yodo. Durante 12 semanas. | <ul style="list-style-type: none"> Prevalencia de anemia Grupo de intervención: 20 de 67 (29,9%) al inicio y 5 de 67 (7,5%) al final (p = 0,002). Grupo control: 5 de 63 (7,9%) al inicio y de 4 de 63 (6,3%) al final, sin significación estadística (p > 0,99). Concentración media de Hb Grupo intervención: 11,4 ± 1,01 g/dl al inicio y 11,9 ± 0,90 g/dL al final (p = 0,006). Grupo control: 11,9 ± 0,89 g/dl al inicio y 12,2 ± 0,92 g/dl al final (p = 0,058). | <ul style="list-style-type: none"> Período de intervención corto y se limitó a los días escolares. No se midieron niveles de ferritina sérica o receptores solubles de transferrina para obtener los resultados. |
| Iron Pots for the Prevention and Treatment of Anemia in Preschoolers(24) | Arcanjo FP, et al. (2018) (27) | Brasil | Ensayo clínico aleatorizado por grupos | Niños de 4 a 5 años, recibieron la intervención por 16 semanas. control: n = 91 interv: n = 97 | Preparación de alimentos en ollas de hierro fundido 20-l. Por 16 semanas. | <ul style="list-style-type: none"> Concentración de Hb en grupo de intervención 12,26 ± 1,02 g/dL a 12,29 ± 0,95 g/dL (p = 0,78) (Grupo A) respecto al grupo de control 12,34 ± 1,04 g/dL, a 12,13 ± 0,86 g/dL (Grupo B) Prevalencia de anemia disminuyó después de la intervención: de 10,7% a 8,4% vs el grupo control de 13,2% a 11,8% | <ul style="list-style-type: none"> Período de intervención corto y se limitó a los días escolares. No se midieron niveles de ferritina sérica o receptores solubles de transferrina para obtener los resultados. |

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

| Título | Autor y año | País | Diseño de estudio | Población objetivo | Intervención | Resultados | Posibles Factores Influyentes |
|--|----------------------------------|--------|--|---|---|--|--|
| Impact of the two different iron fortified cookies on treatment of anemia in preschool children in Brazil | Landim, LSAR, et al. (2016) (28) | Brasil | Ensayo clínico aleatorizado | Niños de 2 a 5 años. Grupo 1: n = 115 Grupo 2: n = 147 | Grupo 1: galletas con harina de trigo fortificada con hierro y ácido fólico (CWFFeFA). Contenido: Proteínas (9,26 ± 0,40 g/100g-1), lípidos (12,14 ± 1,25b g/100g-1), carbohidratos (68,50 ± 2,09 g/100g-1), calcio (no especificado), hierro (0,66 ± 0,02 mg/100g-1), fósforo (316,3 ± 2,90b mg/100g-1), magnesio (16,23 ± 0,04 mg/100g-1), potasio (141,9 ± 1,60 mg/100g-1), sodio (no especificado), zinc (0,42 ± 0,01 mg/100g-1). Grupo 2: galletas con harina de caupí fortificada con hierro y zinc; y harina de trigo con hierro y ácido fólico (CCFFeZn + WFFe-FA). Contenido: Proteínas (17,15 ± 1,19 g/100g-1), lípidos (5,64 ± 0,14 g/100g-1), carbohidratos (63,28 ± 2,13 g/100g-1), calcio (27,0 ± 3,0 mg/100g-1), hierro (4,0 ± 0,3 mg/100g-1), fósforo (210,0 ± 16,0 mg/100g-1), magnesio (69,0 ± 5,0 mg/100g-1), potasio (486,0 ± 28,0 mg/100g-1), sodio (207,0 ± 11,0 mg/100g-1), zinc (1,7 ± 0,2 mg/100g-1). Durante 2 meses (tres veces por semana), asegurando una ingesta diaria de hierro de 0,6 mg (Grupo 1) y 4,0 mg (Grupo 2). | Prevalencia de anemia <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: 11,5% (n = 30) al inicio y 4,2% (n = 11) al final no diferencia significativa (p = 0,284). Grupo 2: 12,2% (n = 18) al inicio y 1,4% (n = 2) al final (p < 0,001). Niveles de hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: 12,6 ± 0,1 al inicio y 12,7 ± 0,2 al final, no diferencia significativa (p = 0,0754). Grupo 2: 12,4 ± 0,1 al inicio y 14,7 ± 0,2 al final (p = 0,003). | <ul style="list-style-type: none"> La educación superior de las madres fue en promedio 9,2 años, corroborando la baja prevalencia de anemia observada en el estudio. |
| Effect of Providing Multiple Micronutrients in Powder through Primary Healthcare on Anemia in Young Brazilian Children: A Multicentre Pragmatic Controlled Trial | Cardoso MA, et al. (2016) (20) | Brasil | Ensayo clínico controlado pragmático multicéntrico | grupo intervención: n=462 niños de 6 a 8 meses grupo control: n=521 niños de 10 a 14 meses | MNP con contenido de 10 vitaminas (400 ug de vitamina A, 30 mg de vitamina C, 5 ug de vitamina D, 5 mg de vitamina E, 0,5 mg de vitamina B1, 0,5 mg de vitamina B2, 6 mg de vitamina B3, 0,5 mg de vitamina B6, 150 ug de vitamina B9, 0,9 ug vitamina B12) y 5 minerales (10 mg de hierro en fumarato ferroso, 4,1 mg de zinc, 30 mg de cobre, 17 ug de selenio y 90 ug de yodo) Durante 2 meses. | La prevalencia de anemia fue de 14,3% (p < 0,001) y 23,1% en el grupo de intervención vs el control. La prevalencia, PR ajustada (IC de 95%) de anemia y anemia por deficiencia de hierro fueron 63% (p=0,004) y 55% (p=0,004) menores en el grupo de intervención respectivamente. Las concentraciones de Hb, receptor de transferrina soluble (sTfR), folato y beta-carotenos fueron más altas en el grupo de intervención | <ul style="list-style-type: none"> Solo el 36% de participantes del grupo de intervención consumió los 60 sobres recomendados Falta de información sobre la dieta complementaria de los niños. Los niños del grupo de intervención fueron 25 días más jóvenes en promedio que el de control. Las madres con < 9 años de escolaridad fue mayor en el grupo de control vs el de intervención (40,1% vs 33,8%) Episodios de fiebre o sibilancias 15 días antes fueron más frecuentes en el grupo control vs el de intervención Indicadores de estado de infección de corto (glicoproteína ácida a-1 > 1 g/L) y largo (Proteína C reactiva > 5 mg/L) plazo fueron 27% y 49% más bajos respectivamente en el grupo de intervención El diseño del estudio no permitió la aleatorización ni el cegamiento. El grupo de intervención sin infecciones o inflamación tenía menos prevalencia de anemia ferropénica o deficiencia de hierro. |

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

| Título | Autor y año | País | Diseño de estudio | Población objetivo | Intervención | Resultados | Posibles Factores Influyentes |
|---|------------------------------------|--------|------------------------------------|---|---|--|--|
| Adherencia al consumo de los suplementos alimenticios del programa PROSPERA en la reducción de la prevalencia de anemia en niños menores de tres años en el estado de San Luis Potosí, México | Vizuet Vega NI, et al. (2016) (24) | México | Ensayo clínico aleatorizado | Los participantes provinieron del estudio "Evaluación del impacto de los programas de apoyo alimentario en el estado de nutrición de la población infantil del estado de San Luis Potosí", con un seguimiento de 7 meses. Grupo intervención: n=409 niños de 12 a 23 meses n=5 niños de 24 a 36 meses Nutrisano: n=105 Bebida Láctea Nutrisano: n=123 Vitaniño (MNP): n=365 Grupo control: n=209 niños de 12 a 23 meses n=125 niños de 24 a 36 meses | Suplementos alimenticios: 44 gr de Nutrisano (dosis diaria aporta 10 mg de sodio, 50 mg de vitamina C, 10 mg de zinc, 6 mg de vitamina E, 0,8 mg de vitamina B2, 400 ug de vitamina A, 50 ug de ácido fólico y 0,7 ug de vitamina B12, contenido energético de 194 kcal, 27,9 g de carbohidratos, 5,8 g de proteínas y 6,6 g de grasa butírica), 30 gr del polvo de Bebida Láctea Nutrisano en 250 ml de agua (dosis diaria aporta 311,1 mg de calcio, 129,9 mg de sodio, 24,9 mg de vitamina C, 5 mg de hierro, 5 mg de zinc, 3 mg de vitamina E, 0,39 mg de vitamina B2, 168 ug de vitamina A, 25 ug de B9, 1,25 ug de vitamina D y 0,36 ug de vitamina B12) y un sobre de 1g de Vitaniño (dosis diaria aporta 0,9 mg de sodio, 400 ug de vitamina A, 0,8 mg de vitamina B2, 0,7 ug de vitamina B12, 50 mg de vitamina C, 6mg de vitamina E, 10 mg de hierro, 10 mg de zinc y 50 ug de B9). | Prevalencia de anemia • Grupo intervención: 39.9% (IC 95% 35,24 - 44,66) al inicio y 28.6% (IC 95% 24,37 - 33,34) al final. Decremento de 11,2 puntos porcentuales. • Grupo control: 31.4% al inicio (IC 95% 26,67 - 36,63) y 22.7% al final. (IC 95% 17,87 - 28,45). Decremento de 8,7 puntos porcentuales. • Se asociaron a menor prevalencia de anemia respecto a la adherencia de Nutrisano solo la adherencia al consumo de Bebida Láctea + Vitaniño (p=0,14) y Nutrisano + Vitaniño (p=0,2) | • La adherencia a la suplementación con Vitaniño (80%) y Bebida Láctea (79%) fueron mayores que la adherencia a Nutrisano (52%) |
| A Fortified Food Can Be Replaced by Micronutrient Supplements for Distribution in a Mexican Social Protection Program Based on Results of a Cluster-Randomized Trial and Costing Analysis | Neufeld LM. (2019) (25) | México | Ensayo clínico aleatorizado grupal | n= 837 niños de 6-12 meses Nutrisano: n= 239 Jarabe: n= 299 MNP: n= 299 | Comida fortificada Nutrisano (dosis diaria aporta 10 mg de hierro y 50 mg de vitamina C), Jarabe de micronutrientes y MNP para niños. Estos 2 últimos tuvieron la misma dosis y combinación de micronutrientes que la comida fortificada Nutrisano. Además el contenido de cada micronutriente se aproximaba al 100% de la ingesta dietética recomendada en niños, salvo la vitamina C que se añadió para mejorar la absorción de hierro. Durante 6 meses (6 días por semana), y posteriormente 1 vez por semana hasta los 24 meses de edad | La Prevalencia de anemia disminuyó en 36.7 puntos porcentuales (IC 95% 42.2, 31.2), 40.8 puntos porcentuales (IC 95% 49.1, 32.6) y 37.9 puntos porcentuales (IC 95% 45.1, 30.7) con el uso de Nutrisano, Syrup y MNP-C respectivamente Los niveles de hemoglobina aumentaron en 12.2 puntos porcentuales (IC 95% 10.3, 14.1), 14.1 puntos porcentuales (IC 95% 12.4, 15.9) y 13 puntos porcentuales (IC 95% 11.3, 14.7) con el uso de Nutrisano, Syrup y MNP-C respectivamente | Número diferente de días de consumo del suplemento Nutrisano (363 + 136 días), jarabe (330 + 133 días) y MNP-C (358 + 120 días) (p < 0.05) |
| Consumption of Micronutrient Powder, Syrup or Fortified Food Significantly Improves Zinc and Iron Status in Young Mexican Children: A Cluster Randomized Trial | García-Guerra A et al. (2022) (26) | México | Ensayo clínico aleatorizado grupal | n= 283 niños de 6 a 12 meses Nutrisano: n= 73 Jarabe: n=105 MNP: n= 105 | Alimentos fortificados Nutrisano (N), micronutrientes en polvo (MNP) y jarabe; los cuales contenían cada uno 10 mg de gluconato de zinc y hierro (en forma de gluconato ferroso en Nutrisano y el jarabe; y en los MNP en forma de fumarato ferroso); 400 ug de vitamina A, 6 ug de vitamina E; 50 mg de vitamina C; 0,8 mg de vitamina B2; 0,7 ug de vitamina B12; 50 ug de ácido fólico. Además, el Nutrisano contenía 194 kcal; 5,8 gr de proteínas; 27,9 g de carbohidratos; 6,6 g de lípidos; 24,5 mg de sodio. Durante 4 meses (6 días por semana). | La prevalencia de anemia aumentó en 4,1 puntos porcentuales (IC 95% 4,1, 12,2) en el grupo que usó N; y disminuyó 12,9 (IC 95% (31,8, 5,9) y 17,4 puntos porcentuales (IC 95% (29,6, 5,2) en los grupos que recibieron Jarabe y MNP respectivamente. La prevalencia de depósitos bajos de hierro (ferritina sérica <12 µg/L) aumentó en 6 puntos porcentuales (IC 95% 11,4, 23,3) en el grupo que usó N; y disminuyó 12,7 puntos porcentuales (IC 95% 22,2, 3,2) y 10,9 puntos porcentuales (IC 95% 24,1, 2,3) en los grupos que recibieron Jarabe y MNP respectivamente. | Nivel socioeconómico fue más bajo en el grupo de jarabe. Tiempo de uso del suplemento |

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

| Título | Autor y año | País | Diseño de estudio | Población objetivo | Intervención | Resultados | Posibles Factores Influyentes |
|--|-----------------------------|--------|------------------------------------|--|--|---|--|
| Effect of Fortification with Multiple Micronutrient Powder on the Prevention and Treatment of Iron Deficiency and Anaemia in Brazilian Children: A Randomized Clinical Trial | Machado, et al. (2021) (22) | Brasil | Ensayo clínico aleatorizado grupal | n= 162 niños de 6 a 42 meses en 4 grupos | <p>2 grupos de intervención divididos en 4 subgrupos.</p> <p>Grupo A (Anémico): MNP (60 sobres los cuales contuvieron: 400 µg de acetato de retinol, 5 µg de colecalfiferol, 5 mg de acetato de alfa-tocoferol, 30 mg de ácido ascórbico, 0,5 mg de nitrato de tiamina, riboflavina y clorhidrato de piridoxina, 6 mg de niacinamida, 0,9 µg de cianocobalamina, 150 µg de ácido fólico, 10 mg de fumarato ferroso encapsulado, 4,1 mg de gluconato de zinc, 560 µg de gluconato de cobre, 17 µg de selenio de sodio y 90 µg de yoduro de potasio) + 3,2 mg/Kg/día de hierro elemental (125 mg de sulfato ferroso heptahidratado por ml y 25 mg de hierro elemental por ml)</p> <p>Grupo B (No anémico): MNP (60 sobres los cuales contuvieron: 400 µg de acetato de retinol, 5 µg de colecalfiferol, 5 mg de acetato de alfa-tocoferol, 30 mg de ácido ascórbico, 0,5 mg de nitrato de tiamina, riboflavina y clorhidrato de piridoxina, 6 mg de niacinamida, 0,9 µg de cianocobalamina, 150 µg de ácido fólico, 10 mg de fumarato ferroso encapsulado, 4,1 mg de gluconato de zinc, 560 µg de gluconato de cobre, 17 µg de selenio de sodio y 90 µg de yoduro de potasio) + 50 µg de ácido fólico.</p> <p>Grupo C (Anémico): 4,2 mg/kg/día de hierro elemental (125 mg de sulfato ferroso heptahidratado por ml y 25 mg de hierro elemental por ml) + 50 µg de ácido fólico.</p> <p>Grupo D (No anémico): hierro elemental (1,4 mg/kg/día) + 50 µg de ácido fólico.</p> <p>Durante 6 a 42 meses (hasta que los niños tuvieran 48 meses de edad).</p> | <p>La prevalencia general de anemia disminuyó del 13,58% al 1,85%. La deficiencia de hierro evaluada por ferritina sérica ajustada por inflamación disminuyó del 21,74% al 7,89% y deficiencia de hierro evaluada por sTfR disminuyó del 66,81% al 38,27%.</p> <p>La prevalencia de anemia disminuyó en 13,79% y 10,55% ($p < 0,001$) en los grupos que usaron MNP y los que usaron sulfato ferroso y ácido fólico respectivamente.</p> <p>La prevalencia de deficiencia de hierro disminuyó en 32,92% y 38,36% ($p < 0,001$) en los grupos que usaron MNP y los que usaron sulfato ferroso y ácido fólico respectivamente.</p> | <p>Influyeron en la hemoglobina la edad ($p < 0,001$) y el efecto del individuo ($p < 0,001$)</p> <p>Influyeron en el sTfR la edad ($p < 0,001$) y el efecto del individuo ($p < 0,001$)</p> <p>Influyó en la ferritina sérica el efecto del individuo ($p < 0,001$)</p> <p>Ausencia de cegamiento debido a que las intervenciones tenían distintas formas (polvo y líquido)</p> |

(1)Este estudio estaba compuesto por 2 ensayos, uno relacionado a mujeres gestantes y otro a niños de 6 a 12 meses; por ende, se tomó solo la información de la población de niños.

Otro estudio de Cardoso *et al* (20) encontró que la prevalencia de anemia en el grupo de intervención fue de 14,3% en comparación con una prevalencia de 23,1% en el grupo control. Además, ajustando por ciudad, centro de salud, educación materna y edad, se obtuvo una menor probabilidad de desarrollar anemia en el grupo de intervención vs control (IC de 95%, Razón de prevalencia (PR) de 0,63% (0,45, 0,88) y 0,45 (0,29, 0,69) respectivamente).

El ensayo clínico de Arcanjo *et al* (21) obtuvo dentro de sus resultados que la prevalencia de anemia disminuyó en 22,4% en el grupo de intervención ($p = 0,002$). Además, halló que la concentración media de hemoglobina (Hb) basal para el grupo de intervención fue de $11,4 \pm 1,01$ g/dL; y tras la intervención fue de $11,9 \pm 0,90$ g/dL ($p = 0,006$), además 15 de los 20 infantes anémicos al inicio tenían niveles normales de Hb posterior a la intervención. Esto en comparación con el grupo control (no intervención) que constó de 63 infantes, en ellos la Hb basal fue de 11,9 g/dL, y su Hb posterior fue de 12,2 g/dL ($p = 0,58$), 4 de los 5 participantes que estaban anémicos al inicio permanecieron anémicos tras la intervención.

Finalmente, el estudio de Machado *et al* (22) tuvo como resultado una reducción de la prevalencia global de anemia (de 13,58% inicialmente a 1,85%); de forma más específica, los grupos que fueron intervenidos con MNP redujeron su prevalencia de anemia de 15,09% a 1,3% ($p < 0,001$), además el grupo que se le brindó sulfato ferroso su prevalencia de anemia disminuyó de 11,89% a 1,34% ($p < 0,001$).

Efecto de Nutrisano y los MNP en la anemia por deficiencia de hierro

El Nutrisano es una papilla fortificada para niños de 6 a 11 meses de edad, cuya dosis diaria es 44 gramos (dosis que aporta 10 mg de hierro y 50 mg de vitamina C) (23). Su implementación en el Programa Progresar en México (posteriormente Programa Próspera de Inclusión Social) tuvo el fin de mejorar resultados nutricionales (24).

Vizuet Vega *et al* (24) realizó una intervención con Nutrisano que disminuyó la prevalencia de anemia (11,2 % comparado al 8,7% del grupo control). También demostraron que la adherencia a la bebida láctea Nutrisano con Vitaniño reduce el riesgo de anemia ($p=0,14$); así como el Nutrisano con Vitaniño ($p=0,2$) versus solo Nutrisano (25).

Asimismo, Neufeld *et al* (25) encontraron reducción de anemia de 36,7%, 40,8% y 38,9% con el uso de Nutrisano, Jarabe de micronutrientes y MNP respectivamente (26). En contraste, García Guerra *et al* (26) estudiaron el impacto de Nutrisano, MNP y jarabe de micronutrientes (Brindando 10 mg de hierro elemental y otros nutrientes equivalentes entre sí) sobre el hierro y el zinc en niños de 6 a 12 meses 6 días semanales por 4 meses a 928 niños de México. El grupo de micronutrientes incrementó más su Hb (11,0 gr/dL a 11,5 gr/dL) que el de Nutrisano (11,0 gr/dL a 10,9 gr/dL) y el de jarabe (10,9 gr/dL a 11,3 gr/dL). Así también, la reducción de anemia (Hb < 11 gr/dL) fue significativa solo en el grupo del micronutriente (44,2 % a 26,8%). El grupo de jarabe también redujo la anemia, pero en menor medida (48,4% a 35,5%), en contraste al Nutrisano donde incrementó (49,3% a 53,4%).

Efecto de otras intervenciones en la anemia por deficiencia de hierro

Medidas diferentes ejecutadas por otros estudios fueron el uso de ollas de hierro y galletas fortificadas.

Al respecto, Arcanjo *et al* (27) encontraron que en el grupo de intervención la variación de la Hb inicial en relación con la final fue ínfima (12.26 g/dL a 12.29, $p = 0.78$), sin embargo, al considerar solamente a los participantes anémicos, el grupo de intervención varió la Hb de 10.44 ± 0.51 g/dL hasta 12.13 ± 0.64 ($p < 0.0001$), mientras que el grupo control, varió de 10.62 ± 0.33 g/dL hasta 11.72 ± 0.98 ($p < 0.02$) (28).

Con otra intervención diferente, Landim *et al* (28) encontraron que en el grupo que consumía caupí la Hb incrementó de 12,4 g/dL a 14,7 g/dL ($p = 0,003$), mientras que la variación de Hb no fue significativa en el grupo de harina de trigo (12,6 g/dL a 12,7 g/dL, $p = 0,0587$). La tasa de anemia se redujo en el grupo que consumió caupí del 12,2% a 1,4% ($p < 0,001$), mientras que en el grupo que consumió harina de trigo no se observó diferencias significativas.

Discusión

En esta revisión se incluyeron 9 ensayos clínicos con 3703 participantes de Brasil y México. Los ensayos evaluaron el efecto de los MNP, el suplemento alimenticio Nutrisano, la bebida láctea Nutrisano, jarabes, las ollas de hierro y las galletas fortificadas con plantas. El tamaño de las muestras varió entre 130 niños como mínimo hasta 983 como máximo. Cinco ensayos clínicos incluyeron niños desde los 6 meses, mientras que otros 3 ensayos tuvieron como rango de edad mínimo 11 o 12 meses y sólo un ensayo tuvo como mínimo niños de 24 meses. Todos los ensayos tuvieron niños menores de 5 años, pero su rango máximo de edad fue bastante variable, yendo desde 12 meses hasta 59 o 60 meses. Sobre el tipo de sangre utilizada para la medición de Hb, 5 artículos usaron sangre capilar y 4 usaron sangre venosa. Sobre el instrumento de medición, 7 utilizaron HemoCue y 1 utilizó XE-2100—Sysmex—Roche® y uno utilizó espectrofotómetro, modelo E-210D (CELM).

En relación a los MNP, la suplementación con MNP se conoce como una medida importante para reducir la anemia en los niños. Según el Instituto Nacional de Salud de Perú (INS), la dosis de hierro de los sobres de MNP son exactas para niños según su edad y cubren su completo requerimiento (29). Los ensayos centrados en este tema tuvieron una formulación similar (presentación con 10 vitaminas y 5 minerales). Dos ensayos clínicos (19,20) se centraron en la fortificación con MNP en el hogar entregados en establecimientos de salud. Ambos estudios tuvieron grupos de intervención con edades similares (11-14 meses y 10-15 meses respectivamente), pero el estudio con mayor duración y grupo de intervención fue Cardoso *et al* (20), contando 462 niños que recibieron los MNP durante 6-24 meses. Sus hallazgos fueron diferentes. Oliveira *et al* (19) encontró una prevalencia de anemia menor en los grupos de intervención (15,2%) en comparación al control (20,3%) pero no fue significativo, posiblemente por niveles medios de Hb más altos en su muestra, a diferencia de estudios anteriores. Además, es posible que los participantes hayan recibido suplementos de sulfato ferroso durante su atención primaria.

Investigaciones previas indican que la fortificación de alimentos es más efectiva en personas con un estado nutricional deficiente al inicio, especialmente en poblaciones marginadas (19). En contraste, Cardoso *et al* (20) halló una prevalencia de anemia menor en los grupos de intervención (14,3%) comparado al control (23,1%) y, realizando un ajuste según la ciudad, centro de salud, educación materna y edad, la probabilidad de anemia para el grupo de intervención fue menor [razón de prevalencia (IC 95%) = 0,63 (0,45, 0,88)] (20). Una revisión sistemática realizada en países de bajos ingresos de Asia, África y el Caribe (30) también sobre la fortificación en el hogar con MNP obtuvo resultados similares a los de Cardoso *et al* (20), se estudiaron ocho ensayos (3748 participantes) con intervenciones de 2 y 12 meses, se vio que la fortificación domiciliar con MNP redujo la anemia en un 31% (seis ensayos, RR 0,69; IC del 95%: 0,60 a 0,78) en lactantes y niños pequeños comparados con ninguna intervención o placebo. Dos ensayos, evaluaron de forma aislada el efecto de la suplementación con MNP (21,22). Las diferencias principales fueron las edades de sus muestras (12-36 y 6-42 meses), la duración de la intervención (3 meses en el primer estudio y hasta cumplir los 48 meses de edad en el segundo) y la segmentación de sus grupos. Ambos estudios encontraron una reducción en la anemia, en el primero 75% de niños anémicos al inicio tuvieron una Hb normal al final de la intervención; y en el segundo, la prevalencia global de la anemia pasó de 13,58% inicialmente a 1,85%.

Sobre el efecto de otros suplementos, se encontraron 3 estudios que intervinieron con suplementos alimentarios en al menos un grupo (24-26). Se obtuvieron 944 participantes; 417 usaron el suplemento alimenticio Nutrisano; 404, Jarabe, y 123, Bebida láctea Nutrisano. Los grupos de intervención fueron niños con edades similares (6 a 12 meses), salvo el de Vizuet Vega *et al* (24) (12 a 36 meses). La duración de intervención fue diferentes, Vizuet Vega *et al* (24) realizó un seguimiento durante 7 meses, Neufeld *et al* (25) administró durante 6 veces por semana los primeros 6 meses y luego 1 vez por semana hasta los 24 meses de edad, y en García-Gutiérrez A *et al* (26), la administración fue 6 días por semana durante 4 meses. Los 3 estudios utilizaron el suplemento alimenticio Nutrisano y MNP; 2 usaron jarabe de micronutrientes (25,26) y 1 usó adicionalmente Bebida láctea Nutrisano (24). La influencia del suplemento Nutrisano sobre la prevalencia de anemia fue contradictoria. García Guerra *et al* (26), generó un aumento de su prevalencia (de 49,3% a 53,4%). La falta de eficacia reportada podría ser explicado por

consumo de compuestos que impiden la absorción de hierro: calcio y caseína (31). Carter RC et al (32) mencionan que la suplementación de zinc también se asocia a mayor probabilidad de déficit de hierro (OR 1,8; IC 95%: 1,0-3,3) (24,25). Sin embargo, Vizuet Vega NI et al y Neufeld et al mostraron que Nutrisano reduce la prevalencia de anemia (24,25). El primero obtuvo una mayor reducción del riesgo de anemia con la adherencia al Nutrisano + Vitaniño (MNP) respecto al Nutrisano solo (OR = 0,42 p = 0,20 CI 95%), sin embargo, estos resultados no fueron significativos. Además, se reportó una disminución de prevalencia de anemia en el grupo de intervención de 11,2 puntos porcentuales (24). Esto podría explicarse por los MNP, un ensayo (32) menciona que la intervención con multivitamínicos se asocia a una reducción del 28% de riesgo de anemia grave (HR = 0,72; CI 95% 0,56-0,94) hasta 18 meses de la intervención. El segundo obtuvo una disminución de 36,7 puntos porcentuales, pero la respuesta fue menos rápida comparada al grupo que usó Jarabe o MNP (25). En contraste, un metaanálisis realizado por Tam E et al (33) donde se mencionan intervenciones para prevenir la desnutrición en niños menores de 5 años pertenecientes a países de bajos y medianos ingresos, tuvo en sus resultados que la suplementación con hierro se asocia a una reducción del riesgo de anemia (RR 0,55; IC 95%: 0,44 a 0,70; I² = 82 %, p < 0,00001) (33). Respecto al Jarabe con micronutrientes, se ha demostrado una disminución de la prevalencia de anemia en 40,8% puntos porcentuales y 12,9% con su uso en 2 estudios (25,26), aunque la precisión del último (26) no presentó un resultado concluyente. Otros artículos (34) mencionan resultados prometedores con presentaciones similares. Un ensayo controlado aleatorizado en Eslovenia evaluó 94 niños de 9 meses a 6 años que recibieron por 12 semanas una dosis de un nuevo suplemento oral de jarabe de hierro denominado “>Your< Iron Syrup” (14 mg de hierro elemental en hierro férrico micronizado y microencapsulado; 0,7 mg de Vitamina B6; y 1,25 ug de vitamina B12 por cada 5 ml de jarabe) que contuviera 1 mg de hierro elemental por kg de peso corporal del niño; los resultados fueron un aumento significativo de niveles de ferritina y Hb en comparación al control (p =0,04 y p =0,02). Finalmente, Vizuet Vega et al (24) demuestra que la adherencia a la intervención con bebida láctea Nutrisano + Vitaniño (MNP) reduce el riesgo de padecer anemia (p = 0,14). Esto se correlaciona a lo encontrado en una revisión sistemática de 9 estudios que tuvieron como intervención leche fortificada. Los resultados fueron un menor riesgo de anemia respecto al control (OR =

0,32; IC del 95 %: 0,15, 0,66); además, se reportó una probabilidad de 0,36 (IC de 95% 0,14, 0,91) de anemia entre el grupo de intervención y el control en los subgrupos economías en desarrollo; así como una probabilidad de 0,17 (IC de 95% 0,09, 0,33) en los subgrupos de intervenciones mayores a 7 meses (35). Finalmente, los resultados de estos artículos y su comparación con otros similares no latinoamericanos nos permiten mencionar que el uso de Jarabe con micronutrientes y la adherencia a la Bebida láctea Nutrisano + MNP sí ayudan a disminuir la prevalencia de anemia; por otra parte, el impacto del Nutrisano no es claro, y por ende, no se recomendaría como intervención eficaz o de elección para lograr disminuir la prevalencia de anemia.

Sobre las ollas de hierro, Arcanjo et al (27) logró un pequeño incremento de Hb (12,26 g/dL a 12,29) con esta intervención, sin embargo, solo en anémicos la Hb subió en 2,7 g/dL. Esto es compatible con el estudio de Surabhi A Kulkarni et al (36) quienes estudiaron snacks en ollas de hierro (Pune - India), en 34 niños entre 2 y 5 años. Esta intervención redujo la anemia de 73% a 54%, asimismo la Hb incrementó de 10,1 g/dL a 10,9 g/dL. Sin embargo, quienes tenían menor Hb inicial percibieron una mayor Hb final (Niños con 8-9 mg/dl de Hb inicial, incrementaron este nivel en 16% al final de la intervención) y mientras más alta la Hb inicial, menor fue el incremento de Hb final (36). Por otro lado, Waseem Sharieff et al (37) estudió 339 participantes entre niños (6-24 meses), adolescentes y mujeres en edad fértil durante 6 meses (Porto Novo - Benin - Nigeria), divididos en grupos: ollas de hierro, ollas de acero o suplementos orales. Ni las medidas de Hb o prevalencia de anemia fueron significativas. El grupo “suplementos orales” logró mayor reducción de anemia (37). Esta intervención aumenta la Hb en sangre al incrementar el hierro elemental consumido, por ello reduce los casos de anemia (27). En suma, el mayor incremento de Hb se dió en niños que tenían menos Hb al comienzo, logrando efectos pequeños en quienes tenían Hb superior a 10 g/dL. Posiblemente esto sea porque los estudios de Arcanjo

et al (27) y Sharieff *et al* (37) se realizaron en poblaciones con nivel socioeconómico bajo y el incremento de Hb se deba por asegurar alimentación y no por preparar comida en ollas de hierro. En Kulkarni *et al* (36), la reducción de anemia puede deberse a que los alimentos de preescolares de la India urbana suelen ser muy deficientes en micronutrientes, y el dar snacks con contenido férrico puede incrementar estos valores y no necesariamente por las ollas de hierro.

Sobre las galletas fortificadas con plantas, Landim *et al* (28) encontró que, en el grupo de caupí, la Hb incrementó de 12,4 g/dL a 14,7 g/dL, mientras que la variación de Hb no fue significativa en el otro grupo (12,6 g/dL a 12,7 g/dL). La anemia se redujo en el grupo de caupí (12% al 1%), en contraste al control donde no hubo diferencias significativas (28). Por otro lado, Pei Yee Tan *et al* (38) estudió la suplementación usando galletas enriquecidas con oleína de palma roja en un ensayo controlado randomizado doble ciego, con niños de 8 a 12 años (control oleína de palma). Existieron mejoras en el nivel de retinol en ambos grupos, además de Hb y hierro incrementados. También se redujo la anemia microcítica (38). Entonces en diferentes poblaciones el uso de diferentes plantas (caupí y oleína de palma roja) disminuye la anemia e incrementa los niveles de Hb de manera significativa. Sobre el caupí, estudios de cultivos latinoamericanos encontraron que tiene un aporte de hierro de 13,8 - 1 mg/100 g (39). Landim *et al* (28) aseguró la ingesta diaria de 4 mg de hierro con la intervención de galletas fortificadas y con caupí, además de su dieta normal. Por lo que se puede asociar la mayor ingesta de hierro mediante caupí y la reducción de la anemia. Por otro lado, Pei Yee Tan *et al* (40) nos muestra que la utilización de aceite de palma rojo incrementa los valores de Hb y hierro, además de reducir la anemia microcítica, pues este llegar a retener el 80% de carotenos luego de su procesamiento, pudiendo tener mayor impacto en etapas tempranas del desarrollo (41). Es por esto que gracias a la suplementación de plantas que aporte hierro o cofactores para la síntesis de eritrocitos, se puede lograr reducir la anemia.

Sobre los posibles factores asociados 2 (19,20) estudios reportaron que, respecto a la adherencia al tratamiento, el cumplimiento fue de 29% (19) y otro que el consumo completo de los sobres indicados fue del 36% (20). La menor adherencia al tratamiento impide un control adecuado de la enfermedad a largo plazo, entorpeciendo la prevención de las complicaciones y aumentando las tasas de morbimortalidad (42, 43). Sobre enfermedades intercurrentes, los indicios de infección (sobre todo respiratoria como fiebre, tos o sibilancias) se presentaron en 2 estudios (19) (20); uno de ellos reportó que dentro del grupo de intervención, quienes no presentaban infección o inflamación tenían menor prevalencia de anemia (20). Las enfermedades infecciosas intercurrentes evitan continuar la suplementación y además alteran los valores de ferritina provocando una subestimación de deficiencia de hierro en estos estudios (44). Sobre el diseño de los estudios, 2 estudios refieren no realizar aleatorización (19,20) y 3 no realizaron cegamiento (19,20,22). Asimismo 2 presentaron periodos de intervención corto (21,27) y un estudio mostró diferente cantidad de días de suplementación para diferentes grupos de estudio (25), siendo posible que esta diferencia de periodos de suplementación pueda influir en la efectividad de la intervención. Sobre la educación materna, un estudio reportó mayor educación superior materna lo cual se relacionaba con la poca prevalencia de anemia presentada en el estudio (28) Otro estudio mostró que las madres con menos de 9 años de escolaridad pertenecieron en su mayoría al grupo control, pudiendo influir en el menor grado de anemia del grupo intervención (20).

Al comparar las diferentes intervenciones (tabla 2) para reducir la anemia, vemos que las realizadas por Neufeld *et al* (25) y Arcanjo *et al* (21) logran disminuir la anemia en un 18% (MNP) y 22,4% respectivamente en el periodo de 3 y 4 meses respectivamente, sin embargo, se prefiere la intervención de Neufeld *et al* (25) pues en el seguimiento posterior a la edad de 24 meses se logra ver una reducción del 36 - 40% de la anemia, la cual es mayor en el grupo de Jarabe (40,8%). Otras intervenciones en general logran reducir la anemia en menor medida como, por ejemplo: las ollas de hierro y galletas fortificadas con caupí reducen la anemia en un porcentaje menor al 10%, la intervención de Vizuet Vega *et al* (24) reduce la anemia en 11,3%, las intervenciones de García Guerra *et al* (26) reducen la anemia en un promedio de 15%, inclusive el producto Nutrisano en el mismo estudio incrementa la anemia (26). La intervención de Neufeld *et al* (25) consistió en

Tabla 2. Comparación de resultados de los estudios incluidos para la reducción de anemia e incremento de hemoglobina

| | Var anemia ferropénica (final) | Var anemia (final) | Var anemia (inicio vs final) | | Var Hb (Final) | Var Hb (inicio vs final) | | * |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|---|-------------|
| | | | Interv | Control | | Interv | Control | |
| Oliveira et al (19) MNP 2 meses | I 73% menor | | | | 11,84 - 11,7 g/dl dism 0,14 g/dl (1,18%) | | | |
| Arcanjo et al (21). MNP 12 sem (3 mes) | | | 29,9 - 7,5% dism 22,4 % | 7,9 - 6,3% dism 1,6% | | 11,4 - 11,9 g/dl aum 0,5 g/dL (4,3%) | 11,9 - 12,2 g/dl aum 0,3 g/dL (2,5%) | |
| Arcanjo et al (27). Ollas de hierro 16 sem (4 mes) | | | 10,7 - 8,4% dism 2,3% | 13,2 - 11,8% dism 1,4% | | 12,26 - 12,29 g/dL aum 0,05 g/dL (0,4%) | 12,34 - 12,13 g/dL dism 0,21 g/dL (1,7%) | |
| Landim(28) Galleta caupi / trigo 2 meses | | | 11,5% - 4,2% caupi dism 7,3% | 12,2% - 1,4% "trigo" dism 10,8% | | 12,4 - 14,7 g/dL caupi aum 2,3 g/dL (18,5%) | 12,6 - 12,7 g/dL trigo aum 0,1 g/dL (0,7%) | |
| Cardoso et al (20) MNP 2 meses | I 55% menor | I 37% dism | | | "más alta en intervención" | | | |
| Vizuet Vega et al (24) 7 meses nutrisano / bebida lact / MNP | | | 39,9 - 28,6% dism 11,3% | 31,4 - 22,7% dism 8,7% | | | | |
| Neufeld et al (25) comida nutrisano, jarabe micronutrientes y MNP 6 meses | | | Jarabe 4 mes ⇒ dismin 14% 24 mes ⇒ dism 40,8% | Nutrisano 4 mes ⇒ dismin 2% 24 mes ⇒ dism 36,7% | MNP 4 mes ⇒ dismin 18% 24 mes ⇒ dism 37,9% | Jarabe aum 14,1% | Nutrisano aum 12,2% | MNP aum 13% |
| García Guerra et al (26) micronutrientes Nutrisano (FF), micronutrientes en polvo (MNP) y jarab 4 meses | | | Jarabe dism 12,9% | Nutrisano aum 4,1% | MNP dism 17,4% | | | |
| Machado et al (22) anemicos + mmn no anemico + mmn anémico + sulfato ferroso + ác. fólico no anémico + sulfato ferroso + ac fólico | | 13,5% - 1,85% dism 11,65 % | | | | | | |

*Los resultados se reportaron como incremento o disminución de la anemia o hemoglobina, en porcentajes.

* aum = aumento del valor en x% /dism = disminución del valor en x%

* Var anemia ferropénica (final): indica la diferencia de valores finales entre los grupos de intervención I y control C. (ejm: I 73% menor: el grupo de intervención presentó 73% menos de anemia que el control al final del estudio)

* Var anemia (inicio vs final): indica el cambio estado de anemia o hemoglobina en un grupo específico, desde el comienzo de la intervención hasta el final de la intervención.

* Tanto Neufeld como García presentan 3 grupos de estudios (2 intervenciones y 1 control) por lo que añade una tercera columna para el grupo de intervención faltante.

ensayos aleatorizados en conglomerados, no ciego, en comunidades. En el grupo de niños, la intervención comenzó a la edad de 6 - 12 meses y continuó hasta los 24 meses, administrando el suplemento seis de siete días semanales durante los primeros 6 meses, para luego pasar a la etapa de suplementación semanal hasta cumplir los 24 meses de edad. El MNP administrado lograba aportar 10 mg de hierro y 50 mg de vitamina C diarios. Este mismo estudio menciona que el jarabe fue el que estimó un mayor costo en su producción respecto a los micronutrientes (\$0,147/dosis versus \$0,022/dosis respectivamente, siendo el

jarabe 6,5 veces más caro aproximadamente). Es por esto que a pesar de que tanto el jarabe como el MNP tuvieron altas tasas de reducción de anemia al final del estudio (40% y 37,9% respectivamente) se prefiere el MNP por su menor costo de producción, logrando así que con menor presupuesto se logre el objetivo de reducir la anemia, resultando en una mayor eficiencia.

Por otro lado, la intervención que logró un mayor incremento en la hemoglobina fue

la administración de galletas fortificadas con caupí (28), cuales incrementaron la hemoglobina base en 2,3 g/dL (18,5%, desde 12,4 a 14,7 g/dL). En menor medida, las ollas de hierro (27) y MNP (21) en general incrementan la hemoglobina en menos del 5%, y las intervenciones estudiadas por Neufeld *et al* (25) (Nutrisano, jarabe, MNP) incrementan la hemoglobina en un promedio de 13%. El estudio de Landim *et al* (28) evalúa en niños de 2 a 5 años seleccionados aleatoriamente, la administración de 30 gramos de galletas fortificadas con caupí (con contenido de hierro de $4,0 \pm 0,3$ mg/100g) con frecuencia de 3 veces a la semana durante 2 meses, así logrando la ingesta diaria de 4 mg de hierro. Se prepararon las galletas las cuales envasadas en bolsas de polietileno fueron entregadas a los estudiantes para su consumo, adicional a su dieta habitual. Adicionalmente el estudio de Landim *et al* (28) mostró que la aceptación de las galletas fortificadas con caupí fue de 97,4%, demostrando la alta adherencia de los niños a esta intervención. Es por esto, que respecto al incremento de hemoglobina se prefiere la intervención de las galletas fortificadas con caupí, siendo una opción natural y de alta aceptación.

Una limitación de la presente revisión es el escaso número de ensayos clínicos de países latinoamericanos. Además, existe una falta de estandarización entre los estudios de: las dosis del suplemento (hierro elemental en última instancia), forma de administración, presentación y adherencia. Adicionalmente, las poblaciones estudiadas eran diversas debido a su condición económica, el tiempo de realización del estudio y su país de origen. Pese a lo mencionado, la presente revisión es la primera en abordar las medidas para reducir la anemia en el contexto de países latinoamericanos, y cobra más importancia al considerar solamente ensayos clínicos. Se sugiere la realización de más ensayos clínicos aleatorizados o estudios prospectivos analíticos a nivel de Latinoamérica sobre intervenciones para reducir la anemia en niños menores de 5 años, con tiempos de

duración de la intervención y dosis estandarizadas. Y así, mejorar el nivel de evidencia de las publicaciones sobre la anemia infantil, que sigue siendo una entidad prevalente en países latinoamericanos (42).

Conclusiones

Las medidas para reducir la prevalencia de anemia que abordó esta revisión fueron MNP, el suplemento alimenticio Nutrisano, la bebida láctea Nutrisano, jarabes, ollas de hierro y las galletas fortificadas con plantas. El uso de MNP logró reducir la prevalencia de anemia significativamente en la mayoría de los estudios revisados, sea mediante su administración directa en el hogar o no; así como la intervención con Jarabe con micronutrientes; sin embargo, el impacto sobre la prevalencia de la anemia del suplemento alimenticio Nutrisano fue contradictorio. Por otro lado, la preparación de alimentos en ollas de hierro en Latinoamérica no reduce la anemia de forma significativa (y si tienen algún efecto benéfico es solamente en subpoblaciones con anemias severas), por lo que no es una práctica que se pueda recomendar para disminuir la anemia en una población en general. Asimismo, la fortificación de galletas con plantas como *Vigna unguiculata* en Latinoamérica pueden reducir la anemia, siendo recomendable como alternativa a la toma de suplementos clásicos como los micronutrientes, jarabes, entre otros. Se prefiere la intervención de Neufeld *et al* (25) con MNP para la reducción de anemia, y la intervención de Landim *et al* (28) con galletas fortificadas con caupí para el incremento de hemoglobina en los niños menores de 5 años.

Agradecimientos

Agradecemos al curso "Gerencia en salud" de la Universidad Ricardo Palma y a la Dra. María del Socorro Alatriza Viuda de Bambarén por el apoyo en la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Referencias

1. OMS. news-room. Anemia. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>
2. OMS. Publications. [citado 31 de marzo de 2024]. Accelerating anaemia reduction: a comprehensive framework for action. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240074033>
3. Iglesias Vázquez L, Valera E, Villalobos M, Tous M, Arija V. Prevalence of Anemia in Children from Latin America and the Caribbean and Effectiveness of Nutritional Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*.2019;11(1):183. DOI 10.3390/nu11010183
4. Gardner WM, Razo C, McHugh TA, Hagins H, Vilchis-Tella VM, Hennessy C, et al. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(9): e713-34. DOI 10.1016/S2352-3026(23)00160-6
5. Wilunda C, Tanaka S, Esamai F, Kawakami K. Prenatal anemia control and anemia in children aged 6-23 months in sub-Saharan Africa. *Matern Child Nutr*. 2017;13(3): e12375. DOI 10.1111/mcn.12375
6. Traore SS, Bo Y, Kou G, Lyu Q. Iron supplementation and deworming during pregnancy reduces the risk of anemia and stunting in infants less than 2 years of age: a study from Sub-Saharan Africa. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):63. DOI 10.1186/s12884-023-05399-7
7. Pasricha SR, Gheorghe A, Sakr-Ashour F, Arcot A, Neufeld L, Murray-Kolb LE, et al. Net benefit and cost-effectiveness of universal iron-containing multiple micronutrient powders for young children in 78 countries: a microsimulation study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8): e1071-80.
8. CEPAL. Enfoques. Comisión Económica para América Latina y el Caribe; [citado 31 de marzo de 2024]. Malnutrición en niños y niñas en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/enfoques/malnutricion-ninos-ninas-america-latina-caribe>
9. Salas C, Quintana G. Impacto de las estrategias de enriquecimiento y fortificación de alimentos con hierro en niños de dos comunidades centinela del ministerio de salud de Costa Rica. *Rev Salud Publica Nutr*. 2012;13(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2012/spn122d.pdf>
10. Martorell R, Ascencio M, Tacsan L, Alfaro T, Young MF, Addo OY, et al. Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: impact on anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):210-7. DOI 10.3945/ajcn.114.097709
11. Villalobos-Gutiérrez M, Hernández-Pérez W. Spirulina para prevenir deficiencia de hierro: estudio de aceptabilidad en prescolares y escolares, San José, 2017. *Rev Hisp Cienc Salud*. 2019;5(1):17-24.
12. Walter T, Hertrampf E, Pizarro F, Olivares M, Llaguno S, Letelier A, et al. Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of schoolchildren: a nationwide program in Chile. *Am J Clin Nutr*.1993;57(2):190-4. DOI 10.1093/ajcn/57.2.190
13. Gahagan S, Delker E, Blanco E, Burrows R, Lozoff B. Randomized trial of iron-fortified vs low-iron infant formula: developmental outcomes at 16 years. *J Pediatr*.2019;212:124-130. DOI 10.1016/j.jpeds.2019.05.030
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:71. doi:10.1136/bmj.n71
15. Uzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):1-10. DOI 10.1186/s13643-016-0384-4
16. Salam RA, Hooda M, Das JK, Arshad A, Lassi ZS, Middleton P, et al. Interventions to Improve Adolescent Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2016;59(4S):S29-39. DOI 10.1016/j.jadohealth.2016.06.022
17. Pratt O. A review of the strategies used to reduce the prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in infants aged 6–36 months. *Nutr Bull*. 2015;40(4):257-67. DOI 10.1111/nbu.12170
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; (355): i4919. DOI 10.1136/bmj.i4919
19. Oliveira CS, Sampaio P, Muniz PT, Cardoso MA, ENFAC Working Group. Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children. *Public Health Nutr*. 2016;19(16):3039-47. DOI 10.1017/S1368980016001294
20. Cardoso MA, Augusto RA, Bortolini GA, Oliveira CSM, Tietzman DC, Sequeira LAS, et al. Effect of Providing Multiple Micronutrients in Powder through Primary Healthcare on Anemia in Young Brazilian Children: A Multicentre Pragmatic Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11(3): e0151097. DOI 10.1371/journal.pone.0151097
21. Arcanjo FPN, da Costa Rocha TC, Arcanjo CPC, Santos PR. Micronutrient Fortification at Child-Care Centers Reduces Anemia in Young Children. *J Diet Suppl*. 2019;16(6):689-98. DOI 10.1080/19390211.2018.1474987
22. Machado MMA, Lopes M de P, Schincaglia RM, da Costa PSS, Coelho ASG, Hadler MCCM. Effect of Fortification with Multiple Micronutrient Powder on the Prevention and Treatment of Iron Deficiency and Anaemia in Brazilian Children: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2160. DOI 10.3390/nu13072160
23. Secretaría de Salud. Manual para el Suministro y Control del Suplemento Alimenticio 2018 [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/433233/Manual_SuplAlim_2018.pdf
24. Vizuet Vega NI, Shamah Levy T, Gaona Pineda EB, Cuevas Nasu L, Méndez Gómez-Humarán I. Adherencia al consumo de los suplementos

- alimenticios del programa PROSPERA en la reducción de la prevalencia de anemia en niños menores de tres años en el estado de San Luis Potosí, México. *Nutr Hosp.*2016;33(4):782-9. DOI 10.20960/nh.370
25. Neufeld LM, García-Guerra A, Quezada AD, Théodore F, Bonvecchio Arenas A, Islas CD, *et al.* A Fortified Food Can Be Replaced by Micronutrient Supplements for Distribution in a Mexican Social Protection Program Based on Results of a Cluster-Randomized Trial and Costing Analysis. *J Nutr.* 2019;149(Suppl 1):2302S-2309S. DOI: 10.1093/jn/nxz176
26. García-Guerra A, Rivera JA, Neufeld LM, Quezada-Sánchez AD, Domínguez Islas C, Fernández-Gaxiola AC, *et al.* Consumption of Micronutrient Powder, Syrup or Fortified Food Significantly Improves Zinc and Iron Status in Young Mexican Children: A Cluster Randomized Trial. *Nutrients.*2022;14(11):2231. DOI 10.3390/nu14112231
27. Arcanjo FPN, Macêdo DRR, Santos PR, Arcanjo CPC. Iron Pots for the Prevention and Treatment of Anemia in Preschoolers. *Indian J Pediatr.* agosto de 2018;85(8):625-31. DOI 10.1007/s12098-017-2604-x
28. Landim LA, Pessoa MLDSB, Brandão A de CAS, Morgano MA, Marcos Antônio de Mota Araújo MADMA, Rocha MDM, *et al.* Impact of the two different iron fortified cookies on treatment of anemia in preschool children in Brazil. *Nutr Hosp.* 2016;33(5):579. DOI 10.20960/nh.579
29. Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud. Prevención de la Anemia. Inicio | Anemia. Disponible en: <https://anemia.ins.gob.pe/>
30. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Walleser S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.*2011;(9):CD008959. DOI 10.1002/14651858.CD008959.pub2
31. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2-3):80-92. DOI 10.1159/000371357
32. Carter RC, Kupka R, Manji K, McDonald CM, Aboud S, Erhardt JG, *et al.* Zinc and multivitamin supplementation have contrasting effects on infant iron status: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):130-5. DOI 10.1038/ejcn.2017.138
33. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta AZA. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.*2020;12(2):289. DOI: 10.3390/nu12020289
34. Zečkanović A, Kavčič M, Prelog T, Šmid A, Jazbec J. Micronized, Microencapsulated Ferric Iron Supplementation in the Form of >Your< Iron Syrup Improves Hemoglobin and Ferritin Levels in Iron-Deficient Children: Double-Blind, Randomized Clinical Study of Efficacy and Safety. *Nutrients.* 2021;13(4):1087. DOI 10.3390/nu13041087
35. Matsuyama M, Harb T, David M, Davies PS, Hill RJ. Effect of fortified milk on growth and nutritional status in young children: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2017;20(7):1214-25. DOI 10.1017/S1368980016003189
36. Kulkarni SA, Ekbote VH, Sonawane A, Jeyakumar A, Chiplonkar SA, Khadilkar AV. Beneficial effect of iron pot cooking on iron status. *Indian J Pediatr.* 2013;80(12):985-9. DOI: 10.1007/s12098-013-1066-z
37. Sharieff W, Dofonsou J, Zlotkin S. Is cooking food in iron pots an appropriate solution for the control of anaemia in developing countries? A randomised clinical trial in Benin. *Public Health Nutr.* 2008;11(9):971-7. DOI 10.1017/S1368980007001139
38. Tan PY, Loganathan R, Teng KT, Mohd Johari SN, Lee SC, Selvaduray KR, *et al.* Supplementation of red palm olein-enriched biscuits improves levels of provitamin A carotenes, iron, and erythropoiesis in vitamin A-deficient primary schoolchildren: a double-blinded randomised controlled trial. *Eur J Nutr.*2024;63(3):905-18. DOI 10.1007/s00394-023-03314-6
39. Vargas AY, Villamil LOE, Murillo PE, Murillo AW, Solanilla DJ *et al.* Caracterización fisicoquímica y nutricional de la harina de frijol Cauquí Vigna Unguiculata L. cultivado en Colombia. *Vitae.* 2012;19(supl 1): S320-S321.
40. Cassidy L. Red palm oil. *INFORM.* 2017;28(2):6-10. DOI 10.21748/inform.02.2017.06
41. Katagiri N, Hitomi H, Mae SI, Kotaka M, Lei L, Yamamoto T, *et al.* Retinoic acid regulates erythropoietin production cooperatively with hypoxia-inducible factors in human iPSC-derived erythropoietin-producing cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):3936. DOI 10.1038/s41598-021-83431-6
42. Otten HS, Seferidi P. Prevalence and socioeconomic determinants of the double burden of malnutrition in mother-child pairs in Latin America and the Caribbean. *BMJ Nutr Prev Health.* 21 de octubre de 2022; e000489. DOI 10.1136/bmjnph-2022-000489
43. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, Rodríguez Miranda ÓA, Ortega Legaspi JM, Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, *et al.* Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta Médica Grupo Ángeles.* septiembre de 2018;16(3):226-32.
44. Namaste SM, Rohner F, Huang J, Bhushan NL, Flores-Ayala R, Kupka R, *et al.* Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017;106 (Suppl 1):359S-371S. DOI 10.3945/ajcn.116.141762

Recibido: 16/07/2024
Aceptado: 07/08/2024