

Comparación de estrategias de suplementación para la prevención y tratamiento de la anemia ferropénica

Comparison of supplementation strategies for the prevention and treatment of iron deficiency anemia

 Rocío Celeste Gambaro^{1*} |  Analía Seoane¹ |  Gisel Padula^{1,2}

1) Instituto de Genética Veterinaria "Ing. Fernando N. Dulout" (IGEVET-UNLP-CONICET). Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP). Calle 60 y 118, La Plata, Argentina. **2)** Facultad de Ciencias Naturales y Museo (FCNyM). Universidad Nacional de La Plata (UNLP). La Plata, Argentina.

REVISTA ARGENTINA DE ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA

Volumen 25, Número 2
Julio-Diciembre 2023

Financiamiento: este trabajo fue realizado gracias al financiamiento del CONICET (PIP No. 0657) y de la Universidad Nacional de La Plata (Proyecto 11/V246 y 11/V288).

*Correspondencia a: Rocío Gambaro (IGEVET, UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP). 118 y 60 s/n. 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina.
E-mail: rociogambaro@gmail.com

RECIBIDO: 7 de Mayo 2022

ACEPTADO: 1 de Mayo 2023

<https://doi.org/10.24215/18536387e065>

e-ISSN 1853-6387

<https://revistas.unlp.edu.ar/raab>

Entidad Editora
Asociación de Antropología Biológica
Argentina

Resumen

La nutrición en los primeros 1000 días de la vida humana es clave para mantener un correcto crecimiento y desarrollo. En los niños una de las principales manifestaciones de la malnutrición es la deficiencia de hierro. Para la suplementación preventiva la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda dosis diarias con sulfato ferroso, al igual que para el tratamiento terapéutico aunque en dosis mayores. Frente a los efectos adversos y el bajo cumplimiento de la recomendación la frecuencia de anemia por deficiencia de hierro continúa siendo muy alta, por lo que surge como alternativa la suplementación semanal. Una de las consecuencias invisibles a las que se asocia la administración diaria es que puede romper el equilibrio celular y provocar un cuadro de estrés oxidativo ocasionando el daño de las principales biomoléculas celulares. A raíz de esto se realizó una revisión sobre las diversas formas de administración de la suplementación preventiva y el tratamiento terapéutico para la anemia ferropénica. Asimismo, se presentan estudios donde se evalúan los efectos del hierro sobre el estrés oxidativo y/o el daño a biomoléculas. Para ello se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica a través de diferentes bases de datos disponibles en línea (Pubmed, Google Scholar, etc). Se seleccionaron aproximadamente 30 artículos científicos en idioma inglés y/o español, realizados *in vitro* e *in vivo*. Resulta de suma importancia revisar los esquemas de suplementación y tratamiento actuales y favorecer el diseño de políticas de salud pública adecuadas para hacer frente a esta patología universalmente distribuida. Rev Arg Antrop Biol 25 (2), 2023. <https://doi.org/10.24215/18536387e065>

Palabras clave: Salud preventiva; procedimiento terapéutico; hierro; anemia ferropénica

Abstract

The nutrition in the first 1000 days of human life is crucial to maintain the proper growth and development. In children one of the main malnutrition problems is iron deficiency. The Argentine Society of Pediatrics recommends daily doses with ferrous sulfate for preventive supplementation and also for therapeutic treatment, but in higher doses. Due to the adverse effects and the poor treatment compliance, the frequency of anemia iron deficiency continues to be very high which is why weekly supplementation emerges as an alternative. One of the invisible consequences associated with daily administration is that it can break the cellular balance and cause oxidative stress, causing damage to the main cellular biomolecules. The objective of this paper was to review the effectiveness of various forms of administration of preventive supplementation and therapeutic treatment for iron deficiency anemia. Likewise, studies where the effects of iron on oxidative stress and/or damage to biomolecules are evaluated. An exhaustive bibliographic search was carried out through different databases available online (Pubmed, Google Scholar, etc). Approximately 30 scientific articles in English and/or Spanish, carried out in vitro and in vivo, were selected. It is extremely important to review the current supplementation and treatment schemes to favor the design of adequate public health policies to deal with this universally distributed pathology. Rev Arg Antrop Biol 25 (2), 2023. <https://doi.org/10.24215/18536387e065>

Keywords: Preventive health services; therapeutics; iron; iron deficiency anemia

Desde una perspectiva antropológica el enfoque biológico-cultural de los procesos de nutrición-alimentación y de salud-enfermedad, apunta a un conocimiento más profundo interpretando los cambios somáticos como resultado de la interacción de code-terminantes bio-socio-culturales. Se reconoce así a la alimentación como un indicador elocuente del crecimiento y del estado nutricional infantil (Bergel Sanchís *et al.*, 2017). La malnutrición primaria, resulta de una compleja interacción de múltiples factores que desencadenan el deterioro de la familia y el niño. En este sentido, la pobreza no es un determinante absoluto de la malnutrición pero sí un factor que no puede ser ignorado (Padula, 2008).

La nutrición en los primeros 1000 días de la vida humana es la clave esencial para mantener un correcto crecimiento y desarrollo. El peso al nacer se triplica para el año y la talla aumenta en un 50%. Se triplica el tamaño del cerebro y se incrementa, además, la madurez del sistema inmune. Para que esto se produzca, es fundamental una adecuada nutrición durante la primera infancia. Estas etapas de mayor velocidad de crecimiento tienen mayores requerimientos y generan períodos que necesitan una atención especial. Los daños producidos durante su transcurso tendrán consecuencias irreversibles para el individuo en desarrollo (Inverso, 2019).

Una de las principales manifestaciones de la malnutrición en la infancia es la deficiencia de micronutrientes. Dicha deficiencia constituye una de las causas de morbimortalidad más importante dado que puede conllevar a enfermedades cardiovasculares, renales, metabólicas y endócrinas en la vida adulta. En los niños los micronutrientes más

estudiados hasta el momento son: el zinc, la vitamina A, la vitamina D, el ácido fólico, el calcio y el hierro (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016).

Uno de los principales problemas de salud en los niños es la anemia. Esta patología tiene un origen multifactorial, por lo que requiere de un enfoque múltiple para su prevención y tratamiento. Existen distintos tipos de anemia, aquellas que tienen un origen genético (hemolítica, megaloblástica, enfermedad crónica, entre otras) y aquellas de causa nutricional (deficiencia de hierro, vitamina B 12, ácido fólico, entre otros). En el ámbito de la salud pública la anemia por deficiencia de hierro (ADH) es un importante problema nutricional que afecta a individuos tanto de países desarrollados como de aquellos en desarrollo. Según se informa en un trabajo reciente, globalmente la prevalencia de anemia moderada y grave disminuyó en muchas poblaciones, lo que indica un cambio hacia las formas más leves. A pesar de esto, la prevalencia de anemia en los niños continua siendo alta (Stevens *et al.*, 2022). En Argentina, según los datos que arrojó la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNS, 2007), el porcentaje de niños con ingesta de hierro menor al requerido fue de 19,8%. A su vez, en el estudio realizado por la Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR, 2012) en la provincia de Buenos Aires se observó que en los infantes de 1 a 4 años el 7,5% de los niños y el 11,9% de las niñas, no llegaban a cubrir el requerimiento de hierro en la ingesta del día anterior. La prevalencia estimada de ADH en niños argentinos de 6 a 72 meses de edad fue de 16,5% (Leal *et al.*, 2017). Según el Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición (2017) en Argentina presentan anemia el 16% de los menores de 5 años y el 35% de los niños de 6-24 meses de edad, con prevalencia variable en distintas regiones en relación directa con las condiciones socioeconómicas.

Como estrategia preventiva de esta patología, la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda la suplementación diaria con sulfato ferroso a partir de los 2 meses de vida para los nacidos de término alimentados con leche de vaca no fortificada y aquellos con lactancia materna que reciben alimentación complementaria con bajo contenido de hierro. Según la misma, no deben recibir suplementos de hierro aquellos niños de término, eutróficos, alimentados con lactancia materna exclusiva o fórmulas de manera regular. Es importante destacar que la profilaxis farmacológica debe acompañarse de conductas preventivas vinculadas directamente a las condiciones biológicas, ambientales y socioeconómicas de la madre y el niño. Entre ellas se pueden destacar conductas perinatales relacionadas con el mantenimiento de los niveles de hierro de la madre durante el embarazo y la ligadura tardía del cordón y conductas alimentarias, tales como favorecer y fomentar la lactancia materna exclusiva principalmente durante los primeros 6 meses, favorecer la alimentación complementaria oportuna y adecuada con la introducción temprana de alimentos ricos en hierro y la fortificación de alimentos como una estrategia considerada eficaz para la prevención de la ferropénica. También es importante considerar el exceso de ingesta de leche y/o carbohidratos. Este tipo de alimentación resulta pobre en hierro y presenta otros nutrientes y minerales como el calcio que intervienen en su absorción y metabolismo, dando como resultado un niño con peso normal o con sobrepeso para su edad, pero con deficiencia de hierro (Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición, 2017). Es importante considerar el efecto de ciertas vitaminas como la vitamina B12 y el ácido fólico, cuyas deficiencias también pueden derivar en anemia, y las vitaminas C y E ampliamente reportadas y vinculadas al metabolismo del hierro (Fishman *et al.*, 2000). De esta manera, una adecuada suplementación con hierro previene la anemia, pero existen varios obstáculos fisiológicos, económicos, sociales y logísticos para lograr su efectividad en la práctica que no deben ser ignorados.

Una vez instaurada la ADH, el tratamiento terapéutico se realiza también con sulfato ferroso administrado en forma diaria con dosis mayores. La duración del tratamiento varía y continúa hasta alcanzar valores normales de hemoglobina y hematocrito. Las complicaciones habituales reportadas son las mismas que frente a la suplementación preventiva, acentuadas por la mayor ingesta de hierro. Entre las más destacadas se puede mencionar la intolerancia digestiva como náuseas, constipación, diarrea, vómitos y dolor abdominal (Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional & Comité Nacional de Nutrición, 2017).

Frente a los efectos adversos y el bajo cumplimiento de la suplementación por parte de las familias, la ADH continúa siendo muy alta en los niños menores de 2 años (Linetzky *et al.*, 2011). A raíz de esto, surge la alternativa de una suplementación semanal tanto para la suplementación preventiva como para el tratamiento terapéutico. Esta permitiría cumplir con los requerimientos de hierro y, al implicar una sola toma semanal, favorecería la efectividad y adhesión al tratamiento correspondiente (OMS, 2001).

El metabolismo celular normal y los procesos celulares no patogénicos son una fuente continua de especies reactivas de oxígeno (ROS), que son las que explican los niveles basales del daño oxidativo (Cook y Reddy, 1995). En este sentido, una de las posibles consecuencias invisibles a las que se asocia la administración diaria es que puede ocasionar un exceso de hierro activo al interior de las células y tejidos. Esto puede romper el equilibrio celular y provocar un cuadro de estrés oxidativo ocasionando daño a las principales biomoléculas celulares (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos). Este proceso tiene amplias consecuencias sobre la salud humana y se ha relacionado con desórdenes degenerativos, envejecimiento, desórdenes del sistema inmune, infertilidad, síndromes metabólicos y numerosas enfermedades hereditarias (Stratton *et al.*, 2009).

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo de revisión es presentar el estado actual de conocimiento en relación a la comparación de la efectividad de ambas formas de administración de la suplementación con hierro diario y semanal para la prevención y/o tratamiento de la anemia ferropénica. Asimismo, se presentan aquellos trabajos dónde se evaluó el impacto del hierro sobre el estrés oxidativo y las biomoléculas. Resulta de suma importancia poder contribuir a esclarecer esta problemática para favorecer el diseño de políticas públicas adecuadas. Las cuales permitirán revisar, sobre una base científica, los esquemas de suplementación actuales, optimizar los recursos económicos destinados a la prevención de la ADH y hacer frente a esta patología universalmente distribuida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de abordar el objetivo propuesto, se llevó a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos en revistas científicas nacionales e internacionales y páginas oficiales de organismos estatales. Como técnica para recolectar la información se utilizaron palabras claves para orientar la búsqueda a través de diferentes bases de datos disponibles en línea como: Scielo, Science Direct, Springer Link, Pubmed y Google Scholar. La recopilación de los datos se efectuó principalmente entre enero del 2020 hasta junio del 2021 y el proceso de selección, síntesis, comparación, análisis y actualización se realizó desde junio de 2021 a diciembre de 2021. Fueron incluidos en la presente revisión alrededor de 30 artículos referentes a la problemática propuesta.

Las palabras claves y términos MESH (*Medical Subject Headings*) que se emplearon teniendo en cuenta los objetivos de la investigación fueron: suplementación preventiva- hierro diario- hierro semanal- estrés oxidativo- daño genómico- tratamiento- anemia

ferropénica- lactantes- niños- adolescentes. Con dichos términos clave, se construyeron operadores para efectuar las búsquedas en las bases de datos y, de esta manera, obtener los artículos. Para realizar los cruces de los términos claves se hizo uso de los operadores "Y", "O" y "NO", que permitieron filtrar y enfocar las búsquedas de manera eficaz de acuerdo con la información que se deseaba encontrar.

Se incluyeron artículos científicos en idioma inglés y/o español, realizados *in vitro* e *in vivo*. Se incorporaron trabajos en células, ratones, niños y adolescentes entre 0 y 18 años.

Luego de la búsqueda bibliográfica se realizó una clasificación de los estudios en: 1. Prevención y tratamiento de la ADH con hierro: efectividad de la suplementación diaria vs. semanal; 2. Hierro, estrés oxidativo y daño en biomoléculas.

1. Prevención y tratamiento de la ADH con hierro: efectividad de la suplementación diaria vs. semanal

La mayoría de los trabajos publicados en relación a la prevención de la ADH se llevaron a cabo *in vivo* y corresponden a ensayos clínicos controlados, estandarizados y aleatorizados. Uno de los primeros investigadores en interesarse en la evaluación de la suplementación semanal fue el Dr. Fernando Viteri, quien desarrolló la mayoría de sus estudios en mujeres embarazadas (Viteri *et al.*, 1999; Pena-Rosas *et al.*, 2004; Peña-Rosas *et al.*, 2015). Por su parte, la bibliografía en infantes es escasa. Entre los trabajos donde se analizaron los efectos de la suplementación preventiva se destaca uno donde buscaron determinar la eficacia de la suplementación diaria y semanal de hierro durante 3 meses para mejorar el estado del hierro en bebés sanos de 4 meses de edad con lactancia materna exclusiva. Observaron que ninguna de ambas formas de suplementación disminuyó la probabilidad de ADH, sin embargo, es de resaltar el limitado número de casos del ensayo (Yurdakök *et al.*, 2004). En otro trabajo evaluaron la efectividad de la suplementación profiláctica universal con sulfato de hierro en forma diaria o semanal para la prevención de la anemia en lactantes de 6 a 12 meses de vida. Encontraron que sólo la administración diaria de la suplementación universal con sulfato de hierro fue efectiva para aumentar la hemoglobina sérica y disminuir el riesgo de anemia (Engstrom *et al.*, 2008). Un grupo de investigadores analizaron los efectos de la suplementación intermitente con hierro y lo compararon con la administración de un placebo, la suplementación diaria sola o en combinación con otras vitaminas y minerales y ninguna intervención. Consideraron los resultados nutricionales y de desarrollo en niños sanos desde el nacimiento hasta los 12 años de edad y propusieron que la suplementación con hierro intermitente sería eficaz para mejorar las concentraciones de hemoglobina y reducir el riesgo de anemia o de deficiencia de hierro en niños menores de 12 años en comparación con un placebo o la falta de intervención, aunque sería menos eficaz que la suplementación diaria para prevenir o controlar la anemia. Sin embargo, sostuvieron que la suplementación intermitente podría ser una intervención viable de salud pública en entornos donde la suplementación diaria falló o no fue implementada (De-Regil *et al.*, 2011). En un trabajo donde investigaron los beneficios de la profilaxis de la anemia en niñas adolescentes escolares mediante la suplementación semanal o diaria con hierro y folato, plantearon que la administración semanal resultó una estrategia práctica y efectiva para la prevalencia de la anemia en niñas adolescentes escolares (Agarwal *et al.*, 2003). En relación a la co-suplementación del hierro con ácido fólico, en la India existe un programa de prevención que consiste en suplementar a los niños y adolescentes con una formulación líquida que contiene hierro elemental y ácido fólico. Entre los 6 y 59 meses reciben la suplementación cada dos semanas y entre los 5 y 19 años de forma semanal, aunque con diferentes concentraciones. A

pesar de ello se vio que más del 50% de los niños sufren de anemia, tal vez debido a que las dosis profilácticas de hierro no resultan suficientes para revertir la situación nutricional (Kapil *et al.*, 2019).

Los trabajos publicados en relación al tratamiento también se llevaron a cabo in vivo y corresponden a ensayos clínicos controlados, estandarizados y aleatorizados en personas con ADH. Un grupo de investigadores evaluaron la efectividad tanto del tratamiento diario de hierro como del semanal en bebés de 5 a 12 meses. A partir de los resultados obtenidos propusieron combinar la administración diaria de suplementos de hierro desde los 6 meses de edad y durante 3 meses, seguido de una administración semanal de suplementos de hierro hasta los 15 meses (Ninh *et al.*, 2002). En otro trabajo compararon el efecto del tratamiento terapéutico con hierro una vez por semana versus dos veces por semana, sobre los niveles de hemoglobina (Hb) y la prevalencia de anemia en niños de entre 6 y 18 meses. Ambas modalidades de tratamiento aumentaron la concentración media de Hb; sin embargo, el tratamiento bisemanal proporcionó resultados más beneficiosos (Matos *et al.*, 2016). Un grupo de investigación evaluó el efecto del tratamiento terapéutico diario y semanal de hierro sobre los valores de hemoglobina y la prevalencia de anemia en los lactantes (12 a 24 meses). Sus resultados indicaron que ambos tipos de tratamiento fueron efectivos para aumentar los niveles de hemoglobina y reducir la anemia en los bebés (Nogueira Arcanjo *et al.*, 2013). En un trabajo analizaron la eficacia de la terapia de hierro oral diaria versus bisemanal y toma única, con el propósito de optimizar el protocolo para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro entre los niños jordanos (6 meses a 5 años). Concluyeron que el régimen de dos dosis por semana es el más efectivo para resolver la anemia con un menor costo y menos efectos secundarios (Hawamdeh *et al.*, 2013). Otro grupo evaluó el efecto del tratamiento con hierro (30 mg) bisemanal en niños en edad preescolar con bajo nivel de este mineral. Concluyeron que este tratamiento tiene un efecto bioquímico positivo sobre el estado de hierro similar al del tratamiento diario (Schultink *et al.*, 1995). En un trabajo donde analizaron ambos tipos de tratamiento terapéutico con sulfato ferroso (diario vs semanal) en niños de edad escolar (6 a 10 años) con anemia ferropénica, observaron que el tratamiento semanal con 6 mg/kg fue más eficiente que el diario. Esto se debió a la mayor aceptación y la disminución de los efectos colaterales (Zalles Cueto *et al.*, 2005). Otro grupo de investigación analizó el efecto a largo plazo del tratamiento semanal con sulfato de hierro para mejorar las concentraciones de hemoglobina y ferritina en adolescentes en edad escolar con anemia leve a moderada. En este sentido, concluyeron que dicho tratamiento mejoró las concentraciones de hemoglobina y ferritina, por lo que sería una estrategia práctica y efectiva (Tee *et al.*, 1999). En un trabajo llevado a cabo en Irán estudiaron los efectos de la administración de una dosis baja de suplementos de hierro realizada una vez por semana en adolescentes de sexo femenino (14-16 años). El tratamiento con 150 mg de sulfato ferroso una vez a la semana durante 16 semanas mejoró significativamente el estado de hierro. Según los autores no habría necesidad de una dosis más alta, la cual podría causar mayores efectos adversos y tener costos más altos de implementación del tratamiento (Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2010). Por otra parte, un grupo de investigadores compararon la eficacia de la administración de hierro diario y bisemanal durante 6 semanas en el tratamiento de la anemia leve y moderada en niños de 2 a 59 meses de un área endémica de malaria del oeste de Kenia. Concluyeron que 6 semanas de tratamiento diario con hierro resultaron en mejores respuestas hematológicas que con hierro dos veces por semana en el tratamiento de la anemia en niños en edad preescolar, independientemente de si se puede asegurar o no la adherencia (Desai *et al.*, 2004).

2. Hierro, estrés oxidativo y daño en biomoléculas

Como fuera planteado anteriormente, el hierro es un metal de transición y un constituyente esencial de casi todas las células y organismos vivos. Como componente de varias metaloproteínas participa en procesos bioquímicos críticos para cualquier ser vivo. Sin embargo, cuando está presente en exceso dentro de las células y los tejidos, el hierro puede interrumpir la homeostasis de óxido-reducción y catalizar la propagación de ROS, lo que conlleva al estrés oxidativo y al posible daño de lípidos, proteínas y ADN (Fraga y Oteiza, 2002).

Tal como se describió en el apartado anterior, la bibliografía que vincula al hierro con el estrés oxidativo y el daño genotóxico en niños resulta contradictoria. Entre los pocos trabajos que evalúan la profilaxis en lactantes se destaca un trabajo donde investigaron los posibles efectos de la suplementación con hierro diario (10 mg de sulfato ferroso) a los 4 meses de edad sobre la peroxidación lipídica y las enzimas antioxidantes, durante un período de 2 meses. Ellos encontraron que la suplementación preventiva de la anemia con sulfato ferroso en niños sanos no causó peroxidación lipídica ni aumentó la respuesta antioxidante cuando se utilizó una dosis de 10 mg/d (Hacıhamdioglu *et al.*, 2013). En un trabajo realizado sobre individuos sanos, evaluaron la asociación entre el daño basal del ADN y cromosómico con la ingesta de hierro y los parámetros del estado del hierro en los glóbulos rojos de niños y adolescentes de una comunidad de bajo nivel socioeconómico. A partir de los resultados obtenidos, propusieron que una ingesta de hierro mayor o igual a 15 mg/día podía disminuir el daño del ADN en sujetos jóvenes sanos (Prá *et al.*, 2011). A nivel *in vitro* otro grupo de investigación analizó el daño genómico y el estrés oxidativo inducido por ambas modalidades (diaria y semanal) de suplementación preventiva de la ADH en cultivos de sangre periférica. Evidenciaron que la peroxidación lipídica, la respuesta antioxidante y el daño cromosómico y citomolecular disminuyeron con la suplementación semanal en comparación a la dosificación diaria, lo que sugeriría una menor producción de radicales libres de oxígeno y una disminución del estrés oxidativo y el daño genómico (Gambaro *et al.*, 2018 a; b).

En la bibliografía consultada se han encontrado estudios donde se analizaron los efectos del tratamiento terapéutico y no se observó un efecto tóxico del hierro que pudiera incrementar el estrés oxidativo y el daño genotóxico. En este sentido, en un trabajo se pudo observar que el tratamiento en pacientes anémicos (1-12 años) con sulfato ferroso diario (6 mg/kg/día) disminuía la peroxidación lipídica después de 6 u 8 semanas de tratamiento (Zaka-Ur-Rab *et al.*, 2016). En otro trabajo compararon el efecto oxidante y antioxidante total de diferentes fármacos de administración oral de hierro en niños (1-16 años) con ADH. El estado oxidante total en suero aumentó significativamente producto de la deficiencia de hierro, y el Fe+2 fue sumamente efectivo para corregir dicho estado oxidativo elevado (Aycicek *et al.*, 2014). Un grupo de trabajo planteó que después de un mes de tratamiento con hierro, los niveles de fructosamina y malondialdehído en pacientes anémicos mayores de 13 años disminuyeron significativamente, por lo que el tratamiento con hierro no intensificaría los valores de peroxidación lipídica (Sundaram *et al.*, 2007). Por su parte, un grupo de investigación evaluó el efecto de varias dosis y fármacos con hierro sobre los parámetros hematológicos, el daño oxidativo de ADN, lípidos y proteínas en ratones (40 y 45 gramos), durante el curso de la recuperación de la ADH. Concluyeron que la suplementación con dosis bajas de hierro hem o formas combinadas de hierro no hem y hem, fueron eficaces para restaurar los parámetros hematológicos deteriorados y prevenir el estrés oxidativo evocado asociado con los suplementos de hierro (Díaz-Castro *et al.*, 2013).

Por otro lado, se ha encontrado un gran número de trabajos donde sí se reportó un aumento del estrés oxidativo y/o del daño genético a causa de los tratamientos con hierro. Dentro de los trabajos realizados con niños, un grupo investigó el daño oxidativo basal del ADN y el rol de la administración de una dosis terapéutica de hierro en la oxidación del ADN en niños con ADHD por deficiencia de hierro. Observaron un aumento significativo de fracturas del ADN y bases oxidadas en estos niños respecto de niños sanos (Aksu *et al.*, 2010). En un trabajo evaluaron la capacidad antioxidante total de una dosis terapéutica de hierro en lactantes, niños y adolescentes con ADHD por deficiencia de hierro. Sus resultados mostraron que la terapia oral con sulfato ferroso indujo un estrés oxidativo leve, mientras que las terapias intramuscular e intravenosa provocaron niveles más altos de estrés oxidativo, en orden creciente de intensidad (Akarsu *et al.*, 2013). Otro grupo de investigación observó in vivo que la vitamina C aumentó el daño en el ADN causado por sulfato de hierro en células sanguíneas de ratones tratados con hierro (Franke *et al.*, 2005). En este sentido, otros autores, evaluaron los efectos combinados del hierro y el ácido ascórbico de la dieta sobre la genotoxicidad, cuantificando la frecuencia de micronúcleos (MNi) en las células de la médula ósea de ratones C3H/He. Concluyeron que una dieta con alto contenido de sulfato ferroso incrementa la frecuencia de MNi en células de médula ósea de ratones tratados in vivo (Premkumar y Bowlus, 2003). Por su parte, en otro trabajo se informa sobre el efecto de varios metales de transición en un tratamiento subcrónico con ratones. Los mismos fueron alimentados durante seis días consecutivos con agua y con 33,2 mg/kg de hierro o 8,5 mg/kg de cobre. Aquellos ratones a los que se les suministró hierro mostraron un aumento de la frecuencia de MNi en médula ósea, evidenciando los efectos genotóxicos y mutagénicos de este metal (Prá *et al.*, 2008). Asimismo, otro grupo de investigación pudo visualizar las respuestas citotóxicas y genotóxicas provocadas in vitro por el hierro en una línea celular astrocítica. Encontraron que una dosis de 640 µg/ml de sulfato de hierro aumentó la frecuencia de MNi y concluyeron que los efectos genotóxicos probablemente se deben a las propiedades pro-oxidantes del hierro (Alcântara *et al.*, 2013). Por último, en un trabajo se logró evidenciar en células endoteliales humanas que dosis bajas de hierro son suficientes para modificar el endotelio vascular e inducir daño en el ADN (Mollet *et al.*, 2016).

CONCLUSIONES

A pesar de las estrategias de prevención implementadas a nivel universal, la prevalencia de la ADHD continúa siendo muy alta en los niños menores de 2 años. Por este motivo, varios autores han considerado una suplementación semanal para la prevención de la ADHD en niños y embarazadas, como alternativa a la diaria. En base a los trabajos aquí analizados podemos concluir que la evidencia a favor de la administración semanal para la prevención de la ADHD no es concluyente. No hay consenso entre los trabajos que logren esclarecer de manera definitiva cuál de las dos formas de administración resulta más efectiva en relación a la mejora de los parámetros bioquímicos y a la adhesión. Por el contrario, para el tratamiento terapéutico habría una mayor evidencia en favor de una toma semanal. En este caso, la administración de una o dos tomas de hierro en forma semanal mostró una eficacia similar o incluso superior a la administración diaria.

En líneas generales, en lo que respecta al estrés oxidativo y daño genético provocado por el hierro hay abundante evidencia de un efecto pro-oxidante del mismo. La mayoría de las investigaciones donde se evaluó el efecto del tratamiento terapéutico se llevaron

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen tanto al CONICET como a la UNLP por el financiamiento recibido.

a cabo en pacientes con deficiencia de hierro y/o ADH. Por su parte, son escasos los trabajos que analizan el estrés oxidativos y daño genético causados por la suplementación preventiva en personas sanas y, más escasos aún en lactantes. De todos modos, se pudo observar que la administración semanal no provoca un aumento del estrés oxidativo.

Resulta de suma importancia poder profundizar y contribuir a esclarecer esta problemática para favorecer el diseño de políticas públicas adecuadas que permita revisar, sobre una base científica, los esquemas de suplementación y tratamiento recomendados actualmente. De esta manera, será posible optimizar los recursos económicos destinados a la prevención de la ADH y hacer frente a esta patología universalmente distribuida.

LITERATURA CITADA

- Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo Buenos Aires: ACUMAR. (2012). Resultados: informe preliminar de la Evaluación Integral de Salud en Áreas de Riesgo de Villa Inflamable, Polo Petroquímico de Dock Sud, Partido de Avellaneda, Provincia de Buenos Aires-EISAR. Disponible en: http://www.acumar.gob.ar/content/documents/Salud/Informes_ENUDPATEISAR/EISARV.Inflamable.pdf
- Agarwal, K. N., Gomber, S., Bisht, H. y Som. M. (2003). Anemia prophylaxis in adolescent school girls by weekly or daily iron-folate supplementation. *Indian Pediatr*, 40(4), 296-301.
- Akarsu, S., Demir, H., Selek, S. y Oguzoncul, F. (2013). Iron deficiency anemia and levels of oxidative stress induced by treatment modality. *Pediatr. Int*, 55, 289-295. <https://doi.org/10.1111/ped.12054>
- Aksu, B. Y., Hasbal, C., Himmetoglu, S., Dincer, Y., Koc, E. E., Hatipoglu, S. y Akcay, T. (2010). Leukocyte DNA damage in children with iron deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Eur. J. Pediatr*, 169, 951-956. <https://10.1007/doi.org/s00431-010-1147-1>
- Alcántara, D. D. F. A., Ribeiro, H. F., Matos, L. A., Sousa, J. M. C., Burbano, R. R. y Bahia, M. O. (2013). Cellular responses induced in vitro by iron (Fe) in a central nervous system cell line (U343MGa). *Genet. Mol. Res*, 12, 1554-1560. <https://doi.org/10.4238/2013.May.13.9>
- Aycicek, A., Koc, A., Oymak, Y., Selek, S., Kaya, C. y Guzel, B. (2014). Ferrous Sulfate (Fe²⁺) Had a Faster Effect Than Did Ferric Polymaltose (Fe³⁺) on Increased Oxidant Status in Children With Iron-deficiency Anemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*, 36, 57-61. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318299c91a>
- Bergel Sanchís, M. L., Cesani, M. F. y Oyhenart, E. E. (2017). Malnutrición infantil e inseguridad alimentaria como expresión de las condiciones socio-económicas familiares en Villaguay, Argentina (2010-2012). Un enfoque biocultural. *Poblac. Salud Mesoam*, 14, 60-85. <https://doi.org/10.15517/psm.v14i2.27305>
- Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional & Comité Nacional de Nutrición. (2017). Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch. Argent. Pediatr*, 115, Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n4a32s.pdf>
- Cook, J. D. y Reddy, M. B. (1995). Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am. J. Clin. Nutr*, 62, 117-120. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.1.117>
- De-Regil, L. M., Jefferds, M. E. D., Sylvetsky, A. C. y Dowswell, T. (2011). Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst. Rev*, CD009085. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009085.pub2>
- Desai, M. R., Dhar, R., Rosen, D. H., Kariuki, S. K., Shi, Y. P., Kager, P. A. y ter Kuile, F. O. (2004). Daily Iron Supplementation Is More Efficacious than Twice Weekly Iron Supplementation for the Treatment of Childhood Anemia in Western Kenya. *J. Nutr*, 134, 1167-1174. <https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1167>

- Díaz-Castro, J., García, Y., López-Aliaga, I., Alférez, M. J. M., Hijano, S., Ramos, A. y Campos, M. S. (2013). Influence of Several Sources and Amounts of Iron on DNA, Lipid and Protein Oxidative Damage During Anaemia Recovery. *Biol. Trace Elem. Res*, 155, 403-410. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9802-9>
- Engstrom, E. M., Castro, I. R. R., de Portela, M., Cardoso, L. O. y Monteiro, C. A. (2008). Effectiveness of daily and weekly iron supplementation in the prevention of anemia in infants. *Rev. Saúde Pública*, 42, 786-795. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008005000043>
- ENNyS (2007). Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/hm/site/ennys/pdf/documento_resultados_2007.pdf
- Fishman, S. M., Christian, P. y West, K. P. (2000). The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr*, 3, 125-150. <https://doi.org/10.1017/S136898000000173>
- Fraga, C. G. y Oteiza, P. I. (2002). Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 180, 23-32. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00379-7)
- Franke, S. I. R., Prá, D., Silva J da, Erdtmann, B. y Henriques, J. A. P. (2005). Possible repair action of Vitamin C on DNA damage induced by methyl methanesulfonate, cyclophosphamide, FeSO₄ and CuSO₄ in mouse blood cells in vivo. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen*, 583, 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.03.001>
- Gambaro, R. C., Seoane, A. y Padula, G. (2018a). Oxidative Stress and Genomic Damage Induced In Vitro in Human Peripheral Blood by Two Preventive Treatments of Iron Deficiency Anemia. *Biol. Trace Elem. Res*, 190, 318-326. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1576-7>
- Gambaro, R. C., Seoane, A. I., Padula, G. (2018b). Comparación del daño cromosómico provocado in vitro por dos formas de administración del tratamiento preventivo de la anemia ferropénica. *Rev. Argent. Antropol. Biológica*, 20 (1), 1-9. <https://doi.org/10.17139/raab.2018.0020.01.02>
- Hacıhamdioglu, D. Ö., Kurekci, A. E., Gursel, O., Atay, A. A., Balamtekin, N., Aydın, A., Haşimi, A. y Ozcan, O. (2013). Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant system in healthy iron-replete infants receiving iron prophylaxis. *Nutrition*, 29, 138-142. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.05.009>
- Hawamdeh, H. M., Rawashdeh, M. y Aughsteen, A.A. (2013). Comparison Between Once Weekly, Twice Weekly, and Daily Oral Iron Therapy in Jordanian Children Suffering From Iron Deficiency Anemia. *Matern. Child Health J*, 17, 368-373. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-0981-3>
- Inverso, A. (2019). Nutrición en Pediatría. *Rev. Cuba. Aliment. Nutr*, 29 (1), 3.
- Kapil, U., Kapil, R. y Gupta, A. (2019). Prevention and Control of Anemia Amongst Children and Adolescents: Theory and Practice in India. *Indian J. Pediatr*, 86, 523-531. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02932-5>
- Leal, M. M., Fanlo, E. R. y Suarez, M. J. (2017). Deficiencia de micronutrientes en Argentina. Universidad Maimónides, Departamento de investigación en Nutrición, Buenos Aires.
- Linetzky, B., Morello, P., Virgolini, M. y Ferrante, D. (2011). Resultados de la primera encuesta nacional de salud escolar: Argentina, 2007. *Arch. Argent. Pediatría*, 109, 111-116.
- Matos, T. A., Arcanjo, F. P. N., Santos, P. R. y Arcanjo, C. C. (2016). Prevention and Treatment of Anemia in Infants through Supplementation, Assessing the Effectiveness of Using Iron Once or Twice Weekly. *J. Trop. Pediatr*, 62, 123-130. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv085>
- Mollet, I. G., Patel, D., Govani, F. S., Giess, A., Paschalaki, K., Periyasamy, M., Lidington, E. C., Mason, J. C., Jones, M. D., Game, L., Ali, S. y Shovlin, C. L. (2016). Low Dose Iron Treatments Induce a DNA Damage Response in Human Endothelial Cells within Minutes. *PLOS ONE*, 11, e0147990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147990>
- Mozaffari-Khosravi, H., Noori-Shadkam, M., Fatehi, F. y Naghiaee, Y. (2010). Once Weekly Low-dose Iron Supplementation Effectively Improved Iron Status in Adolescent Girls. *Biol. Trace Elem. Res*, 135, 22-30. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8480-0>

- Ninh, N. X., Berger, J., Quyen, D. T., Khan, N. C., Traissac, P. y Khoi, H. H. (2002). Efficacité de la supplémentation en fer quotidienne et hebdomadaire pour le contrôle de l'anémie chez le nourrisson en milieu rural au Vietnam. *Cah. D'études Rech. Francoph. Santé*, 12, 31-7.
- Nogueira Arcanjo, F. P., Santos, P. R., Costa Arcanjo, C. P., Meira Magalhães, S. M. y Madeiro Leite, Á. J. (2013). Daily and Weekly Iron Supplementations are Effective in Increasing Hemoglobin and Reducing Anemia in Infants. *J. Trop. Pediatr*, 59, 175-179. <https://doi.org/10.1093/tropej/fms071>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2001). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). ¿Qué es la malnutrición? Disponible en <http://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>
- Padula, G. (2008). Malnutrición infantil. Evaluación antropométrica y consecuencias cromosómicas. Ediciones al Margen. La Plata, Buenos Aires, Argentina.
- Pena-Rosas, J. P., Nesheim, M. C., Garcia-Casal, M. N., Crompton, D. W. T., Sanjur, D., Viteri, F. E., Frongillo, E. A. y Lorenzana, P. (2004). Intermittent Iron Supplementation Regimens Are Able to Maintain Safe Maternal Hemoglobin Concentrations during Pregnancy in Venezuela. *J. Nutr*, 134, 1099-1104. <https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1099>.
- Peña-Rosas, J. P., De-Regil, L. M., Malave, H. G., Flores-Urrutia, M. C. y Dowswell, T. (2015). Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*, (10) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009997.pub2>
- Prá, D., Bortoluzzi, A., Müller, L. L., Hermes, L., Horta, J. A., Maluf, S. W., Henriques, J. A. P., Fenech, M. y Franke, S. I. R. (2011). Iron intake, red cell indicators of iron status, and DNA damage in young subjects. *Nutr*, 27, 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.001>
- Prá, D., Franke, S. I. R., Giulian, R., Yoneama, M. L., Dias, J. F., Erdtmann, B. y Henriques, J. A. P. (2008). Genotoxicity and mutagenicity of iron and copper in mice. *BioMetals*, 21, 289-297. <https://doi.org/10.1007/s10534-007-9118-3>
- Premkumar, K. y Bowlus, C. L. (2003). Ascorbic acid reduces the frequency of iron induced micronuclei in bone marrow cells of mice. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen*, 542, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.09.002>
- Schultink, W., Gross, R., Gliwitzki, M., Karyadi, D. y Matulesi, P. (1995). Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *Am. J. Clin. Nutr*, 61, 111-115. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.1.111>
- Stevens, G. A., Paciorek, C. J., Flores-Urrutia, M. C., Borghi, E., Namaste, S., Wirth, J. P., Suchdev, P. S., Ez-zati, M., Rohner, F., Flaxman, S. R., Rogers y L. M. (2022). National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: a pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health*, 10, e627-e639. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00084-5)
- Stratton, M. R., Campbell, P. J. y Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458, 719-724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- Sundaram, R. C., Selvaraj, N., Vijayan, G., Bobby, Z., Hamide, A. y Rattina Dasse N. (2007). Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: Effect of treatment. *Biomed. Pharmacother*, 61, 682-685. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.06.013>
- Tee, E. S., Kandiah, M., Awin, N., Chong, S. M., Satgunasingam, N., Kamarudin, L., Milani, S., Dugdale, A. E. y Viteri, F. E. (1999). School-administered weekly iron-folate supplements improve hemoglobin and ferritin concentrations in Malaysian adolescent girls. *Am. J. Clin. Nutr*, 69, 1249-1256. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1249>.
- Viteri, F. E., Ali, F. y Tujague, J. (1999). Long-term weekly iron supplementation improves and sustains nonpregnant women's iron status as well or better than currently recommended short-term daily supplementation. *J. Nutr*, 129, 2013-2020. <https://doi.org/10.1093/jn/129.11.2013>.

- Yurdakök, K., Temiz, F., Yalçın, S. S. y Gümrük, F. (2004). Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*, 26, 284-288. <https://doi.org/10.1097/00043426-200405000-00005>
- Zaka-Ur-Rab, Z., Adnan, M., Ahmad, S. M. y Islam, N. (2016). Effect of Oral Iron on Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Children with Iron Deficiency Anaemia. *J. Clin. Diagn. Res*, 10 (10), SC13-SC19. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/23601.8761>
- Zalles Cueto, L., Rojas Meneces, J., Rojas Soto, S. y Sejas, E. (2005). Eficacia de la suplementación semanal versus diaria con sulfato ferroso en niños escolares con anemia ferropénica. *Gac. Médica Boliv*, 28, 3-8.