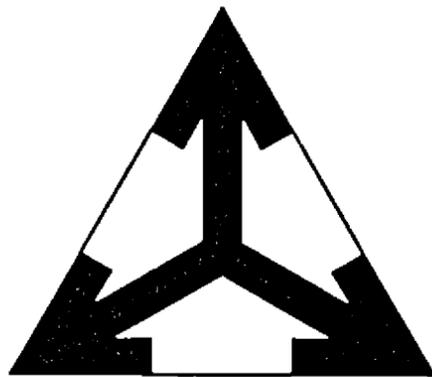


PREMIO COLSUBSIDIO DE INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA

IV BIENAL DE PEDIATRÍA COLSUBSIDIO - AMÉRICAS



COLSUBSIDIO
Más Familias Vivendo Mejor

Bogotá, Colombia - 1998

IV BIENAL DE PEDIATRIA

1^{er} Premio

SUPLEMENTACIÓN DIARIA Y SEMANAL PARA MEJORAR EL ESTADO DE HIERRO Y PREVENIR LA ANEMIA EN NIÑAS ESCOLARES

AUTORES

Francisco Chew¹

Benjamín Torún¹

Fernando E. Viteri²

¹ Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)
Guatemala, Guatemala

² División de Ciencias Nutricionales, Universidad de California
Berkeley, Berkeley, USA

RESUMEN

Objetivos:

Evaluar y comparar la suplementación diaria y semanal con hierro para corregir y prevenir la deficiencia de ese mineral en niñas escolares no anémicas.

Sujetos y métodos:

Ensayo clínico controlado doblemente ciego, con 378 niñas, 10.2 ± 2.6 años de edad, en una escuela primaria en la ciudad de Guatemala. Asignadas, aleatoriamente a 3 grupos de suplementación: S (60 mg Fe y 3.5 mg folatos, semanalmente por 6 meses), D (60 mg Fe y 0.25 mg folatos, diariamente por 3 meses, y 3.5 mg de folatos semanalmente por 3 meses), y C (0.25 mg folatos, diariamente por 3 meses y 3.5 mg de folatos semanalmente por 3 meses). 106, 111 y 117 niñas completaron el estudio en los grupos D, S y C respectivamente. Al ingreso, 3 y 6 meses, se midió hemoglobina (cianometahemoglobina, método Hemo-Cue) y ferritina (ELISA). Al ingreso, también se midió peso, estatura y desarrollo sexual.

Resultados:

Hemoglobina: al ingreso los grupos D, S y C tenían 134.8 ± 9.2 , 133 ± 7.9 y 135.5 ± 8.8 g/L (promedio \pm d.e) lo cual no cambió significativamente durante el estudio. Hubo baja

prevalencia de anemia (5.7, 1.8 y 3.4%) con un incremento transitorio a los 3 meses en el grupo C. **Ferritina:** La mediana al ingreso fue 20, 19 y 19 μ g/L en los grupos D, S y C, aumentando los niveles del grupo D a 36 y 27 (p 0.01) a los 3 y 6 meses, y a 25 y 25 en el grupo S (p 0.01); no hubo cambios en el grupo C. Al ingreso 31, 28 y 29% de las niñas presentaron deficiencia moderada y severa ($< 15 \mu$ g/L); la prevalencia en el grupo D disminuyó a 3.8 y 12.3% (p 0.01) a los 3 y 6 meses, y en el grupo S a 9.2 y 12.2% (p 0.01). La prevalencia de ferritina 50μ g/L aumentó en el grupo D de 7.6 a 23.8% a los 3 meses (p 0.01) y a 13.3% (n.s.) a los 6 meses; no hubo cambios significativos en el grupo S (2.9, 7.7 y 5.8%) ni en el grupo C (0.9, 2.7 y 1.8%).

Conclusiones:

La suplementación diaria y semanal mejoraron el estado nutricional de hierro a los 3 meses. La prevalencia de valores elevados de ferritina aumentó con la suplementación diaria de Fe. La suplementación semanal no produjo ese aumento, aún a los 6 meses. Esto sugiere que un régimen semanal puede aplicarse de una manera segura a largo plazo, como una intervención preventiva de bajo costo.

INTRODUCCION

La anemia nutricional, principalmente por deficiencia de hierro, tiene una alta prevalencia en todo el mundo, sobre todo en los países en vías de desarrollo (Hercberg, 1988; ACC/SCN, 1991; Viteri, 1993; WHO, 1994). Los más vulnerables son los niños preescolares y las mujeres en edad fértil. Una encuesta nacional reciente de micronutrientes mostró que en Guatemala, el 26% de los niños de 1 a 5 años presentaban anemia (MSPAS, 1995). Se sabe que la prevalencia de anemia disminuye en la edad escolar, pero esto no es necesariamente el caso con la deficiencia de hierro. A ello se debe que exista un nuevo aumento en la prevalencia de anemia en las mujeres que menstruan regularmente e inician un embarazo con reservas corporales bajas. Así, la encuesta antes mencionada mostró que 35% de las mujeres no embarazadas entre 15 y 45 años de edad, y 39% de las embarazadas tenían anemia. La prevalencia de anemia fue 42% en las que tenían entre 15 y 19 años de edad.

Los niños de edad escolar pueden tener un balance negativo de hierro debido a una ingesta pobre del mineral, una baja biodisponibilidad del hierro en la dieta, e infecciones con parásitos intestinales, que reduce sus reservas corporales. En las áreas rurales tropicales con malas condiciones sanitarias, las infecciones por uncinaria juegan un papel importante en la incidencia de anemia; sin embargo, éste no sería el caso en ambientes urbanos a mayor altitud sobre el nivel del mar.

Los efectos indeseables de la anemia incluyen alteraciones en el desarrollo físico y mental, rendimiento escolar, funciones inmunológicas y capacidad física para el trabajo (Dalmman, 1986; Enwonwu, 1990; Viteri, 1992). Algunos de estos efectos también podrían estar relacionados con la deficiencia de hierro (Hallberg y Scrimshaw, 1981). Por tanto, la prevención y corrección de esta defi-

ciencia tiene una alta prioridad en los programas de salud pública para evitar sus efectos nocivos directos y la producción de anemia. La suplementación con tabletas de hierro puede ser una alternativa exitosa cuando no hay programas de fortificación de alimentos suficientemente adecuados para evitar la deficiencia. Sin embargo, un programa de suplementación será efectivo únicamente si el costo y la logística de distribución permiten una alta cobertura de la población, y las personas cumplen con ingerir las tabletas. Los efectos secundarios, generalmente asociados con la dosis y frecuencia de la ingestión de hierro, podrían interferir con un programa de suplementación.

En teoría, la administración intermitente de hierro a intervalos semanales debería aumentar los depósitos corporales y/o prevenir su depleción. Los efectos secundarios deberían ser menos comunes, y el costo y distribución podrían ser más favorables, si los suplementos se proveen como una estrategia del sistema escolar, con la participación de maestros y alumnos. La base fisiológica para la respuesta clínica y biológica de este esquema es la eficiencia de la absorción de hierro cuando el mineral es dado en forma intermitente. Se sabe que una dosis oral alta de hierro reduce la absorción de dosis subsiguientes (Hahn et al, 1943; Brown et al, 1958; Fairweather-Tait et al, 1985). Estudios en ratas mostraron que cuando el hierro se daba cada tres días, lo cual corresponde al intervalo de tiempo para recambio de la mucosa intestinal, ese efecto bloqueador no se produjo. También se mostró que el estado de hierro de ratas anémicas mejoró con la administración de hierro cada tercer día (Wright y Southin, 1990). Otros estudios mostraron que después de 3 a 4 semanas de suplementación intermitente, la retención acumulativa de hierro fue 85% de la alcanzada con dosis diarias (Martin et al, 1990; Viteri et al, 1995); como la administración total de hierro fue un tercio

de la dosis diaria acumulativa, la absorción del mineral con el régimen intermitente fue 2.6 veces más eficiente. Además las células de la mucosa intestinal no se saturaron con hierro, y no se acumularon cantidades excesivas del mineral en el hígado.

En humanos el recambio de las células de la mucosa intestinal es más lento, aproximadamente cada 5 días (Wright, 1986). Con fines prácticos, se considera que es más fácil recordar que se debe ingerir una tableta cada semana, por lo que se han hecho estudios para comparar esquemas de suplementación diaria y semanal. Los resultados han sido satisfactorios en niños y mujeres embarazadas en varios países (Gros et al, 1994; Liu et al, 1995; Schultink et al, 1995; Liu et al, 1995a, b; Viteri et al, 1996; Chew et al, 1996; Ridwan et al, 1996; Palupi et al, 1997). Por tanto, decidimos probar la eficacia de la suplementación semanal con hierro para corregir y prevenir la deficiencia de este mineral en niñas que asisten a una escuela pública en un barrio de nivel socioeconómico bajo de la ciudad de Guatemala, aún cuando haya una prevalencia baja de anemia. Los resultados de esta suplementación intermitente con fines preventivos fueron comparados con la administración de una dosis similar de hierro administrada cada día, y con un grupo control.

OBJETIVO

El propósito general de este estudio fue evaluar una medida preventiva y práctica, que podría mejorar las reservas corporales de hierro y ayudar a evitar la anemia ferropénica. Tal medida preventiva tendría implicaciones importantes en términos clínicos y de salud pública, ya que podría reducir la incidencia de anemia cuando los niños beneficiados alcancen una edad o condición fisiológica que demande mayor actividad hematopoyética como sucede con el crecimiento acelerado en la adolescencia, el inicio de la menstruación, o un embarazo.

Con este objetivo, el estudio se diseñó para:

- 1) Demostrar la eficacia de la suplementación diaria y semanal con hierro para mejorar las reservas corporales de niñas escolares con deficiencia del mineral, y aún sin anemia.
- 2) Comparar la administración diaria y semanal para hacer recomendaciones con aplicación en salud pública.

SUJETOS Y METODOS

Sujetos y Lugar de Estudio

El estudio se hizo en una escuela primaria pública en la ciudad de Guatemala, donde asisten niñas de familias de bajos recursos económicos. La ciudad de Guatemala está a una altitud de 1500 metros sobre el nivel del mar. Se invitó a participar a niñas desde el primero al sexto grado, entre 5 y 17 años de edad, que tuvieron la autorización de sus padres. Los procedimientos y el protocolo de estudio fueron aprobados por el Comité de Ética y Derechos Humanos del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, y la Organización Panamericana de la Salud. Se obtuvo el consentimiento escrito de las niñas y su padres. La Directora de la escuela, profesores y el servicio de salud escolar, también dieron su aprobación. Se constató que ninguna de las niñas participantes tenía una concentración de hemoglobina menor de 100 g/L ni enfermedades crónicas o condiciones metabólicas que pudiesen afectar la absorción y el metabolismo del hierro, o que pudieran causar anemia por causas ajenas a una deficiencia de hierro.

El tamaño de muestra se calculó en 90 niñas por grupo, para poder detectar un cambio de 3.3 g hemoglobina/L con una desviación estándar de 8 g/L (basados en experiencia previa del INCAP), con un error alfa de 0.05 y un poder de 90%. Este tamaño de muestra fue sobrepasado, ya que mu-

chas niñas deseaban participar y se decidió aceptar a todas las que llenaron los criterios de admisión. Así 376 niñas fueron asignadas a tres grupos de suplementación, usando una distribución aleatoria estratificada por bloques de edad y menarquía. Esto permitió tener en cada aula de la escuela un número similar de niñas en los tres grupos de suplementación.

Los tres grupos tuvieron inicialmente 127, 122, y 127 niñas. Estos números disminuyeron a 124, 119, y 126 después de tres meses de estudio, y a 106, 111 y 117 después de 6 meses. La disminución fue debido a cambios en la residencia con traslado a otra escuela, ausentismo o falta de disposición para continuar en el estudio durante un mes de las vacaciones escolares.

Grupos de suplementación

Tres suplementos diferentes fueron dados de una manera doblemente ciega. Se usó tabletas con el mismo tamaño, color y sabor (preparadas para este estudio por Laboratorios Unipharm de Guatemala), envasadas en frascos codificadas por su color. El hierro diario se suministró de lunes a viernes durante tres meses, de acuerdo con lo sugerido por la Academia Americana de Pediatría (1976). El hierro semanal fue dado durante seis meses, ya que el riesgo de sobrecarga y toxicidad es poco probable con este esquema y el estado de hierro fue vigilado mediante determinaciones de ferritina sérica cada tres meses. Las tabletas fueron ingeridas bajo la supervisión directa de una trabajadora de campo, con el apoyo de las profesoras.

El Grupo D (hierro diario) recibió durante tres meses, cinco días por semana, una tableta con 60 mg de hierro como sulfato ferroso ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) y 0.25 mg de ácido fólico. Durante los tres meses siguientes, cada lunes recibieron una tableta semanal sin hierro, con 3.5 mg de ácido fólico. El Grupo S (hierro semanal) recibió cada lunes, durante

seis meses, una tableta con 60 mg de hierro y 3.5 mg de ácido fólico; cuando una niña no llegaba a la escuela el día lunes se le daba la tableta el primer día de asistencia en esa semana.

El Grupo C (control) recibió cada día, durante tres meses, una tableta sin hierro, con 0.25 mg de ácido fólico. Durante los tres meses siguientes, cada lunes recibieron una tableta semanal sin hierro, con 3.5 mg de ácido fólico.

Análisis de sangre y criterios de interpretación

Al ingreso, a los 3 y 6 meses se obtuvieron muestras de sangre venosa en tubos heparinizados. La concentración de hemoglobina se determinó en la escuela con celdas con reactivo de cianometahemoglobina (HemoCue). El resto de la sangre se transportó a los laboratorios del INCAP en cajas con hielo. El plasma fue separado por centrifugación y se guardaron alícuotas a -20°C , hasta su envío a la Universidad de California en Berkeley para análisis de ferritina por ELISA (Laboratorios Ramco).

En vista del amplio espectro de edades de las niñas, el diagnóstico de anemia se basó en el centil 5 de la concentración de hemoglobina para diferentes edades, derivadas de la encuesta NHANES II de los Estados Unidos de Norte América, y ajustada a 1,500 metros de altitud (CDC, 1989). Los puntos de corte fueron 118 g/L para niñas de 5-7.9 años, 120 g/L para 8-11.9 años, 122 g/L para 12-14.9 años, y 124 g/L para 15 o más años de edad.

Se consideró que las concentraciones plasmáticas de ferritina < 12.0 mcg/L, y entre 12.1 y 15.0 mcg/L, representaban, respectivamente, deficiencia severa y moderada de hierro corporal (Yip et al, 1990; WHO 1994; Hallberg et al, 1993). Las concentraciones de 50 Fg/L fueron consideradas anormalmente altas.

Otros datos

Al ingreso, se midió el peso y la talla, se preguntó sobre la menarquia y sobre una auto-evaluación por las niñas del desarrollo de sus pechos, en comparación con gráficas que mostraban los cuatro estados de desarrollo propuestos por Tanner (1962). A las niñas se les preguntó en el ingreso, y cada mes se les recordó que reportaran cualquier molestia que pudiesen experimentar.

Análisis estadísticos

Se realizaron con los datos de las 334 niñas que tenían información completa al ingreso, a los 3 y a los 6 meses. Las concentraciones de hemoglobina se evaluaron por análisis de varianza, con y sin medidas repetidas. Se usó la mediana para describir las concentraciones de ferritina, y las diferencias entre grupos fueron analizadas con pruebas no paramétricas (Wilcoxon, Kruskal-Wallis). Las prevalencias de anemia y de valores bajos y elevados de ferritina se compararon entre grupos utilizando la prueba de Ji cuadrado (p^2), y los cambios en el tiempo entre grupos con la prueba de McNemar para evaluar las proporciones correlacionadas (McNemar, 1974; Fleiss, 1981). Se hicieron análisis adicionales para comparar los resultados de las niñas con y sin menarquia al ingreso.

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra las características de las niñas cuando ingresaron al estudio. La única diferencia significativa entre grupos fue una proporción mayor de niñas con concentraciones elevadas de ferritina plasmática en el Grupo D, comparadas con el Grupo C. Los Grupos D y S no fueron diferentes en este aspecto ($p0.05$).

El cumplimiento con la ingestión de las tabletas fue excelente. No hubo molestias que pudieran asociarse con la ingestión de hierro, y ninguna niña se retiró del estudio por esa razón.

Anemia y concentración de hemoglobina

El Cuadro 2 muestra que las concentraciones de hemoglobina fueron normales todo el tiempo, sin diferencias significativas entre grupos. Como consecuencia de ello, la prevalencia de anemia fue baja y no cambió durante el estudio, excepto por un incremento transitorio en el grupo Control (grupo C) (Gráfica 1).

Los análisis de los datos de las niñas que habían tenido menarquia dieron resultados similares a los de las que aún no habían empezado a menstruar.

Estado nutricional de hierro

Las medianas de las concentraciones de ferritina plasmática fueron inicialmente alrededor de 19 mcg/L (Gráfica 2), y alrededor de 30% de todas las niñas tenían valores que sugerían una deficiencia moderada o severa de hierro (Gráficas 3A y 3B). Después de tres meses, ambos esquemas de suplementación con hierro produjeron un aumento en la mediana de concentración de ferritina ($p0.01$) y una disminución en la prevalencia de valores deficitarios ($p0.01$). Este efecto fue mayor con el hierro diario, pero ya había disminuído a los tres meses de haber suspendido la administración del mineral. La mejoría producida por el hierro semanal permaneció estable durante los seis meses de suplementación.

La Gráfica 4 muestra que el hierro diario produjo un aumento marcado en la prevalencia de niveles elevados de ferritina plasmática. Esto disminuyó después de tres meses de no recibir hierro, pero la prevalencia de valores elevados aún era mayor que en el grupo Control ($p0.01$). La administración semanal de hierro no produjo un aumento significativo en la prevalencia de valores elevados, aún después de seis meses de suplementación.

Al igual que en el caso de la hemoglobina, el inicio de la menstruación no afectó la interpretación de los resultados

DISCUSION

Las mujeres adultas en edad fértil posiblemente no desarrollarían anemia ferropénica si se pudiera establecer a largo plazo un programa eficaz e inocuo para mantener depósitos normales de hierro a través de la niñez y adolescencia, sin inducir una sobrecarga del mineral. Además, al quedar embarazadas podrían enfrentar de una mejor manera el riesgo de desarrollar anemia. La administración de una dosis semanal de hierro a niñas no anémicas, de las cuales 30% tenía deficiencia moderada o severa de hierro, redujo a 5% la prevalencia de niveles plasmáticos de ferritina sugestivos de deficiencia severa, y a menos de 10% los sugestivos de moderada o severa (Gráficas 3A y 3B). El hierro diario redujo estos últimos a menos de 5%. En ambos casos, la prevalencia de este indicador de deficiencia de hierro disminuyó a valores que ya no son un problema de salud pública. Esto se logró con la administración de 13 tabletas semanales, o 65 tabletas cuasidiarias en tres meses.

Las infecciones y otros procesos inflamatorios pueden elevar la concentración plasmática de ferritina (Reeves et al, 1984; Olivares et al 1989). Pero si eso fuera la causa de los resultados de este estudio, también se debía haber producido una mejoría aparente en la ferritina del grupo Control, C, ya que los tres tratamientos experimentales fueron dados aleatoriamente a niñas que compartían las mismas aulas y vivían en ambientes similares en la misma área de la ciudad, por lo que todas habrían estado sujetas a riesgos semejantes de infección.

Este argumento también se aplica a la interpretación de las diferencias entre los Grupos S y D en cuanto al aumento de valores elevados de ferritina plasmática (50 mcg/L). Tales elevaciones fueron debidas al exceso de ingestión del mineral, aunque éste no alcanzó valores asociados con toxicidad por hierro (Jacobs et al, 1972). Se puede

descartar un papel de la inflamación como causa de este fenómeno pues es muy poco probable que las infecciones afectaran selectivamente a las niñas del grupo D que convivían con las del Grupo S. La concentración promedio de hemoglobina se mantuvo entre los límites normales, y la prevalencia de anemia fue prácticamente nula desde el principio del estudio. Por tanto, no es sorprendente que ninguno de los regímenes de suplementación con hierro produjera cambios. Estudios hechos en individuos anémicos han mostrado que tanto la suplementación diaria como la semanal aumentan los niveles de hemoglobina en dos o tres meses (Gross et al, 1994; Liu et al, 1995a,b; Tee et al, 1995; Viteri et al, 1996; Ridwn et al, 1996; Chew et al, 1996; Palupi et al, 1997).

Aunque la aparición de efectos indeseables no fue explorada con instrumentos adecuados, no hubo quejas espontáneas relacionadas con la ingestión diaria o semanal de las tabletas de hierro, y ninguna niña abandonó el estudio por esa causa.

En conclusión, la suplementación intermitente a intervalos semanales redujo la deficiencia de hierro y mejoró el estado nutricional de este mineral en niñas prepúberales y adolescentes jóvenes que no tenían anemia manifiesta. Esto ocurrió doce semanas con una dosis semanal de 60 mg de Fe. No hubo evidencia de sobrecarga de hierro después de 6 meses de suplementación. La suplementación diaria también redujo la deficiencia de hierro en tres meses, pero provocó un aumento de niveles de ferritina sérica, lo cual apoya la recomendación de no usar este esquema por más de tres meses consecutivos. Por otro lado, los resultados sugieren que un régimen semanal puede ser aplicado de una manera segura para intervenciones preventivas a largo plazo. La logística de un programa permanente de suplementación semanal es más simple que la de un programa diario que debe interrumpirse temporalmente cada

tres meses para evitar el riesgo de toxicidad. Además, el costo de comprar o proveer suplementos de hierro para consumo semanal es más bajo que el costo de una suplementación diaria.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a los estudiantes y maestros de la Escuela "Jacobo de Villa Urrutia", en la ciudad de Guatemala, Guatemala, por su entusiasta participación en este estudio.

La Lic. Patricia Chiong jugó un papel importante en el trabajo de campo y otros aspectos de la investigación. El Lic. Humberto Méndez brindó un apoyo invaluable en el manejo de los datos, así como el Dr. Rafael Flores y el Sr. Mark Hudes en el diseño estadístico.

Este estudio se desarrolló con el apoyo de la Agencia Internacional para el desarrollo de los Estados Unidos de Norte América, Departamento de Programas Globales, Investigación y Apoyo de Campo, Oficina de Nutrición y Salud, bajo el Proyecto de Seguridad Alimentaria y Monitoreo de la Nutrición (IMPACT), Contrato No. DAN-5110-C-00-0013-00.

La Fundación Internacional de Nutrición para Países en Desarrollo (INFDP) brindó importante asistencia administrativa para obtener el apoyo antes mencionado.

Los Laboratorios Unipharm, a través del Dr. Ramiro Paiz, contribuyeron en forma desinteresada aportando las tabletas de hierro y folatos que ellos prepararon especialmente para este estudio.

REFERENCIAS

1. **Hercberg S.** La Carencia en Fer en Nutrition Humaine. Paris: Editions Médicales Internationales, 1988.
2. **ACC/SCN.** Controlling iron deficiency. Geneva: United Nations ACC/SCN, 1991.
3. **Viteri F.E.** Guide for the Global Control Of Nutritional Anemias and Iron Deficiency. World Health Organization Nutrition Unit, 1993.
4. **WHO.** WHO/UNICEF/UNU Consultation on Indicators and Strategies for Iron Deficiency and Anemia Programmes. Geneva: World Health Organization, 1994.
5. **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS).** Informe de la Encuesta Nacional de Micronutrientes, Guatemala, 1995.
6. **Dallman P.R.** Biochemical Bases for the Manifestations of Iron Deficiency. *Ann Rev Nutr*, 1986; 6: 13-40.
7. **Enwonwu CO (ed.).** Functional Significance of Iron Deficiency. Center For Nutrition. Nashville, TN: Maharry Medical College, 1990.
8. **Viteri FE.** Iron: Global Perspective. In: Ending Hidden Hunger. A Policy Conference On Micronutrient Malnutrition. The Task for Child Survival and Development. Atlanta, 1992.
9. **Hallberg L, Scrimshaw NS (eds):** Iron Deficiency and Work Performance. Proceedings of INACG workshop, Cambridge MA, USA, 1981. Washington, DC: The Nutrition Foundation, 1981.
10. **Hahn P.F, Bale W.F, Ross J.F, Balfour W.M, Whipple G.H.** Radioactive iron absorption by the gastrointestinal tract: influence of anemia, anoxia, and antecedent feeding distribution in growing dogs. *J Exper Med*, 1943; 78: 169-.
11. **Brown EB, Jr, Dubach R, Moore CV.** Studies in iron transportation and metabolism. XI. Critical analysis of mucosal block by large doses of iron in human subjects. *J Lab Clin Med*, 1958; 52:335-355.
12. **Fairweather-Tait SJ, Swindell TS, Wright A.J.A.** Further Studies in Rats on the Influence of Previous Intake on the Estimation of Bioavailability of Iron. *Brit J Nutr*, 1985; 54: 79-88.
13. **Wright AJA, Southon S.** The effectiveness of various iron supplementation regimens in im-

- proving the iron status of anemic rats. *Br J Nutr*, 1990; 63: 579-585.
14. **Martin A, Tolomei K, Viteri F.E.** Iron Metabolism in Fe Supplemented Rats. *FASEB J*, 1990; 4: A1076.
 15. **Viteri FE, Liu X, Tolomei K, Martin A.** True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats. *J Nutr* 1995;125:82-91
 16. **Wright N.A.** The maintenance of mucosal integrity. In: Walker-Smith J.A, McNeish A.S. (eds.) *Diarrhoea and Malnutrition in Childhood*. London: Butterworth, 1986: 19-22.
 17. **Gross R, Schultink W, Juliawati.** Treatment of anaemia with weekly iron supplementation. *Lancet*, 1994; 1:821.
 18. **Liu X-N, Kang J, Zhao L, Viteri F.E.** Intermittent Iron Supplementation in Chinese preschool children is efficient and safe. *Food and Nutrition Bulletin*, 1995; 16: 139-146.
 19. **Schultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyadi D, Matulesi P.** Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status *Am J Clin Nutr*, 1995; 61: 111-115.
 20. **Liu X-N, Yang W, Zhang J, Ying H, Gen Y, Zie J, Viteri F.E.** Weekly iron supplementation is effective and safe in pregnant women. *FASEB Journal*, 1995; 9: A5658.
 21. **Viteri F, Ali J, Tujague J.** Weekly iron supplementation of fertile-age women achieves a progressive increment in serum ferritin. *FASEB Journal*, 1996; 9:A1680.
 22. **Chew F, Torún B, Viteri FE.** Comparison of weekly and daily iron supplementation to pregnant women in Guatemala (supervised and unsupervised). *FASEB Journal* 1996; 9:A4221.
 23. **Ridwan E, Schultink W, Dillon D, Gross R.** Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. *Am J Clin Nutr*, 1996; 63: 884-890.
 24. **Palupi L, Schultink W, Achadi E, Gross R.** Effective community intervention to improve hemoglobin status in preschoolers receiving once-weekly iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 65: 1057-1061, 1997.
 25. **American Academy of Pediatrics.** Iron supplementation for infants. *Pediatrics*, 1976; 58:765-768.
 26. **Center for Disease Control (CDC).** Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR* 1989; 38:400-404.
 27. **Yip R, Keller W, Woodruff B,** Report for the Planning and Preparation of the 1990 UNRWA Nutrition Survey of Palestinian Refugee. EMRO, WHO, 1990.
 28. **Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lunberg PA, Hulten L.:** Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haem*, 1993; 85:787-798.
 29. **Tanner JM.** *Growth at Adolescence*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1962
 30. **McNemar N.** Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*, 1947; 12:153-157.
 31. **Fleiss J.L.** *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons, 1981.
 32. **Reeves JD, Yip R, Kiley VA, Dallman PR.** Iron deficiency in infants: The influence of mild antecedent infection. *Pediatrics*, 1984; 105:874-879.
 33. **Olivares M, Walter T, Chadud P, Schlesinger L.** Anemia of a mild viral infection: The measles vaccine as a model. *Pediatrics*, 1989; 84:851-855.
 34. **Jacobs A, Millard F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA.** Ferritin in serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J*, 1972; 4:206-208.
 35. **Tee ES, Cavalli-Sforza LT, Kandiah M, Narimah A, Chong SM, Satgunasingam N, Kamaruddin L, Dugdale AE, Viteri FE.** A study of the effectiveness of weekly iron supplementation in adolescent secondary schoolgirls in Malaysia: Preliminary findings. 7th Asian Congress of Nutrition, Beijing, 1995.

Cuadro 1: Características de los tres grupos de niñas al inicio del estudio (promedio \pm d.e.)

CARACTERISTICAS	Grupo D n= 106	Grupo S n= 111	Grupo C n= 117
Edad, años	10.3 \pm 2.6	10.2 \pm 2.6	10.1 \pm 2.5
Peso, kg	35.2 \pm 12.5	35.3 \pm 13.5	34.0 \pm 12.0
Estatura, cm	133.9 \pm 16.2	132.0 \pm 17.7	129.7 \pm 16.2
Menarquia, % de niñas	26	25	24
Desarrollo pechos, % de niñas			
Estado 1	47	60	54
Estado 2	26	19	21
Estado 3	22	15	20
Estado 4	5	5	5
Hemoglobina, g/l	134.8 \pm 9.2	133.3 \pm 7.9	135.5 \pm 8.8
Ferritina plasmática, μ g/L			
Mediana (recorrido)	19.5 (5-110)	18.8 (7-72)	18.8 (9-51)
Promedio geométrico \pm sd	20.9 \pm 1.1	20.1 \pm 0.8	19.1 \pm 0.7
Anemia, %	5.7	1.8	3.4
Deficiencia de hierro, %			
\leq 15.0 μ g ferritina/L	31	28	29
\leq 12.0 μ g ferritina/L	17	11	16
Ferritina (50.0 μ g/L) elevada, %	8 ^a	3	1 ^a

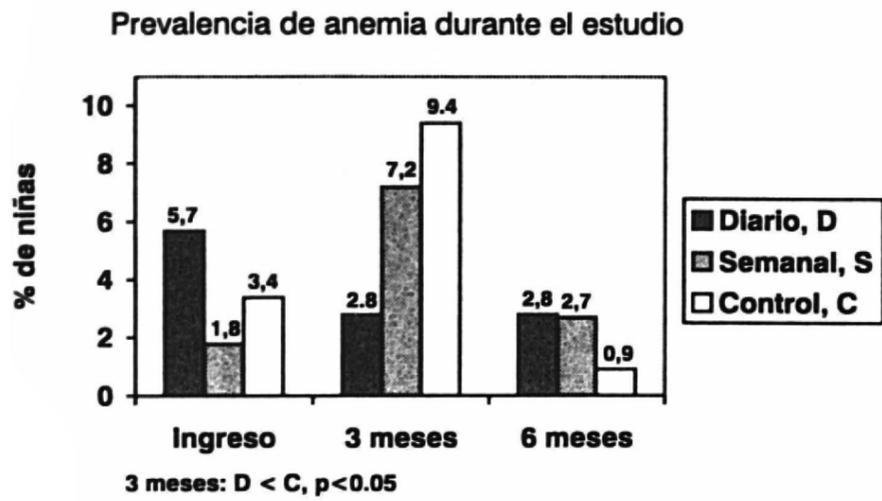
^a p < 0:05

Cuadro 2 : Concentración de Hemoglobina (promedio \pm d.e.) en tres etapas del estudio

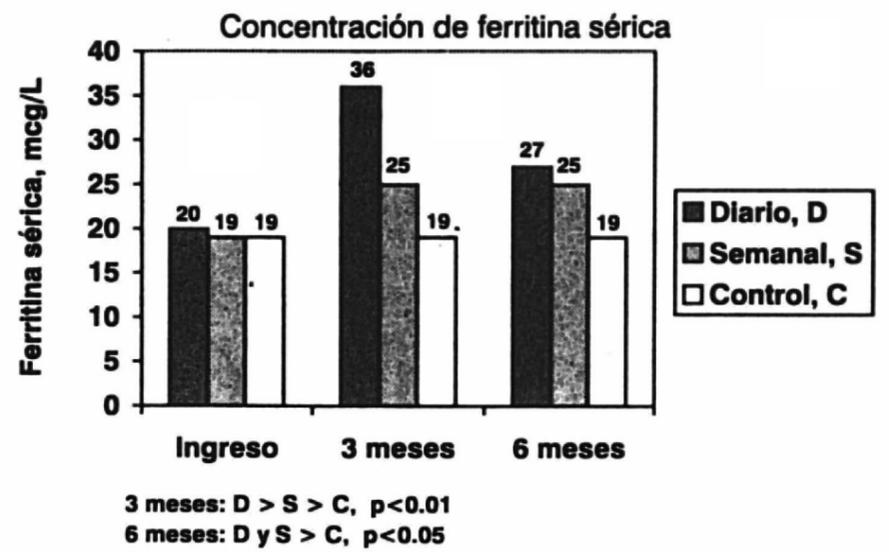
Grupos	Concentración de Hemoglobina g/L		
	Ingreso	3 meses	6 meses
D (n=106)	134.8 \pm 9.2	133.9 \pm 7.9	132.9 \pm 8.1
S (n=111)	133.3 \pm 7.9	132.6 \pm 9.7	132.6 \pm 7.5
C (n=117)	135.5 \pm 8.8	131.4 \pm 9.0	134.0 \pm 7.4

* 5to percentil de NHANES II, ajustado por edad y altitud de 1,500 m (CDC, 1989)

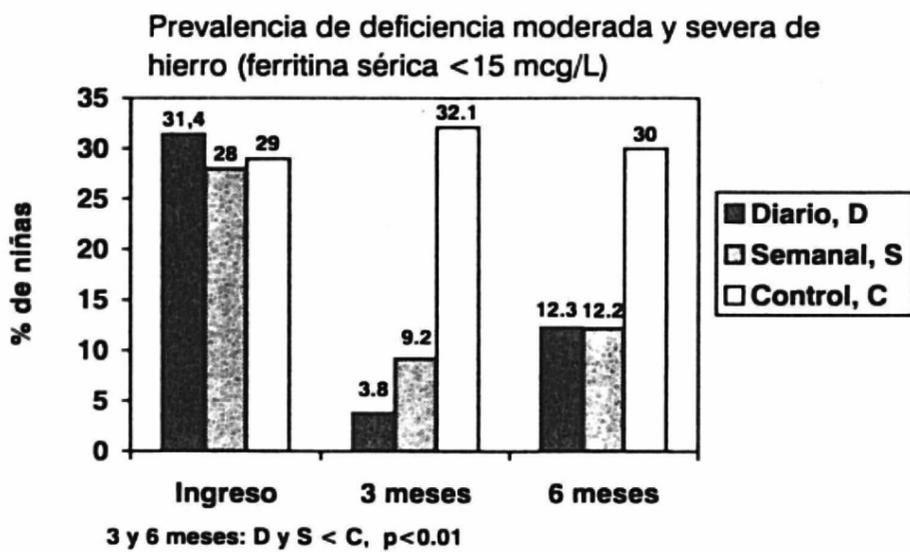
Gráfica 1.



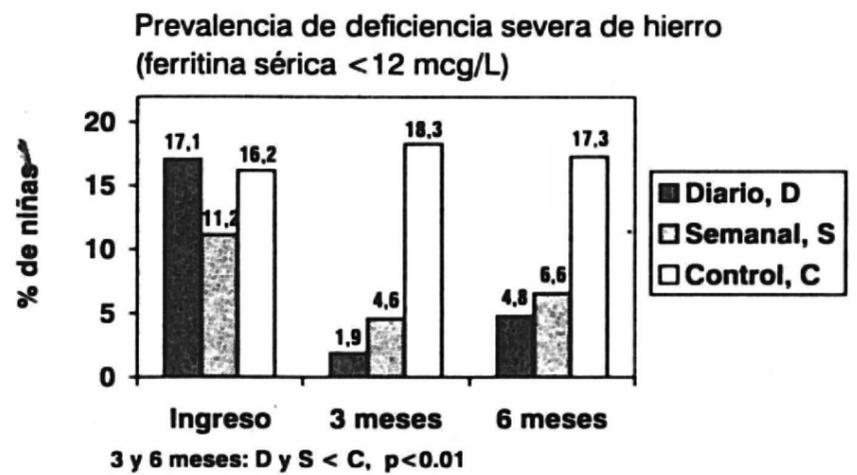
Gráfica 2.



Gráfica 3A.



Gráfica 3B.



Gráfica 4.

