

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA PROFILAXIS CON SULFATO FERROSO EN LACTANTES NACIDOS A TÉRMINO CON NIVELES DE HEMOGLOBINA Y FERREMIA DESCONOCIDOS.

Risks and benefits of iron supplementation in full-term infants with unknown hemoglobin and ferritin levels.

Autores: Echavarría, Angie¹; Oltra, Gisela¹.

¹ Residencia y Servicio de Medicina Familiar Sanatorio Güemes

Contacto: aecharvarria@fsg.edu.ar

Recibido: 10/11/2023

Aceptado: 17/03/2024

RESUMEN

La seguridad y eficacia de los programas de suplementación con hierro a lactantes, está actualmente en discusión. El objetivo de esta revisión fue identificar estudios sobre riesgos y beneficios de la suplementación con hierro profiláctico en lactantes menores de un año, nacidos a término, con niveles de hemoglobina (Hb) y ferremia desconocidos. Se realizó una búsqueda en Pubmed y Cochrane, identificando 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis. Estos estudios arrojaron resultados que indican mejoras en los niveles séricos de hierro y hemoglobina como resultado de la suplementación con hierro. Sin embargo, no se observó un beneficio significativo en el desarrollo cognitivo de los lactantes. Los efectos adversos más reportados son los gastrointestinales, efectos en el crecimiento (menor ganancia de talla y peso) y menor absorción de zinc. En resumen, la evidencia en cuanto a la profilaxis con hierro en lactantes es limitada, lo que nos lleva a recomendar un seguimiento cercano de los lactantes que reciben suplementos de hierro, con el objetivo de detectar posibles eventos adversos. Es fundamental evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta intervención antes de su implementación.

PALABRAS CLAVES: Anemia, deficiencia de hierro, lactante, suplementos dietéticos.

ABSTRACT

The safety and efficacy of iron supplementation programs for infants are currently under discussion. The objective of this review was to identify studies on the risks and benefits of prophylactic iron supplementation in infants under one year of age, born at term, with unknown hemoglobin (Hb) and serum iron levels. The search was conducted on Pubmed and Cochrane, identifying three systematic reviews and meta-analyses. The results indicate improvements in serum iron and hemoglobin levels as a result of iron supplementation. However, a significant benefit in infant cognitive development was not observed. The most reported adverse effects were gastrointestinal, effects on growth (reduced height and weight gain), and reduced zinc absorption. In summary, the evidence regarding iron prophylaxis in infants is limited, leading us to recommend close monitoring of infants receiving iron supplements to detect potential adverse events. It is crucial to carefully assess the risks and benefits of this intervention before implementation.

KEYWORDS: Anemia, Iron-Deficiency, infant, dietary supplements.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Argentina de Pediatría (2017) recomienda realizar profilaxis con sulfato ferroso a lactantes con riesgo de anemia ferropénica¹. Esta recomendación está basada en aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos y opiniones de expertos. Por este motivo, la seguridad y eficacia de los programas de suplementación de hierro están en discusión.

Esta revisión buscó identificar estudios sobre riesgos y beneficios de la suplementación con hierro profiláctico en lactantes menores de un año, nacidos a término, con niveles de hemoglobina (Hb) y ferremia desconocidos

Pregunta clínica

La suplementación con sulfato ferroso es una práctica común en el consultorio de niño sano, sin embargo, en la práctica habitual, se generan interrogantes entre los profesionales sobre los beneficios y posibles efectos adversos de esta profilaxis. Por esta razón, se discutió el tema en un ateneo del servicio de Medicina familiar del sanatorio Güemes, lo que

orientó a la pregunta: ¿Cuáles son los efectos clínicos (riesgos y beneficios) del hierro profiláctico en pacientes nacidos a término, de 0-12 meses de edad con niveles de Hb y ferremia desconocidos?

Pregunta PICO

Población: Niños de 0 a 12 meses de edad nacidos a término, asintomáticos, con niveles de hemoglobina y ferremia desconocidos.

Intervención: Hierro profiláctico.

Comparador: No profilaxis/placebo.

Outcomes: Efectos clínicos (Efectos adversos/beneficios).

Estrategia de búsqueda

Búsqueda en Pubmed y Cochrane utilizando 3 estrategias, se aplicaron filtros (ver tabla 1), sin restricción de idioma ni fecha. Se obtuvieron 21 resultados de los cuales 3 eran revisiones sistemáticas y metaanálisis, los cuales fueron elegidos por ajustarse a la pregunta PICO (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda. Fuente: Autores.

Estrategia	Resultados
Búsqueda:	
1. "iron supplementation" "children" "harms" "benefits"	26
2. "routine iron supplementation" AND "children"	23
3. "daily iron supplementation" AND "Infants"	25
Filtros. metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas; edad: 0-24 meses, sin filtro de idioma ni fecha	21: 14 ensayos clínicos y 7 metaanálisis
Exclusiones	Embarazadas (2) mayores de 2 años (1) prematuros (1)
Elegidos	3 metanálisis (2 obtenidos de PUBMED y 1 de cochrane)

Estrategia de búsqueda

1. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Children Ages 6 to 24 Months: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. McDonagh M, Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougat-sos C. Research and Quality (US), 2015.

Revisión sistemática (RS). Objetivo: Identificar los riesgos y beneficios de la suplementación con hierro a lactantes entre 6 a 24 meses. Metodología: Población: Niños de 6 a 24 meses; intervención: Suplementación con hierro oral, fórmulas fortificadas/alimentos; comparación: no suplementación; Outcomes: (1) morbilidad (neurodesarrollo, crecimiento, mortalidad, calidad de vida, incidencia de anemia, deficiencia de hierro, índices hematológicos y niveles de ferritina) y

(2) efectos adversos graves (EAG), efectos adversos frecuentes (EAF), interrupción del tratamiento y sobredosis. Se excluyeron: artículos en idioma diferente al inglés, pacientes con desnutrición severa, quienes recibieron hierro inyectable y poblaciones de bajos recursos. De 2159 artículos encontrados, se aceptaron 10 estudios de 11 publicaciones de los cuales 6 evaluaron crecimiento, 4 test de desarrollo, 10 resultados hematológicos y 2 daños. Todos ellos eran ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) excepto un estudio observacional y todos con calidad aceptable según la herramienta para la evaluación de la calidad de la evidencia de la USTF, excepto un ECA de buena calidad. Resultados: No hubo diferencias respecto al crecimiento, pero sí en los valores hematológicos de hierro y hemoglobina en los lactantes suplementados respecto al control. Los hallazgos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Hallazgos de revisión sistemática de la U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Fuente: Modificada de McDonagh, et al.²

OUTCOME	LIMITACIONES	HALLAZGOS
Crecimiento y desarrollo	Ningún estudio reportó diagnósticos relacionados con el crecimiento, las implicaciones clínicas de los puntajes de los test no son claras	5 de los 6 estudios no encontraron diferencias en los parámetros de crecimiento a corto plazo (peso, talla, PC), 3 estudios no encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala de desarrollo infantil de Bayley entre los dos grupos. Otro ensayo, encontró que los puntajes de la escala de Griffiths para desarrollo psicomotor, disminuyeron en ambos grupos pero menos en el suplementado con hierro después de 24 meses (p=0,04)
Incidencia de deficiencia de hierro y anemia ferropénica	Intervenciones variables, alta tasa de deserción o exclusión del análisis	En 1 de 5 estudios se reportó beneficio significativo de la suplementación para anemia ferropénica (RR 0,14 (95% IC 0,09-0,20)). 2 ensayos reportaron deficiencia de hierro (RR 0,52 (95% IC 0,45-0,49) y RR 0,07 (95% IC 0,01-0,48)), Un ensayo con fallas metodológicas encontró beneficios en la anemia ferropénica y déficit de hierro.
Calidad de vida, retraso psicomotor o del neurodesarrollo		No se reportaron en ningún estudio
Síntomas gastrointestinales (GI) (Constipación) y sobredosis fatal	Pobre calidad de los estudios 2 ensayos clínicos donde los daños fueron raramente reportado	Un ensayo no informó diferencias en efectos adversos (EA) GI entre quienes recibieron leche fortificada con hierro vs quienes no recibieron (RR, 1,0 IC del 95 %, 0,9 a 11]), mientras que otro ensayo indicó que no se evaluaron eventos adversos clínicamente significativos. Se observaron algunas diferencias entre los grupos en la falta de adherencia; sin embargo, las diferencias parecen estar basadas en el tipo de suplemento/control más que en el contenido de hierro. No se informaron otros daños.

IC: intervalo de confianza EA: efecto adverso PC: perímetro cefálico GI: Gastrointestinales.

2. Effect of Daily Iron Supplementation in Healthy Exclusively Breastfed Infants: A Systematic Review with Meta-Analysis. Cai C, Granger M, Eck P, Friel J. Breastfeed Med, 2017

RS y meta análisis (MA). Objetivo: Resumir la evidencia de beneficios y riesgos de la suplementación oral diaria con hierro. Metodología: Población: niños alimentados con lactancia materna (LM) exclusiva antes de los 6 meses de edad, intervención: suplementación diaria con hierro oral, comparación: no suplementación, outcomes: beneficios clínicos. Excluyeron lactantes de bajo peso < 2500g, pretérmino < 37 semanas, niños no alimentados con LM durante la intervención o suplementación

con comida sólida, fórmula o hierro combinado con otros nutrientes. De 8456 estudios identificados, se incluyeron 4 estudios de 5 reportes, todos ellos ECA, Todos los ensayos incluidos presentaron ciertas limitaciones metodológicas, las principales limitaciones fueron: la ocultación de la asignación poco clara, el cegamiento mal definido en la evaluación de resultados y un alto riesgo de sesgo en el reporte selectivo. Resultados: La suplementación diaria de hierro aumentó los niveles de volumen corpuscular medio (VCM) y puede tener un efecto benéfico en el desarrollo cognitivo; sin embargo, puede enlentecer el crecimiento físico de los niños. No hay evidencia que sugiera que la suplementación pueda causar otros efectos adversos.

Tabla 3. Resultados RS y MA de Cai C, et al3. Fuente: Autores

OUTCOME	RESULTADO (MD)	LIMITACIONES
Hemoglobina	1.78 (95% IC -1.00, 4.57) p= 0.21 I2 = 49%	Incluyeron pocos estudios Muestras pequeñas
VCM	2.17 (95% IC 0.99, 3.35) p= 0.00003 I2 = 0%	
Ferritina	17.26 (95% IC -40.96,75.47) p= 0.56 I2 = 67%	
Ganancia de peso	-0.04 (95% IC -0.07,-0.01) p= 0.0003 I2 = 0%	
Ganancia de estatura	-0.01 (95% IC -0.08,0.06) p= 0.77 I2 = 0%	
Ganancia de circunferencia cefálica	-0.14 cm (95% IC -0.18,-0.09) p= <0.00001 I2 = 2%	
Índice de desarrollo mental	0.00 (95% IC -5.50,5.50) p= 1.00 I2 = No aplicable	Resultados de un sólo estudio Muestras pequeñas
Índice de desarrollo psicomotor	7.00 (95% IC 0.99,13.01) p= 0.02 I2 = No aplicable	
Agudeza visual	0.52 (95% IC -0.16,1.20) p= 0.14 I2 = No aplicable	

MD= Diferencia de medias I2 = heterogeneidad IC: Intervalo de confianza p= valor p VCM= volumen corpuscular medio.

3. Pasricha, Sant-Rayn et al. "Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4–23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." (2014).

RS y MA. Objetivo: Revisar la evidencia de los beneficios y seguridad de la suplementación con hierro en niños de 4 a 23 meses de edad. Metodología: Búsqueda en SCOPUS y MEDLINE, sólo incluyeron ECA. De 90.004 estudios identificados, incluyeron 33. Resultados: Se encontró una diferencia de medias (MD) significativa en los lactantes suplementados, en cuanto a los niveles séricos de Hb (MD 7.22 95% IC 4.87, 9.57 $p < 0.0001$ $I^2 = 94\%$) VCM (MD 2.81 95% IC 1.20, 4.42 $p = 0.001$ $I^2 = 88\%$), ferritina (MD 21.42 95% IC 17.25, 25.58 $p < 0.0001$ $I^2 = 98\%$) y otros índices férricos; sin embargo, respecto al índice mental y psicomotor de Bayley se encontró un pequeño beneficio, pero no estadísticamente significativo. En cuanto a efectos adversos, se identificó como asociadas: el vómito (MD 1.38 95% IC 1.10, 1.73 $p = 0.006$ $I^2 = 1\%$), la prevalencia de fiebre (RR 1.16 95% RR 1.02, 1.31 $p = 0.02$ $I^2 = 0\%$) y menor absorción de zinc (MD -0.70 95% IC -1.37, -0.03 $p = 0.04$ $I^2 = 85\%$), las demás variables como diarrea, constipación, mortalidad, entre otros, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Respecto al crecimiento, se encontró menor ganancia de peso (SMD -1.12 IC 95% -1.91, -0.33 $p = 0.0005$ $I^2 = 96\%$) y ganancia de estatura en los niños suplementados (SMD -0.83 IC 95% -1.53, -0.12 $p = 0.02$ $I^2 = 95\%$), sin embargo, no hubo diferencias en el peso y talla para la edad o retraso del crecimiento global.

CONCLUSIÓN FINAL E IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA MÉDICA

-La evidencia de la profilaxis con hierro en lactantes es limitada, dentro de las revisiones se incluyeron pocos estudios de buena calidad, algunos de calidad aceptable y varios con fallas metodológicas y alto riesgo de sesgo. Se requieren estudios de mayor calidad.

-Por otra parte, un factor relevante a la hora de evaluar el requerimiento de profilaxis con hierro y su eventual beneficio está relacionado al tipo de lactancia recibida (la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios recibieron lactancia materna exclusiva), con lo cual puede que ciertos subgrupos puedan obtener algún beneficio más marcado que otro en contexto de diferentes tipos de lactancia (materna, artificial o leche de vaca).

-Se ha reportado mejoría en los niveles séricos de hierro y hemoglobina, sin embargo, el beneficio en el desarrollo cognitivo no es significativo. Los efectos adversos más reportados son los gastrointestinales y efectos en el crecimiento (menor ganancia de talla y

peso) y menor absorción de zinc.

- La profilaxis en niños asintomáticos con riesgo intermedio para anemia es discutida y requiere mayor evidencia, por el momento, se recomienda realizar seguimiento estrecho a los lactantes que reciben hierro para identificar los posibles efectos adversos.

Las Autoras declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2017;115 Supl 4: s68-s82

2. McDonagh M, Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougatsos C. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Children Ages 6 to 24 Months: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. Report No.: 13-05187-EF-1. PMID: 25905157.

3. Cai C, Granger M, Eck P, Friel J. Effect of Daily Iron Supplementation in Healthy Exclusively Breastfed Infants: A Systematic Review with Meta-Analysis. Breastfeed Med. 2017;12(10):597-603.

4. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [published correction appears in Lancet Glob Health. 2014; 2(3):e144].