

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EVALUACION DE LA SUPLEMENTACION CON HIERRO Y CON HIERRO  
MAS ACIDO FOLICO EN POBLACIONES DE LA COSTA  
SUR DE GUATEMALA



GUATEMALA, AGOSTO DE 1980

## **CONTENIDO**

- 1. INTRODUCCION**
- 2. OBJETIVOS**
- 3. HIPOTESIS**
- 4. ANTECEDENTES**
- 5. MATERIAL Y METODOS**
- 6. RESULTADOS**
- 7. DISCUSION**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. RECOMENDACIONES**
- 10. BIBLIOGRAFIA**
- 11. AGRADECIMIENTO**

## INTRODUCCION

Las anemias nutricionales son un problema de magnitud mundial (1), y presentan su máxima prevalencia en los países en desarrollo. Su causa más común es la carencia de hierro (1, 2, 3) siguiéndole por orden de frecuencia la carencia de folatos (4).

Tanto la deficiencia de hierro como la de folatos, producen además de anemia, una serie de alteraciones no hematológicas, las cuales incluyen trastornos enzimáticos, alteraciones en el metabolismo energético, defectos endócrinos, disminución en la defensa del organismo, alteraciones en la función mental y en la conducta, e impedimento en el proceso normal de productividad por esfuerzo físico (2, 5-21).

La anemia no debe ser considerada solamente como un problema médico-clínico sino también como un problema de salud pública y de repercusión en el desarrollo socio-económico ya que constituye de por sí uno de los factores que limitan la capacidad de trabajo de individuos cuyo medio de subsistencia demanda altos niveles de ejercicio (7, 13, 14, 15, 16, 17) en el que se requiere una aportación adecuada de oxígeno a los músculos además de disponibilidad suficiente de energía. Recientes investigaciones sugieren la posibilidad de una relación entre la deficiencia de hierro y la disminución de la capacidad de aprendizaje del niño (11, 12, 22, 23).

Por otro lado, la corrección de la deficiencia de hierro y de la anemia debe proceder en forma tal que el riesgo de producir sobrecarga de hierro sea mínimo. En efecto, el exceso de ingesta de hierro ha sido inculcado de producir hemocromatosis aunque esto es muy probable en poblaciones que no tengan el efecto genético de hemocromatosis, ya que el organismo limita la absorción de hierro al llegar este a niveles séricos normales (24, 25, 26). El exceso de hierro circulante también es capaz de disminuir la capacidad de defensa del organismo. Finalmente, (29) un estudio epidemiológico sugiere que el anciano con anemia moderada tiene menos problemas circulatorios que se manifiesten por accidentes cerebro vasculares o infartos del miocardio.

Es así como, la mayor parte de evidencia disponible indica que tanto la deficiencia de hierro y folatos como la anemia tienen consecuencias desfavorables para la salud y el bienestar de las poblaciones. Guatemala se encuentra entre los países que sufren estos problemas (30, 31, 32, 33), y aún no tiene programas efectivos de intervención destinados a resolverlos.

Estudios realizados en la población de Centroamérica y Panamá (34) sugieren muy fuertemente que la deficiencia primordial cau-

## INTRODUCCION

Las anemias nutricionales son un problema de magnitud mundial (1), y presentan su máxima prevalencia en los países en desarrollo. Su causa más común es la carencia de hierro (1, 2, 3) siguiéndole por orden de frecuencia la carencia de folatos (4).

Tanto la deficiencia de hierro como la de folatos, producen además de anemia, una serie de alteraciones no hematológicas, las cuales incluyen trastornos enzimáticos, alteraciones en el metabolismo energético, defectos endócrinos, disminución en la defensa del organismo, alteraciones en la función mental y en la conducta, e impedimento en el proceso normal de productividad por esfuerzo físico (2, 5-21).

La anemia no debe ser considerada solamente como un problema médico-clínico sino también como un problema de salud pública y de repercusión en el desarrollo socio-económico ya que constituye de por sí uno de los factores que limitan la capacidad de trabajo de individuos cuyo medio de subsistencia demanda altos niveles de ejercicio (7, 13, 14, 15, 16, 17) en el que se requiere una aportación adecuada de oxígeno a los músculos además de disponibilidad suficiente de energía. Recientes investigaciones sugieren la posibilidad de una relación entre la deficiencia de hierro y la disminución de la capacidad de aprendizaje del niño (11, 12, 22, 23).

Por otro lado, la corrección de la deficiencia de hierro y de la anemia debe proceder en forma tal que el riesgo de producir sobrecarga de hierro sea mínimo. En efecto, el exceso de ingesta de hierro ha sido inculpado de producir hemocromatosis aunque esto es muy probable en poblaciones que no tengan el efecto genético de hemocromatosis, ya que el organismo limita la absorción de hierro al llegar éste a niveles séricos normales (24, 25, 26). El exceso de hierro circulante también es capaz de disminuir la capacidad de defensa del organismo. Finalmente, (29) un estudio epidemiológico sugiere que el anciano con anemia moderada tiene menos problemas circulatorios que se manifiesten por accidentes cerebro vasculares o infartos del miocardio.

Es así como, la mayor parte de evidencia disponible indica que tanto la deficiencia de hierro y folatos como la anemia tienen consecuencias desfavorables para la salud y el bienestar de las poblaciones. Guatemala se encuentra entre los países que sufren estos problemas (30, 31, 32, 33), y aún no tiene programas efectivos de intervención destinados a resolverlos.

Estudios realizados en la población de Centroamérica y Panamá (34) sugieren muy fuertemente que la deficiencia primordial causante de anemias nutricionales es la de hierro, seguida por la de folatos, no existiendo una correlación clara entre anemia y deficiencia de folatos, la que sí existe en el caso de la deficiencia de hierro.

Se cuenta, con suficientes datos sobre el grado de prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en Centroamérica (31, 32, 33, 34), los cuales obligan a buscar soluciones tendientes a resolver el problema. Una solución podría ser la fortificación de alimentos. Sin embargo, siguiendo las recomendaciones de INACG (1), antes de embarcarse en programas de fortificación se debe realizar pruebas de suplementación para evaluar la respuesta de la población ante la corrección del nutriente deficiente en sus condiciones naturales de vida.

La experiencia sobre la suplementación con hematínicos en diversas partes del mundo, se basa en estudios realizados en grupos de población con alto riesgo de deficiencias en hierro y folatos, principalmente en embarazadas y niños (35, 36, 37, 38, 39); no existen estudios en los cuales un programa de suplementación vaya dirigido a todos los grupos de edad y sexo.

El presente trabajo informa sobre los resultados de los valores sanguíneos indicativos del estado de nutrición de hierro y folatos en un programa de suplementación con hierro y con hierro más ácido fólico a nivel de población total, y completa la evaluación en términos de respuesta en hematocrito y hemoglobina que reportaron Bulux y González (40). Se ha considerado importante, como paso previo a medidas de fortificación, evaluar el impacto de suplementación en toda la población bajo condiciones normales de vida.

## OBJETIVOS

En grupos de población representativos de los habitantes de la costa tropical de Centroamérica y Panamá, los cuales tienen una elevada prevalencia de anemias nutricionales.

1. Definir en términos precisos la prevalencia de deficiencia de hierro y de folatos por medio de determinaciones de hierro sérico, CTLH\*, % Sat. de CTLH y folatos sanguíneos y en glóbulos rojos, y su repercusión en los valores de VCM, HCM y CHCM.

2. Diseñar métodos útiles para evaluar la respuesta de poblaciones a la suplementación con hierro o con hierro más ácido fólico, utilizando las variables descritas en el objetivo 1, las cuales complementan los estudios hematológicos reportados por Bulux y González (40).

3. Determinar en base a esos métodos y variables, cuál es la respuesta en nutrición de hierro y de folatos a la suplementación con hierro solo, o con hierro más ácido fólico.

\* CTLH: Capacidad Total de ligar Hierro  
% SAT de CTLH; Por ciento de Saturación de la Capacidad Total de ligar Hierro  
VCM: Volumen Corpuscular Medio  
HCM: Hemoglobina Corpuscular Media  
CHCM; Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

## HIPOTESIS

1. Los individuos sin tratamiento presentan una regresión al promedio en niveles de metabolitos indicadores de estado nutricional de hierro y de folatos.

2. El efecto de suplementación sobre indicadores del estado de nutrición de hierro y folatos varía según el grado de deficiencia basal o previo a la suplementación, las características de edad y sexo, y la intensidad de la suplementación.

3. La suplementación combinada con hierro y folatos es más efectiva que la suplementación con hierro solo, tanto en la corrección de la deficiencia de hierro como de la de folatos.

4. La suplementación con hierro solo produce una desmejoría en el estado de nutrición de folatos.

## ANTECEDENTES

En 1972, Viteri, de Tuna y Guzmán (41) publicaron patrones hematológicos para Centroamérica y Panamá, basándose en un escrutinio cuidadoso de casos que se caracterizaban por una normalidad comprobada en nutrientes eritropoyéticos y por la ausencia de causas secundarias de anemia. Con base en estos patrones, el mismo año se publicó la prevalencia de individuos con valores de hemoglobina por debajo de lo normal (31), habiéndose encontrado 20% de prevalencia de anemia en individuos residentes abajo de 750 mts. sobre el nivel del mar. Los grupos vulnerables presentaban prevalencias tan altas como 38.7%.

En 1971 Cook et al (32) publicaron estudios sobre anemias nutricionales en mujeres embarazadas a término, mujeres no embarazadas y hombres adultos de siete países latinoamericanos. Este estudio fue el resultado de la cooperación de grupos de hematólogos y nutricionistas entre los cuales participó el INCAP. Los resultados de este trabajo fueron que las mujeres embarazadas presentaban 22% de anemia y las no embarazadas 12%. La deficiencia de hierro fue la causa primordial de esta anemia encontrándose en 48% de mujeres con embarazo a término; en 21% de mujeres no embarazadas y en 13% de hombres adultos.

Un estudio (33) en mujeres embarazadas a término realizado en la ciudad de Quetzaltenango (1.850 mts. sobre el nivel del mar), mostró una prevalencia de anemia similar a la observada en el estudio de Cook et al.

Diversos autores consideran que el hombre adulto sin ninguna pérdida crónica de sangre debe tener una nutrición de hierro adecuada, excepto si la dieta es causante de un déficit en este mineral. El hecho de que en Centroamérica la prevalencia de anemia en los hombres y niños libres de infección uncinariásica sea elevada, sugiere que la dieta es la causante primordial de la deficiencia de hierro (42). Estudios dietéticos (30,34) indican que cerca del 65% de familias de bajo nivel socio-económico ingieren menos de 15 mg. de hierro por persona por día en forma que es pobremente absorbible (43). Estos datos conducen a la conclusión de que la deficiencia de hierro es primariamente dietética agravada por infección uncinariásica, por otras pérdidas crónicas de sangre, y posiblemente por procesos infecciosos repetidos. De ser así el caso, un programa de suplementación con hierro a nivel comunitario debería ser efectivo.

La otra posible causa de anemia, cual es la deficiencia de folatos, ha sido también estudiada en Centroamérica (30, 32, 34, 44). Estos estudios demuestran que con frecuencia se encuentran niveles de

folatos séricos o en glóbulos rojos compatibles con estados de deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, no se ha podido correlacionar este hallazgo bioquímico con la prevalencia de anemia o macrocitosis. Estudios en otras partes del mundo (35, 36, 37, 39, 45) indican que, prácticamente sin excepción, el nutriente deficiente primordial es hierro y que en algunas poblaciones específicas la respuesta a hierro más folatos o hierro más folatos más vitamina B<sub>12</sub> son superiores a las obtenidas con hierro solo, sugiriendo que en estas poblaciones la deficiencia de folatos y/o de vitamina B<sub>12</sub> pueden jugar un papel secundario complicante a la causa primaria de la anemia la cual es la ferropenia.

Algunos resultados específicos son pertinentes para los propósitos del estudio por lo que serán analizados con más detalle.

Pereira et al. (46) encontraron en un estudio realizado en 27 niños preescolares de dos a cinco años de edad que la concentración de hemoglobina, hierro sérico, y porcentaje de saturación transferrina aumentaban después de administrar 20 ó 30 mg. de hierro como Sulfato ferroso por períodos de 7-12 semanas.

Aung-Thun-Batu et al (36) encontraron incrementos significativos en hemoglobina después de la administración de 120 mg. de hierro ó ésto más 10 mg. de ácido fólico a mujeres comprendidas entre 22 a 25 semanas de gestación, con respecto a otro grupo similar al cual se le dio placebo. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre el grupo que recibió sólo hierro y el que recibió hierro más ácido fólico.

Izak et al (37) estudiaron a un grupo de mujeres embarazadas que sufrían de anemia de causa combinada de deficiencia de hierro y folatos. Las señoras se dividieron en cuatro grupos al azar los cuales recibieron uno de los siguientes tratamientos: placebo, hierro, ácido fólico y hierro más ácido fólico. El grupo que recibió placebo mostró una caída en hemoglobina a lo largo del embarazo en el 73% de los casos. En los grupos que recibieron sólo hierro o sólo ácido fólico observaron incrementos de hemoglobina únicamente en el 22 al 27 por ciento de las señoras. Las embarazadas que recibieron hierro más ácido fólico mostraron en un 90% un aumento en concentración de hemoglobina, mientras que sólo el 6% la redujo.

Sood et al (35) realizaron estudios de suplementación dirigidos a la anemia del embarazo en la India. El primer grupo recibió placebo, el segundo vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico (100 microgramos cada dos semanas y 5 mg. diarios respectivamente); el tercero recibió vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y hierro; el cuarto recibió 120 mg. de hierro

por día en forma de sulfato ferroso; únicamente el tercer grupo se dividió en cuatro sub-grupos en base a las dosis de hierro oral que recibirían por día así: 30, 60, 120 y 240 mg. respectivamente. En este grupo las dosis de vitamina B<sub>12</sub> y folatos eran iguales a las del segundo grupo. Los resultados fueron que los grupos uno y dos sufrieron una disminución en sus niveles de hemoglobina a lo largo del embarazo; el grupo cuarto aumentó sus niveles de hemoglobina pero en forma menos satisfactoria a los cuatro subgrupos del grupo tres que recibían vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y diversas dosis de hierro. Es curioso notar que aun el subgrupo que recibió 30 mg. de hierro por día respondió mejor que el grupo que recibió 120 mg. de hierro solo por día (grupo cuatro). Esto implica que en esta población la deficiencia combinada de B<sub>12</sub>, folatos y hierro era predominante.

S.K. Sood et al (38) posteriormente y dado que del grupo anterior quedó una proporción substancial de mujeres que quedaron con concentración de hemoglobina (Hb) menor de 111g/l hierro sérico menor de 600 µg/l y saturación de transferrina menor de 15% sugiriendo deficiencia de hierro persistente, estudiaron a mujeres embarazadas de la India con 26±2 semanas de gestación para valorar la eficacia relativa de la administración oral o parenteral de hierro en la profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. Las mujeres que tenían enfermedad crónica, con una concentración de hemoglobina menor de 50 g/l y que habían recibido hematínicos durante los últimos seis meses fueron excluidas del estudio. La administración de hierro por dosis total de infusión de hierro Dextran no fue superior a la administración oral de 120 mg. de hierro/día, 6 días/semana por 10 a 12 semanas. La administración intramuscular de hierro Dextran, 100 mg. dos veces por semana por 10-12 semanas producía un significativo aumento en la concentración de hemoglobina media en relación al aumento medio obtenido en la terapia con hierro oral. La superioridad del hierro intramuscular puede deberse a aspectos de absorción de hierro oral en la forma administrada y a la exagerada afinidad del sistema retículo endotelial al hierro Dextrano administrado por vía endovenosa. A pesar de la mejor respuesta a la administración de hierro Dextran, no es recomendable en la práctica por los riesgos asociados con su uso y por los grandes costos de preparación y entrega.

Mathan et al (39) realizaron un estudio en dos centros en el Norte y Sur de la India en el que evaluaron el efecto de la suplementación con hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> más ya fuere vitamina "C" o proteína (caseinato de calcio) en los valores hematológicos de mujeres embarazadas. La administración de 500 mg. de ácido ascórbico no tuvo efecto beneficioso adicional al logrado con hierro, ácido

fólico y vitamina B<sub>12</sub>; por el contrario, las que recibieron 15 g. de Caseinato de Calcio mostraron una respuesta hematológica superior. La razón de este efecto aun no se conoce; los autores atribuyen el efecto de proteína a un incremento en la absorción de hierro elemental y no a un efecto eritropoyético de la proteína misma.

Bulux y González (40), encontraron en poblaciones de la costa Sur de Guatemala, que la respuesta a la suplementación con hierro no difiere de la obtenida con hierro más ácido fólico, confirmando que la causa primordial de las anemias nutricionales es la deficiencia de hierro. En consecuencia, la administración de hierro solo debe considerarse como adecuada y justifica los esfuerzos serios destinados a fortificación de alimentos con ese mineral. En este mismo trabajo se tomó en cuenta lo que se llama fenómeno de Regresión al promedio, que consiste en una tendencia natural de las poblaciones no intervenidas de llevar su valor basal hacia el promedio de grupo cuando se hace una evaluación posterior; dicho en otras palabras, los individuos que presentaban valores bajos en una evaluación inicial, tendían a mejorar espontáneamente en un período de evaluación posterior y viceversa, los sujetos con valores más altos tendieron a presentar valores más bajos en una evaluación posterior. El análisis de la efectividad de diversas dosis de suplemento presenta algunas contradicciones aparentes si no se considera el fenómeno descrito además del tipo de composición basal de la población estudiada, ya que pareció ser, inicialmente, que el grupo con mayor ingesta de suplemento, respondía menos satisfactoriamente que un grupo con ingesta menor de suplemento. Sin embargo, al hacer estimaciones de regresiones tomando en cuenta el tipo de composición de la muestra (regresiones ponderadas por la contribución porcentual de los diferentes segmentos de Hcto o Hb basal), la respuesta real no difería de la respuesta estimada en esta forma, considerándose así que en poblaciones de este tipo, y aun en presencia de uncinariasis las dosis menores administradas fueron efectivas al provocar cambios positivos en Hcto y Hb.

Koerper et al (50) realizaron un estudio en 359 niños y 49 adultos sanos con el propósito de estimar los límites normales para la concentración de hierro sérico y saturación de transferrina. De estos, 144 niños y 7 adultos mostraron tener evidencia por laboratorio de deficiencia de hierro (valores anormales de ferritina sérica, protoporfirina libre eritrocítica, concentración de hemoglobina o volumen corpuscular medio) los cuales fueron excluidos. Se evaluaron 215 niños y 42 adultos quienes se consideraron como normales y se encontró que la concentración de hierro sérico y la saturación de transferrina fue significativamente más baja en niños entre las edades de 0.5 y 12

años que en los adultos. Se concluyó que en niños entre 0.5 y 12 años de edad, una saturación de transferrina de <16% constituía una buena evidencia de deficiencia de hierro únicamente en conjunción con anemia y bajo volumen corpuscular medio.

A. Marsch et al (47) compararon 74 infantes a término y 42 prematuros desde su nacimiento hasta la edad de nueve meses. A todos se les dio suplemento vitamínico en la leche, y aproximadamente un tercio tuvo suplementación de hierro de 12 mg. en 32 onzas de leche administrada. Los infantes alimentados con suplemento de hierro tuvieron valores más altos en hemoglobina, hematocrito y hierro sérico después de 3 a 3 1/2 meses de edad, los cuales continuaron significativamente más altos a lo largo de los nueve meses de observación, en relación con niños control alimentados con la misma leche pero sin hierro. Entre los infantes que no recibieron suplemento con hierro 2 a término y 16 prematuros mostraron evidencia de anemia, los cuales respondieron rápidamente cuando se les cambió a la fórmula fortificada con hierro. Las cantidades de hierro sérico en adultos oscilan en 100 a 130 µg/100 ml, siéndolo más bajo en niños. No se detectó diferencias tampoco en morbilidad, crecimiento y desarrollo en los niños que recibieron hierro en relación con los control.

Koerper et al (48) determinaron el volumen corpuscular medio (VCM) por medio de un contador electrónico exacto para identificar niños con microcitosis ya sea por deficiencia de hierro o por talasemia. Estudiaron 211 entre infantes y niños sanos encontrando que el límite inferior normal para VCM es de 70 fl entre 10 y 17 meses de edad y que hay un incremento gradual del VCM con la edad; el límite inferior es 74 fl entre 1 1/2 y 4 años y 76 fl entre 4 y 7 años. Todos estos valores están por debajo del nivel mínimo del adulto, considerado en 80 fl.

Ulla M. Saarinen et al (49) estudiaron los cambios en hierro sérico, capacidad total de ligar hierro (CTLH) y saturación de transferrina (% Sat CTLH) en un grupo de 47 infantes sanos de los cuales 29 eran hombrecitos y 18 eran mujercitas. Todos presentaron de 38 a 42 semanas de edad gestacional. Se encontró que el hierro sérico y % Sat de CTLH son más bajos en infantes que en adultos, lo cual se explica por la diferente edad ya que no se excluye por la suplementación nutricional de hierro a infantes. El límite de confianza de 95% de valores de % Sat de CTLH indica que el límite inferior es cerca del 10% después de los cuatro meses de edad. Así el uso del 16% como límite basado en los valores del adulto podría sobrestimar la deficiencia de hierro en infantes.

## MATERIAL Y METODOS

### A. Población

Se estudió un total de 611 individuos pertenecientes a tres diferentes comunidades de la costa sur de Guatemala, localizadas a menos de 750 mts. sobre el nivel del mar. Estas poblaciones fueron seleccionadas dada su colaboración voluntaria y teniendo en mente que la prevalencia de anemias nutricionales es mayor en la costa que en el altiplano. También se consideró que existían causas asociadas a la dieta para explicar la alta prevalencia de anemia como uncinariasis, la cual fue identificada pero no fue tratada sino hasta el final del estudio.

Lo primero que se realizó fue un censo con el propósito de ubicar a todos los miembros de las poblaciones en estudio; luego se hizo una selección al azar de individuos de cada grupo de edad y sexo para ser representativos de una submuestra la cual sería estudiada con mayor profundidad determinando en ella hierro sérico, capacidad total de ligar hierro (CTLH), % de saturación de la capacidad total de ligar hierro (% Sat CTLH) y folatos en sangre así como carga de parásitos por medio de conteos de Stohl. El diseño del estudio no contempló el seguimiento de mujeres embarazadas ni de niños menores de un año dado su escaso número y la variabilidad innata a cualquiera de estas condiciones. Se excluyó, además, a todos los individuos cuya condición clínica pudiera interferir severamente con la investigación, y a aquellos que por cualquier causa decidieron retirarse del estudio.

La muestra total estudiada en la fase basal y posteriormente al final del período de suplementación tuvo una determinación de hematocrito. Se determinó hemoglobina únicamente en la sub-muestra en donde se obtuvo sangre de tipo venoso; en estos casos el hematocrito fue también de sangre venosa.

Toda la población fue sometida a una encuesta hematológica inicial, previo a cualquier intervención. A esta evaluación inicial se le llamó fase basal. La prevalencia de anemia en la población se dedujo del total de valores de hematocrito y hemoglobina de esta fase, usando como norma los valores normales para la población de Centroamérica y Panamá (41). A continuación se dividió la población total en tres grupos aleatorios para iniciar la fase de intervención.

### B. Intervención

La fase de intervención consistió en la administración de suplementos (hierro solo o hierro más ácido fólico) o de placebo, todos bajo supervisión directa y por períodos que varió entre 4.5 y 6 meses. Los grupos de intervención fueron:

Grupo 1: que recibió hierro como sulfato ferroso en tabletas (adultos y niños mayores de cinco años) y como citrato férrico amoniaco en jarabe para niños hasta los cinco años de edad. Este constituye el grupo Fe.

Grupo 2: Se le administró hierro oral en la misma forma que al grupo 1 más ácido fólico en tabletas, y constituye el grupo FeFol, o Fe+Fol.

Grupo 3: Recibió tabletas sin hierro ni ácido fólico o no tuvo ninguna intervención, dependiendo de las comunidades en estudio, y constituye el grupo No Suple.

Las dosis de hierro y ácido fólico administradas fueron las siguientes;

Hierro: Niños menores de cinco años; jarabe de citrato férrico amoniaco 40 mg. de hierro/día; estimando un peso promedio de 12 kg., esto equivale a 3.3 mg. de hierro/kg/día, o sea la mitad de la dosis terapéutica recomendada. Niños mayores y adultos; se utilizaron dos esquemas de tratamiento. Uno, que suministró dos tabletas al día aportando 130 mg. de hierro elemental y otro, dos tabletas cada dos días, aportando el equivalente de 65 mg. diarios.

Acido Fólico: 10 mg., una vez por semana tanto para niños como para adultos.

Como se trabajó en comunidades abiertas, no se coaccionó a los individuos a que consumieran los suplementos. Esto dio origen a que cada comunidad tuviera individuos con ingestas que variaron desde 12 hasta 366 tabletas en total. La distribución de sujetos en la submuestra en base al número total de tabletas se presenta en el cuadro No. 1 dada esta distribución, en la cual el número de individuos en la población 01 suplementados con hierro solo o con hierro más ácido fólico con consumo de tabletas menor a 240 era tan reducido, se procedió a analizar la información en forma global, disgregando, cuando era pertinente, el grupo suplementado con hierro solo en la comunidad 01 para comparar con el grupo suplementado con hierro más ácido fólico.

No se consideró a los niños por separado ya que en ningún grupo los niños menores de 4 constituían más del 100% de los sujetos estudiados.

## DISTRIBUCION DE LA POBLACION TOTAL SEGUN RANGOS DE DOSIS DE TABLETAS DE SULFATO FERROSO

No. de Tabletas	Fe (Total)		Fe°		Fe + Fo1°*	
	N	%	N	%	N	%
12 - 59	24	9.76	5	8.62	2	3.39
60 - 119	118	47.97	4	6.90	2	3.39
120 - 179	56	22.76	3	5.17	2	3.39
240 - 299	10	4.06	10	17.24	15	25.42
300 - 366	38	15.45	36	62.07	38	64.41
TOTAL	246	100.00	58	100.00	59	100.00

° Comunidad 01

\* Acido fólico 10 mg por semana

Nota: Hay seis casos excluidos por razones varias en Fe (Total), 5 de los cuales consumieron entre 180 y 239 tabletas.

Los cuadros 2 y 3 presentan la distribución de la población estudiada, por categorías de edad y sexo. La población no suplementada aparece en el primero de los cuadros y la población suplementada, ya sea con Fe o con Fefol aparece en el cuadro 3. En ambos cuadros se indica por separado la distribución de la población en la comunidad 01 de la distribución total. La razón de esta presentación es que esta comunidad fue la única en la cual se suplementó con Fefol. En esta misma comunidad hubo también grupos No Suple y Suple Fe. Es de notar en ambos cuadros que la distribución de casos por edad y sexo en la comunidad 01 no difiere de la total. Esta distribución es también muy similar en la comunidad 01 entre los casos que recibieron suplementaciones con hierro (Fe) solo o con hierro más ácido fólico (Fefol).

## C. Métodos de laboratorio

El hematocrito se determinó por el método de tubo capilar y microcentrifugación (51). La hemoglobina se determinó por cianmeta-hemoglobina (52). El conteo de glóbulos rojos se hizo por Coulter-counter (53). Hierro sérico y CTLH se determinaron por el método de Ramsay (54, 55). Los folatos en sangre, suero y glóbulos rojos se midieron por el método de Herbert (56). Estos métodos han sido empleados en la División de Biología y Nutrición Humana del INCAP por muchos años y están debidamente estandarizados por lo que no se presentan los datos de calidad de determinación en este estudio.

## D. Expresión de datos

Los análisis realizados en Hb y Hcto son realizados siguiendo el patrón utilizado por Bulux y González (40) quienes utilizan como unidad de medida el Hematocrito Unitario (Hcto U.) y Hemoglobina Unitaria (Hb U) con el fin de eliminar el efecto que tiene el hecho de que diferentes grupos de edad y sexo tienen promedios diferentes de Hb y Hcto, como se demuestra en las normas para Centro América y Panamá (41). Dichas unidades se derivan de las fórmulas siguientes:

$$1. \text{Hcto U} = \text{Hcto del individuo} - \text{Hcto } \bar{x} \text{ normal para edad-sexo-altitud}$$

$$2. \text{Hb U} = \text{Hb del individuo} \bar{x} \text{ Hb normal para edad-sexo-altitud}$$

La diferencia entre el período basal y final del estudio tanto en Hcto U como en Hb U se expresan como  $\Delta$ :

$$3. \Delta \text{Hcto U} = \text{Hcto U final} - \text{Hcto U basal}$$

$$4. \Delta \text{Hb U} = \text{Hb U final} - \text{Hb U basal.}$$

## Cuadro No. 2

## DISTRIBUCION DE LA POBLACION NO SUPLEMENTADA, POR CATEGORIAS DE EDAD Y SEXO

Edad (en años)	Sexo	Comunidad 01		Total
		N	%	
1 - 4	MF	21	10.24	25
5 - 8	MF	31	15.12	37
9 - 12	MF	10	4.88	20
13 - 16	M	7	3.42	15
17 - 49	M	45	21.95	76
50 y más	M	13	6.34	15
13 - 16	F	14	6.84	19
17 - 49	F	48	23.41	73
50 y más	F	16	7.80	20
TOTAL		205	100.00	300

TOTAL 205 100.00 300 100.00

## Cuadro No. 3

## DISTRIBUCION DE LA POBLACION SUPLEMENTADA CON Fe Y Fe + ACIDO FOLICO POR CATEGORIAS DE EDAD Y SEXO

Edad (en años)	Sexo	Comunidad 01		Todas las comunidades			
		(Fe) N	(Fe + Acido Fólico) N %	(Fe) N	(Fe) %		
1 - 4	MF	6	10.34	6	10.17	16	6.35
5 - 8	MF	4	6.89	9	15.25	30	11.90
9 - 12	MF	7	12.07	9	15.25	22	8.73
13 - 16	M	4	6.89	3	5.08	20	7.94
17 - 49	M	9	15.53	10	16.95	50	19.84
50 y más	M	5	8.62	5	8.47	10	3.97
13 - 16	F	3	5.18	1	1.69	16	6.35
17 - 49	F	18	31.03	15	25.45	75	29.76
50 y más	F	2	3.45	1	1.69	13	5.16
TOTAL		58	100.00	59	100.00	252	100.00

## ANALISIS ESTADISTICO

La forma en que se analizaron los resultados del estudio se detallan en la siguiente manera:

1. Pruebas de diferencias de valores basales y post-suplementación: análisis de varianza y pruebas de "t" (57).

2. Prevalencia de valores bajos, medianos y altos antes y después de la suplementación con hierro o hierro más folato por Chi Cuadrado (X<sup>2</sup>):

3. Regresiones lineales totales y segmentarias y pruebas de "t" entre sus pendientes e interceptos (57).

## RESULTADOS

### 1. Características de la población al inicio del estudio

El cuadro 4 presenta los valores promedio y la D.E. de las variables hematológicas y bioquímicas de los grupos estudiados, antes del inicio de la suplementación. De nuevo, se presenta para Hcto U y Hb U valores tanto para la totalidad de los grupos suplementados y no suplementados como para los mismos en la comunidad 01. Para el resto de las variables no se hace la diferenciación, ya que no existe diferencia entre los valores de la comunidad 01 con los de la totalidad estudiada (Fefol y Suple Fe) excepto en VCM y FOLSAN vrs. Suple Fe, como se indica.

Es de notar que el grupo no suplementado de la comunidad 01 presentaba menor prevalencia de anemia que los grupos suplementados, y que los grupos suplementados con Fe y con Fefol diferían entre sí únicamente en las variables de volumen corpuscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

Con respecto a las variables bioquímicas, es evidente la deficiencia de hierro aun a nivel de promedios de la población total. Los bajos valores de hierro sérico y de % de saturación de CTLH no pueden atribuirse a la distribución etárea de la población, ya que en ningún caso los niños menores de 4 años contribuían más del 10% de la muestra total. Los promedios de concentración de folatos en glóbulos rojos y en sangre también expresan un estado deficitario de la población total.

Cuadro No. 4

VALORES PROMEDIO Y D.E. DE VARIABLES HEMATOLOGICAS Y BIOQUIMICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS, ANTES DE LA SUPLEMENTACION

	NO SUPLE	SUPLE Fe	SUPLE FeFOL
HCTO U°	-3.75 + 5.34* (N = 205)	-6.79 + 7.59 (N = 58)	-6.65 + 8.15 (N = 59)
HB U°	-1.38 + 2.30* (N = 206)	-2.71 + 3.17 (N = 58)	-2.77 + 3.48 (N = 59)
HCTO U	-5.18 + 6.9 (N = 298)	-5.34 + 6.48 (N = 253)	-6.65 + 8.15 (N = 59)
HB U	-1.95 + 2.92 (N = 300)	-1.94 + 2.83 (N = 252)	-2.77 + 3.48 (N = 59)
VCM	85.4 + 9.9 (N = 294)	84.4 + 8.4***+ (N = 248)	87.7 + 12.3** (N = 61)
HCM	28.1 + 4.6 (N = 295)	28.0 + 4.4 (N = 248)	27.9 + 5.9 (N = 61)
CHCM	32.8 + 2.9 (N = 299)	32.9 + 3.0** (N = 251)	31.7 + 3.4** (N = 61)
FESEER	63.8 + 31.21 (N = 291)	58.8 + 32.2 (N = 234)	60.5 + 37.6 (N = 58)
CTLH	383.6 + 62.3 (N = 288)	377.2 + 63.4 (N = 233)	365.2 + 57.5 (N = 58)
% SAT CTLH	17.34 + 9.29 (N = 288)	16.3 + 9.5 (N = 232)	17.32 + 10.7 (N = 57)
FOLGR	83.41 + 62.45 (N = 287)	82.5 + 56.9 (N = 240)	84.7 + 79.6 (N = 60)
FOLSAN	30.86 + 19.44 (N = 287)	30.5 + 16.7+ (N = 240)	29.1 + 21.5 (N = 60)

° Comunidad 01, únicamente

\* Difiere de los otros grupos

\*\* Difieren entre sí

+ Difiere de suple Fe comunidad 01: VCM 89.2 + 10.3 (N=59) en comunidad 01.  
FOLSAN 23.5 + 14.8 (N=59) en comunidad 01.

Esta apreciación en base al promedio general de los grupos se confirma al separar a los sujetos entre aquellos que presentan valores compatibles con deficiencia de hierro o ácido fólico o compatibles con un estado nutricional adecuado en estos nutrientes. El cuadro 5 presenta el número y % de sujetos en los grupos estudiados que al inicio del estudio tenían valores indicativos de deficiencia de hierro o de folatos. Para el caso de los índices hematológicos (VCM, HCM, CHCM) se indican únicamente aquellos con valores compatibles con deficiencia de hierro, ya que la macrocitosis es prácticamente inexistente en la población.

Cuadro No. 5

NUMERO Y PORCIENTO DE SUJETOS EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS QUE AL INICIO DEL ESTUDIO TENIAN VALORES INDICATIVOS DE DEFICIENCIA DE HIERRO O DE FOLATOS

	NO SUPLE		SUPLE Fe		SUPLE FeFOL	
	N	%	N	%	N	%
VCM < 80 $\mu^3$	59	20.1	58	23.4	17	27.9
HCM < 26 pg	70	23.7	51	20.6	19	31.2
CHCM < 30 %	50	16.7	39	15.5	18	29.5
FESER < 50 $\mu\text{g}\%$	94	32.3*	107	45.7	26	44.8
CTLH > 350 $\mu\text{g}/\text{d}\text{l}$	200	69.4	163	69.9	38	65.5
% SAT < 15	119	41.3	115	49.6	18	31.6
FOLGR < 70 $\text{ng}/\text{m}\text{l}$	131	45.6	114	47.5	33	55.0
FOLSAN < 30 $\text{ng}/\text{m}\text{l}$	161	56.1	125	52.1	39	65.0

\* p < 0.05

Aun cuando los tres grupos (No Suple, Suple Fe y Suple Fefol) son muy similares con respecto al porcentaje de casos con características compatibles con deficiencia de hierro o folatos, el grupo Suple Fefol tiende a tener más casos con deficiente CHCM, o sea de hipocromía o hiposaturación en relación a los otros dos grupos ( $p < 0.05$ ): sin embargo, el número de casos con % de Sat < 15 es menor, y el número de casos con aparente deficiencia de folatos es más alto que en los otros dos grupos aunque estas diferencias no son significativas.

Entre el grupo Suple Fe de la comunidad 01 se repiten las características del grupo Suple Fefol, excepto en que el 60.4% de los casos presentan % Sat CTLH < 15 ( $p < 0.05$ ). Este grupo difiere del Suple Fe total únicamente en FOLSAN en que el 72.9% presenta valores bajos ( $p < 0.05$ ).

De todas las apreciaciones anteriores, se puede concluir con alta probabilidad de certeza que los tres grupos experimentales son muy similares entre sí al inicio del estudio, con respecto a su estado de nutrición de hierro y folatos.

## 2. Cambios observados durante el período de suplementación

El cuadro 6 presenta el promedio y la D.E. del cambio observado en los índices hematológicos y en las variables bioquímicas de los grupos estudiados entre el estudio basal y el posterior a la suplementación. Es evidente que con la suplementación con Fe y con Fefol los índices hematológicos sufrieron un cambio positivo indicando una corrección de la microcitosis y de la hiposaturación de hemoglobina, confirmando una mejor nutrición de hierro. Los cambios son todos significativos entre los grupos suplementados y el grupo no suplementado excepto por VCM para el grupo suplementado con hierro solo, el cual no difiere del grupo no suplementado ni del grupo suplementado con hierro y folatos. En el caso de los tres índices hematológicos el mayor cambio ha ocurrido con el grupo suplementado con Fefol. Este hecho es importante sobre todo al comparar los valores basales (cuadro 4) para los índices hematológicos en los tres grupos estudiados, en donde se observa que ya en el período basal el grupo suplementado con Fefol presentaba menor grado de microcitosis que los otros dos grupos.

Los indicadores bioquímicos de desnutrición de hierro mejoraron significativamente en los grupos suplementados en relación al grupo control, como era de esperar. El grupo suplementado sólo con Fe, difiere del grupo suplementado con Fefol en que presentaba un mayor cambio positivo en % Sat CTLH. El estado de nutrición de folatos mejora significativamente con la suplementación con ácido fólico mientras que los cambios observados a lo largo del período de suplementación entre los grupos suplementados con Fe y control no difieren entre sí, mostrando ambos un cambio negativo en nutrición de folatos.

El análisis de los cambios observados dentro de la misma comunidad, por medio de T pareada para comprobar la hipótesis nula de que a lo largo del tiempo no ha habido cambio, arroja los siguientes resultados; en el grupo No Suple, los cambios observados a lo largo del período del estudio no son significativos en VCM, HCM, y % Sat CTLH. El resto de los cambios sí son significativos dentro del mismo grupo, con predominio de cambios negativos tanto en índices de nutrición de Fe como de folatos. Para el grupo suplementado con Fe (Suple Fe) no alcanzan significación estadística las diferencias dentro del grupo en VCM ni en FOLSAN. El resto de los cambios sí son significativos dentro del mismo grupo. El grupo Suple Fe de la comunidad 01 presenta cambios significativos indicativos de mejoría en nutrición de hierro; los cambios en FOLGR y FOLSAN no alcanzan significación. Para el grupo Suple Fefol los cambios dentro del grupo no alcanzan significación estadística para VCM y FESER, siendo el resto de los cambios significativos.

Dado que el nivel de respuestas a la intervención covarían con su nivel previo a la intervención, siendo mayor el cambio esperado mientras más separado de la normalidad se encuentre el parámetro en el período previo a la intervención, se procedió también a analizar los datos por medio de regresiones entre el valor basal en el eje de las abscisas y el cambio observado (final-basal) en el eje de las ordenadas. Los resultados de este análisis se muestran en las figuras 1-8 en las cuales, además de la regresión promedio de cada uno de los grupos

Cuadro No. 6

PROMEDIO DE CAMBIO Y D.E. DE LOS INDICES HEMATOLOGICOS Y DE LAS VARIABLES BIOQUIMICAS EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS, DESPUES DE LA SUPLEMENTACION

	NO SUPLE	SUPLE Fe	SUPLE FeFOL
VCM	-0.43 + 11.19 <sup>a</sup> (N = 294)	0.83 + 9.74 <sup>a,b</sup> (N = 248)	3.28 + 13.41 <sup>b</sup> (N = 61)
HCM	-0.32 + 3.99 <sup>a</sup> (N = 295)	1.28 + 4.62 <sup>b*</sup> (N = 248)	3.02 + 6.02 <sup>c*</sup> (N = 61)
CHCM	-0.26 + 1.89 <sup>a*</sup> (N = 299)	1.35 + 2.82 <sup>b*</sup> (N = 251)	2.39 + 3.10 <sup>c*</sup> (N = 61)
FESER	-3.96 + 31.37 <sup>a*</sup> (N = 291)	18.61 + 40.45 <sup>b*</sup> (N = 234)	10.29 + 45.95 <sup>b</sup> (N = 58)
CTLH	-17.04 + 62.51 <sup>a*</sup> (N = 288)	-43.54 + 69.21 <sup>b*</sup> (N = 233)	-45.69 + 72.40 <sup>b*</sup> (N = 58)
% SAT CTLH	-0.33 + 9.12 <sup>a</sup> (N = 288)	7.08 + 12.60 <sup>b*</sup> (N = 232)	4.37 + 12.36 <sup>c*</sup> (N = 57)
FOLGR	-9.48 + 48.18 <sup>a*</sup> (N = 287)	-10.77 + 59.93 <sup>a*</sup> (N = 240)	57.28 + 93.05 <sup>b*</sup> (N = 60)
FOLSAN	-3.03 + 15.99 <sup>a*</sup> (N = 287)	-0.067 + 18.45 <sup>a</sup> (N = 240)	28.60 + 31.54 <sup>b*</sup> (N = 60)

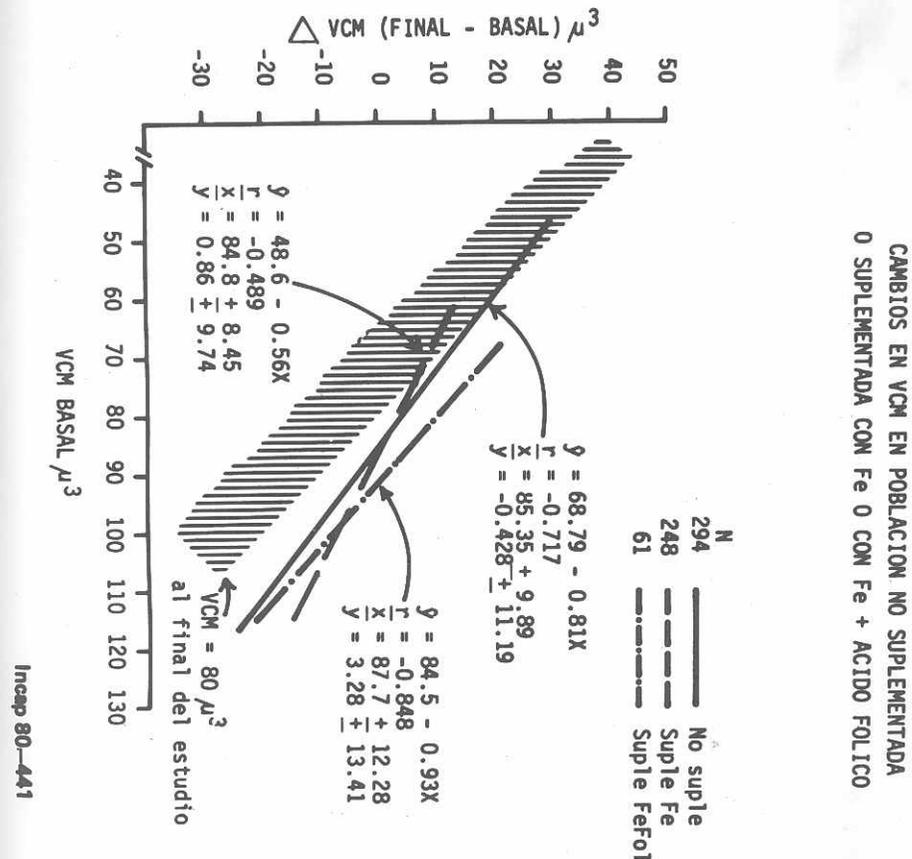
a,b,c = literales diferentes: significativamente diferentes en cada variable.

\* cambio significativo dentro del grupo (H<sub>0</sub>: cambio = 0)

se señala con un área sombreada limitada en su borde superior por el valor considerado como el extremo de la normalidad. Por ejemplo, en la figura 1 se muestran los cambios en VCM en la población no suplementada o suplementada con Fe o con FeFol. En esta figura se observan las líneas de regresión promedio entre VCM basal y el  $\Delta$ VCM (final-basal) de cada uno de los grupos, y el área sombreada delimitada en su borde superior por el valor de  $80 \mu^3$ , el se deriva del VCM basal correspondiente y del  $\Delta$  que resulta en valores de 30 o menos  $\mu^3$  de VCM. En esta misma figura, así como en el resto, se presentan las ecuaciones de regresión promedio, el coeficiente de correlación y los valores promedio, tanto del valor basal como del  $\Delta$  para cada uno de los grupos. En la figura 1 puede observarse que el grupo suplementado con hierro más ácido fólico (Suple FeFol) presenta una regresión lineal promedio que siempre se encuentra por encima del límite de  $80 \mu^3$  o menos considerado normal para VCM. En contraste, tanto los grupos No Suple como Suple Fe resultan en líneas de regresión promedio que están por debajo del límite de  $80 \mu^3$  en las partes correspondientes a los valores más bajos de VCM basal. En efecto, la regresión promedio del grupo Suple Fe cae ya dentro del área considerada inadecuada cuando los valores basales eran de  $73 \mu^3$ . El grupo Suple Fe de la comunidad 01 se comportó esencialmente igual en su regresión, al grupo total Suple Fe.

La regresión promedio del grupo No Suple ya cae dentro del área considerada inadecuada cuando los valores de VCM basal eran de  $60 \mu^3$  o menos. El coeficiente de regresión para el grupo No Suple presenta el cambio espontáneo referido como regresión al promedio con el cual deben compararse las líneas de regresión de los grupos suplementados. Esta comparación se presenta en el cuadro 7 en el cual se pueden encontrar los valores de "T" y su significación para los coeficientes de regresión de los distintos grupos estudiados. Cuando los diferentes coeficientes de regresión no diferían significativamente entre sí, se procedió a determinar si el intercepto difería significativamente entre los distintos grupos.

FIGURA No. 1



VALORES DE "t" PARA DIFERENCIAS EN COEFICIENTES DE REGRESION E INTERCEPTOS DE LAS REGRESIONES LINEALES ENTRE VALORES BASEALES Y CAMBIO ENTRE VALORES FINALES Y BASEALES (FIGURAS 1 a 8)

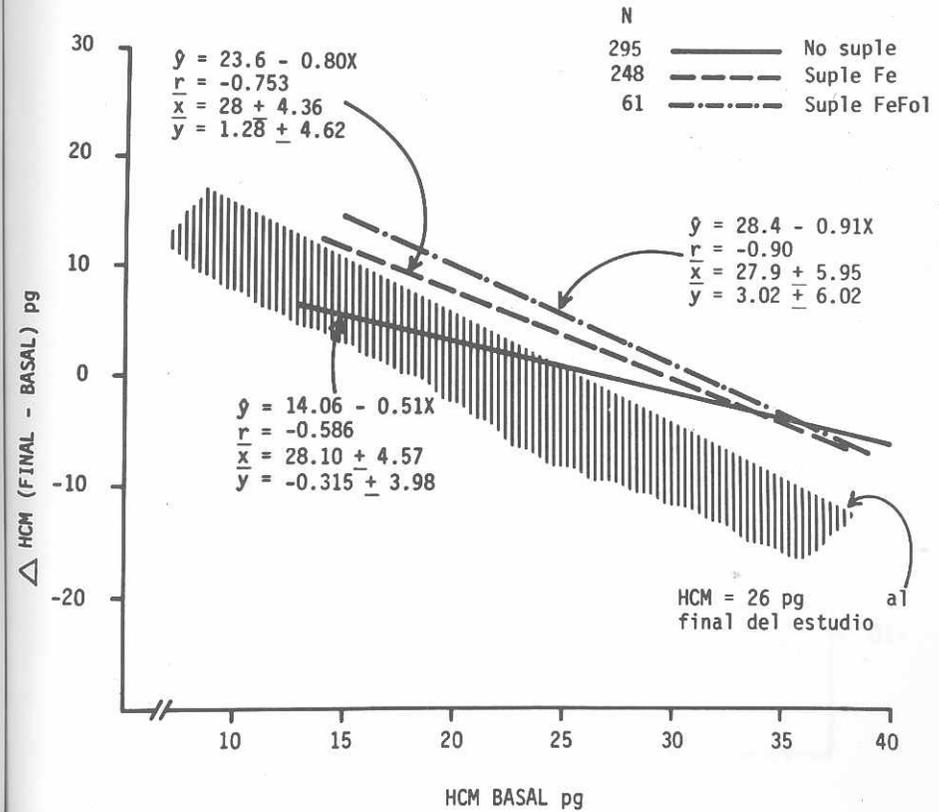
	Coeficientes de regresión				Interceptos	
	NS vs Fe	NS vs FeFoI	Fe vs FeFoI	NS vs Fe	NS vs FeFoI	Fe vs FeFoI
VCM	1.00	0.87	1.68	2.93**	2.17*	4.15**
HCM	0.67	6.51**	1.75	5.74**	-	2.30*
CHCM	14.88**	12.55**	0.62	-	-	0.64
FeSer	2.73**	1.49	0.07	-	2.46*	0.89
CTLH	3.82**	2.21*	0.37	-	-	0.13
% Sat CTLH	4.41**	1.75	0.90	-	3.11**	1.41
FoIGR	3.49**	1.82	0.07	-	4.76**	4.63**
FoISan	0.86	0.56	0.86	0.37	4.88**	4.85**

\* p < 0.005  
\*\* p < 0.0005

A continuación se procede con el análisis de las regresiones presentadas en las figuras 2 y 3 correspondientes a los otros índices globulares. En estos índices, la única regresión promedio que no se mantiene por encima de los límites de normalidad tanto para HCM como para CHCM, es la correspondiente a los grupos no suplementados.

FIGURA No. 2

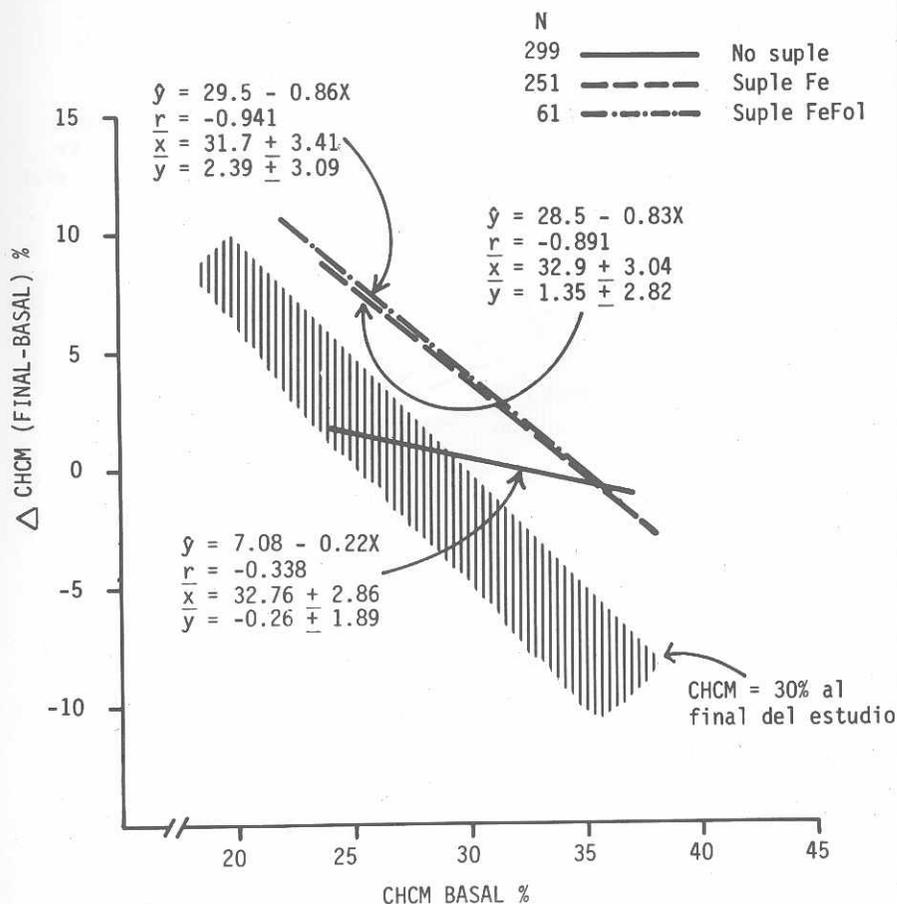
CAMBIOS EN HCM EN POBLACION NO SUPLEMENTADA O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



Incap 80-442

FIGURA No. 3

CAMBIOS EN CHCM EN POBLACION NO SUPLEMENTADA  
O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



Incap 80-440

Los coeficientes de regresión de las líneas promedio para los índices globulares difieren significativamente en el caso de HCM y CHCM entre el grupo no suplementado y el suplementado con FeFol y entre el grupo no suplementado y el suplementado con Fe para el caso de CHCM. Los coeficientes de regresión para VCM no difieren entre sí como tampoco para HCM en el caso del grupo no suplementado vs suplementados con hierro ni para HCM ni CHCM entre los grupos suplementados con hierro o con hierro más ácido fólico (cuadro 7). En estos casos, sin embargo, el intercepto difiere en favor de los grupos suplementados, estableciéndose claras diferencias en la línea de regresión. Los grupos Suple Fe y Suple FeFol difieren entre sí en los interceptos de VCM y HCM, ambos del grupo FeFol. De nuevo, el comportamiento del grupo Suple Fe de la comunidad 01 no difiere del grupo total Suple Fe.

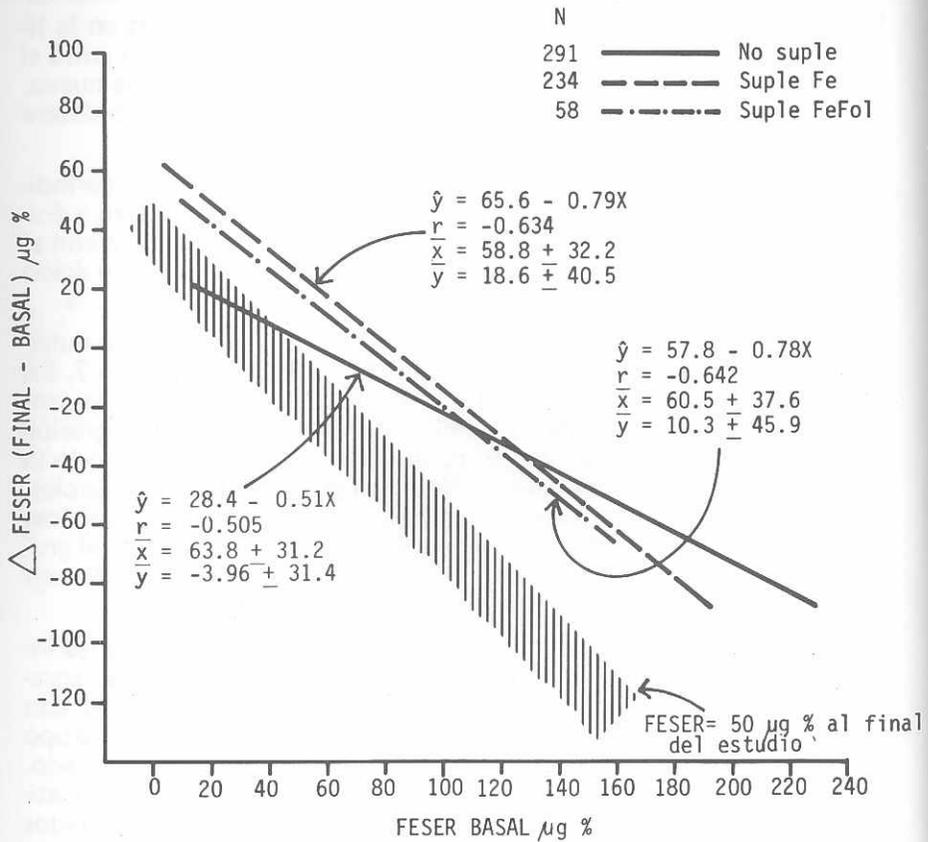
Puede deducirse de estos resultados que, en términos de índices globulares, la suplementación ya sea con hierro o con hierro y ácido fólico tienen efectos positivos muy claros en comparación con el grupo no suplementado, y que la suplementación con hierro y ácido fólico parece ser más efectiva.

El efecto de la suplementación sobre los indicadores de nutrición de hierro se muestran en las figuras 4, 5 y 6 y en el cuadro 7. En términos de hierro sérico (Feser) y % Sat CTLH, tanto la suplementación con hierro solo como con FeFol resultan en líneas de regresión promedio que se mantienen dentro del área de normalidad a todo lo largo del rango de valores basales. No así el grupo control (No Suple), en el cual en los valores basales más bajos se mantiene dentro del área compatible con deficiencia de hierro. Para CTLH, únicamente el grupo suplementado con FeFol se mantiene siempre entre el área de normalidades, la cual se encuentra sombreada en este caso.

El efecto de suplementación con Fe o con FeFol sobre los indicadores de nutrición de hierro se traduce en coeficientes de regresión altamente significativos en favor del grupo suplementado con hierro solo en relación a los no suplementados. Para CTLH el grupo suplementado con FeFol también difiere del grupo no suplementado. Al igual que en los índices globulares, no existe diferencias significativas entre los coeficientes de regresión de los sujetos suplementados con hierro (ya sea el total o sólo de la comunidad 01), contra los suplementos con FeFol. En estos grupos tampoco existe diferencia en intercepto, por lo que se puede asumir que el efecto de suplementación con Fe o con FeFol es exactamente el mismo en términos de Feser, CTLH y % Sat de esta proteína. El grupo suplementado con Fe-

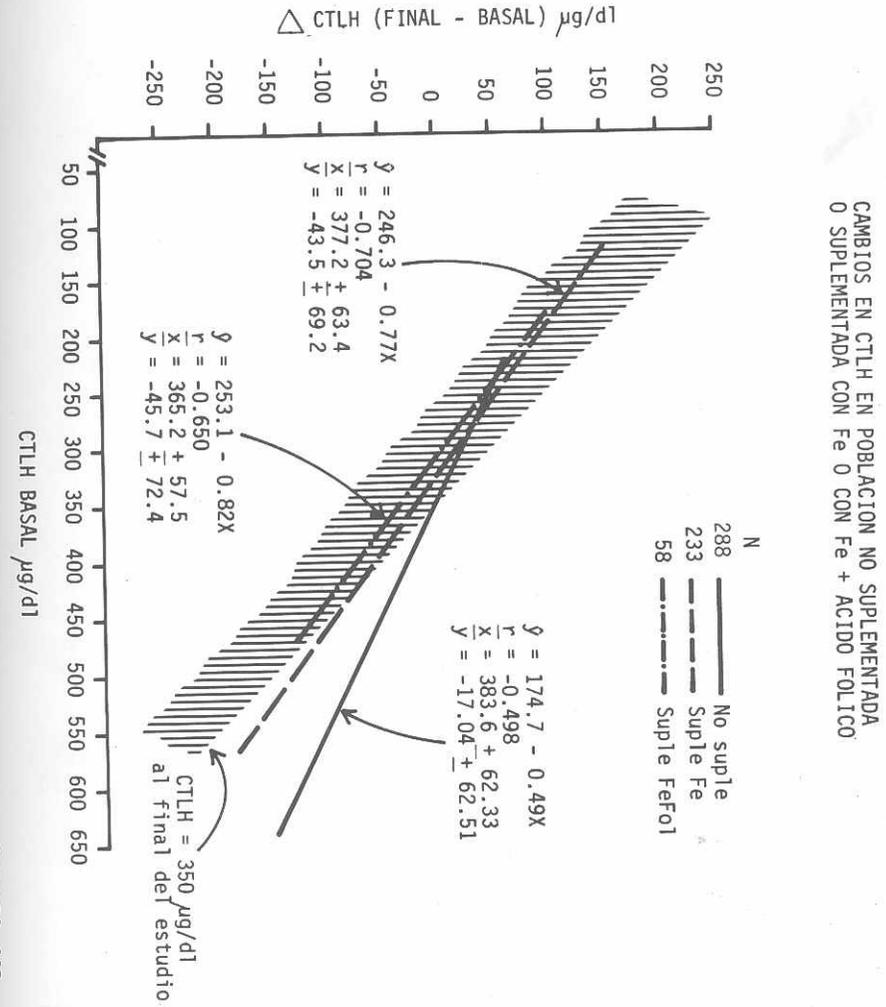
FIGURA No. 4

CAMBIOS EN FESER EN POBLACION NO SUPLEMENTADA  
O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



Incap 80-439

FIGURA No. 5

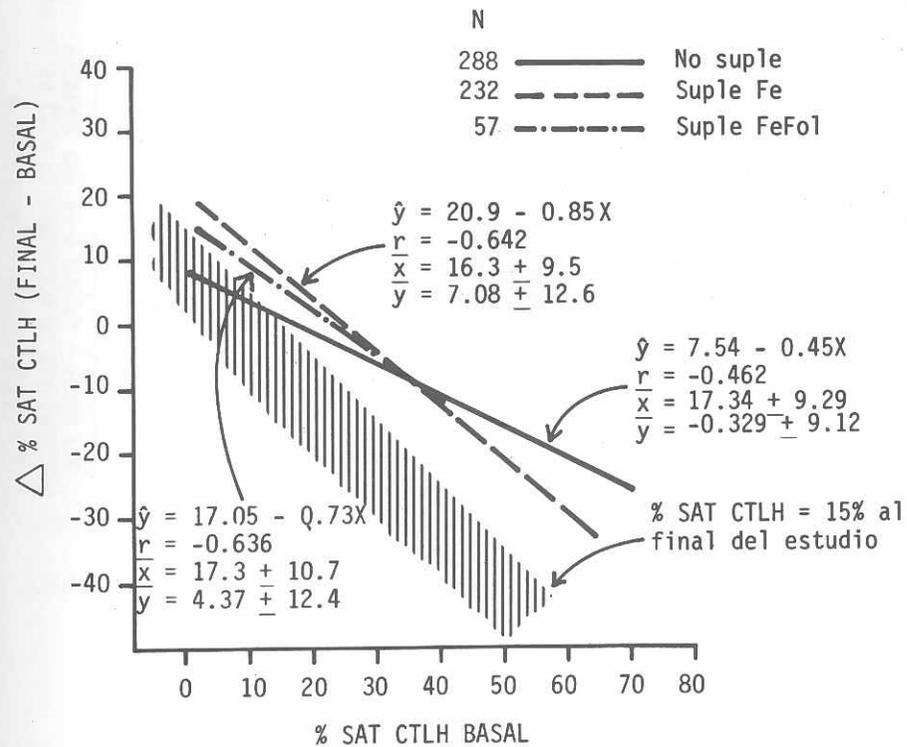


CAMBIOS EN CTLH EN POBLACION NO SUPLEMENTADA  
O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO

Incap 80-446

FIGURA No. 6

CAMBIOS EN % SAT CTLH EN POBLACION NO SUPLEMENTADA  
O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



Incap 80-443

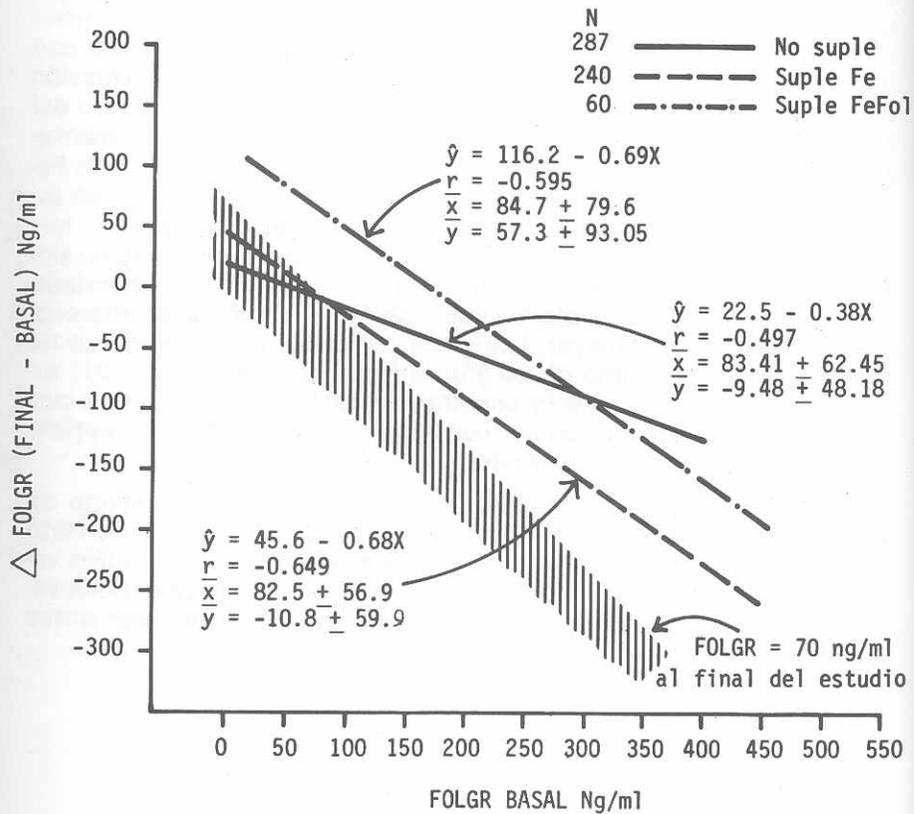
Fol sí difiere del grupo no suplementado en interceptos para Feser y o/o Sat CTLH, confirmando así el efecto positivo de la suplementación con FeFol sobre los indicadores bioquímicos de nutrición de hierro.

Las figuras 7 y 8 presentan las regresiones de los cambios en folatos en glóbulos rojos y en sangre respectivamente. Los resultados indican que la suplementación con hierro sólo produce un cambio significativo en el coeficiente de regresión con respecto al grupo control en términos de concentración de folatos en glóbulos rojos. En este caso, la inclinación de la línea de regresión promedio es básicamente idéntica a la obtenida con la suplementación con FeFol, pero el intercepto es significativamente menor para el grupo suplementado con hierro solo (tanto total como de comunidad O1). La línea de regresión promedio penetra en la parte de valores basales inferiores dentro del área indicativa de valores bajos, al igual que el grupo no suplementado. La línea promedio de regresión del grupo suplementado con FeFol se encuentra siempre dentro del área de normalidades con un intercepto significativamente desplazado para valores superiores. En términos de folatos en sangre, la suplementación con hierro solo no tiene ningún efecto en comparación con el grupo no suplementado mientras que el grupo suplementado con FeFol presenta un intercepto significativamente mayor. Las líneas promedio de los individuos no suplementados así como de los grupos (total de la comunidad O1) suplementados con hierro solo penetran dentro del área delimitada por 35 ng/ml de folatos en sangre, considerada como baja y compatible con deficiencia de esta vitamina.

Dado que Bulux y Gonzalez (40) reportan que el efecto de suplementación así como el de regresión al promedio tanto para Hcto como para Hb no es rectilíneo y que los coeficientes de regresión varían según el rango de valores basales, se decidió para el caso de las variables en estudio, proceder al análisis de regresiones por segmentos de valores basales.

FIGURA No. 7

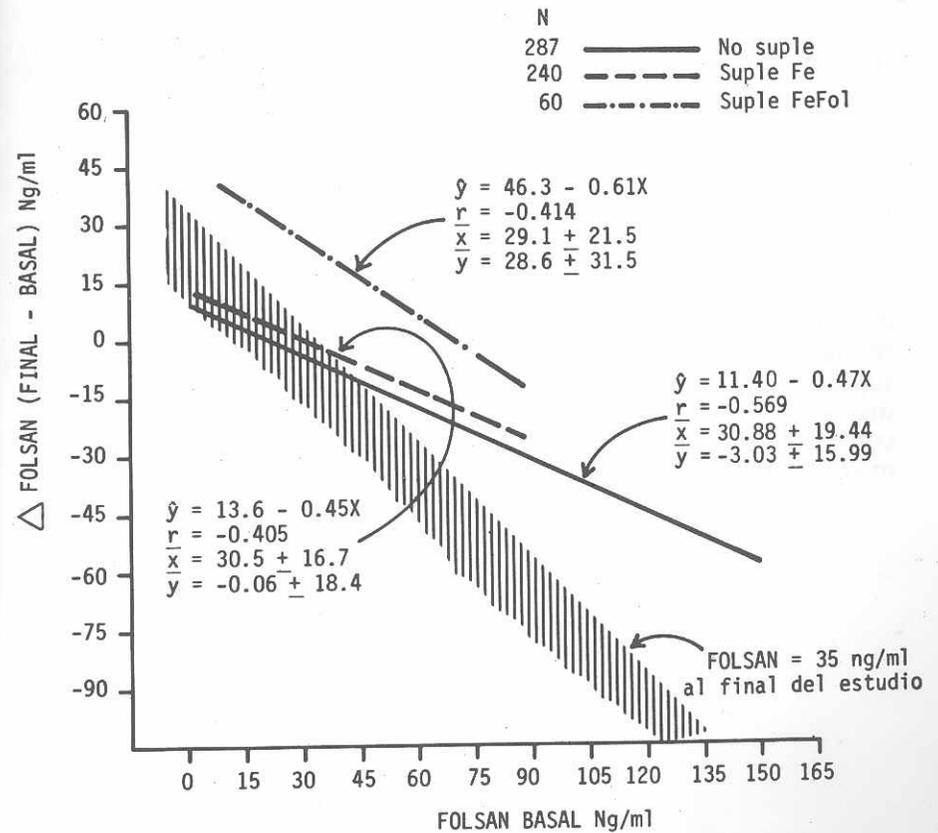
CAMBIOS EN FOLGR EN POBLACION NO SUPLEMENTADA  
O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



Incap 80-445

FIGURA No. 8

CAMBIOS EN FOLSAN EN POBLACION NO SUPLEMENTADA  
O SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



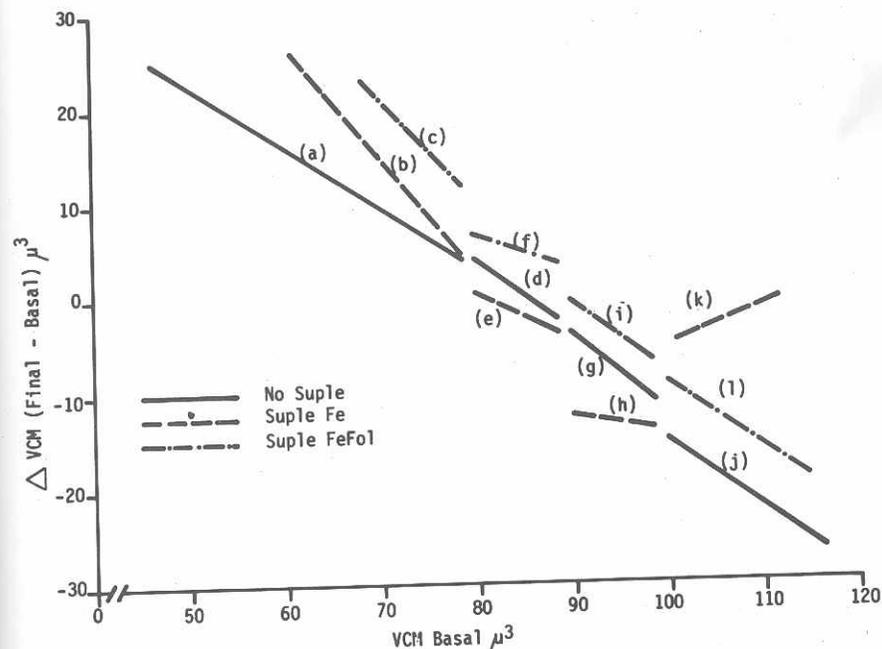
Incap 80-444

Los resultados de estas regresiones segmentarias se presentan en las figuras 9-16, las cuales, a su vez, tienen los resultados de las diferentes ecuaciones de regresión para el grupo no suplementado (N.S.) y para los grupos suplementados con hierro (Fe) y con hierro más ácido fólico (FeFol). Puede observarse que en el caso de los índices globulares (VCM, HCM y CHCM) no existen diferencias consistentes en términos de coeficientes de regresión ni tendencia de los mismos que sugieran curvilinearidad. Puede notarse cierta tendencia hacia una curvilinearidad convexa hacia arriba en los indicadores de nutrición de hierro y folatos. Sin embargo, no tienen significación estadística.

Se procedió, entonces, a sumar los distintos segmentos de cada regresión partiendo del segmento de valores basales más altos y se analizó el cambio progresivo del coeficiente de regresión conforme se iban agregando los diferentes segmentos hacia los valores basales más bajos. Los resultados de este análisis confirman que, aun cuando existe una ligera tendencia a la curvatura de la línea de regresión con una disminución paulatina de la inclinación de la misma conforme se va llegando a los valores inferiores, esta tendencia no alcanza significación estadística al compararla con la regresión total rectilínea descrita en las figuras 1-8. En síntesis, el análisis tanto en los segmentos individuales de regresión como en los segmentos sumados de regresión no revela un comportamiento consistente y diferente entre los grupos suplementados y el grupo no suplementado ni entre los grupos suplementados entre sí, al analizarse el coeficiente de regresión, por lo que con los datos disponibles la interpretación de resultados será únicamente en base a las regresiones lineales totales.

FIGURA No. 9

REGRESIONES DE  $\Delta$  VCM POR SEGMENTOS DE VCM BASALES EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



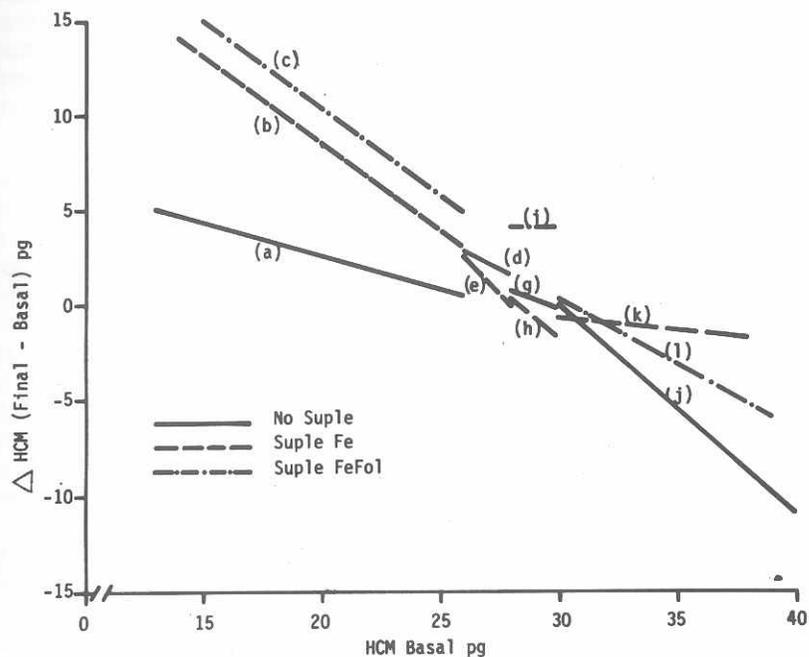
	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}: 59.12 - 0.70X$	$70.4 - 0.82X$	$77.79 - 0.91X$	$60.38 - 0.75X$
	$r: -0.434$	$-0.299$	$-0.405$	$-0.454$
	D.E.R: 10.13	7.27	5.79	7.93
	N: 59	166	46	23
	(b)	(e)	(h)	(k)
Fe	$\hat{y}: 99.6 - 1.21X$	$36.5 - 0.45X$	$-1.33 - 0.01X$	$-51.6 + 0.46X$
	$r: -0.625$	$-0.175$	$-0.033$	$0.146$
	D.E.R: 7.87	7.05	8.98	11.08
	N: 59	124	54	11
	(c)	(f)	(i)	(l)
FeFol	$\hat{y}: 92.4 - 1.02X$	$37.9 - 0.39X$	$72.4 - 0.80X$	$61.8 - 0.70X$
	$r: -0.504$	$-0.093$	$-0.427$	$-0.516$
	D.E.R: 5.26	11.65	4.49	6.81
	N: 17	15	18	11

\* D.E.R: Desviación Estándar Residual

incap 80-454

FIGURA No. 10

REGRESIONES DE  $\Delta$  HCM POR SEGMENTOS DE HCM BASALES EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



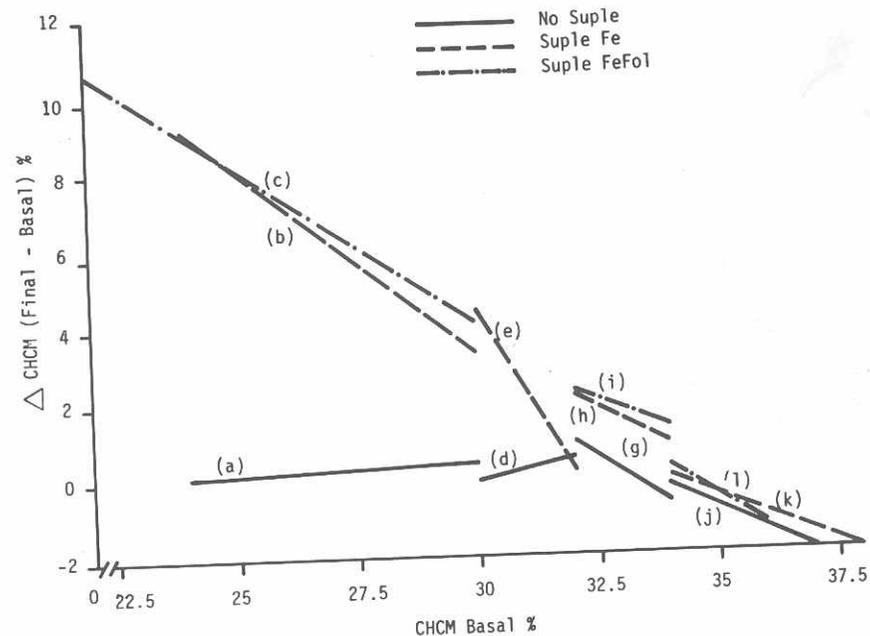
	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}: 9.68 - 0.36X$ $r: -0.245$ D.E.R.: 4.64 N: 64	$\hat{y}: 19.99 - 0.66X$ $r: -0.115$ D.E.R.: 2.81 N: 35	$\hat{y}: 12.50 - 0.43$ $r: -0.096$ D.E.R.: 2.22 N: 84	$\hat{y}: 31.27 - 1.06X$ $r: 0.742$ D.E.R.: 2.30 N: 112
Fe	$\hat{y}: 27.3 - 0.94X$ $r: -0.683$ D.E.R.: 3.05 N: 51	$\hat{y}: 41.8 - 1.5X$ $r: -0.234$ D.E.R.: 3.16 N: 30	$\hat{y}: 32.3 - 1.14X$ $r: -0.262$ D.E.R.: 2.13 N: 61	$\hat{y}: 3.09 - 0.13X$ $r: -0.077$ D.E.R.: 3.07 N: 106
FeFol	$\hat{y}: 29.9 - 0.97X$ $r: -0.675$ D.E.R.: 2.18 N: 19	(f)**	(i) $\hat{y}: 4 - 0X$ $r: 0$ D.E.R.: 4.08 N: 8	(l) $\hat{y}: 20.9 - 0.69X$ $r: -0.681$ D.E.R.: 1.91 N: 30

\* D.E.R.: Desviación Estándar Residual  
\*\* No hay

Incap 80-452

FIGURA No. 11

REGRESIONES DE  $\Delta$  CHCM POR SEGMENTOS DE CHCM BASALES EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



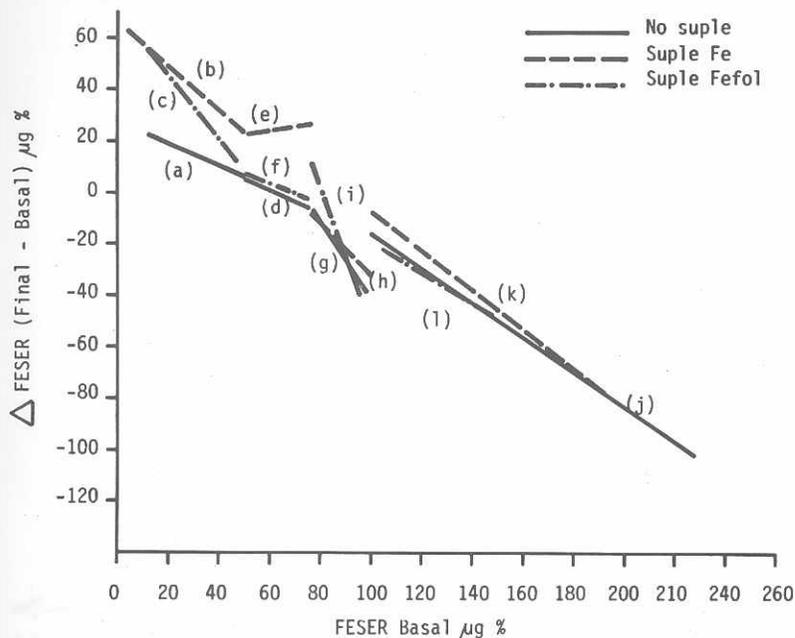
	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}: -1.09 + 0.06X$ $r: 0.032$ D.E.R.: 2.84 N: 48	$\hat{y}: -7.67 + 0.27X$ $r: 0.067$ D.E.R.: 2.05 N: 20	$\hat{y}: 26.94 - 0.81X$ $r: -0.250$ D.E.R.: 1.58 N: 68	$\hat{y}: 17.91 - 0.54X$ $r: -0.324$ D.E.R.: 1.24 N: 163
Fe	(b) $\hat{y}: 33.3 - 1X$ $r: -0.702$ D.E.R.: 1.596 N: 39	(e) $\hat{y}: 57.3 - 1.8X$ $r: -0.583$ D.E.R.: 1.301 N: 16	(h) $\hat{y}: 22.7 - 0.64X$ $r: -0.264$ D.E.R.: 1.153 N: 55	(k) $\hat{y}: 18.4 - 0.54X$ $r: -0.387$ D.E.R.: 1.20 N: 141
FeFol	(c) $\hat{y}: 29.1 - 0.84X$ $r: -0.827$ D.E.R.: 1.24 N: 18	(f)**	(i) $\hat{y}: 25.8 - 0.74X$ $r: -0.328$ D.E.R.: 1.15 N: 13	(l) $\hat{y}: 30.7 - 0.89X$ $r: -0.653$ D.E.R.: 0.84 N: 25

\* D.E.R.: Desviación Estándar Residual  
\*\* No hay

Incap 80-453

FIGURA No. 12

REGRESIONES DE  $\Delta$  FESER POR SEGMENTOS DE FESER BASEALES  
EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



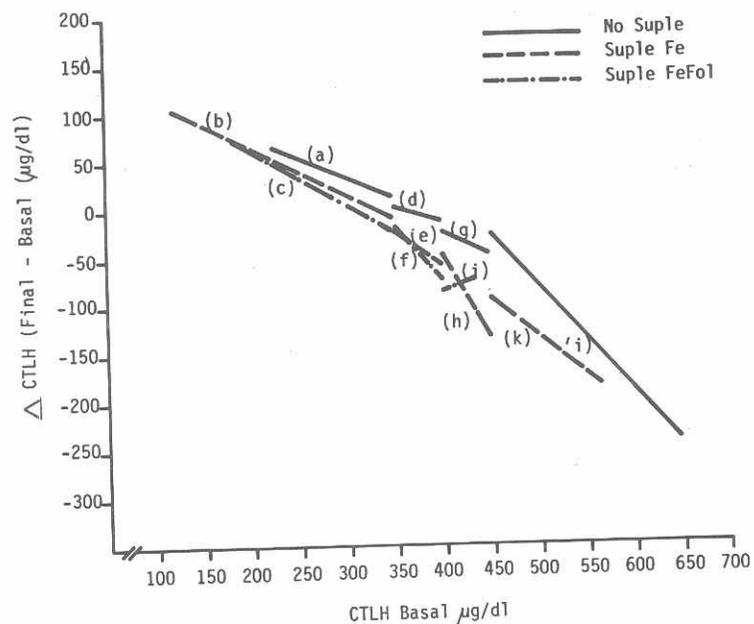
	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}$ : 18.38 - 0.25X	36.24 - 0.59X	70.64 - 1.04X	50.31 - 0.67X
	r: -0.121	-0.158	0.275	-0.441
	D.E.R.*: 22.71	27.35	29.42	34.74
	N: 107	97	52	35
Fe:	$\hat{y}$ : 67 - 0.86X	17.36 + 0.11X	75.04 - 1.08X	68.74 - 0.76X
	r: -0.293	0.264	-0.288	-0.467
	D.E.R.: 32.20	29.35	25.27	32.55
	N: 114	54	37	29
FeFol:	$\hat{y}$ : 70.14 - 1.22X	25.08 - 0.37X	201.97 - 0.98X	48.07 - 0.67X
	r: -0.384	-0.128	-0.614	-0.183
	D.E.R.: 35.69	17.75	22.18	56.70
	N: 27	7	13	11

\*D.E.R.: (Desviación Estándar Residual)

Incap 80-447

FIGURA No. 13

REGRESIONES DE  $\Delta$  CTLH POR SEGMENTOS DE CTLH BASEALES  
EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}$ : 164.67 - 0.49X	46.02 - 0.13X	96.01 - 0.31X	493.73 - 1.15X
	r: -0.259	-0.0359	-0.0838	-0.608
	D.E.R.*: 44.29	53.19	57.14	66.40
	N: 94	82	76	36
Fe:	$\hat{y}$ : 168.8 - 0.51X	212.23 - 0.68X	629.07 - 1.7X	250.7 - 0.77X
	r: -0.388	-0.205	-0.458	-0.336
	D.E.R.: 42.23	47.57	49.20	68.54
	N: 76	80	50	27
FeFol:	$\hat{y}$ : 183.4 - 0.60X	364.2 - 1.09X	-240 + 0.39X	(l)**
	r: -0.518	-0.345	-0.513	-
	D.E.R.: 36.36	44	84.63	-
	N: 22	18	14	-

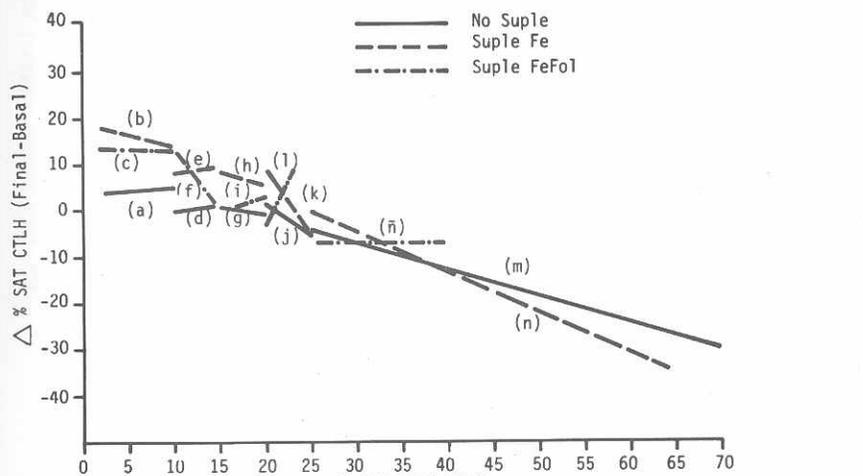
\* Desviación Estándar Residual (D.E.R)

\*\* No hay

Incap 80-448

FIGURA No. 14

REGRESIONES DE  $\Delta$  % SAT CTLH POR SEGMENTOS DE % SAT CTLH BASALES EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



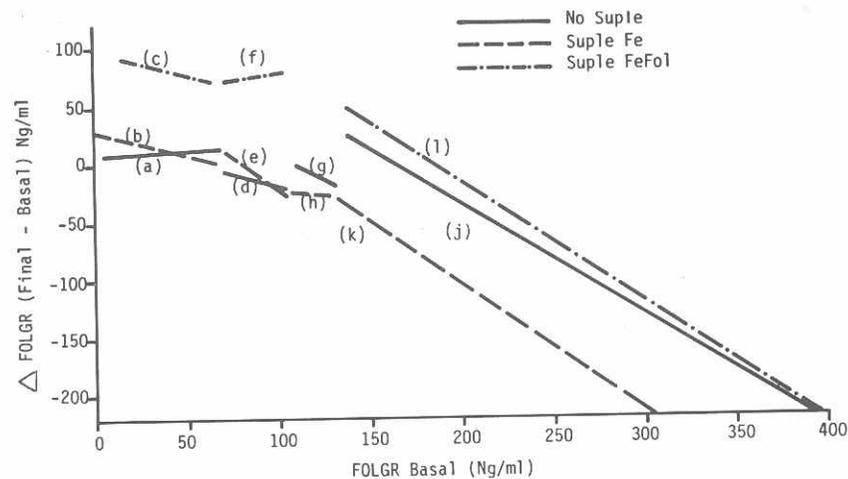
	(a)	(d)	(g)	(j)	(m)
N.S.	$\hat{y}: 3.02 + 0.16X$ $r: -0.062$ *D.E.R.: 5.64 N: 67	$-0.81 + 0.17X$ $-0.035$ 7.02 60	$10.31 - 0.57X$ $-0.111$ 8.34 60	$32.52 - 1.57X$ $-0.216$ 9.75 48	$11.81 - 0.60X$ $-0.431$ 9.95 53
Fe	$\hat{y}: 19.4 - 0.57X$ $r: -0.126$ D.E.R.: 9.46 N: 72	$3.69 - 0.42X$ $-0.064$ 8.95 49	$17.7 - 0.61X$ $-0.091$ 9.66 37	$65.4 - 2.8X$ $-0.367$ 10.5 31	$21.6 - 0.88X$ $-0.505$ 10.49 43
FeFol	$\hat{y}: 14.8 - 0.17X$ $r: -0.047$ D.E.R.: 9.26 N: 18	$45 - 3.17X$ $-0.678$ 4.04 10	$-7.6 + 0.52X$ $-0.099$ 6.46 6	$-76.8 + 3.7X$ $-0.479$ 8.23 7	$-6.22 - 0.02X$ $-0.007$ 13.59 16

\* D.E.R.: Desviación Estándar Residual

Incap 80-449

FIGURA No. 15

REGRESIONES DE  $\Delta$  FOLGR POR SEGMENTOS DE FOLGR BASALES EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}: 2.87 + 0.003X$ $r: 0.002$ *D.E.R.: 24.45 N: 145	$33.14 - 0.50X$ $-0.180$ 27.95 66	$135.9 - 1.27X$ $-0.284$ 36.26 30	$149.67 - 0.98X$ $-0.594$ 77.71 45
Fe	$\hat{y}: 28.07 - 0.40X$ $r: -0.176$ D.E.R.: 39.52 N: 118	$139.6 - 1.67X$ $-0.344$ 46.57 55	$-8.42 - 0.11X$ $-0.198$ 51.36 31	$120.2 - 1.11X$ $-0.801$ 48.57 36
FeFol	$\hat{y}: 98.2 - 0.48X$ $r: -0.086$ D.E.R.: 74.93 N: 33	$-59.09 + 1.55X$ $-0.261$ 76.24 13	(i)**	(l) $191.3 - 1.03X$ $-0.778$ 83.24 10

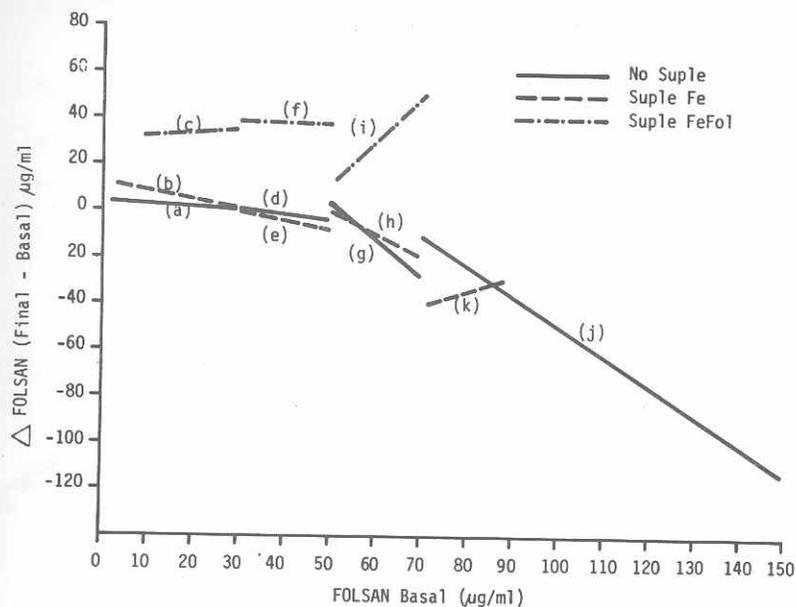
\* D.E.R.: (Desviación Estándar Residual)

\*\* No hay

Incap 80-450

FIGURA No. 16

REGRESIONES DE  $\Delta$  FOLSAN POR SEGMENTOS DE FOLSAN BASALES EN POBLACION NO SUPLEMENTADA Y SUPLEMENTADA CON Fe O CON Fe + ACIDO FOLICO



	(a)	(d)	(g)	(j)
N.S.	$\hat{y}: 2.20 - 0.07X$ $r: -0.051$ D.E.R.: 8.87 N: 160	$\hat{y}: 8.98 - 0.30X$ $r: -0.134$ D.E.R.: 12.76 N: 89	$\hat{y}: 96.82 - 1.83X$ $r: -0.456$ D.E.R.: 20.40 N: 29	$\hat{y}: 64.89 - 1.17X$ $r: -0.854$ D.E.R.: 17.39 N: 9
Fe	$\hat{y}: 11.91 - 0.37X$ $r: -0.144$ D.E.R.: 16.92 N: 127	$\hat{y}: 13.75 - 0.45X$ $r: -0.162$ D.E.R.: 16.07 N: 80	$\hat{y}: 59.96 - 1.18X$ $r: -0.317$ D.E.R.: 18.04 N: 27	$\hat{y}: -83.34 + 0.61X$ $r: 0.260$ D.E.R.: 18.23 N: 6
FeFoI	$\hat{y}: 30.36 + 0.15X$ $r: 0.032$ D.E.R.: 28.41 N: 39	$\hat{y}: 42.05 - 0.09X$ $r: -0.013$ D.E.R.: 29.87 N: 11	$\hat{y}: -80.64 + 1.86X$ $r: 0.652$ D.E.R.: 12.38 N: 6	(l)**

\* D.E.R.: Desviación Estándar Residual  
\*\* No hay

Incap 80-451

El efecto de la suplementación puede evaluarse también en base al número de casos que responden a la intervención, alcanzando valores, al final del período de suplementación, por encima de un límite de normalidad. Para este fin, es necesario considerar los valores basales para determinar cuántos de los sujetos con valores bajos antes de la suplementación permanecieron en ese grupo después de la intervención y cuántos subieron arriba del límite ideal teórico. Igualmente para aquellos sujetos con valores iniciales altos, cuántos quedaron arriba o bajaron por debajo del límite fijado. El cuadro 8 presenta los resultados en el grupo no suplementado. En este cuadro puede apreciarse que, excepto para los índices globulares, después del período de observación había más casos por debajo del límite de los que habían al inicio del estudio. Por ejemplo, para Feser había 94 casos con valores basales bajos, o sea 32.30% de todos los casos. Al final del período de observación había 130 casos por debajo del límite, lo que suma 46.67% del total de casos.

Cuadro No. 8

NUMERO Y PORCIENTO DE CASOS CON VALORES ABAJO O ARRIBA DEL PROMEDIO BASAL DE CADA VARIABLE QUE MOSTRARON CAMBIO SOBRE O BAJO EL LIMITE IDEAL TEORICO AL FINAL DEL ESTUDIO EN EL GRUPO TOTAL NO SUPLEMENTADO

		Abajo del límite		Arriba del límite	
		N	%	N	%
FESER	Basal bajo	62	21.30	32	11.00 *
	Basal alto	68	23.37	129	44.33
CTLH	Basal bajo	53	18.41	35	12.15
	Basal alto	50	17.36	150	52.08
%SAT CTLH	Basal bajo	86	29.86	33	11.46
	Basal alto	54	18.75	115	39.93
FOLGR	Basal bajo	114	39.72	17	5.93
	Basal alto	38	13.24	118	41.11
FOLSAN	Basal bajo	136	47.39	25	8.71
	Basal alto	44	15.33	82	28.57
VCM	Basal bajo	23	7.82	36	12.25
	Basal alto	34	11.56	201	68.37
HCM	Basal bajo	46	15.59	24	8.14
	Basal alto	25	8.47	200	67.8
CHCM	Basal bajo	36	12.04	14	4.68
	Basal alto	5	1.67	244	81.61

\* =  $p < 0.05$

Además, así como hubo 1/3 de los casos totales con niveles basales bajos y que tuvieron valores finales arriba del límite ideal teórico, hubo también 1/3 de casos con valores basales altos que al final del estudio tenían valores abajo del límite ideal teórico. Los cambios en el resto de las variables bioquímicas utilizadas para evaluar la nutrición de hierro y nutrición de folatos son muy similares a las descritas para el caso de Feser.

El cuadro 9 presenta un análisis similar para el grupo que recibió suplementación con hierro solo. El impacto de suplementación con hierro es muy evidente en los tres parámetros bioquímicos utilizados para evaluar el estado nutricional de este mineral, ya que el porcentaje de casos con valores basales bajos que alcanzan valores arriba del límite para Feses es de 35% y para % Sat CTLH de 37%. Para CTLH, 37% que tenían valores basales altos, indicativos de deficiencia de hierro, alcanzaron valores finales abajo del límite ideal teórico, es decir, corrigieron el defecto. Por el contrario, muy pocos casos, 4.7, 8.6 y 4.7% de casos para Feser, CTLH y % Sat CTLH sufrieron un deterioro en su condición. Esto no se observa en términos de nutrición de folatos en glóbulos rojos y mantenerse estable en términos de folatos en sangre. Finalmente, en términos de índices globulares el VCM parece no sufrir mayor cambio, tal y como ha sido probado por los análisis previos. En cambio, HCM y CHCM presentan una mejoría dramática. El comportamiento del grupo Suple Fe de la comunidad 01 es idéntico al anterior excepto por que en esta comunidad hubo mejoría significativa en VCM: 13 de 15 casos con VCM bajo mejoraron y sólo 1 de 44 casos con VCM basal alto empeoró.

Cuadro No. 9

NÚMERO Y PORCIENTO DE CASOS CON VALORES ABAJO O ARRIBA DEL PROMEDIO BASAL CADA VARIABLE QUE MOSTRARON CAMBIO SOBRE O BAJO EL LÍMITE IDEAL TEÓRICO AL FINAL DEL ESTUDIO EN EL GRUPO TOTAL SUPLEMENTADO CON Fe

		Abajo del límite N	%	Arriba del límite N	%
FESER	Basal bajo	25	10.69	82	35.04 *
	Basal alto	11	4.70	116	49.57
FESER	Basal bajo	50	21.46	20	8.59 *
	Basal alto	86	36.90	77	33.05
SAT CTLH	Basal bajo	28	12.07	87	37.5 *
	Basal alto	11	4.74	106	45.69
VCM	Basal bajo	87	36.25	27	11.25 N.S.
	Basal alto	47	19.58	79	32.92
HCM	Basal bajo	90	37.5	35	14.58 N.S.
	Basal alto	35	14.58	80	33.34
CHCM	Basal bajo	18	7.26	40	16.13 N.S.
	Basal alto	43	17.34	147	59.27
VCM	Basal bajo	6	2.42	45	18.14 *
	Basal alto	3	1.21	194	78.23
CHCM	Basal bajo	0	0	39	15.54 *
	Basal alto	0	0	212	84.46

N.S. = No significativo

\* =  $p < 0.05$

El cuadro 10 presenta un análisis similar para el grupo suplementado con FeFol. En este grupo la mejoría tanto en términos de nutrición de hierro como de folatos es evidente. Igualmente, los índices globulares presentan mejorías dramáticas. La única excepción es el Feser, en donde el número de casos con valores bajos que alcanzan valores arriba del límite al final del estudio y con valores altos al inicio que presentan valores bajos al final del estudio es esencialmente el mismo. Sin embargo, en términos de CTLH y en % Sat CTLH la mejoría es altamente significativa.

Cuadro No. 10

NUMERO Y PORCIENTO DE CASOS CON VALORES ABAJO O ARRIBA DEL PROMEDIO BASAL DE CADA VARIABLE QUE MOSTRARON CAMBIO SOBRE O BAJO EL LIMITE IDEAL TEORICO AL FINAL DEL ESTUDIO EN EL GRUPO TOTAL SUPLEMENTADO CON Fe + ACIDO FOLICO

		Abajo del límite		Arriba del límite		
		N	%	N	%	
FESER	Basal bajo	7	12.07	19	32.76	N.S.
	Basal alto	18	31.03	14	24.14	
CTLH	Basal bajo	18	31.03	2	3.45	*
	Basal alto	26	44.83	12	20.69	
% SAT CTLH	Basal bajo	2	3.51	16	28.07	*
	Basal alto	1	1.75	38	66.67	
FOLGR	Basal bajo	11	18.33	22	36.67	*
	Basal alto	2	3.33	25	41.67	
FOLSAN	Basal bajo	12	20.00	27	45.00	*
	Basal alto	1	1.67	20	33.33	
VCM	Basal bajo	0	0	17	27.87	*
	Basal alto	1	1.64	43	70.49	
HCM	Basal bajo	0	0	19	31.15	*
	Basal alto	1	1.64	41	67.21	
CHCM	Basal bajo	0	0	18	29.51	*
	Basal alto	0	0	43	70.49	

## DISCUSION

### 1. Efectividad de la suplementación con hierro solo y con hierro más ácido fólico.

Los resultados obtenidos tanto en términos de cambios promedio como de los análisis de regresión y del número de casos que responden o no a los dos tipos de suplementación ponen claramente en evidencia que tanto la suplementación con hierro solo o con hierro más ácido fólico son altamente efectivas en mejorar los indicadores de nutrición de hierro. Es evidente que con ambas suplementaciones mejoran los índices globulares que miden la saturación de hemoglobina de los eritrocitos (HCM y CHCM) el Feser (sobre todo en el caso de suplementación con hierro solo), la CTLH y el % Sat de CTLH. El único indicador que da resultados menos claros es el índice VCM, el cual mejora únicamente con la suplementación con FeFol cuando se evalúa el cambio promedio; mejora tanto con la suplementación con Fe o con FeFol por medio del análisis de regresión y no mejora en la suplementación con Fe cuando se analiza el número de casos que alcanzan o no valores mayores a un límite inferior de normalidad. Pareciera entonces que únicamente en el caso de VCM existe evidencia de superioridad de la suplementación con FeFol en términos de mejoría de hierro. Aún en VCM, sin embargo, mejora dramáticamente cuando se analizan los casos de la comunidad 01 suplementados con hierro solo. Esto es importante, ya que como se vió en el cuadro 1, el grupo total que recibió sólo Fe, recibió significativamente menos tabletas que el grupo que recibió FeFol, excepto en la comunidad 01, en donde el número de tabletas de hierro recibidas es igual en los grupos Suple Fe y Suple FeFol. El número de tabletas recibido por el grupo total suplementado con Fe parece suficiente no sólo para corregir la situación hematológica (Bulux y González) (40) sino también para corregir la hipocromía y todo el sistema de transporte de hierro. Esto implica que también la disponibilidad del hierro en el momento de la eritropoiesis es satisfactorio cuando se suplementa con Fe ya que mejora la hemoglobinización del eritrocito. Puede predecirse con alto nivel de confiabilidad, por lo tanto, que de haberse medido la protoporfirina libre eritrocitaria también hubiera mostrado una disminución de esos valores ya que al haber disponibilidad de hierro, la molécula libre de protoporfirina se convertiría en hem. Estos resultados sugieren, además, que el VCM responde más tardíamente a una mayor disponibilidad de hierro, en relación a todos los otros indicadores de nutrición de hierro investigados en este trabajo.

N.S. = No significativo

\* =  $p < 0.05$

La mejoría en nutrición de hierro es también evidente en términos de % Sat de CTLH, lo que implica que también mejoró claramente el transporte de hierro a partir de las reservas que se establecieron con la suplementación con hierro solo o con hierro más ácido fólico.

Desgraciadamente, cuando se realizó el presente estudio no se contaba con técnicas adecuadas para medir ferritina sérica, indicativa de reservas de hierro. Es muy probable que el grupo que recibió más hierro haya alcanzado mayores niveles de reserva de este mineral y por lo tanto, concentraciones superiores de ferritina sérica.

El estado de nutrición de folatos, como era de esperar, mejora únicamente en el caso en que se suplementó tanto con hierro como con ácido fólico. Esto es evidente por los tres tipos de análisis de la información presentados en la sección de resultados. Es muy interesante, sin embargo, analizar el cambio en nutrición de folatos que ocurrió cuando se suplementó únicamente con hierro: en términos de promedios de cambio, la nutrición de folatos sufrió un deterioro tanto en el grupo no suplementado como en el suplementado con hierro cuando se analizan los valores de folatos en glóbulos rojos (cuadro 6). Pero la suplementación con hierro mantiene estable el estado de nutrición de folatos en base a folatos en sangre comparados con un deterioro en el caso del grupo no suplementado. Pareciera, entonces, que la cantidad de folatos disponible en la masa eritrocitaria se mantuvo estable y que la disminución en valores promedio de folatos en glóbulos rojos se debe fundamentalmente a la expansión de esta masa. Sin embargo, el análisis de regresión de folatos en glóbulos rojos (figura 4 y cuadro 7) muestra un cuadro claramente distinto entre el grupo suplementado con hierro solo y el grupo no suplementado; el grupo suplementado con hierro tiene un coeficiente de regresión significativamente más inclinado con el grupo no suplementado e idéntico al del grupo suplementado con hierro más ácido fólico. Esto quiere decir que la suplementación con hierro produjo caída franca. En los valores de folatos en glóbulos rojos cuando éstos se encontraban elevados en el período basal. Ahora bien, Viteri (34) ha indicado tanto en estudios de mujeres embarazadas como en base a datos epidemiológicos en Guatemala, que cuando la deficiencia de hierro es predominante, los valores indicativos de nutrición de folatos pueden estar normales, como si el factor limitante en eritropoiesis fuera hierro y por lo tanto los requerimientos relativos de folatos disminuyeran. Lo opuesto también ha sido sugerido: en mujeres embarazadas con

nutrición de hierro adecuada, los valores indicativos de nutrición de folatos son bajos. Se podría estar presenciando a nivel de población precisamente este fenómeno en que la suplementación sólo con hierro -al mejorar la eritropoiesis en individuos con deficiencia de este mineral y que por lo tanto presentaban valores más altos de folatos en glóbulos rojos- esté provocando una franca caída en la concentración de folatos eritrocitos. Por otro lado la administración de ácido fólico provoca una elevación paralela de niveles de folatos en glóbulos rojos a la observada al suplementar sólo con hierro, siendo el coeficiente de regresión de ambos grupos más inclinados que el que se observa en la población no suplementada. De nuevo, niveles basales altos tienden a caer en los glóbulos rojos como consecuencia de la suplementación con hierro. La concentración de folatos en sangre, al no cambiar el estado nutricional con respecto a esta vitamina debería mantenerse en forma similar a la de la población no suplementada. Esta estabilidad de folatos en sangre es evidente tanto al analizar promedios de grupos como regresiones y números de sujetos que mejoran o no durante la suplementación con hierro solo.

## 2. Cambios Espontáneos en el Grupo no suplementado.

Al igual que con los valores de Hb y Hcto informados por Bulux y González (40) el grupo no suplementado presenta una clara evidencia del fenómeno de regresión al promedio en todas las variables estudiadas. En efecto; los individuos con valores más bajos en el período basal tienden a elevarlos, y viceversa, los individuos con valores altos en la evaluación basal tienden a disminuirlos. Al igual que para la evaluación del efecto de la suplementación sobre los valores de Hb y Hcto, debe tomarse en cuenta la regresión al promedio cuando se evalúa la efectividad en las variables analizadas en esta tesis. Es interesante notar, además, que en el grupo no suplementado el promedio de cambio a lo largo del estudio en CHCM, Feser, CTLH, Folgr y Folsan muestran un deterioro significativo (cuadro 6). El cambio a % Sat de CTLH, HCM y VCM aún cuando muestran deterioro, no alcanzan significación estadística. Igualmente, el número y el por ciento de sujetos que pasan de valores adecuados en el período basal a valores inadecuados en el período final en el grupo no suplementado también es más alto que el número y por ciento de sujetos que muestran un cambio favorable. Todo esto sugiere que en las poblaciones estudiadas existe un deterioro progresivo del estado de nutrición tanto de hierro como de folatos a lo largo del tiempo.

### 3. Eficacia de las intervenciones

Una forma más exigente de analizar la información de pruebas de suplementación es juzgando cuán eficaces son en llevar al máximo de la población a niveles considerados adecuados en términos del nutriente en cuestión, así como en términos de otros nutrientes que puedan tener interacción con el que se provee por medio de la suplementación, es decir, un programa de suplementación puede ser efectivo en causar una mejoría en el estado nutricional de la población con respecto a ese nutriente, pero esta mejoría puede no ser la óptima deseada o puede causar un deterioro en el estado nutricional de otros nutrientes que interaccionan con el nutriente objeto de suplementación.

La eficacia de la suplementación con hierro y ácido fólico, en este estudio, puede juzgarse por medio de las regresiones promedio así como por medio de los cambios en posición de individuos que, presentando valores deficitarios en el período basal, alcanzan valores adecuados al final del estudio y viceversa. El análisis de las líneas promedio de regresión demuestra que en todos los parámetros analizados el grupo suplementado con hierro más ácido fólico siempre alcanzó una línea de regresión promedio que se mantuvo en el área de normalidad. El grupo suplementado con hierro solo no llena este criterio en el caso de CTLH, Folgr, Folsan y VCM. En este sentido, puede decirse que la suplementación con FeFol es eficaz y superior a la suplementación con Fe solo. Por otro lado, al final de la suplementación únicamente un 50% de casos tenía valores de 0/o Sat de CTLH por abajo del límite ideal teórico en el grupo suplementado con Fe solo. La eficacia de la suplementación con FeFol en términos de nutrición de hierro parece ser también mayor en este ensayo, pero debe tomarse en cuenta que cuando se analiza el grupo que recibió igual dosis de hierro con o sin ácido fólico (comunidad 01) las diferencias desaparecen. En términos de folatos, la eficacia de la suplementación con FeFol es menos satisfactoria que en hierro ya que cerca del 21% de los casos permanecían debajo del límite aceptable.

En resumen, el esquema de suplementación con FeFol o de Fe solo en la comunidad 01 es altamente eficaz en la corrección de la deficiencia de hierro y un poco menos eficaz en la corrección de folatos. No se sabe exactamente a qué se debe este hecho, puesto que la dosis de 10 mg. semanal de ácido fólico debería ser suficiente para corregir cualquier deficiencia de esta vitamina. Es probable que existan alteraciones tanto en la absorción de hierro como de ácido fólico en estos grupos de población, los cuales no son fácilmente detectables enteropatía tropical) (58).

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

El objetivo primordial de esta investigación consiste en la evaluación de un programa de suplementación con hierro o con hierro más ácido fólico en grupos de población representativos de los habitantes de la costa tropical de Centro América y Panamá para evaluar la prevalencia de anemias nutricionales y la de las deficiencias de hierro y folatos a través de variables bioquímicas (Feser, CTLH, 0/o Sat de CTLH, Folgr y Folsan) e índices globulares (VCM, HCM y CHCM), y determinar en base a estos indicadores sus respuestas a la suplementación con hierro solo, o con hierro más ácido fólico.

Este trabajo complementa el de los Dres. Bulux y González (40) y provee información indispensable para poder proceder al diseño y evaluación de programas de fortificación de alimentos tendientes a prevenir las deficiencias de nutrientes eritropoyéticos y las anemias nutricionales. Estas condiciones son altamente prevalentes en Centro América y tienen consecuencias serias en aspectos de salud y desarrollo de las poblaciones, por lo que debe hacerse esfuerzos significativos para su corrección.

Se estudió un total de 611 individuos voluntarios de ambos sexos y de todas las edades, pertenecientes a tres diferentes comunidades de la costa sur de Guatemala. Se obtuvo una muestra de sangre venosa para hacer estudios hematológicos y bioquímicos completos antes y después de la suplementación.

Se dividió a la población de las diferentes comunidades en forma aleatoria en los siguientes grupos;

1. Suplementados con hierro oral más ácido fólico.
2. Suplementados con hierro oral solo.
3. Sin suplementación, es decir, recibiendo tabletas sin hierro ni ácido fólico.

El período de suplementación tuvo una duración de 4.5 a 6 meses siendo las dosis ingeridas determinadas en parte por la disponibilidad de los sujetos. La suplementación se realizó bajo supervisión directa. Las dosis mínima y máxima de hierro y de ácido fólico administradas en el período de suplementación fueron; 6 a 132 mg de hierro por día como FeSo<sub>4</sub> oral y 0.06 y 1.45 mg por día de ácido fólico oral.

Los resultados encontrados permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1. Las prevalencias de deficiencia de hierro y de ácido fólico son altas, alcanzando las cifras de 44 y 47% respectivamente, en la población estudiada, en base a los indicadores bioquímicos de nutrición de estos nutrientes eritropoyéticos utilizados en este trabajo.

2. La suplementación ya sea con hierro solo o con hierro más ácido fólico es altamente efectiva en mejorar los indicadores de nutrición de hierro, tanto en base al cambio promedio de los indicadores como por medio de los análisis de regresión total entre la condición basal y el cambio observado, y de la proporción de casos que responden adecuadamente a los dos tipos de suplementación.
3. La suplementación con hierro solo no produce cambios significativos en los índices de nutrición de folatos mientras que la suplementación con hierro más ácido fólico resulta en mejoría substancial de la nutrición de folatos.
4. El grupo no suplementado presenta clara evidencia del fenómeno de regresión al promedio en todas las variables estudiadas ya que los individuos con valores más bajos en la evaluación basal, tienden a disminuirlos; esto resulta en una regresión negativa entre los valores basales y los cambios ocurridos a lo largo del estudio.
5. La línea de regresión negativa de cambio de folatos en glóbulos rojos en base a los valores basales de ese indicador de nutrición de folatos se acentúa en su pendiente negativa en los grupos que reciben suplementación con hierro. Esto se debe a una mayor reducción de los folatos en los glóbulos rojos en los casos con valores altos iniciales, los cuales con suma frecuencia presentan marcada ferropenia previo a la suplementación con hierro.
6. En términos de los diversos indicadores de nutrición de hierro, el índice VCM parece corregirse únicamente en los grupos que recibieron las dosis más altas de hierro ya sea solo o con ácido fólico. El resto de los indicadores responden aún con dosis menores de hierro.
7. La eficacia de la suplementación en corregir la deficiencia de hierro parece ser mayor con hierro más ácido fólico que con hierro solo, independiente de la dosis de hierro, ya que en términos de VCM y HCM el cambio logrado es mayor en ambos nutrientes cuando se analiza este cambio por medio de regresiones en base a los valores basales. El promedio de cambio y la proporción de sujetos que corrigen una condición basal inadecuada en indicadores de nutrición de hierro, sin embargo, no es diferente en los grupos suplementados con hierro solo o más ácido fólico. Aún así, la proporción de sujetos que presentaron niveles de % Sat de CTLH menores de 15% al final del período de suplementación es significativamente menor en el grupo que recibió hierro más ácido fólico que en el grupo que recibió sólo hierro, independiente de la dosis de hierro.

## RECOMENDACIONES

1. Se debe proceder al diseño, evaluación e implementación de programas de fortificación de alimentos con hierro en las poblaciones de Centro América y Panamá dirigidos a la prevención de las anemias nutricionales y de la deficiencia de hierro. La fortificación sólo con hierro parece ser suficiente para corregir las anemias nutricionales aún cuando el agregado de ácido fólico parece aumentar la eficacia de la suplementación con hierro al mejorar simultáneamente los indicadores de nutrición de hierro y de ácido fólico.
2. Es urgente realizar estudios diseñados a conocer la situación real de la nutrición de ácido fólico y sus repercusiones en la población Guatemalteca.
3. Es importante valorar el efecto de intervenciones para mejorar la nutrición de hierro por medio de indicadores que reflejen la nutrición a nivel tisular y los niveles de reserva de hierro (ferritina sérica) y de ácido fólico (folatos en glóbulos rojos).
4. Debe seguirse explorando el fenómeno de regresión al promedio, haciendo énfasis en sus características en los programas de intervención tanto en los campos biológico como social.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nutrition Foundation, New York, International Nutritional Anemia Consultative Group. Guidelines for the eradication of iron deficiency anemia. A report of the International Nutritional Anemia Consultative Group (New York, 1979). 29p.
2. Organización Mundial de la Salud, Agencia para el Desarrollo Internacional, Organismo Internacional de Energía Atómica. Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro. Ginebra, OMS, 1975 71p. OMS Serie de Informes Técnicos No. 580).
3. Moore, C.V. Iron. Modern Nutrition in health and disease; dietotherapy. 5th. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973. pp. 297-323.
4. Levy, S.; E.A. Rachmilewitz, G. Izak, A. Salomonowitz, M. Rachmilewitz. "A therapeutic trial in anemia of pregnancy". Isr.J. Med. Sci., 4: 218-222. 1968.
5. Oski, F.A. "The nonhematologic manifestations of iron deficiency". Am. J. Dis. Child., 133: 315-322. 1979.
6. Finch, C.A.; B.R. Miller, A.R. Inamdar, R. Pearson. K. Seiler y B. Mackler. "Iron Deficiency in the rat, physiological and biochemical studies of muscle dysfunction" J. Clin. Invest., 58: 447-453. 1976.
7. Basta, S.S., sic. Soekirman, D. Karyadi y R. S. Scrimshaw. "Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia". Am. J. Clin. Nutr. 32: 916-925. 1979.
8. Pollit, E.; D. Greenfield y R., Leibel. "Behavioral effects of iron deficiency among preschool children in Cambridge, Mass." Fed. Proc. 37: 487. 1978.
9. Chandra, R.K. "Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency". Arch. Dis. Child., 48: 864-871. 1973.
10. Herbert V. y K. C. Das. "The role of the vitamin B12 and folic acid in hemato and other cell-poiesis". Vitamins and Hormones, 34: 2-30. 1976.
11. Oski, F.A. y A.S. Honing. "The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants". J. Pediatr., 92: 21-25. 1978.
12. Leibel, R.; D. Greenfield, y E. Pollit. "Biochemical and behavioral aspects of sideropenia" Br.J. Haematol., 41: 145-150. 1979.
13. Cifuentes, E. y F.E. Viteri. "Physical fitness, iron deficiency and anemia in agricultural laborers of Central America". Fed. Proc., 31: 719. 1972.
14. Viteri, F.E. "Physical fitness and anemia" In; Malnutrition and functions of blood-cells. N. Shimazono y T. Arakawa, eds. Tokyo, Japan, National Institute of Nutrition, 1973, pp. 559-583.
15. Viteri, F. E. y B. Torún. "Anaemia and Physical work capacity". Clin. Haematol., 3 (3): 609-626. 1974.
16. Woodson, R. D.; R. E. Wills y C. Lenfant. "Effect of acute and established anemia on O2 transport at rest, submaximal and maximal work" J. Appl. Physiol., 44 (01): 36-43. 1978.
17. Gardner, G. W.; V. R. Edgerton, R.J. Barnard y E. M. Bernauer. "Cardio-respiratory, hematological and physical performance responses of anemic subjects to iron Tx". Am. J. Clin. Nutr., 28: 929-988. 1975.
18. Edgerton, V. R.; S. L. Bryant, G. A. Gillespie y G. W. Gardner. "Iron deficiency anaemia and physical performance and activity of rats" J. Nutr., 102: 381-400. 1972.
19. Dallman, P. R., M. A. Siimes y E. C. Manies. "Brain iron; persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat" Br.J. Haematol., 40: 179-184.
20. Dallman, P. R.; E. Beutler y C. A. Finch. "Effects of iron deficiency exclusive of anaemia" Br. J. Haematol., 40: 179-184. 1978.

21. Beutler, E. "Iron enzymes in iron deficiency. VI. Aconitase activity and citrate metabolims" J. Clin. Invest., 38: 1605-1616. 1959.
22. Pollit, E. y R. L. Leibel. "Iron deficiency and behavior" J. Pediatr., 38 (3): 372-382. 1976.
23. Dallman, P. R. y R. A. Spirite. "Brain iron in the rat; extremely slow turnover in normal rats may explain long-lasting effects on early iron deficiency" J. Nutr., 107: 1075-1081. 1977.
24. Bothwell, T. H. y C. A. Finch. Iron Metabolims. Boston, Little, Brow & Co., 1962. 440p.
25. Olsson, K. S.; P. A. Heedman y F. Saugard. "Preclinical hemochromatosis in a population on a high iron fortified diet" J. Am. Med. Assoc., 139 (19): 1999-2000. 1978.
26. Crosby, W. H. "Mucosal block, an evaluation of concepts relating to control of iron absorption" Seminars in Haematology, 3: 299-313. 1966.
27. Barry, D. M. y A. W. Reeve. "Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration" Pediatrics, 60: 908-912. 1977.
28. Olusi, S. O. y H. McFarlane. "Iron therapy and refeeding in experimentally malnourished rats" Pediatrics Res., 12: 625-630. 1978.
29. Elwood, P. C.; W. E. Waters, I. T. Benjamin y P. M. Sweetnem". "Mortality and anaemia in women" Lancet, 1: 891-894. 1974.
30. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. Evaluación nutricional de la población de Centro América y Panamá; Guatemala. INCAP, Oficina de investigaciones Internacionales de los Institutos Nacionales de E.E.U.U. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala, 1969. pp19-33.
31. Viteri, F. E. y M. A. Guzmán. "Haematological status of the Central American population; prevalence of individuals with haemoglobin levels below normal" Br. J. Haematol. 23: 725-736. 1972.
32. Cook, J. D.; A. Gutnisky, M. Jamra, J. Labardini, M. Layrisse, J. Linares, A. Loria, V. Maspes. A. Restrepo, G. Reynafarje, L. Sanchez-Medal, H. Vélez y F. E. Viteri. "Nutritional deficiency and anemia in Latin America; A collaborative study". Blood, 38 (5): 591-603. 1971.
33. Matute, E., Carlos E. Estudio hematológico de mujeres embarazadas al momento del parto y del producto de la concepción en Quezaltenango. (Tesis Médico y Cirujano)—Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1977. p.5.
34. Viteri, F. E. Hematological status of the Central America population; iron and folate deficiencies. Working document presented at 12th meeting of the Pan American Health Organization (PAHO) Advisory Committee on Medical Research Washington, D.C. 25-29 June 1973. Guatemala, INCAP, 1973. Mimeografiado.
35. Sood, S. J.; K. Ramachandran, M. Mathur, K. Gupta, V. Ramalingaswamy, C. Swarnabai, J. Ponniah, V. I. Mathan y S. J. Baker. "WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. 1. The effects of supplemental oral iron administration to pregnant women" Quart. J. Med., 44: 241-258. 1975.
36. Aung-Thun-Batu, Thane-Toe, Hla-Pe y K hin-Kyi-Nyunt. "A prophylactic trial of iron and folic supplements in pregnant Burmese women" Isr. J. Med. Sci. 12 (12): 1410-1417. 1976.
37. Izak, G. "The effect of iron and folic acid therapy on combined iron and folate deficiency anaemia; the results of a clinical trial" Scand. J. Haematol., 11: 236-240. 1973.
38. Sood, S. J.; K. Ramachandran, Kamla Rani, V. Ramalingaswami, V. I. Mathan, J. Ponniah y S. J. Baker. "The effect of parenteral iron administration in the control of anaemia of pregnancy" Br. J. Nutr. 42:399-406. 1979.

39. Mathan, V. I., S.J. Baker, S.K. Sood, K. Ramachandran y V. Ramalingaswami. "The effects of ascorbic acid and protein supplementation on the response of pregnant women to iron, pteroylglutamic acid and cyanocobalim therapy". Br.J. Nutr., 42: 391-398. 1979.
40. Bulux J. - H. González. Estudios sobre el efecto de la suplementación con Hierro y con Hierro más Acido Fólico en comunidades de la Costa Sur de Guatemala. Tesis (médico-cirujano). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1980.
41. Viteri, F. E.; Velia de Tuna y M. A. Guzmán. "Normal haematological values in the Central American population". Br.J. Haematol., 23: 189-204. 1972.
42. Viteri, F. E., M. A. Guzmán, y L.J. Mata. "Anemias Nutricionales en Centroamérica; influencia de infección por unicaria". Arch. Latinoamer. Nutr., 23 (1): 33-53. 1973.
43. Viteri, F. E. The problem of nutritional anemias. Trabajo presentado en el Simposio Internacional sobre Intervenciones Nutricionales, INTA, U. de Chile, Oct. 1978 Guatemala, INCAP, 1978, 18p. Mimeografiado.
44. Viteri, F. E. y Velia de Tuna. Prevalencia de niveles séricos subnormales de los tres hematínicos en la población Centroamericana. Trabajo presentado en el 3er. Congreso Centroamericano y Primero Nacional de Microbiología. Guatemala, 25-30 Julio 1971. Guatemala, INCAP, 1971 p.213. (Publicación INCAP E-558).
45. Baker, S. J. "Nutritional anaemia; a major controllable public health problem" Bull. W. H. O., 56(5): 659-675. 1978.
46. Pereira, Sheila M; Bequm y S.J. Baker. "Studies in iron supplementation of preschool children". Br. J. Nutr., 39: 493-499. 1978.
47. Marsh A., M. D., H. Long y E. Stierwalt, R. N. "Comparative Hematologic Response to iron fortification of a milk formula for infants" Pediatrics 404-412. 1977.
48. Koerper, Marion A., W. C. Mentzer, G. Brecher y P. R. Dallman "Developmental change in red blood cell volume; Implication in screening infants and children for iron deficiency and thalassemia trait". The Journal of Pediatrics 89 (4): 580-583. 1976.
49. Saarinen, U. M. y M. A. Siimes. "Developmental changes in serum iron, total ironbinding capacity and transferrin saturation in infancy". The Journal of Pediatrics; 91(6) 875-877. 1977.
50. Koerper, M. A., y P. R. Dallman. "Serum iron concentration and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency in children; Normal developmental changes." The J. Pediatrics, 91(6): 870-874. 1977.
51. McGovern, J. J.; A. R. Jone y A. G. Steinberg. "The hematocrit of capillary blood". New Eng.J. Med. 253: 308-312. 1955.
52. Crosby, W. H.; J. I. Munn y N. A. Furth. "Standardizing a method for clinical hemoglobinometry" U. S. Armed Forces Med. J., 5: 693-703. 1954.
53. Coulter Company, Miami Fla., Coulter-Counter; Manual de operaciones. Miami, Fla.
54. Ramsay, W. N. M. "Plasma iron". Advan. Clin. Chem., 1:1 1958.
55. Ramsay, W. N. M. "The determination of the total iron-binding capacity of serum". Clin. Chem. Acta, 2:221. 1957.
56. Herbert, V. "Aseptic addition method for Lactobacillus casei of folate activity in human serum". J. Clin. Pathol., 19: 12. 1966.
57. Snedecor, G. W. y W. G. Cochran. Métodos Estadísticos (primera edición en español de la sexta edición en inglés. traducida por I. A. Reinoso Fuller). México, Compañía Editorial Continental, S. A. 1971, 703p.
58. Sheehy, T. W., L. J. Legters, y D.K. Wallace "Tropical Jejunitis in Americans serving in Viet Nam". Am. J. Clin. Nutr. 21:1013. 1968.

## **AGRADECIMIENTO**

**Muy especial al Dr. Fernando E. Viteri E.**

**A la división de Biología y Nutrición Humana del Instituto de  
Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)**

**A los Doctores Jesús Bulux, Héctor González y Gilbert de León  
por su valiosa colaboración**

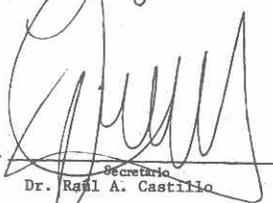
**A todas aquellas personas que contribuyeron en una u otra forma a  
hacer posible la realización de esta tesis.**

Br.   
Luis Enrique Jover del Cid

Dr.   
Ategor.  
Dr. Fernando E. Viteri E.

Dr.   
Director de Base III  
Dr. Héctor A. Nuila

Dr.   
Revisor.  
Dr. Gilbert de León Avila

Dr.   
Secretario.  
Dr. Raúl A. Castillo

Vo. Bo.

Dr.   
Decano.  
Dr. Rolando Castillo Montalvo