

Tratamiento de la deficiencia de hierro en preescolares con dosis semanal de sulfato ferroso

Norberto Sotelo-Cruz,* Norberto Gómez-Rivera,** Sergio Ferrá-Fragoso,*** Dolores Eloisa, Pereyda-Galaz****

Recepción versión modificada 12 de julio del 2001; aceptación 16 de julio del 2001

Resumen

Introducción: La deficiencia de hierro es el trastorno hematológico más frecuente en la niñez, es considerado un problema de salud pública; el estado carencial tiene especial importancia en las etapas tempranas de desarrollo humano; en años recientes, se han propuesto esquemas de suplementación y tratamiento de más fácil adhesión, dirigidos a grandes poblaciones. Objetivo: Comparar los efectos en la ferremia administrando sulfato ferroso en dosis diaria contra monodosis semanal. Material y métodos: Se establecieron dos grupos de preescolares con criterios clínicos y de laboratorio para anemia por deficiencia de hierro y se dividieron en A y B, con 10 sujetos cada uno. Resultados: Grupo A: Recibieron sulfato ferroso en dosis diaria en dos tomas, durante 3 meses (3.5 mg/kg/día en menores de tres años y 2.5 mg/kg/día, a mayores de 3 años), después del tratamiento, todos los sujetos mejoraron la concentración de hemoglobina, hierro y ferritina. ($p=0.001$) en las tres variables. Grupo B: Recibieron sulfato ferroso por kilo de peso en la misma proporción que el grupo A, en dosis única semanal, por 3 meses: hubo mejoría en la concentración de hemoglobina sin alcanzar los niveles normales, ($p=0.001$). En la mitad de los pacientes mejoraron los niveles de hierro ($p=0.062$) y ferritina ($p=0.01$). Conclusión: La dosis diaria de sulfato ferroso, mostró un balance positivo en la ferremia. En el grupo B que recibió dosis única semanal se apreciaron cambios de mejoría estadísticamente significativos, sin alcanzar la normalidad, esto sugiere que aún con dosis medias de sulfato ferroso administrado en forma semanal, se presenta respuesta favorable.

Palabras clave: Deficiencia de hierro, sulfato ferroso, dosis única

Summary

Introduction: Iron deficiency is the most frequent haematological disease during the paediatric age and is a health public problem; the iron deficiency has a special interest during early development of human beings; in recent years the group of research recommend intermittent treatment, with ferrous sulphate every week because is more easily adherence to treatment. Objective: To know iron concentration in plasma after treatment, given oral ferrous sulphate daily and single dose every week. Methods and material: We established two groups A and B, with ten iron deficiency pre-school children each one. Results: Group A: the children received oral ferrous sulphate twice a day during three months; the doses were 3.5 mg of ferric iron per kilogram of weight in children with ages less of three years old, and 2.5 mg/kg/day in children with three to five years old. After the treatment all the patients improved haemoglobin, ferritin an iron concentrations ($p=0.001$). Group B: The patient received the some dose per kilogram of weight like that of group A, in a single dose weekly for three months, there was an improvement in haemoglobin not reaching normal levels, half of the patients improved iron and ferritin observing statistical significance; haemoglobin ($p=0.001$) iron ($p=0.062$) and ferritin ($p=0.01$). Conclusion: The administration of ferrous sulphate daily provide an positive balance of iron status for the group A. Group B: that they received iron weekly dose showed changes to positive balance of iron status with a statistical significance, it is probably that the half doses of ferrous sulphate also improve the anaemia by iron deficiency.

Key words: Iron deficiency, ferrous sulphate, single dose

* Director General del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

** Jefe del Servicio de Urgencias y Consulta Externa del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

*** Jefe del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

**** Departamento de Enfermería Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Solicitud de sobretiros: Dr. Norberto Sotelo Cruz, Director General del Hospital Infantil del Estado de Sonora, Ave. Reforma No. 355 entre Calles 8 y 11, Colonia Ley 57, Código Postal 83100, Hermosillo, Sonora. México.

Introducción

La deficiencia de hierro es el trastorno hematológico más frecuente en el mundo durante la niñez, su frecuencia es variable dependiendo de cada región, actualmente se calcula que existen 2.15 billones de individuos afectados y que un 15% de la población mundial la padece.¹⁻⁵

Como consecuencia del estado carencial se han documentado alteraciones neuronales, conductuales y cognitivas.⁶⁻¹² Por otra parte los métodos para diagnósticos son cada vez más precisos.¹³⁻¹⁷

En lo relativo a los procedimientos terapéuticos no se han modificado durante varias décadas; el sulfato ferroso recomendado de 2.5 a 5 mg/kilo de peso por día, vía bucal, dosificado con base en el hierro férrico ha sido hasta ahora el tratamiento de elección con probada efectividad. Sin embargo, existen problemas para la adhesión a la medicación en razón de la necesidad de administrarlo cada 24 horas en dos y hasta tres tomas durante 12 semanas. Existen otras formas comerciales para suplementar el hierro tales como fumarato ferroso, pirofosfato férrico para ofrecerse por vía bucal pero éstas no son más efectivas que el sulfato ferroso, además el costo de este último es mucho más bajo. Las presentaciones farmacéuticas para aplicación por vía intramuscular no se recomiendan y tienen indicaciones muy restringidas en edad pediátrica.^{14,15}

A partir de los años 90, han aparecido publicaciones relativas a la efectividad de una dosis semanal de hierro en forma férrica para corregir la deficiencia de este nutrimento, este procedimiento fue proporcionado inicialmente a mujeres adultas embarazadas y más recientemente a poblaciones pediátricas de países orientales; se ha informado que una dosis de sulfato ferroso tomado cada ocho días durante tres meses, mejoró la hemoglobina y ferritina en preescolares, aunque se recomienda la realización de más estudios al respecto.¹⁸⁻²⁰

El objetivo del presente trabajo es conocer la respuesta al tratamiento con dosis diaria en comparación con dosis única semanal de sulfato ferroso por vía bucal en sujetos de edad preescolar.

Material y métodos

En un período de 18 meses, 20 niños (13 varones y 7 mujeres) entre dos y cinco años de edad, que acudieron por primera vez a consulta ambulatoria y tenían signos de anemia, fueron seleccionados por cumplir con los siguientes requisitos: originarios y residentes en Hermosillo, Sonora, con peso y talla normal para su edad, sin proceso infeccioso, que no hubiesen recibido suplementos vitamínicos en los dos meses anteriores, sin historia de sangrado, y sin el antecedente de haber recibido aspirina, anticonvulsivos o esteroides; quienes

presentaron durante el estudio alguna parasitosis, fueron separados y tratados según el caso. Los niños fueron integrados en dos grupos de 10, identificados como A y B.

El Grupo A, con ocho varones y dos mujeres, recibió por vía bucal una solución que contenía 125 mg de sulfato ferroso y 25 mg de hierro férrico por mililitro; la dosis que recibieron se calculó con base en el contenido de hierro elemental, y fue de 3.5 mg/kg de peso para los menores de 3 años, y de 2.5 mg/kg de peso para niños entre 3 a 5 años. En ambos casos la dosis diaria fue dividida en dos tomas, y la duración total del tratamiento fue de 3 meses.²²⁻²⁴

El Grupo B, integrado por cinco mujeres y cinco varones, recibieron sulfato ferroso, la misma solución que el Grupo A por vía bucal en dosis de 3.5 mg/kilo de peso para menores de 3 años y 2.5 mg/kilo para los de 3 a 5 años. También con base en el hierro elemental, fue administrada por vía bucal en dosis única semanal, ofrecida directamente por el médico.

A los integrantes de ambos grupos, se les citó semanalmente durante el período de estudio, para su valoración y para vigilar su adhesión al tratamiento; se registró además, información de posibles efectos adversos al hierro como: náusea, vómito, ardor gástrico, dolor abdominal, cambios de color en piezas dentarias, diarrea y estreñimiento.

A cada niño se le hizo su historia clínica, se midieron su peso y su talla, y se incluyeron en el estudio los escolares cuyos valores estaban entre los percentiles 25 y 75 del Centro Nacional de Estadística de Salud de los Estados Unidos de América (NCHS), se les realizaron los siguientes estudios: en una muestra de sangre venosa (1.0 ml con anticoagulante y 3 ml sin anticoagulante), se hizo biometría hemática (*Max-M. Coulter Corporation, Miami, Florida, 33196*); se cuantificaron la ferritina, por un método inmunoenzimático en un analizador (*AXYM Abbott diagnostics Abbott Park ILL60064-34986 0 100*), y el hierro sérico (*Vitalab Selectra Merck México. 14037-10117*), y se hicieron coproparasitoscópicos en series de 3 por el método de concentración de Faust.

El protocolo fue valorado y aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Hospital Infantil del Estado de Sonora, se obtuvo consentimiento informado de los padres o responsables de los niños.

Después de tres meses de haber recibido el tratamiento con hierro, se obtuvo una nueva muestra y se repitieron los estudios de biometría, hierro sérico, ferritina y se examinaron nuevas muestras de heces para coproparasitoscópicos.

En aquellos pacientes de ambos grupos que no mejoraron, se indagaron otras causas de fracaso y se dió el tratamiento convencional con dosis diarias de sulfato ferroso.

Resultados

En cuanto a los signos clínicos de anemia, todos los niños presentaron palidez de la piel y tegumentos, y ocho manifestaron pica e hiporexia; respecto a la tolerancia y efectos adversos al tratamiento, sólo un paciente manifestó náusea, sin que se suspendiera el tratamiento.

Respecto a los resultados de laboratorio, al analizar la equivalencia entre ambos grupos A y B, se observan estadísticamente iguales antes del tratamiento, como puede observarse en el cuadro I.

De los cambios registrados postratamiento la concentración de hemoglobina y ferritina, fue significativamente diferente entre los pacientes del grupo A y los del grupo B (Cuadro II).

Los valores postratamiento de hemoglobina, hierro y ferritina, de los niños que recibieron dosis diaria y dosis única semanal, se expresan en el cuadro III.

Se realizaron pruebas pareadas para conocer la significancia de la diferencias en los niveles de hemoglobina, hierro y ferritina antes y después del tratamiento, en ambos grupos A y B. Se obtuvieron los siguientes valores: en el grupo A, hemoglobina ($p=0.001$), hierro sérico ($p=0.001$), ferritina ($p=0.001$) y para el grupo B: hemoglobina ($p=0.001$), hierro sérico ($p=0.062$) y ferritina ($p=0.01$) (Cuadro IV).

Discusión

La anemia por deficiencia de hierro, es el padecimiento hematológico más frecuente en la infancia y es sin lugar a dudas, el más estudiado. En este trabajo no se pretende hacer una descripción detallada de los eventos fisiológicos metabólicos y clínicos relacionados con la deficiencia de hierro; aunque es conveniente mencionar de manera sucinta, que durante este padecimiento la salud del niño se ve afectada, y tiene implicaciones prácticamente desde antes del nacimiento; ya que en hijos de madres anémicas se ha documentado, aumento de mortalidad, malformaciones, prematuridad, peso bajo.^{21,25} Los efectos adversos en el desarrollo mental, han sido demostrados tanto de manera experimental como en estudios en seres humanos.^{9-12,26}

También se conoce acerca del deficiente desempeño, físico y deportivo de los sujetos con anemia ferropriva.²⁷

Los niños con este padecimiento son más susceptibles a desarrollar infecciones, aunque esto es difícil de interpretar, ya que la infección *per se*, induce cambios en el metabolismo férrico mediado por citocinas, que son capaces de inhibir la eritropoyesis, esto viene a acentuar más el proceso anémico, dificultando la diferenciación entre los efectos de la infección y los de la propia anemia.²⁸

Cuadro I. Hemoglobina, hierro sérico y ferritina en los niños antes del tratamiento con hierro

Grupo A				
	Edad (años)	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
A1	5	10.7	45.0	6.78
A2	3	9.9	46.0	9.90
A3	4	10.8	54.0	14.80
A4	5	10.4	4.0	3.19
A5	2	8.5	25.0	2.06
A6	3	10.4	26.0	2.17
A7	2	8.4	55.0	6.42
A8	2	10.5	18.0	3.28
A9	2	10.4	31.0	12.70
A10	2	9.9	44.0	8.00
\bar{X}	3.0	9.99	34.80	6.93
s	1.2	0.86	16.69	4.46
Grupo B				
B1	3	10.6	28.0	10.06
B2	2	10.6	45.0	7.32
B3	2	9.7	45.5	10.15
B4	2	9.6	60.0	0.41
B5	2	10.8	35.0	6.64
B6	2	8.1	29.0	2.81
B7	2	10.2	52.0	10.7
B8	3	7.1	25.3	1.59
B9	4	10.8	53.8	7.08
B10	5	9.8	45.0	7.15
\bar{X}	2.70	9.7	41.86	6.39
s	1.0	1.23	11.95	3.65

\bar{X} = promedio

s = desviación estándar

* valores normales

Se ha encontrado también, que favorece la intoxicación por plomo al permitir una mayor absorción de este metal, lo cual promueve la posibilidad de lesión al sistema nervioso central.²⁹

Respecto a la evaluación del estado deficiente en hierro, las concentraciones de hemoglobina, hierro sérico y ferritina son consideradas indicadores necesarios, dado que reflejan las diferentes etapas de la ferremia, en su balance negativo; las etapas I y II se caracterizan por disminución de las reservas corporales y agotamiento de las mismas, sin alteraciones funcionales; las etapas III y IV, en las que además de la insuficiente reserva corporal, se manifiestan signos clínicos de anemia, disminución de hemoglobina, y cambios morfológicos de los eritrocitos.^{16,30,31}

La hemoglobina es el indicador hematológico más usado para el estudio de la anemia en general, tiene sensibilidad y especificidad bajas, especialmente porque su concentración disminuye hasta la etapa IV del

Cuadro II. Hemoglobina, hierro sérico y ferritina en los niños después de tres meses de tratamiento con hierro

Grupo A (dosis diaria)				
	Edad (años)	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
A1	5	12.1	84.0	90.0
A2	3	11.7	60.0	94.1
A3	4	11.7	95.3	34.6
A4	5	13.3	91.0	32.0
A5	2	12.7	72.0	6.32
A6	3	11.4	50.0	25.79
A7	2	14.3	85.0	32.0
A8	2	12.1	71.0	44.0
A9	2	11.1	75.0	43.2
A10	2	12.1	165.0	98.0
\bar{X}	3.0	12.25	84.83	50.01
s	1.2	0.95	31.37	32.16

Grupo B (dosis semanal)				
	Edad (años)	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
B1	3	11.2	134.5	10.16
B2	2	11.11	84.5	4.5
B3	2	11	70	18.12
B4	2	11.5	19.5	19
B5	2	11.8	17	15.82
B6	2	11.9	84.7	20
B7	2	11.6	60	31
B8	3	11.3	85.3	7.31
B9	4	11.7	69	7
B10	5	12	37	11.06
\bar{X}	2.70	11.51	66.15	14.39
s	1.0	0.34	35.31	8.00

 \bar{X} = promedio

s = desviación estándar

* valores normales

^a p<0.05; ^b p<0.01

balance negativo; sin embargo, es útil dado que permite valorar los efectos del tratamiento, se ha demostrado que después de cuatro semanas de administración de hierro, la hemoglobina incrementa un gramo.^{14,16,30,32}

La concentración de hierro sérico y la ferritina muestran niveles bajos desde las etapas I y II del balance negativo, no obstante que la concentración de hierro puede sufrir variaciones diversas en el curso del día, la cifra más estable se encuentra durante la mañana en ayuno; respecto a la ferritina, es el indicador más aceptado de la reserva de hierro, tiene la ventaja de proporcionar la misma información que la biopsia de médula ósea sin ser invasiva; sin embargo, se debe tener presente que la ferritina suele elevarse en presencia de inflamación, infección, procesos autoinmunes y neoplasias.^{14,16,30-33}

Recientemente han cobrado importancia otros procedimientos para conocer el estado del hierro, que han mostrado ser exactos y con menor variabilidad, como es el caso de los receptores de transferrina, que es el

Cuadro III. Cambios postratamiento grupos A y B

Dosis diaria grupo A			
	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
\bar{X}	12.25	84.83	50.01
s	0.96	31.37	32.16
Error límite al 95%	0.72	23.66	24.25
Mín. Esp.	11.53	61.17	25.76
Máx. Esp.	12.97	108.49	74.26
Norm. Esp.	13.00	90.00	16.00
Norm. Mín.	12.00	50.00	12.00
Norm. Máx.	14.00	130.00	20.00

Dosis diaria grupo B			
	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
\bar{X}	11.51	66.15	14.40
s	0.35	35.31	8.00
Error límite al 95%	0.26	26.63	6.03
Mín. Esp.	11.25	39.52	8.36
Máx. Esp.	11.77	92.78	20.43
Norm. Esp.	13.00	90.00	16.00
Norm. Mín.	12.00	50.00	12.00
Norm. Máx.	14.00	130.00	20.00

Hb = Hemoglobina

Hs = Hierro sérico

* Valores normales

indicador más temprano y su concentración no se modifica con procesos infecciosos o inflamatorios; sin embargo, no están al alcance de la mayoría de los laboratorios, así también ocurre con la determinación de protoporfirina unida al zinc y la técnica de isótopos estables, métodos que aún se encuentran en proceso de valoración.^{16,30-33}

Las variaciones observadas en la concentración de hemoglobina, hierro y ferritina en el presente trabajo, son indicativas de que existieron cambios característicos de todas las etapas (I a IV) de la depleción de hierro, por lo tanto las modificaciones apreciadas con la intervención terapéutica, son representativas e indican cambios a un balance positivo del hierro (Cuadros III y IV).

La deficiencia de hierro como problema de salud, ha estimulado el interés médico para plantear y tratar de proporcionar alternativas de solución que en todo caso se encaminan a favorecer a núcleos grandes de población, van desde acciones de salud de tipo preventivo: control de parasitosis, identificación de estados relacionados con la pérdida de hierro, encuestas de alimentación, a intervenciones más directas adicionando hierro a alimentos y la administración de suplementos de hierro a embarazadas y a la población pediátrica, que se proporciona en dosis únicas semanales, buscando entre otros objetivos mayor adhesión a la terapéutica.^{34,36}

Cuadro IV. Efectos del tratamiento grupos A y B. Pruebas pareadas

(grupo A)			
	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
A1	1.4	39.0	83.22
A2	1.8	14.0	84.20
A3	0.9	41.3	19.80
A4	2.9	87.0	28.81
A5	4.2	47.0	4.26
A6	1.0	24.0	23.62
A7	5.9	30.0	25.62
A8	1.6	53.0	40.72
A9	0.7	44.0	30.55
A10	2.2	121.0	90.00
\bar{x}	2.3	50.0	43.08
S	1.6	31.6	30.91
t	4.09	4.74	4.18
Valor de P	0.001	0.001	0.001
(grupo B)			
	Hb (12-14 g/dl)*	Hs (50-130 mg/dl)*	Ferritina (12-40 mg/dl)*
B1	0.6	106.5	0.10
B2	0.5	39.5	-2.80
B3	1.3	24.5	7.97
B4	1.9	-40.5	18.59
B5	1.0	-18.0	9.18
B6	3.8	55.7	17.19
B7	1.4	8.0	20.30
B8	4.2	60.0	40.72
B9	0.9	15.2	-0.08
B10	2.2	-8.0	3.91
\bar{x}	1.8	24.290	8.00
S	1.3	42.984	8.27
t	4.15	1.69	2.90
Valor de P	0.001	0.06	0.01

Hb = Hemoglobina
 Hs = Hierro sérico
 \bar{x} = Promedio
 s = Desviación estándar
 * Valores normales

Este estudio fue encaminado a conocer los efectos de la dosis única semanal de sulfato ferroso en niños con deficiencia de hierro. Teóricamente se ha planteado que con la administración diaria de hierro vía oral, la absorción se ve notablemente reducida días después del inicio del tratamiento, y que con dosis intermitentes los niveles de absorción permanecen elevados. Los estudios comparativos se han llevado a cabo específicamente en niños de poblaciones orientales, con problemas de deficiencia de hierro.^{19,37,38}

De acuerdo con lo reportado en preescolares, Liu y Viteri (1995), utilizaron dosis de sulfato ferroso de 6 mg/kg en dosis semanal y encontraron mejoría de hemoglobina y ferritina al comparar la dosis semanal con la dosis

diaria, sin efectos colaterales de la medicación.³⁷ En el estudio de Schultnick, el sulfato ferroso fue proporcionado en dosis de 3 mg/kg en dos dosis semanal, los parámetros de laboratorio para las mediciones se basaron en la estimación de hemoglobina, ferritina, y zinc-protoporfirina: se observó mejoría, aunque recomiendan que se realicen más investigaciones especialmente en pacientes que reciben dosis de sulfato ferroso, una vez por semana.^{18,19}

Al plantear el estudio se planteó la posibilidad de ofrecer la dosis de 5 mg/kg independientemente de la edad; sin embargo, se decidió explorar la respuesta con las dosificaciones del hierro que expresamos en la sección de material y métodos, dichas dosis están dentro de la recomendación terapéutica.^{15,18-23}

Por otro lado, para vigilar el cumplimiento del tratamiento, los pacientes del grupo B recibieron la dosis semanal directamente de un médico participante, y se citó semanalmente a los pacientes que recibían dosis diarias, confiando en la información proporcionada por el familiar. En trabajos futuros es necesario tomar en cuenta una encuesta de registro diario de consumo de alimentos, con el objeto de valorar factores adicionales como la influencia que pudiese tener la dieta durante el curso del tratamiento.

De los 20 pacientes seleccionados en un período de 18 meses y que integraron los grupos A y B descritos; al comparar ambos grupos podemos apreciar que el efecto postratamiento fue mejor al utilizar dosis diaria de sulfato ferroso con incrementos en hemoglobina, hierro y ferritina estadísticamente significativos ($p=0.001$), (Cuadro IV).³⁹ Llama la atención en este grupo, que el incremento de la concentración del hierro en el postratamiento fue ligeramente inferior al promedio normal, sin embargo, en más del 99% la condición es satisfactoria.

En el grupo B, tratado con dosis única semanal, la hemoglobina incrementó en todos los casos aunque no alcanzó valores normales, se apreció al menos en cifras sobre el rango de anemia ($>11\text{g/dl}$).^{16,29,31} Respecto al hierro cerca del 50% alcanzaron los niveles normales, pero la concentración postratamiento tuvo un incremento mayor al promedio. Esto coincide con lo que se ha postulado respecto de que la absorción puede ser mejor con dosis intermitentes. En lo relativo a ferritina, proteína que expresa los depósitos, ocurrió de manera similar al hierro, la prueba de t pareada indicó mejoría estadísticamente significativa.

Si bien es cierto que el grupo estudiado no es numeroso, los datos obtenidos con dosis diaria fueron más consistentes en cuanto a la efectividad del tratamiento; sin embargo, es menester resaltar que en el grupo B, de dosis única semanal, recibió la mitad de la dosis recomendada por Liu y Viteri, esto sugiere que aún con dosis medias de sulfato ferroso puede obtenerse mejoría de la ferremia,

aunque probablemente se requiera de mayor tiempo de administración. Es conveniente considerar que para tratar la deficiencia de hierro se debe ofrecer un esquema de tratamiento que: asegure buena absorción del hierro dado por vía bucal, facilite la aceptación, asegure la adhesión y permita mejorar la deficiencia, sobre todo si pensamos en tratamientos orientados a corregir este problema en grandes núcleos de población.^{19,20,37,38}

Referencias

- United Nations Administrative Committee on Coordination Sub-Committee on Nutrition. Second report on the world, Nutrition Situation General. Switzerland ACCISCN, 1992:40-48.
- Balam G, Chávez A.** Frecuencia de anemia en algunas comunidades rurales del altiplano y de las costas, Salud Pública, Mex. 1966;8:225-33.
- Rivera R, Ruiz MR.** Prevalencia de la anemia en una muestra de escolares de la Ciudad de Durango, Bol Med Hosp Infant Mex 1979;36:507-17.
- Rosado JL, Bourges H, Saint-Martin B.** Deficiencia de Vitaminas y Minerales en México, una revisión crítica del estado de la información: deficiencia de minerales, Salud Pública, Méx 1995;37:130-9.
- Rosado JL, López P, Muñoz E, Martínez R, Alién LH.** Zinc and iron supplementation do not affect growth, but improve body composition and reduce morbidity of growth-stunted Mexican pre-schoolers, AM J Clin. Nutr 1997;65:13-9.
- Oski FA, Honig AS.** The effects of therapy on the development scores of iron-deficient Infants. J Pediatr 1978;92:21-5.
- Lozoff B, Brittenham GM.** Behavioural alternations in iron deficiency. Haematology Oncology North Am 1987;1:449-464.
- Vega-Franco L.** Iron deficiency in children metabolic and pathogenic aspects. 1. Bol Med Hop Infant Méx 1989;46:633-8.
- Felt BT, Lozoff B.** Brain iron and behavior of rats are not normalised by treatment of iron deficiency anaemia during early development. J Nutr 1996;126:693-701.
- Lozoff B, Jiménez F, Wolf AW.** Long-term developmental out come of infant with iron deficiency, N Engl J Med. 1991;325:687-94
- Vega-Franco L, Robles-Martínez B, Mejía AM.** Efecto de la deficiencia de hierro sobre la capacidad de atención en el niño. Gaceta Médica, Méx 1994;130:67-71.
- Maulen-Radovan I, Gutiérrez-Castrellon P.** Estado de hierro y desarrollo psicomotriz conductual en niños. Bol Med Hosp Infant Méx 2000;57:707-713.
- Siimes MA, Addiego JE, Dalíman PR.** Ferritins in Serum the diagnosis of iron deficiency in infants and children. Blood 1974;43:581-90.
- Dallman PR, Reeves JD.** Laboratory diagnosis of iron deficiency in Stekel A. Ed. Iron Nutrition in infancy and childhood. New York Raven Press. 1984;11-14.
- Andrews NC, Bridges KP.** Disorders of iron metabolism and sideroblastic anaemia. In Nathan and Oski. Eds. Sth Edition Haematology of infancy and childhood. Philadelphia WB Saunders 1998;423-461.
- Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K.** Serum transferrin receptor-ferritin index identify health subjects with sub-clinical iron deficits. Blood 1998;92:2934-9.
- Milman N, Clausen J, B y G KE.** Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation contraceptive methods and iron supplementation. Ann Haematol 1998;77:13-19.
- Schultnik W, Gross R, Gliwitzki M, Karadi D, Matuselssi P.** Effects of daily vs twice weekly, iron supplementation in Indonesian pre-school children with low iron status. AM J Clin. Nutr 1995;64:111-115.
- Viteri FE.** Iron supplementation for the control of iron deficiency in population at risk. Nutr Rev 1997;55:195-209.
- Allen L.** Pregnancy and iron deficiency: Unresolved issues. Nutr Rev 1997;55:91-101.
- Fomon SJ.** Hierro en Fomon SJ, Ed. Nutrición del Lactante, Mosby/Doyma, Ed México 1995;236-257.
- American Academy of Paediatrics. Manual de Nutrición Pediátrica (Esp) 4ª. Ed. Deficiencia de hierro. Intermedia Inc/ intersistemas México, 1999;233-246.
- Vega-Franco L, Mejía AM.** Efecto y eficacia del sulfato de hierro en el tratamiento de la deficiencia de hierro. Rev. Mex. Pediatr 1994;61:214-218.
- Buchanan G.** The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood, J Pediatr 1999;135:413-415.
- Pollit E.** A developmental view of cognition and behaviour in iron-deficient anaemic infants: En Nestle Foundation Annual Report 1994;88-105.
- Viteri FE, Torun B.** Anaemia and physical work capacity. Clin Hematol 1974;3:609-626.
- Chandra RK.** 1990, Mc Collum Award Lecture, Nutrition and Immunity: lesions from the past and new insights into the future. Am J Clin Nutr 1991;53:1087-1101.
- Waldron P.** Iron deficiency in children with lead exposure. J Pediatr 2000;137:441.
- Kaufer HM, Casanueva E.** Aspects Nutricios de la Anemia en E. Casanova y M. Kaufer Eds. Nutriología Médica, 2ª. Ed. Panamericana México, 2001;244-267.
- WHO/UNICEF/UNU. Consultation on indicator and strategies for iron deficiency and anaemia programmes. WHO/Met/96. 12 Geneva: WHO 1996.
- Vega-Franco L.** El Encuentro Cotidiano con la Deficiencia de Hierro en los lactantes, Rev Mex Pediatr 1998;65(4):150-151.
- Sotelo-Cruz N, Acosta-Estrada S, Martínez-Vázquez R, Reyes JL, y Cols.** Concentración Plasmática de Hierro y Ferritina en Niños parasitados por *Giardia lamblia*. Rev Mex Pediatr 1995;62(6):214-218.
- Chwang L, Soemantri AG, Pollit E.** Iron Supplementation and Physical growth of rural Indonesian Children, AM J Clin Nutr 1988;47:495-501.
- Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizarro F.** Anaemia iron deficiency disease in children. Br Med Bull 1999;55:534-543.
- Rosado JL, Camacho-Solis R, Bourquez-Rodríguez H.** Adición de vitaminas y minerales a las harinas de maíz y de trigo en México. Salud Pública Méx 1999;41:130-137.
- Bogen DL, Duggan AK, Dover JG, Wilson MH.** Screening for iron deficiency anaemia by dietary history and high-risk population paediatrics 2000;105:1254-1259.
- Liu N, Kang J, Zhao L, Viten FE.** Intermittent iron supplementation is efficient and safe in controlling iron deficiency and anaemia in pre-school children. Food Nutr Bull 1995;16:139 146.
- Viteri FE.** Iron deficiency in children: new possibilities for its control. Int Child Health.1995;6:49-62.
- Dawson SB, Trapp RG.** Resumen de datos de investigación médica en Dawson SB, Saunders SB, Eds, Bioestadística médica. Manual Moderno. 1993;49-72.