Nueva fórmula láctea: biodisponibilidad del hierro y efecto en la prevención de su deficiencia en lactantes

Eva Hertrampf D.¹; Fernando Pizarro A.¹; Adriana Pereyra L.¹;
Virginia Vega B.¹

Iron bioavailability and effect on prevention of iron deficiency of a modified cow's milk formula.

Iron bioavailability from a modified cow milk formula (LPM) (which included additional iron as 5 mg/l ferrous sulfate and ascorbic acid, 50 mg/l) was examined in 11 adult women using the extrinsic radioactive tag method. The geometric mean absorption from LPM was 13% (reference dose absorption = 26%). The effect of this formula on iron nutrition of infants was studied in 43 healthy term infants weaned spontaneously before 3 months of age which were given LPM until 9 months of age. Another 45 infants (controls) were fed full fat, non fortified powdered cow's milk (LP) as delivered through the National Complementary Food Program (PNAC-Chile) and additional 45 infants were given fortified a cow's milk formula (LF) with ferrous sulfate (iron: 15 mg/l) and ascorbic acid: 100 mg/l). Solid foods (vegetables and meat) were introduced to all these babies from age 4 months. At 9 months of age 4% infants fed LPM had evidence of anemia vs. 2% and 20% of infants given LF and LP formulae respectively. This results suggests that LPM is effective in preventing iron deficiency anemia in infants. (Key words: modified cow's milk formulae, iron deficiency, bioavailability.)

La anemia por deficiencia de hierro constituye el déficit nutricional más frecuente en la población de lactantes chilenos. Estudios de prevalencia realizados en la población de lactantes beneficiarios del Servicio de Salud muestran repetidamente en los últimos 15 años una frecuencia de niños anémicos al año de edad que varía entre el 30 al 40%¹⁻³.

Investigaciones realizadas en nuestro país demuestran la factibilidad de erradicar la anemia por déficit de hierro, mediante la ingestión de leche de vaca adecuadamente fortificada con hierro⁴⁻⁶. Sin embargo, en el Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC, de Chile) aún no ha sido incluida la entrega de una leche fortificada con hierro en el primer año de vida. Este trabajo forma parte de la evaluación integral de una leche de vaca en polvo modificada (LPM) formulada para el lactante⁷⁻⁹. El objetivo fue medir la biodisponibilidad del hierro de esta leche y su efecto en la nutrición de hierro de los lactantes.

Material y Métodos

Composición de la fórmula. Corresponde a una leche adaptada a los requerimientos del grupo de lactantes menores de 1 año, diseñada con el objetivo de reemplazar la leche de vaca entera actualmente entregada a través del PNAC. Esta fórmula se caracteriza por dilución de las proteínas y del Na, K y Cl, aumento del aporte de ácidos grasos esenciales (linoleico); la adición de maltodextrinas para mejorar la digestibilidad, y la adición de vitaminas y minerales: ácido ascórbico 50 mg/l; hierro = 7 mg/l en forma de sulfato ferroso y zinc 5 mg·l. Cabe destacar que la partida de leche empleada en este estudio resultó con un contenido menor al formulado (5 mg/l).

Estudio de absorción de hierro. Once mujeres multíparas, aparentemente sanas, con edades entre 35 a 45 años, participaron como voluntarias en este estudio previa obtención del consentimiento escrito de cada voluntaria. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético Institucional, siendo, a su vez, aprobadas las dosis de radiactividad por la Comisión Chilena de Energía Nuclear.

Procedimientos. Se midió la absorción del hierro de la LPM y de una dosis de referencia de ascorbato ferroso mediante una técnica doble isotópica (Fe⁵⁵ y Fe⁵⁹). El uso de la dosis de referencia permite comparar los resultados entre distintos estudios. Las bebidas fueron consumidas en mañanas consecutivas en estado de

1. INTA, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.
Financiado por Ministerio de Salud.

ayunas, no permitiéndose la ingesta de alimentos, excepto agua, durante las siguientes 4 horas. El día 1 recibieron 250 ml de LPM reconstituida al 15%, marcada extrínsecamente con 1 uCi de $^{55}\text{FeCl}_3$ (New England Nuclear, Boston, Mass.) y el día 2 se les administró 150 ml de una solución acuosa de ascorbato ferroso que contenía 3 mg de hierro como sulfato ferroso en una relación molar de 2:1 ácido ascórbico/hierro y marcada con 3 uCi de $^{59}\text{FeSO}_4$ (New England Nuclear, Boston, Mass.). El día 15 se obtuvieron muestras de sangre venosa para medir la radiactividad incorporada en los eritrocitos. La radiactividad ingerida se calculó en base a duplicados de 10 ml de sangre de los sujetos y en alícuotas en triplicado de las bebidas ingeridas para el recuento diferencial de ^{55}Fe y ^{59}Fe a través del método de Eakins y Brown¹⁰. La actividad de los radioisótopos en las muestras procesadas fue determinada usando un espectrómetro (Nuclear Chicago, Chicago, Ill). Los valores de absorción fueron calculados asumiendo que el 90% de la radiactividad absorbida estaba presente en la hemoglobina de los eritrocitos circulantes. El volumen sanguíneo de cada sujeto fue estimado en base al sexo, el peso y la talla.

Estudio longitudinal. Tres grupos de lactantes fueron seguidos, desde los 3 a los 9 meses de vida, en el Consultorio Santa Julia del Area Oriente de la ciudad de Santiago, dependiente del Ministerio de Salud. Se seleccionaron lactantes con un peso de nacimiento mayor de 2.500 g, sin anomalías congénitas, desnutrición o complicaciones perinatales y que no hubiesen recibido hierro medicinal o transfusiones sanguíneas. Ellos debían haber sido parcial o totalmente destetados antes de los 3 meses de edad, siendo asignados al azar a los siguientes grupos:

LPM: 43 lactantes, que recibieron la leche en estudio, envasada en bolsa de polietileno y caja de cartón ($\text{Fe} = 5 \text{ mg}/100 \text{ g}$).

Leche Fortificada (LF): 45 lactantes, quienes recibieron una leche entera en polvo (26% de materia grasa) con 15 mg de hierro (en forma de sulfato ferroso) y 100 mg de ácido ascórbico/100 g de polvo. Envasada al vacío en tarros de hojalata.

Leche Programática (LP): 45 lactantes que recibieron la leche entera actualmente distribuida por el PNAC, la cual no está fortificada con hierro ni ácido ascórbico.

Las madres fueron instruidas para preparar la LPM al 15%; la LF y la LP en dilución al 10% con agregados de sacarosa al 5% y harina de maíz al 3%. La indicación sobre la introducción de alimentos sólidos fue similar en los grupos, consistiendo en la ingestión de frutas a los 3 meses, sopa de carne y vegetales a los 4 meses, legumbres y huevos a los 6 meses y la alimentación regular del hogar a los 9 meses.

El control de niño sano fue realizado por los pediatras autores de este trabajo, mensualmente, desde los 3 a los 9 meses. Cada control clínico incluyó un examen físico, una evaluación de los desarrollos antropométrico y psicomotor e instrucciones sobre alimentación e inmunizaciones. La morbilidad fue atendida por el mismo grupo de médicos.

Los sujetos fueron visitados en su domicilio semanalmente por enfermeras universitarias del equipo de investigadores, desde los 3 a los 9 meses de edad.

En cada visita se realizó educación sobre puericultura; una encuesta alimentaria por el método de recordatorio de 24 horas, con la finalidad de verificar la ingesta de leche y cuantificar el aporte de hierro proveniente del resto de la dieta; una encuesta de morbilidad para conocer el número y duración de los episodios de infecciones respiratorias y de diarreas. Además, a los 9 meses de edad se realizó una encuesta socioeconómica por el método de Graffar modificado.

A los 9 meses de edad se obtuvo una muestra de sangre venosa en ayunas para medir el hematocrito, la hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), (Coulter Counter, ZBI Hialeah, Fl), hierro sérico (Fe) y capacidad total de combinación de la transferrina (TIBC)¹¹, protoporfirina libre eritrocitaria (PEL) (hematofluorimetro AVIV, Lakewood, NJ) y ferritina sérica (FS) (Gamma Dab 125I Radioimmunoassay, Travenol, Cambridge, Ma).

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. El consentimiento informado de los padres se obtuvo previo al ingreso de los lactantes al protocolo.

Análisis de los datos: Se definió como valores anormales de Hb < 11 g/dl (criterio OMS), saturación de la transferrina (Sat) < 10%, PEL > 120 ug/dl de GR y FS < 10 ug/L. En el análisis estadístico se utilizaron el chi cuadrado y la prueba de t de Student.

Resultados

Estudio de absorción. La absorción de hierro de la LPM fue alta, siendo el promedio del grupo de 13,1%. La absorción de hierro de la dosis de referencia (26,2%) sugiere que el grupo en el cual se realizó la medición presenta una nutrición de hierro caracterizada por depósitos levemente depletados (tabla 1).

Estudio longitudinal. Las causas de deserción de los sujetos fueron similares en los grupos y no estuvieron relacionadas con la aceptabilidad de la leche. Los tres grupos resultaron homogéneos en peso de nacimiento, composición por sexo, crecimiento, morbilidad intercurrente y nivel socioeconómico.

La aceptabilidad de las tres leches fue excelente. En los tres grupos la ingesta de hierro dietario, excluido el hierro de fortificación de la leche, fue similar y muy escasa.

Al comparar la LPM con la LP a los 9 meses de edad, los promedios de los parámetros de nutrición de hierro mostraron diferencias favorables al grupo que recibió la LPM, siendo éstas estadísticamente significativas en la Hb ($p < 0,005$) y en la Sat ($p < 0,01$). Las diferencias de los valores del grupo LPM en relación al grupo control óptimo (LF) no fueron significativas (tabla 2). El porcentaje de sujetos anémicos fue sustancialmente más bajo en el grupo LPM que

Tabla 1
Absorción de hierro de la LPM

Sujetos	Absorción de hierro (% de la dosis)	
	LPM	Ascorbato ferroso
1.	20,45	59,40
2.	42,72	57,42
3.	21,24	46,38
4.	15,67	41,14
5.	9,24	35,44
6.	23,54	31,53
7.	15,44	28,37
8.	4,72	13,02
9.	8,24	12,47
10.	7,63	11,73
11.	6,52	10,01
Promedio*	13,06	26,17
DE*	6,94-24,57	13,75-49,81

* Promedio geométrico y rango de 1 DE.

en el grupo LP y similar al grupo LF; sin embargo, la cantidad de hierro aportada por la LPM resultó insuficiente para obtener depósitos adecuadamente depletados (figura 1).

Discusión

El lactante presenta una dependencia desproporcionada de fuentes externas de hierro comparado con el adulto, hecho que explica la alta prevalencia encontrada a esta edad¹².

Varios estudios han demostrado la efectividad de leches especialmente adaptada para lactantes en la prevención de la deficiencia de hierro¹³⁻¹⁵. Sin embargo, la tecnología empleada en estos productos determina costos altos, que los aleja del consumo masivo en sociedades pobres. En base a estos antecedentes, en nuestro país hemos demostrado la factibilidad de erradicar la anemia por deficiencia de hierro en el lactante a través de leches de vaca fortificadas⁴⁻⁶. Sin embargo,

Fig. 1: Porcentaje de los lactantes deficientes en hierro a los 9 meses de edad.

estos productos, por sus altos contenidos de hierro, han requerido de envases en tarros de hojalata impermeables al oxígeno, debido a la gran capacidad de las sales de Fe de promover rancidez de las grasas. Este hecho constituye un factor limitante cuando se considera el costo de la leche necesaria para un programa de entrega masiva, como el de Chile. En este caso se ha calculado que el cambio de una leche no fortificada a una fortificada implicaría un aumento del costo de cerca del 14%. De este porcentaje, cerca del 1% reside en la adición de sulfato ferroso y ácido ascórbico y 13% en el cambio de envase.

Este estudio demuestra que el consumo de la LPM es capaz de prevenir la anemia por deficiencia de hierro en la población lactante de nuestro país. El estudio de absorción demostró que la biodisponibilidad del hierro de este producto es sorprendentemente alta, de un 20% al referir el promedio de absorción encontrado a 40% de absorción de la dosis de referencia¹⁶ (valor aceptado como propio de una población con depósitos depletados de hierro, como es el caso de los lactantes). De tal modo que el consumo diario de 700 ml, aportando casi 1 mg de hierro absorbido, cubriría los requerimientos

Tabla 2
Nutrición de hierro de lactantes a los 9 meses de edad

Grupo	n	Hb (g/dL)	Sat (%)	PEL (µg/dL GR)	FS (µg/L)*
LF	45	12,64±0,85	14,6±6,4	99±25	15(8-27)
LPM	43	12,23±1,09	15,1±7,2	88±30	12(7-20)
LP	45	11,88±1,15	12,3±7,0	129±68	10(5-18)

* Promedio geométrico y rango de 1 DE.

de hierro de la mayoría de los lactantes. Esta biodisponibilidad alta puede deberse a factores propios de la formulación de esta leche, tales como la concentración de ácido ascórbico¹⁷, la disminución del contenido de proteínas y fosfatos¹⁸ y la disminución del contenido de hierro que determina, en este caso, una óptima relación hierro/zinc¹⁹.

El cálculo teórico, recién mencionado, fue corroborado en este estudio, ya que la LPM logró prevenir la aparición de la anemia en la mayoría de los lactantes, siendo tan efectiva como la LF. Sin embargo, la disminución accidental del contenido de hierro de la partida empleada en este estudio se ve reflejada en el alto porcentaje de lactantes con depósitos de hierro depletados. Cabe destacar que la disminución del contenido de hierro de 15 a 7 mg/l permite el empleo de los mismos envases actuales⁷, aumentando la factibilidad de incorporar el producto en el PNAC.

Recientemente ha sido demostrado que hasta en casos con anemia leve por carencia de hierro aparecen déficit psicomotores a los 12 meses de edad^{20, 21}. Más aún, resultados preliminares de un estudio de Walter y cols., en nuestro medio, muestran que estos lactantes cuya anemia fue corregida con tratamiento de hierro entre los 12 y 15 meses de edad presentan a los 5 años puntajes inferiores en exámenes de funciones intelectuales que aquellos que tenían una nutrición normal de hierro a los 12 meses de vida²². Dado que los lactantes raramente desarrollan anemia antes de los 6 meses, bastaría un período breve de deficiencia de hierro leve entre los 6 y los 12 meses de vida para producir secuelas tanto a nivel conductual como de rendimiento escolar. Estos hallazgos constituyen una justificación aún más poderosa para prevenir la deficiencia de hierro en el lactante.

Resumen

La biodisponibilidad del hierro de una leche en polvo adaptada especialmente para lactantes (LPM), que contiene hierro en forma de sulfato ferroso (5 mg/l) y ácido ascórbico (50 mg/l), fue medida en 11 mujeres adultas, mediante el método doble isotópico. El promedio geométrico de absorción fue de 13% (absorción de la dosis de referencia: 26%). El efecto de esta leche en la nutrición de hierro de lactantes se estudió en 43 sujetos de término, sanos, destetados

espontáneamente antes de los 3 meses de edad, los cuales recibieron LPM hasta los 9 meses de edad. Este grupo fue comparado con 45 lactantes alimentados con la leche de vaca entera, no fortificada (LP), que es entregada a través del Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC), y con 45 alimentados con una leche de vaca entera fortificada con sulfato ferroso (hierro: 15 mg/l; ácido ascórbico 100 mg/l). Todos los lactantes recibieron alimentos sólidos (carne y vegetales) desde los 4 meses de edad. A los 9 meses, cuando la nutrición de hierro fue evaluada, 4% de los lactantes que recibieron LPM tenía anemia vs. 2 y 20% de los lactantes alimentados con LF y LP, respectivamente. Este estudio demuestra que la LPM es efectiva en prevenir la anemia por deficiencia de hierro en el lactante.

(Palabras clave: hierro, biodisponibilidad, leche de vaca modificada, fórmula láctea para niños.)

Referencias

1. *International Nutritional Anemia Consultative Group*: The prevalence of anemia in the world. Washington, D.C.: WHO Report. The Nutrition Foundation. 1985.
2. Ríos, E.; Olivares, M.; Amar, M., et al.: Evaluation of iron status and prevalence of iron deficiency in infants in Chile. In: Underwood, B.A., ed. Nutrition Intervention Strategies in National Development. New York: Academic Press, 1983; 273-283.
3. *International Nutritional Anemia Consultative Group*: Combating iron deficiency in Chile: A case study. Washington, D.C.: WHO Report. The Nutrition Foundation, 1986.
4. Olivares, M.; Walter, T.; Hertrampf, E., et al.: Prevention of iron deficiency by milk fortification. *Acta Paediatr Scand* 1989; Suppl 361: 103-108.
5. Walter, T.; Olivares, M.; Hertrampf, E.: Field trials of food fortification with iron: The experience in Chile. In: Lonnerdal, B., ed. Iron Metabolism in Infants. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., 1990; 127-154.
6. Stekel, A.; Olivares, M.; Pizarro, F., et al.: Prevention of iron deficiency in infants by milk fortification. I. A field trial with a low fat milk. *Arch Latinoamer Nutr* 1986; 36: 654-661.
7. King, J.; De Pablo, S.; Montes de Oca, F.; Uauy, R.: Formulación y evaluación de una fórmula infantil para el Programa Nacional de Alimentación Complementaria en Chile. *Rev Chil Pediatr* 1991. En prensa.
8. Casrillo, C.; Barrera, G.; Gattás, V.; Riumalló, J.; Jarpa, S.; Alliende, F.: Estudio metabólico de una nueva fórmula infantil diseñada para el Programa Nacional de Alimentación Complementaria. I. Balance nitrogenado y calórico. *Rev Chil Pediatr* 1991. En prensa.

9. Jury, G.; Castillo, C.; Atalah, E.; Puentes, R.; Riumalló, J.: Crecimiento, aceptación y tolerancia con una nueva fórmula láctea. *Rev Chil Pediatr* 1991. En prensa.
10. Eakins, I.; Brown, D.: An improved method for the simultaneous determination of ^{55}Fe in blood by liquid scintillation counting *Int J Appl Radiat Isot* 1966; 17: 391-397.
11. Fischer, D.S.; Price, D.C.: A simple serum iron method using the new sensitive chromogen tripyridyls-triazine. *Clin Chem* 1964; 10: 21-30.
12. Dallman, P.R.; Siimes, M.A.; Stekel, A.: Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86-118.
13. Marsh, A.; Long, H.; Stierwalt, R.N.: Comparative hematologic response to iron fortification of a milk formula for infants. *Pediatrics* 1959; 14: 404-412.
14. Saarinen, U.M.; Siimes, M.A.: Iron absorption from infant milk formula and the optimal level of iron supplementation. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 719-722.
15. Hertrampf, E.; Cayazzo, M.; Pizarro, F.; Stekel, A.: Bioavailability of iron in soy-based formula and its effect on iron nutriture in infancy. *Pediatrics* 1986; 78: 640-645.
16. Cook, J.: Adaptation in iron metabolism. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 301-308.
17. Stekel, A.; Olivares, M.; Pizarro, F., et al.: Absorption of fortification iron from milk formulas in infants. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 917-922.
18. Gross, E.: The relationships between milk protein and iron content on hematologic values in infancy. *J. Pediatr* 1968; 73: 521-530.
19. Solomons, N.; Jacob, R.: Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and non-heme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 475-482.
20. Walter, T.; De Andraca, I.; Chadud, P.; Perales, C.G.: Iron deficiency anemia: Adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.
21. Lozoff, B.; Brittenham, G.M.; Wolf, A.W., et al.: Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-995.
22. Walter, T.; De Andraca, I.; Castillo, M., et al.: Cognitive effects at 5 years in infants who were anemic at 12 months. *Pediatr Res*, abstr. En prensa.