

Deficiencia de hierro en niños menores de 2 años

DRAS. MARTHA ILLA, MARÍA JOSÉ MOLL, ANA MARÍA GARCÍA D'APONTE, ROSARIO SATRIANO, RENATÍN FERREIRA, CRISTINA ESTEFANELL, BEATRIZ SAYAGUÉS

1. IMPORTANCIA DEL TEMA

1.1. FRECUENCIA

La deficiencia de hierro es el problema nutricional más frecuente en el mundo actual: afectaría a 700 millones de personas, según estimaciones de la OMS ⁽¹⁾. En América latina padecerían esta deficiencia 130 millones de personas ⁽²⁾. La importancia del problema no sólo está en su alta prevalencia, sino en las repercusiones que produce en el crecimiento físico y desarrollo mental del niño, la capacidad de trabajo de los adultos, la inmunidad y el mayor riesgo de prematuridad cuando afecta a mujeres embarazadas. Es prácticamente el único problema nutricional deficitario que se observa en los países desarrollados ⁽³⁾.

La prevalencia de la deficiencia de hierro se ha estudiado fundamentalmente a través de la frecuencia de la anemia por deficiencia de hierro. En la tabla 1 se muestran las estimaciones efectuadas por la Organización Mundial de la Salud en la década de 1990 ⁽³⁾.

En el grupo de niños de 6 a 24 meses se estimó para América latina una tasa de anemia de 45%. Estos valores oscilaron entre 20% en Chile, 33% en Argentina, 33% en Panamá, 36% en Colombia, 45% en Brasil, 51% en El Salvador, 53% en Honduras, 55% en Nicaragua, 58% en Ecuador y 77% en Perú ⁽⁴⁾.

Las últimas evaluaciones efectuadas en Chile mostraron, en el año 2002, en las comunas más pobres de Santiago de Chile, ausencia de anemia en niños preescolares y depleción de hierro en menos de 5%. En 1974 la cifra media de anemia en el país en el mismo grupo de niños fue 18,8% ⁽⁵⁾. En Estados Unidos ⁽⁶⁾ el HANES III (Health and Nutrition Epidemiological Survey), realizado entre 1988 y 1991, mostró que 9% de los niños de 1 a 2 años, 3% de los de 3 a 5 años, 2% de los de 6 a 11 años así como del 6%-11% de las adolescentes mujeres y de las mujeres adultas en edad genésica padecían deficiencia de hierro.

En Noruega se evaluó en un estudio longitudinal el estado nutricional en hierro utilizando hemoglobina y ferritina ⁽⁷⁾ en una cohorte de casi 300 niños, a los 6, 12 y 20 meses de edad, encontrándose respectivamente 3, 10 y 12% de niños anémicos.

La prevalencia de anemia ha sido clasificada, utilizando el punto de corte establecido por la OMS, como problema de salud pública leve cuando afecta entre el 5 y 19,9% de la población, moderada cuando afecta del 20 al 39,9% y grave cuando afecta al 40% o más de la población ⁽³⁾.

Uruguay no cuenta con datos actuales de prevalencia de anemia por deficiencia de hierro a nivel de la población. Existe consenso entre los pediatras, quienes señalan que este problema tiene importancia en los niños menores de dos años y las embarazadas del país ⁽⁸⁾. Los estudios sobre la importancia de este problema son pocos y con muy limitado número de casos. En un estudio efectuado en 1980, en 100 niños menores de 2 años asistidos en la Consulta Externa del Hospital Pedro Visca, se encontraron niveles bajos de ferritina en 72%, de sideremia en 65% y de hemoglobina en 59% de los niños estudiados ⁽⁹⁾.

En el año 2000 el Departamento de Pediatría del Sanatorio Americano, conjuntamente con la Federación Médica del Interior, estudiaron los niveles de hemoglobina en 148 lactantes del interior del país, cuyas edades oscilaron entre 8 y 11 meses. Se trató de niños de término, productos de gestaciones y partos normales, con peso adecuado al nacer y sin patología ostensible al momento del estudio. En el total de la muestra estudiada la prevalencia de anemia fue de 53,13%. Cuando se distribuyeron los niños, según nivel socioeconómico, se observó que 50% de los niños provenientes de medio socioeconómico adecuado presentaron niveles de hemoglobina bajos (inferiores a 11 g/l), cifra que se elevó a 85% en los niños de medio socioeconómico bajo ⁽¹⁰⁾.

En 1989 la Cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina ⁽¹¹⁾ estudió los niveles de ferritina en embarazadas asistidas en el Hospital de Clínicas de la Universidad de la República. Se estudiaron 89 pacientes en diferentes edades gestacionales que no presentaban enfermedades ni habían recibido suplementación con hierro, evidenciándose carencia de hierro en etapa latente en alto porcentaje de las pacientes estudiadas. En el grupo de mujeres en edad genésica, la polimenorrea resultó una causa muy frecuente de expoliación de hierro.

En el grupo de adultos y ancianos la Cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina ha estudiado los valores normales de hemoglobina, hematocrito, sideremia y transferrina que resultaron acordes a los establecidos por la OMS ⁽¹²⁾.

En una clínica local del departamento de Canelones se estudiaron 118 pacientes mayores de 75 años provenientes de área urbana y rural, que concurrieron al servicio durante un período de un año, encontrándose que el 11% presentaban anemias, de las cuales una cuarta parte resultaron anemias hipocrómicas microcíticas ⁽¹³⁾.

TABLA 1. ESTIMACIONES DE PREVALENCIA DE ANEMIA BASADA EN LA CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA POR REGIONES. PORCENTAJE TOTAL DE POBLACIÓN AFECTADA

| | <i>Países industrializados</i> | <i>Países no industrializados</i> |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Niños (0 a 4 años) | 20,1 | 39,0 |
| Niños (5 a 14 años) | 5,9 | 48,1 |
| Embarazadas | 22,7 | 52,0 |
| Mujeres (15-59 años) | 10,3 | 42,3 |
| Hombres (15-59 años) | 4,3 | 30,0 |
| Adultos de 60 y más años | 12,0 | 45,2 |

1.2. ALTERACIONES QUE PRODUCE

El hierro tiene una acción universal en el organismo, como constituyente o cofactor de múltiples sistemas enzimáticos esenciales. En la tabla 2 se presenta un listado de las enzimas dependientes del hierro y las funciones que cumplen en el organismo ⁽¹⁴⁾.

Hay tres estadios progresivos que caracterizan las diferentes etapas de la carencia de hierro: depleción (disminución de los depósitos de hierro del sistema retículo-endotelial); eritropoyesis deficiente (disminución del aporte de hierro a órganos y tejidos) y anemia (disminución de los niveles de hemoglobina).

El período de mayor prevalencia de anemia ferropriva coincide con un gran crecimiento cerebral y la formación de nuevas conexiones neuronales. Las consecuencias funcionales de la deficiencia se producen antes de la etapa de depleción y agotamiento de las reservas de hierro.

La deficiencia de hierro produce alteraciones en:

- El desarrollo cognitivo, la conducta, la coordinación motora y el crecimiento físico de lactantes, preescolares y escolares, que perduran después del tratamiento con hierro, prolongado y efectivo, presentando menores puntajes en escores de tests motores, de área cognitiva y del aprendizaje ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.
- El estado inmunológico y la morbilidad por infecciones en todos los grupos de edad ⁽¹⁸⁾.
- El uso de fuentes energéticas por el músculo y por lo tanto la performance para la actividad física y la capacidad del trabajo de adolescentes y adultos de todos los grupos de edad ^(3,18).
- La producción de triiodotironina y el metabolismo de la glándula tiroidea y la producción y el metabolismo de catecolaminas y otros neurotransmisores ^(3,18).
- El riesgo aumentado de padecer envenenamiento por metales pesados en los niños. Los individuos deficientes en hierro tienen un

aumento de la capacidad de absorción intestinal de hierro, que no es específica únicamente para este metal bivalente. La absorción de otros metales pesados bivalentes como plomo y cadmio se ve también incrementada ^(3,18).

Lo destacable es que las alteraciones neurocognitivas ocurren ya en la etapa de depleción de hierro antes de que se establezca la anemia, ya que en esa situación se produce disminución de la síntesis de enzimas hierro dependientes necesarias para la síntesis, función y degradación de los neurotransmisores con afectación directa del mecanismo de transmisión nerviosa ⁽¹⁹⁾.

Diversos estudios señalan que los efectos negativos sobre el desarrollo asociados a deficiencia de hierro en el primer año de vida pueden persistir a la edad de 10 años y expresarse en el ámbito escolar con alteraciones del desarrollo psicomotor y de la función cognitiva ⁽²⁰⁾.

Además de los trastornos del desarrollo cerebral, se han descrito manifestaciones neurológicas determinadas por la deficiencia de hierro en niños, que son raras (2-3/100.000 niños por año) ⁽²¹⁾. Se citan accidentes vasculares encefálicos de tipo isquémico o hemorrágico, episodios de apneas respiratorias, cuadros de pseudotumor cerebral y parálisis de nervios craneanos.

La anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo ^(3,18,22,23):

- Aumenta los riesgos de morbilidad perinatal para madres y niños.
- Aumenta la prematuridad y posibilidad de niños de bajo peso al nacer.
- Aumenta la mortalidad infantil.

Estudios recientes indicarían que si las embarazadas presentan disminución de los niveles de hemoglobina, esto tiene impacto negativo en el estado de nutrición en hierro durante el primer año de vida y encuentran que la disminución de los niveles de ferritina en sangre del cordón por debajo de 8 pg/ml se asociaría en el futuro con disminución de los scores de desarrollo mental y psicomotor en niños menores de 5 años ⁽²⁴⁾.

2. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS RESPONSABLES

La deficiencia de hierro se produce cuando la cantidad de hierro absorbido por el organismo durante un período prolongado es insuficiente para satisfacer las necesidades fisiológicas normales, o cuando se producen mayores pérdidas de hierro como consecuencia de enfermedades o pérdidas sanguíneas. Los factores epidemiológicos responsables del desarrollo de la deficiencia de hierro dependen del agente, del huésped y del ambiente.

TABLA 2. ENZIMAS DEPENDIENTES DEL HIERRO

| <i>Enzima</i> | <i>Función</i> |
|---|--|
| <i>Proteínas que contienen hem</i> | |
| Hemoglobina | Transporte de oxígeno |
| Mioglobina | Almacenamiento de oxígeno en músculos |
| Citocromos a,b,c | Transporte de electrones y producción de ATP |
| Citocromo p-450 | Desintegración de toxinas endógenas y exógenas |
| Triptofano-1,2-dioxigenasa | Metabolismo de la piridina |
| Catalasa | Desintegración de la peroxidasa de hidrógeno |
| Mieloperoxidasa | Donadora de electrones |
| <i>Metaloproteínas de hierro</i> | |
| Oxidasa de aldehído | Transporte de electrones |
| Deshidrogenasa de NADPH * | Metabolismo de energía |
| Hidrolasa de tiroxina | Síntesis de dopamina, serotonina y noradrenalina |
| Deshidrogenasa succínica | Metabolismo de energía |
| Hidroxilasa de prolil | Síntesis de colágeno |
| Hidrolasa de triptofano | |
| Oxidasa de xantina | Transporte de electrones |
| <i>Enzimas que requieren Fe como cofactor</i> | |
| Reductasa de ribonucleótido | Síntesis de ARN y ADN |
| Fosfoenolpiruvato | Gluconeogénesis |
| Aconitasa | Ciclo de los ácidos tricarboxílicos |

* Forma reducida del fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida

2.1. FACTORES DEL AGENTE

El Fe es una sustancia extremadamente tóxica, que se encuentra en muy pequeñas cantidades en el organismo, ingresa únicamente con los alimentos y tiene acciones generalizadas en el organismo, entre las que destacan el transporte de oxígeno (Hb) y electrones (citocromos). Su homeostasis depende del equilibrio entre la absorción intestinal y el control de las reservas, careciendo de un sistema propio de

eliminación. La absorción del Fe es regulada por las células del epitelio intestinal y las reservas están a cargo de un sistema coordinado entre varios compartimentos de distribución ⁽²⁵⁾.

La alteración del equilibrio del Fe en el organismo puede tener dos consecuencias diferentes: a) sobrecarga de Fe (hemocromatosis); b) disminución de la síntesis de Hb (anemia microcítica e hipocrómica), de la cual 90% es por déficit de Fe (anemia ferropénica) y el 10% restante se debe a trastornos en los mecanismos reguladores (llegada insuficiente de Fe a los eritroblastos = anemia inflamatoria; trastorno en la síntesis de cadenas de globinas = talasemia; o defectos en la síntesis del grupo hem = anemias sideroblásticas).

La homeostasis del Fe requiere la acción coordinada de cuatro procesos: absorción, transporte, utilización y reserva ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

1. El Fe se absorbe sólo en forma ferrosa, sobre todo en el duodeno, interviniendo diferentes factores: a) lumbinales o dependientes de la dieta, b) parietales o dependientes de la célula intestinal, c) genéticos o de regulación global.
 - a) Factores lumbinales: el Fe hemínico (de origen animal) es absorbido por difusión simple en forma rápida, en cambio el Fe no hemínico sólo se absorbe en forma reducida, por lo que su absorción es influida por la presencia de compuestos reductores u oxidantes ingeridos con la alimentación.
 - b) Factores parietales: el mecanismo íntimo por el cual el Fe penetra y es transportado por la célula intestinal hacia la sangre constituye todavía una verdadera incógnita. Se conoce desde hace muchos años que existe un mecanismo regulador de la absorción que la hace variar, adaptándola a diferentes situaciones no fisiológicas, ya sea ferropenia o sobrecarga férrica. En este mecanismo regulador, la célula parietal del intestino desempeña un importante papel, así en el caso de ferropenia aumenta hasta cuatro veces la absorción intestinal y se favorece el pasaje directo al plasma del Fe unido a la transferrina. En cambio, en caso de sobrecarga férrica, disminuye la absorción, se favorece el depósito de ferritina en el interior de la célula parietal y aumenta la descamación intestinal. En la actualidad se admite que el Fe se absorbe por endocitosis, interviniendo una mucina y una integrina, situadas en la membrana del enterocito. Una vez dentro de la célula, el complejo ferritina-Fe se uniría a una proteína, llamada mobilferrina y a una ferroreductasa, formando la paraferitina. Ésta regularía la entrada de nuevas moléculas de Fe a la célula intestinal y su salida hacia el plasma. Investigaciones más recientes han permitido definir dos nuevos compuestos: el transportador bivalente de metales (DMT-1) y la hefastina. El DMT-1 es una proteína integral de la membrana apical y constituye el transportador activo de Fe y de otros metales. La hefastina es una

ceruloplasmina con actividad ferroreductasa, que interpondría en la interacción entre la mobilferrina y el receptor de la transferrina, liberando Fe hacia el plasma.

- c) Factores genéticos o de regulación global: el organismo regula en forma coordinada las principales proteínas involucradas en su homeostasis: receptor de transferrina (R-Tf), DMT-1, ferritina, delta-aminolevulínico sintetasa (d-ALAS). La coordinación está a cargo de unas proteínas citoplasmáticas, llamadas proteínas reguladoras de Fe (IRP) que controlan la expresión de los genes involucrados en el metabolismo del Fe. Las IRP actúan sobre el ARNm, en unas estructuras llamadas IRE (sensores reguladores del Fe), modulando la traducción. En síntesis, el proceso de regulación global es el siguiente: cuando existe ferropenia, las IRP desprovistas de Fe, presentan gran afinidad por los IRE presentes en el ARNm de la ferritina y delta ALAS, bloqueando la traducción, simultáneamente estabiliza el ARNm del R-Tf y DMT-1, favoreciendo su traducción. En caso de sobrecarga férrica ocurre todo lo contrario. Esta acción bidireccional permite al organismo responder de la forma más apropiada a su contenido en Fe.
2. El Fe es transportado en el plasma en forma oxidada unido a la transferrina plasmática (Tf), que es una beta-globulina, con una vida media de 8 días. Su síntesis hepática está regulada por la concentración férrica intracelular. En condiciones normales, un 30%-35% de la Tf está saturada con Fe, encontrando una proporción variable de apo, mono o ditransferrina. En caso de ferropenia predominan las formas libres de Fe (apotransferrina) y el grado o índice de saturación de la Tf disminuye. Cuando éste es menor a 16%, se inhibe la eritropoyesis.
3. Utilización del Fe: para que el Fe penetre al interior de las células, la Tf se debe unir al receptor de la transferrina (R-Tf), presente en casi todas las células del organismo, estando en mayor número en aquellas con mayor consumo de Fe, como los eritroblastos, reticulocitos y hepatocitos. El R-Tf es una glicoproteína integral, con un dominio intracelular, uno transmembrana y otro extracelular, el cual se libera al plasma, pudiéndose medir. El nivel plasmático del R-Tf es un reflejo de la eritropoyesis y un indicador sensible de la ferropenia. Su afinidad por la Tf depende del grado de saturación de ésta, siendo mínima por la apoTf y máxima por la diTf. Existe también un mecanismo de entrada de Fe en forma directa desde los macrófagos de la médula ósea a los eritroblastos (rofeocitosis) a través de la unidad funcional llamada islote eritroblástico. Una vez en el interior del eritroblasto la mayor parte se utiliza en la síntesis de hemoglobina y el resto se deposita en forma de ferritina o hemosiderina (sideroblastos).
4. Reserva: puede hallarse bajo forma de ferritina o hemosiderina.

La ferritina es una glucoproteína esférica, que puede contener 4.500 átomos de Fe, en forma de agregados de hidróxido fosfato férrico, su vida media es de 60 horas. La hemosiderina es un compuesto insoluble, con mayor contenido de Fe, tiende a formar agregados que se ven con tinción de Perls, es de recambio más lento. El Fe de reserva se distribuye en cantidades proporcionalmente similares entre los macrófagos de la médula ósea y bazo, el hígado (90% en los hepatocitos, 10% células de Kupffer) y el músculo (miofibrillas y macrófagos). El cociente ferritina/hemosiderina varía según el tejido y la cantidad de Fe acumulado, en las células parenquimatosas del hígado y músculo predomina la ferritina, mientras que en los macrófagos predomina la hemosiderina.

El hierro aportado con la alimentación constituye el principal mecanismo de regulación de la absorción y de depósito en el organismo. La biodisponibilidad del hierro de los alimentos depende de su forma química, de las reservas del mismo en el organismo, de la tasa de formación eritrocitaria y de la presencia de factores facilitadores e inhibidores de esta absorción en la alimentación ⁽³⁰⁾.

La biodisponibilidad del hierro alimentario está altamente influenciada por factores facilitadores e inhibidores de la absorción presentes en los alimentos y la dieta. La absorción del hierro alimentario varía entre 1% y 40% ^(3,18,30).

Los factores facilitadores de la absorción de hierro son:

- La forma en que el hierro está en los alimentos. El hierro hemínico presente en la carne vacuna, ovina, porcina, aves, pescados y otros frutos del mar tiene mucho mayor absorción que el hierro no hemínico presente en los otros alimentos.
- La vitamina C presente en frutas y verduras.

Los factores inhibidores de la absorción del hierro son:

- Los fitatos, presentes en el salvado, los cereales en grano, la harina, las leguminosas, las nueces y las semillas.
- El inositol.
- Los compuestos fenólicos captadores de hierro (taninos entre otros) que ligan el hierro figuran entre los más potentes inhibidores de la absorción del hierro porque además neutralizan la acción de los compuestos facilitadores. Ellos se encuentran en: té, café, cacao, infusiones en general (mate especialmente), algunas hierbas aromáticas (orégano) y algunos alimentos vegetales (soya) ⁽³¹⁾.
- El calcio de la leche y productos lácteos.

Algunos de estos factores citados tradicionalmente están siendo reevaluados actualmente, utilizando la técnica de isótopos estables que permite su aplicación en niños ⁽³²⁻³⁴⁾.

El hierro de la leche materna, a pesar de estar presente en pe-

queñas cantidades, tiene una absorción mucho mayor (50%), que lo hace una fuente mucho mejor que cualquier otra en el primer semestre de vida, cuando el niño no recibe alimentación complementaria^(3,14,18). Son muy pocos los estudios que reportan deficiencia de hierro y anemia en lactantes alimentados a pecho exclusivo en el primer semestre de vida⁽³⁵⁾.

Los grupos de población cuya fuente principal de hierro son los alimentos de origen vegetal que aportan hierro de baja biodisponibilidad y al mismo tiempo proporcionan cantidades importantes de inhibidores de la absorción con bajo consumo de factores facilitadores o estimulantes de esta absorción (carnes) están en situación de riesgo de padecer deficiencia de hierro. Si bien la alimentación de la población uruguaya se caracteriza tradicionalmente por una alta biodisponibilidad y consumo aparente de carne (286 g de carne por habitante y por día, período 1999-2001), ocupando el primer lugar la carne vacuna (148 g por habitante y por día)⁽³⁶⁾, la grave crisis económica que el país atravesó, asociada a un incremento importante en los precios, ha determinado cambios importantes en los patrones de consumo de carnes de la población en general. Aunque debemos destacar que el patrón alimentario de los niños menores de 24 meses es muy diferente al de la población general, se carece de datos de consumo cuantitativos en este grupo etario.

2.2. FACTORES DEL HUÉSPED

Las necesidades fisiológicas de hierro son considerablemente mayores durante períodos de crecimiento rápido (niños menores de 2 años, adolescentes y embarazadas). Estas necesidades se ven incrementadas como consecuencia de mayores pérdidas fisiológicas (como por ejemplo la menstruación o la lactancia). Todos los grupos mencionados tienen mayor riesgo de padecer deficiencia de hierro^(27,36).

El hierro presente en el organismo de un recién nacido normal es aproximadamente 75 mg por kg de peso corporal, y la mayor parte se encuentra en los glóbulos rojos (50 mg por kg). El resto está en los tejidos y en los depósitos. En los dos primeros meses de vida se produce una marcada disminución fisiológica de la concentración de hemoglobina, con un incremento paralelo de las reservas de hierro, que posteriormente se movilizan. Durante este período la absorción de hierro presente en los alimentos es mínima y cuando ésta empieza a ser importante, de los 4 a 6 meses de vida, los depósitos de hierro iniciales han disminuido apreciablemente. Los niños prematuros, o con peso bajo al nacer, tienen menos reservas iniciales de hierro y necesitan su aporte mucho antes que los niños normales^(27,37). Los depósitos de hierro adquiridos en la etapa intrauterina se agotan entre los 4-6 meses de la vida extrauterina y mucho más tempranamente en los niños nacidos prematuros o con bajo peso, que necesitarán del

aporte exógeno de hierro mucho más tempranamente que los niños de término y peso adecuado ^(3,14,18).

Las prácticas obstétricas inadecuadas, como la ligadura temprana del cordón umbilical que impide el pasaje de cantidad importante de sangre al feto (hasta 30% de su volemia), deben eliminarse en la atención del parto ^(3,24). El hierro de la transfusión placentaria después del nacimiento es similar en cantidad al hierro aportado a través de la leche materna en los primeros seis meses de vida. Ambas fuentes de hierro constituyen una reserva natural para cubrir las elevadas demandas de este mineral en el primer año de vida.

En el Mercado Común del Sur (MERCOSUR) se han definido grupos especiales para el estudio del estado nutricional en relación al hierro, así como para evaluar el impacto de actividades de prevención de las anemias nutricionales, las mujeres en edad genésica y los niños de seis meses a dos años, basándose en las recomendaciones de la OMS y el UNICEF ⁽³⁸⁾.

Las infecciones, especialmente las crónicas y recurrentes, dificultan la hematopoyesis y pueden determinar anemia. Las infecciones parasitarias causan anemia por pérdida directa de sangre. Dentro de las parasitosis, que causan expoliación sanguínea por vía intestinal, se encuentran, la esquistosomiasis, la amebiasis, la trichiuriasis y otras helmintiasis intestinales.

Si bien las parasitosis intestinales son frecuentes en niños, en estudios seriados, efectuados en la población asistida por el MSP entre 1997 y 1998 en lactantes y niños pequeños, la causa más frecuente resultó ser la giardiasis, en tanto que en la población en edad escolar predominaron las helmintiasis, siendo la más frecuente la ascariidiasis ⁽³⁹⁾. No existen en nuestro país parasitosis, como la uncinariasis, capaces de producir pérdidas intestinales de sangre y expoliación de hierro en población adulta, particularmente masculina.

2.3. FACTORES DEL AMBIENTE

La anemia por deficiencia de hierro resulta de mayor prevalencia en los grupos de menor nivel socioeconómico ^(3,18).

1.3. HISTORIA NATURAL DE LA CARENCIA DE HIERRO

Como hemos visto, hay tres estadios progresivos que caracterizan las diferentes etapas de la carencia de hierro en el organismo humano: depleción de hierro, eritropoyesis deficiente y anemia. Cada etapa puede caracterizarse del punto de vista hematológico utilizando diferentes pruebas, tal como se observa en la tabla 3.

El estado nutricional en hierro se estudia a través de una serie de tests muy bien establecidos actualmente ^(3,18,40).

El nivel de ferritina sérica es el test que se correlaciona mejor con los depósitos totales de hierro en el organismo. Los niveles bajos

de ferritina reflejan depleción de los depósitos de hierro. Sin embargo, la apoferritina sérica es una proteína reactante en fase aguda y por consiguiente se eleva rápidamente frente a procesos infecciosos e inflamatorios en curso ⁽⁴¹⁾. Por lo tanto, la interpretación de los resultados de esta prueba puede ser problemática en grupos poblacionales e individuos con alta incidencia de infecciones e inflamaciones. Su uso es limitado en el último trimestre de la gestación, porque tiende a disminuir aunque los depósitos de hierro en la médula sean adecuados.

En la segunda etapa de la carencia de hierro, aumenta la protoporfirina eritrocitaria ya que esta proteína, precursora del hem, no puede unirse al hierro para formarlo. Los niveles elevados de protoporfirina eritrocitaria se correlacionan bien con los niveles bajos de ferritina y sirven adecuadamente para determinar la existencia de deficiencia de hierro sin anemia. Existen otras circunstancias o condiciones, además de la deficiencia de hierro, que pueden determinar elevación de la protoporfirina eritrocitaria. Estos son la infección, la inflamación, la intoxicación con plomo y la anemia hemolítica, lo que limita su utilidad ^(3,18).

Actualmente se dispone de un método más adecuado para determinar la eritropoyesis imperfecta. Es el incremento de los receptores séricos de transferrina, ya que los mismos aumentan rápidamente en caso de aporte insuficiente de hierro a los tejidos. Este estudio ofrece muchas ventajas frente a los otros mencionados, ya que no está influido por procesos infecciosos o inflamatorios y no varía con la edad, género o embarazo. Sin embargo, puede aumentar considerablemente en casos de anemias hemolíticas ⁽⁴²⁾.

La deficiencia de hierro determina reducción del hierro sérico, elevación en los niveles de transferrina (TIBC: *total iron-binding capacity*) y reducción en la saturación de la transferrina. Sin embargo, las variaciones diurnas en los niveles de hierro sérico y la saturación de la transferrina son muy grandes y hay marcada superposición de valores en individuos normales y deficientes en hierro. Esto limita mucho la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de deficiencia de hierro.

Entre los índices hematimétricos medidos con contadores electrónicos, los más sensibles son el ADE% (amplitud del diámetro eritrocitario que es el coeficiente de variación del diámetro de los eritrocitos), el volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media. El ADE% es el que se modifica más tempranamente, en tanto que los cambios en los otros dos ocurren en forma casi paralela a los de la hemoglobina, por lo que su modificación es tardía en la deficiencia de hierro ^(3,18).

La mejor definición de deficiencia de hierro en grupos de población se obtiene, según la OMS ⁽³⁾, combinando varias pruebas diagnósticas. En el momento actual la mejor parece ser la que utiliza determinación de hemoglobina, receptores séricos de transferrina y fe-

TABLA 3. CARACTERIZACIÓN DE LOS TRES ESTADIOS DE LA CARENCIA DE HIERRO UTILIZANDO DIFERENTES EXÁMENES HEMATOLÓGICOS.

| <i>Examen hematológico</i> | <i>Disminución de las reservas</i> | <i>Eritropoyesis imperfecta</i> | <i>Anemia</i> |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Ferritina | Disminuida | Disminuida | Disminuida |
| Protoporfirina eritrocitaria libre | Normal | Aumentada | Aumentada |
| Receptores de transferrina | Normal | Aumentados | Aumentados |
| Hemoglobina | Normal | Normal | Disminuida |

ritina sérica. Esta combinación estudia los tres estadios de la carencia de hierro y resulta ideal. Pero su uso está limitado por la disponibilidad de recursos.

Otro aspecto fundamental del diagnóstico de la deficiencia de hierro en la práctica clínica (que también es aplicable a poblaciones) es la respuesta terapéutica a la administración de suplementos de hierro. Un incremento de por lo menos 1 g% en los niveles de hemoglobina, después de 1 a 2 meses de tratamiento con hierro, confirma la deficiencia de hierro^(3,18,24).

Los signos clínicos de anemia son sumamente tardíos. La palidez cutáneo-mucosa se presenta cuando la anemia se ha vuelto severa. Especial importancia tiene en los niños la palidez de palmas y plantas^(43,44).

1.4. PREVENCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La prevención de la deficiencia de hierro comprende medidas de prevención primaria y secundaria^(3,18), que deben ser orientadas a los grupos de mayor riesgo (niños menores de 24 meses, adolescentes y mujeres en edad fértil).

Señalamos aquellas medidas orientadas a niños menores de 24 meses, que es nuestro grupo de estudio. La *prevención primaria* comprende una serie de medidas tendientes a asegurar la ingestión adecuada de hierro. La prevención secundaria involucra actividades de *screening*, diagnóstico y tratamiento de la anemia. Se recomiendan, para niños menores de 2 años, las siguientes medidas preventivas.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Alimentación láctea

- Promoción de la lactancia materna exclusiva los seis primeros meses de vida.
- Para los lactantes menores de 12 meses que no son amamantados, utilizar fórmulas para lactantes fortificadas con hierro o leche fortificada con hierro como sustituto de la leche materna.
- Limitar la ingesta de leche de vaca, en los niños que la reciben, a un máximo de 700 ml por día.

Alimentación complementaria

- Introducción de alimentos complementarios a partir del séptimo mes de vida.
- Promoción del consumo de alimentos para lactantes a base de cereales enriquecidos con hierro.
- Alentar el consumo de alimentos ricos en vitamina C (frutas y verduras) una vez al día para mejorar la absorción del hierro no hemínico de los alimentos.
- Propiciar la introducción de carnes (fuente de hierro hemínico) a partir del séptimo mes de vida.

Suplementación con hierro

- Para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer, suplementación con hierro medicamentoso (2 mg/kg/día), con un máximo de 15 mg/día, desde el segundo mes hasta los dos años. La administración en días alternos o bisemanal parece ser tan eficaz como la diaria, mucho menos costosa y mejor tolerada ⁽⁴⁵⁾.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Screening

- Será universal en lactantes y preescolares provenientes de familias en situación de pobreza extrema y marginalidad, a las edades de 9 a 12 meses y 18 meses.
- Se efectuará *screening* selectivo en grupos de alto riesgo de deficiencia de hierro:
 - Menores de 6 meses de pretérmino o de bajo peso al nacer.
 - Niños alimentados con leche de vaca no fortificada antes del año de vida.
 - Niños que consumen más de 700 ml de leche de vaca diarios.
 - Niños amamantados que no reciben cantidades adecuadas de hierro a través de sus alimentos complementarios.
 - Niños con necesidades especiales (por ejemplo niños que reciben medicación que interfiere con la absorción del hierro, que

padecen infecciones o inflamaciones crónicas, o que reciben dietas restringidas o tienen pérdidas sanguíneas anormales).

5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- Se realizará examen hematológico.
- El tratamiento comenzará en forma inmediata con la administración de 3 mg/kg/día de hierro medicamentoso, administrado entre las comidas, y la prescripción de una alimentación adecuada en hierro.
- Se repetirá el hemograma a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento con hierro. Si se produce un incremento de 1 g% o más en la hemoglobina, o de 3% o más en el hematocrito, se confirma el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, debiéndose continuar la administración de hierro y la dieta adecuada en hierro hasta completar los seis meses de tratamiento. Si no se detecta respuesta se remitirá al niño para estudio hematológico más completo.

El Grupo Asesor en Micronutrientes del MERCOSUR ⁽³⁸⁾ priorizó como estrategias para combatir la deficiencia de hierro en la región: la diversificación de la dieta, la suplementación con hierro medicamentoso a mujeres gestantes y niños menores de dos años y la fortificación de alimentos, destacando que en la región dos de los cuatro países (Brasil y Paraguay) ya cuentan con leyes para la fortificación de la harina de trigo con hierro y ácido fólico.

La legislación uruguaya en relación con alimentos, contenida en el decreto 315/994 ⁽⁴⁶⁾, enuncia claramente las características de los alimentos fortificados o enriquecidos en su artículo 29.1.3 con la siguiente definición, que sigue las directrices establecidas por el Codex Alimentario de FAO/OMS ⁽⁴⁷⁾: **Alimento fortificado o enriquecido**. Son los alimentos modificados a los cuales se ha incorporado expresamente uno o varios nutrientes esenciales, tanto si están como si no están contenidos normalmente en el alimento, con el fin de prevenir o corregir la deficiencia demostrada de los mismos en la población o en grupos específicos de dicha población. Vale decir que esta medida requiere para su aplicación la existencia de un problema que por su frecuencia y por los efectos que ocasione en la población puede ser considerado como un problema de salud pública.

Las condiciones para la aplicación de esta medida también han sido claramente establecidas el Reglamento Bromatológico Nacional (Decreto 315/994) y se enumeran a continuación.

5.1. NECESIDAD

La elaboración, distribución o comercialización de alimentos fortificados o enriquecidos, sólo se podrá realizar en situaciones concretas con

el fin de corregir déficit nutricionales en grandes sectores de la población, en los casos que se presenten algunas de las siguientes circunstancias:

- a) Cuando exista deficiencia de consumo demostrada.
- b) Cuando los estudios clínico–nutricionales detecten déficit nutricionales factibles de ser corregidos con alimentos enriquecidos.

5.2. ELECCIÓN DEL ALIMENTO A FORTIFICAR

- a) El alimento a fortificar (vehículo) deberá ser un alimento de consumo universal y uniforme por la población objetivo, no pudiéndose fortificar alimentos cuyo consumo regular y/o excesivo pueda perjudicarla;
- b) la sustancia o producto de fortificación deberá garantizar que el contenido y biodisponibilidad del nutriente adicionado en el momento del consumo del alimento sea la establecida (nivel), no debiendo modificar desagradablemente las características sensoriales del alimento.

5.3. REGULACIÓN

La fortificación o enriquecimiento de alimentos se regulará por leyes y reglamentos específicos para cada situación particular.

5.4. CONSIDERACIONES LOGÍSTICAS

- Disponibilidad de la tecnología adecuada: premezclas y alimentadores volumétricos adecuados para asegurar concentración adecuada y distribución uniforme de fortificante en el alimento.
- Estabilidad del nutriente durante el almacenamiento y el procesamiento del alimento.
- Control durante el proceso, en el producto terminado y en el mercado.
- Costos aceptables.

La fortificación de alimentos como medida de salud pública tiene el mayor costo-beneficio, ya que asegura la mayor cobertura de la población al menor costo⁽⁴⁸⁾, el cual es siempre absorbido por el fabricante. Los controles del alimento, para asegurar que el nivel de nutriente adicionado sea el adecuado y no se altere a lo largo de la cadena alimentaria, resultan un requisito fundamental.

Uruguay promulgó el 12 de diciembre de 2006 la Ley de Prevención de las anemias ferropénicas y las malformaciones del tubo neural, que obliga a la fortificación de la harina de trigo con hierro y ácido fólico y de la leche con hierro, tanto fluida como en polvo, entregada a través de los programas de complementación alimentaria⁽⁴⁹⁾, dejando a cargo del MSP la generalización de esta medida, una vez evaluada, .

Cabe señalar que el Reglamento Bromatológico Nacional, basán-

dose en el Norma Codex ^(50,51), ha establecido que las fórmulas para lactantes que se venden en el país, deban ser obligatoriamente fortificadas, conteniendo un mínimo de hierro de 1 mg por 100 Kcal utilizables (artículo 29.2.27) al igual que los alimentos complementarios a base de cereales para lactantes y niños de corta edad (artículo 29.2.41, literal f). Si bien la legislación vigente está de acuerdo con las recomendaciones en la materia, el inconveniente reside en que tanto las fórmulas para lactantes como los alimentos complementarios industrializados son de alto costo y muy bajo consumo en nuestro país, tal como se muestra en estudios realizados hace ya mucho tiempo ⁽⁵²⁾, en cambio la leche de vaca es un alimento de consumo universal en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Naciones Unidas.** Situación global de la deficiencia de micronutrientes. SCN News 1993; 9: 6-11.
2. **Freire W.** Deficiencia de hierro en Latinoamérica. Estrategias de intervención. En: O'Donnell A, Viteri F, Carmuega E, eds. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en América Latina. Buenos Aires: Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, 1997: 313-21.
3. **UNICEF; UNU; WHO.** Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control. A guide for program managers. Geneva: Unicef, 2001.
4. **Mora JO, Mora OL.** Deficiencias de micronutrientes en América Latina y el Caribe: anemia ferropriva. Washington: OPS/OMS, 1997.
5. **Díaz MS, Guerra P, Campos S, Letelier MA, Olivares G.** Prevalencia de Deficiencia de hierro en preescolares de la comuna de La Pintana. Rev Chile Nutr 2002; 29(1): 1-6.
6. **Center for Disease Control and Prevention.** Third National Health and Nutrition Epidemiological Survey (HANES III) 1988-1991 [en línea] Atlanta: CDC; 1991 [consultado: 20 mar 2006] Disponible en: www.cdc.gov.
7. **Hay G, Sandstad B, Whitelaw A, Borch-Iohansen B.** Iron status in a group of norwegian children aged 6-24 months. Acta Paediatr 2004; 93: 592-8.
8. **Sociedad Uruguaya de Pediatría. Comité de Nutrición.** Importancia de la Deficiencia de Hierro en el Uruguay. Procedente de las Jornadas Uruguayas de Nutrición Pediátrica; 1996; Montevideo, Uruguay.
9. **Oliwestein A, Pieri D, Portillo J, Moreira L, Mosquera E, Hernández C, et al.** Estudio de la incidencia de carencia de hierro en niños menores de 2 años. Arch Pediatr Urug 1981; 52 (3): 120-8.
10. **Alsina S, Camargo M, Carballo R, Destro P, Estefanell C, Ferreira N, et al.** Análisis del nivel de hemoglobina en niños del interior del país. Procedente del 12º Congreso Latinoamericano de Pediatría; 2000 nov 29-dic 2; Montevideo, Uruguay.
11. **Nese M, De Bellis R, Piriz B, Basoa E, Seré C, De Almeida C, et al.** Anemia y embarazo: valor de la ferritina sérica en la detección de una población de riesgo. Arch Med Int 1989; 11 (1-2): 5-7.
12. **Bico A, Rodríguez Grecco I, Gossio E.** Valores de ferritina sérica en una población normal. Arch Med Int 1989; 11 (1-2): 1-3.
13. **Paolillo E, D'Agosto M, Díaz D, Macedo JC.** La práctica médica en un medio ru-

- ral. Anemias y morbilidad crónica en pacientes de 75 años y más, no agudamente enfermos. *Rev Med Uruguay* 1990; 6: 110-3.
14. **Griffin IJ, Abrams SA.** Hierro y lactancia materna. *Clin Pediatr NorTEAM* 2001; 2: 405-18.
 15. **Walter T.** Infancy: mental and motor development. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 655-66.
 16. **Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales C.** Iron Deficiency Anemia: Adverse Effects on Infant Psychomotor Development. *Pediatrics* 1989; 84 (1): 7-17.
 17. **Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jiménez E, et al.** Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 1981-95.
 18. Center for Disease Control and Prevention: recommendation to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMRW* 1998; 47: 1-36.
 19. **Negreira BC, Navarro B, López Cardozo A.** Deficiencia de hierro y repercusiones sobre el desarrollo cognitivo. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 15(3): 130-5.
 20. **Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW.** Poorer behavior and development outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 1-11.
 21. **Yager J, Hartfield DS.** Neurologic manifestations of iron deficiency in Childhood. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 85-92.
 22. **Buys MC, Guerra L, Martín B, Torrejón I, Miranda CE, Soderó S.** Deficiencia de hierro en mujeres embarazadas y sus recién nacidos. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(5): 392-6.
 23. **Allen LH.** Embarazo y deficiencia de hierro. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E, eds. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en Latinoamérica. Buenos Aires: Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, 1997: 135-52.
 24. **Rioux FM, Lindmark G, Hernell O.** Does inadequate maternal iron or DHA status have a negative impact on an infant's functional outcomes? *Acta Paediatr* 2006; 95 (2): 137-44.
 25. **Rojas Montenegro C.** El hierro. En: Rojas Montenegro C, Guerrero Lozano R. Nutrición clínica y gastroenterología pediátrica. Bogotá: Médica Panamericana, 1999: 102-7.
 26. **Vives Corrons JL.** Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. 4 ed. Barcelona: Harcourt, 2001.
 27. **Lee R.** Iron deficiency and iron anemia. En: Lee R, Forester J, Lukes J, eds. *Win-trobe's Clinical Hematology*. 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999.
 28. **Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA.** Hematology. 4 ed. New York: McGraw Hill, 1990.
 29. **Hernández Nieto L, Hernández García MT.** Enfermedades del sistema eritrocitario. Anemia posthemorrágica. Anemias por déficit y/o trastorno metabólico del hierro. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*. Barcelona: Doyma, 1992.
 30. **FAO/OMS.** Necesidades de vitamina A, hierro, folato y vitamina B12. Informe de una Consulta Mixta de Expertos. Roma: FAO, 1991. (Serie de Estudios FAO de Alimentación y Nutrición; 23).
 31. **Pizarro F, Olivares M, Hertrampf E, Walter T.** Factores que modifican el estado de nutrición de hierro: contenido de taninos de infusiones de hierbas. *Arch Latinoamer Nutr* 1994; 44(4): 277-80.
 32. **Abrams S.** Using stable isotopes to assess mineral absorption and utilization in children. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 955-64.

33. **Ames S, Gorham BM, Abrams S.** Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 44-8.
34. **Rougehead Z, Zito C, Hunt J.** Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 419-25.
35. **Owen GM, Garry PJ, Hooper EM, Gilbert BA, Pathak D.** Iron nutrition of infants exclusively breast fed the first five months. *J Pediatr* 1981; 99: 237-43.
36. **Illa M, Herwig G.** Evaluación nutricional de la población menor de 5 años asistida a través de los Servicios del Ministerio de Salud Pública. *Arch Pediatr Urug* 2004; 75 (3): 235-58. [Premio Rodríguez Saldun 2003. Sociedad Uruguaya de Pediatría]
37. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Dirección General de la Salud. Programa Nacional de Nutrición.** Manual para la promoción de prácticas saludables de alimentación en la población uruguaya. Montevideo: MSP; OPS/OMS, 2005.
38. **MERCOSUR-SGT11.** Reunión de los Coordinadores Nacionales para la VIII Reunión de Ministros de Salud. Documento sobre Estrategia Regional con Micronutrientes. Asunción, 1999.
39. **Durán E, Eirale C.** Informe sobre resultados de 10000 exámenes coproparasitarios realizados entre 1997 y 1998, en población infantil asistida por el Ministerio de Salud Pública. Servicio de Asistencia externa del Ministerio de Salud Pública. Montevideo: MSP, 1998.
40. **Walters MC, Abelson HT.** Interpretación de la hematimetría completa. *Clin Pediatr Norteam* 1996; 3: 559-81.
41. **Luciani S, Ruocco G, Martínez J, Fazzio S.** Niveles de ferritina sérica y estado nutricional del lactante. *Arch Pediatr Urug* 1990; 61 (1-4): 57-61.
42. **Tomkins A.** Assessing micronutrient status in the presence of inflammation. *J Nutr* 2003; 133: 1649S-55S.
43. **Montano A, Giachetto G, Krivianski N, Osta C, Robuschi F, Rodríguez M, et al.** Validez del signo palidez palmar para la evaluación y clasificación de anemia en niños menores de 5 años. Procedente del 24º Congreso Uruguayo de Pediatría; 2003 mayo 14-17; Montevideo, Uruguay.
44. **Robledo M, Almeida M, Pujada M.** La palidez palmar como signo clínico de anemia. *Saludarte* 2005; 4(1):42.
45. **Viteri FE.** Suplementación con hierro para el control de la deficiencia de hierro en poblaciones en riesgo. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E, eds. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en Latinoamérica. Buenos Aires: Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, 1997: 123-32.
46. Uruguay. Dirección Nacional de Impresiones. Reglamento Bromatológico Nacional. Decreto 315/994 de fecha 05/07/1994. Anotado y corregido con apéndice normativo. 2001.
47. **FAO/OMS.** Comisión del Codex Alimentario. Alimentos para Regímenes Especiales (incluidos los alimentos para lactantes y niños). Principios Generales para la adición de nutrientes esenciales a los alimentos CAC/LG-1987 (Enmendados en 1989, 1991). En: Codex Alimentario V4 1994. Ginebra: FAO/OMS, 1994: 9-12.
48. **Boccio JR, Zubillaga MB, Caro RA, Gotelli CA, Gotelli MJ, Weill R.** Nuevo procedimiento para fortificar productos lácteos con sulfato ferroso de alta biodisponibilidad. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E, eds. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en Latinoamérica. Buenos Aires: Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, 1997: 113-22.
49. Uruguay. Poder Legislativo. Ley N° 18071 del 12 de diciembre de 2006. Ley de prevención de las anemias ferropénicas y las malformaciones del tubo neural.

50. **FAO/OMS.** Comisión del Codex Alimentario. Alimentos para Regímenes Especiales (incluidos los alimentos para lactantes y niños). Norma del Codex para fórmula de lactantes. Codex Stan 72-1981 (Enmendada 1983, 1985, 1987). En: Codex Alimentario V4 1994. Ginebra: FAO/OMS, 1994: 17-25.
51. **FAO/OMS.** Comisión del Codex Alimentario. Alimentos para Regímenes Especiales (incluidos los alimentos para lactantes y niños). Norma del Codex para alimentos a base de cereales para lactantes y niños. Codex Stan 74-1981 (Enmendada en 1985, 1987, 1989 y 1991). En: Codex Alimentario V4 1994. Ginebra: FAO/OMS, 1994: 35-41
52. **IllaM, Arbulo S, Massiotti P, Maresca I.** Segunda Encuesta de morbilidad, tratamiento y manejo en el hogar de casos de diarrea en menores de cinco años de edad, lactancia materna y conocimientos y prácticas de medidas de prevención del cólera. Montevideo: MSP, OPS/OMS, 1993.