



Suplementación de hierro y hemoglobina a los seis meses en niños peruanos: análisis dosis-respuesta

Iron supplementation and six-month hemoglobin in Peruvian children: a
dose-response analysis

Alberto Guevara Tirado^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7536-7884>

¹Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

*Correspondencia. Correo electrónico: albertoguevara1986@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La respuesta hematológica a la suplementación de hierro en niños pequeños es variable; el número preciso de dosis efectivas sigue sin determinarse.

Objetivo: Evaluar la relación dosis-respuesta entre el número de suplementaciones de hierro y niveles de hemoglobina a los seis meses en niños menores de 36 meses.

Métodos: Estudio analítico de datos secundarios de 4781 niños menores de 3 años de Junín (Perú), con mediciones disponibles de hemoglobina basal y a los 6 meses. La exposición fue el número total de suplementaciones (0-6 dosis). Se aplicaron ANOVA y Kruskal–Wallis para comparaciones entre categorías, y un modelo aditivo generalizado (GAM) con *splines* penalizados para estimar la relación no lineal entre suplementación y Hb6, ajustado por edad inicial.

Resultados: El GAM mostró un efecto no lineal significativo para el número de dosis ($p=0,015$). La curva evidenció una tendencia no lineal, con incremento progresivo a partir de aproximadamente 3 dosis y estabilización relativa hacia 5-6 dosis. Las comparaciones entre grupos mostraron diferencias discretas pero significativas ($p<0,01$).



Conclusión: La suplementación con hierro mostró una asociación no lineal y de magnitud limitada con la hemoglobina a seis meses.

Palabras clave: anemia; dinámicas no lineales; epidemiología analítica; estudios de seguimiento; nutrición del niño.

ABSTRACT

Introduction: Hematological response to iron supplementation in young children is variable, and the precise number of effective doses remains undetermined.

Objective: To evaluate the dose-response relationship between the number of iron supplementations and hemoglobin levels at six months in children under 36 months.

Methods: Analytical study using secondary data from 4,781 children under 3 years from Junín (Peru), with available measurements of baseline and six-month hemoglobin. The exposure was the total number of supplementations (0-6 doses). ANOVA and Kruskal–Wallis tests were used for comparisons across categories, and a generalized additive model (GAM) with penalized splines was applied to estimate the nonlinear relationship between supplementation and Hb6, adjusting for baseline age.

Results: The GAM showed a significant nonlinear effect for the number of doses ($p = 0.015$). The curve exhibited a nonlinear trend, with a progressive increase from approximately 3 doses and relative stabilization around 5-6 doses. Group comparisons showed small but statistically significant differences ($p < 0.01$).

Conclusion: Iron supplementation showed a nonlinear association of limited magnitude with six-month hemoglobin levels.

Keywords: analytical epidemiology; anemia; child nutrition; follow-up studies; nonlinear dynamics.

Recibido: 09/12/2025

Aprobado: 24/04/2026



INTRODUCCIÓN

La anemia por deficiencia de hierro continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública en el Perú, especialmente durante los primeros años de vida.⁽¹⁾ En niños menores de tres años, etapa crítica para el desarrollo neurológico, inmunológico y psicomotor, esta condición adquiere particular relevancia, debido a su impacto sostenido en el crecimiento y en la adquisición de habilidades tempranas.⁽²⁾ Frente a este escenario, los programas de suplementación constituyen una estrategia prioritaria, sin embargo, la respuesta hematológica presenta una variabilidad considerable entre los niños y persisten interrogantes operativas sobre la relación entre el número de dosis y la magnitud de la respuesta.

La evidencia disponible se ha centrado principalmente en comparaciones promedio o en análisis longitudinales convencionales,⁽³⁾ sin explorar si el efecto del número de suplementaciones sigue un patrón no lineal. Este aspecto resulta especialmente relevante en poblaciones pediátricas, en la cual factores clínicos y socioambientales pueden modificar la dinámica de recuperación de la hemoglobina.

En este contexto, resulta necesario caracterizar con mayor precisión la forma funcional de la asociación entre la suplementación y el estado hematológico en etapas tempranas de la vida. Los modelos aditivos generalizados ofrecen un enfoque flexible para evaluar patrones dosis-respuesta sin asumir relaciones lineales.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la relación dosis-respuesta entre el número de suplementaciones de hierro y los niveles de hemoglobina a los 6 meses en niños peruanos menores de 36 meses, con el fin de caracterizar el patrón de asociación y describir la dinámica de recuperación hematológica.



MÉTODOS

Diseño y población

Estudio analítico basado en datos secundarios anonimizados, del registro de tamizaje y seguimiento de anemia en niños menores de 36 meses, atendidos en establecimientos de salud de la región Junín (Perú), correspondientes al periodo de abril a junio de 2024.⁽⁴⁾ La base inicial incluyó 12 486 registros de controles CRED; tras excluir inconsistencias temporales, valores no fisiológicos y datos incompletos, se obtuvo una muestra analítica de 4781 niños con mediciones disponibles tanto de hemoglobina basal (Hb0) como a los seis meses (Hb6), junto con el número total de suplementaciones registradas.

Variables y mediciones

La hemoglobina se midió por hemoglobinometría capilar según la normativa nacional, y se consideró la hemoglobina a los 6 meses después de la medición basal (Hb6) como desenlace principal. La exposición fue el número total de suplementaciones con hierro (0-6 dosis), analizado como variable continua y categorizado en 0-2, 3-4 y 5-6 dosis. La edad inicial se incluyó como covariable continua.

Análisis estadístico

Se describieron Hb0, Hb6 y suplementación mediante estadísticas de tendencia central y dispersión. Las diferencias en Hb6 entre categorías de dosis se evaluaron con ANOVA y Kruskal–Wallis como análisis complementarios, bajo supuestos paramétricos y no paramétricos, respectivamente, con el fin de evaluar la consistencia de los resultados ante posibles desviaciones de normalidad. La relación dosis-respuesta se estimó mediante un modelo aditivo generalizado (GAM) con *splines* penalizados y se incorporaron suavizadores para suplementación y edad. El ajuste se evaluó con R^2 ajustado, *deviance* explicada y REML. La curva suavizada con IC95 % se utilizó para representar la asociación. Se empleó un nivel de significancia de 0,05. El procesamiento preliminar se realizó en Python (pandas, numpy, matplotlib) y los análisis en R.



Consideraciones éticas

Se utilizaron datos públicos, anónimos, sin información identificable; por lo que no fue necesaria aprobación ética. La base está disponible en:

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/ni%C3%B1os-menores-de-36-meses-con-dx-de-anemia-en-la-regi%C3%B3n-jun%C3%ADn-direcci%C3%B3n-regional-de-salud>

RESULTADOS

Los valores descriptivos mostraron una hemoglobina basal promedio de 10,98 g/dL (DE: 1,27) con amplia variabilidad, y una hemoglobina a los 6 meses de 12,28 g/dL (DE: 1,39), centrada en 12,0 g/dL. Los niños recibieron como promedio 3,9 suplementaciones (DE: 1,63), con mayor concentración entre 3-5 dosis. Estos datos permiten caracterizar el estado hematológico inicial y el nivel de exposición a la suplementación, lo que incluye el contexto necesario para interpretar la variabilidad en la recuperación a los seis meses (tabla 1).

Tabla 1 - Características descriptivas (n= 4781)

Variable	Media	DE	P25	Mediana	P75	Mín	Máx
Hb0 (g/ dL)	10,98	1,27	10,0	10,6	12,2	4,1	17,2
Hb6 (g/ dL)	12,28	1,39	11,2	12,0	13,4	7,2	17,0
N° de suplementaciones	3,90	1,63	3	5	5	-	6

El modelo aditivo generalizado evidenció una relación no lineal significativa entre el número de suplementaciones y la hemoglobina a los 6 meses, con una curvatura moderada en el suavizador de dosis (edf= 2,36; F= 3,75; p= 0,015). La edad inicial mostró un efecto aún más robusto (edf= 3,35; F= 39,47; p< 0,001), lo que indica su influencia en la variabilidad interindividual. El modelo explicó el 3,01 % de *deviance* y presentó un R² ajustado de 0,029, con ajuste estable por REML. En conjunto, los hallazgos reflejan un patrón dosis-respuesta no lineal con un efecto de magnitud pequeña, aunque el bajo R² ajustado y la limitada *deviance* explicada indican que el modelo capta solo una parte de la variabilidad en los niveles de hemoglobina (tabla 2).



Tabla 2 - Modelo GAM para hemoglobina a los 6 meses

Término	edf	F	p-valor
s(Supl_num)	2,36	3,75	0,015
s(EDAD0)	3,35	39,47	< 0,001
Estadísticos globales del modelo			
Métrica	Valor	-	-
R ² ajustado	0,029	-	-
Desviación explicada	3,01%	-	-
n	4781	-	-
REML	9331,2	-	-

La hemoglobina a los 6 meses mostró diferencias pequeñas entre categorías de suplementación. El grupo con 0-2 dosis presentó una mediana de 12,1 g/dL (RIC: 11,2-13,4), el de 3-4 dosis 11,8 g/dL (RIC: 11,1-13,3), y el de 5-6 dosis 12,0 g/dL (RIC: 11,2-13,4). En conjunto, los valores fueron similares entre grupos, con ligeras variaciones según el nivel de exposición. Las pruebas de ANOVA (F= 5,24; p= 0,0053) y Kruskal-Wallis ($\chi^2= 10,08$; p= 0,0065) evidenciaron diferencias globales estadísticamente significativas, aunque de magnitud pequeña (tabla 3).

Tabla 3 - Niveles de hemoglobina a los 6 meses según categorías de suplementación

Grupo de dosis	n	Media	DE	P25	Mediana	P75
0-2 dosis	1291	12,28	1,42	11,2	12,1	13,4
3-4 dosis	682	12,12	1,38	11,1	11,8	13,3
5-6 dosis	3404	12,31	1,38	11,2	12,0	13,4
Prueba	Estadístico	p-valor	-	-	-	-
ANOVA	F= 5,24	0,0053	-	-	-	-
Kruskal-Wallis	$\chi^2= 10,08$	0,0065	-	-	-	-

La figura 1 muestra la curva de relación dosis-respuesta entre el número de suplementaciones de hierro y la hemoglobina a los 6 meses, estimada mediante un modelo aditivo generalizado (GAM). La línea negra representa la tendencia suavizada del efecto de las suplementaciones sobre la Hb6, mientras que la banda gris corresponde al intervalo de confianza al 95 %. Se observa una trayectoria



no lineal con una ligera disminución inicial entre 0 y 2 dosis, seguida de un incremento progresivo a partir de la tercera dosis, hasta alcanzar su punto máximo alrededor de 5–6 dosis.

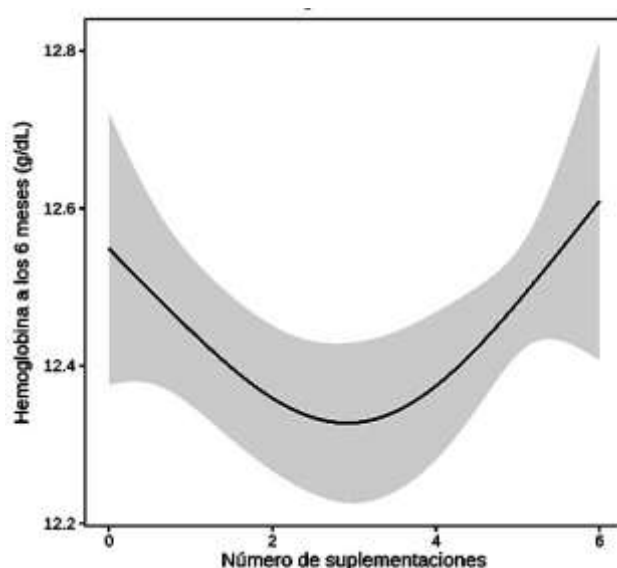


Fig. 1 - Curva dosis-respuesta de la suplementación de hierro sobre hemoglobina a los 6 meses estimada mediante GAM.

DISCUSIÓN

Los resultados evidencian una relación no lineal entre el número de suplementaciones y la hemoglobina a los 6 meses, lo que indica que el efecto del hierro no aumenta de forma proporcional con cada dosis. La curvatura observada podría reflejar que, en niños con reservas muy bajas, las primeras dosis se destinan principalmente a repleción fisiológica, de modo que los incrementos detectables en hemoglobina emergen progresivamente con la suplementación. Si bien no fueron medidos en este estudio, es posible que factores como inflamación subclínica, infecciones intercurrentes o variabilidad en la adherencia pueden modular esta respuesta.^(5,6) El comportamiento más estable en el grupo de 5-6 dosis apunta a un posible punto de saturación, atribuible a límites de absorción intestinal, regulación hepcidina-dependiente, o disponibilidad de hierro biodisponible.^(7,8)



Asimismo, se encontró que el grupo con 3-4 dosis presentó niveles de hemoglobina ligeramente menores que el grupo con 0-2 dosis. Este resultado podría explicarse por confusión por indicación, en la que niños con menor hemoglobina basal o mayor compromiso clínico habrían recibido mayor número de suplementaciones. Dado que no se ajustó por hemoglobina inicial u otros factores clínicos, esta diferencia debe interpretarse con cautela.

La relevancia del efecto de la edad inicial coincide con la fisiología de la primera infancia, etapa marcada por crecimiento acelerado, maduración hematopoyética y alta susceptibilidad infecciosa, todos ellos moduladores del metabolismo del hierro.^(9,10) El bajo R^2 ajustado del modelo y la reducida *deviance* explicada indican una capacidad predictiva limitada, consistente con la naturaleza multifactorial de la hemoglobina en la infancia. En este contexto, aunque se observó una asociación estadísticamente significativa, su magnitud es pequeña. Es probable que factores no incluidos en el modelo, como estado nutricional, inflamación, infecciones o condiciones socioeconómicas, expliquen una proporción sustancial de la variabilidad observada. Asimismo, al estar ajustado solo por edad inicial, el modelo presenta riesgo de confusión residual, por lo que las interpretaciones fisiológicas deben considerarse como hipótesis plausibles.

Respecto a las implicaciones, los hallazgos sugieren un patrón no lineal en la asociación entre la suplementación con hierro y la hemoglobina a los seis meses, aunque de magnitud limitada. En este contexto, los resultados podrían aportar información útil para la planificación de programas de suplementación, particularmente en relación con la continuidad del esquema y la adherencia. No obstante, dado el carácter observacional del estudio y la posible influencia de factores no medidos, estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Desde una perspectiva de salud pública, los resultados refuerzan la importancia de considerar la suplementación dentro de un enfoque integral que incluya nutrición, control de infecciones y determinantes socioambientales.

Sobre las limitaciones, la base no incluyó variables clave para la fisiología del hierro, como marcadores inflamatorios, infecciones, parasitosis, dieta o estado nutricional, lo que contribuye al bajo R^2 y a la variabilidad no explicada. El modelo, ajustado solo por edad inicial, no incorpora variables relevantes, lo que implica riesgo de confusión residual. Asimismo, la exposición se basó en suplementaciones registradas, lo que no garantiza el consumo efectivo ni la adherencia,



pudiendo generar clasificación errónea no diferencial. Al tratarse de un diseño observacional, no es posible establecer causalidad, y la falta de mediciones intermedias de hemoglobina impide analizar trayectorias individuales de recuperación. Finalmente, los hallazgos corresponden exclusivamente a niños peruanos menores de tres años, por lo que su extrapolación a otros contextos debe realizarse con cautela.

En conclusión, se observó una asociación no lineal entre la suplementación con hierro y la hemoglobina a los seis meses. Estos hallazgos deben interpretarse con cautela dentro de un contexto multifactorial. Los modelos aditivos resultan útiles para caracterizar asociaciones no lineales en poblaciones pediátricas. Futuros estudios deben incorporar marcadores clínicos adicionales, medidas objetivas de adherencia y seguimiento longitudinal para comprender mejor los determinantes de la respuesta al hierro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Westgard CM, Orrego-Ferreyros LA, Calderón LF, Rogers AM. Dietary intake, intestinal infection, and safe drinking water among children with anemia in Peru: a cross-sectional analysis [Internet]. *BMC Nutr.* 2021;7:11. DOI: 10.1186/s40795-021-00417-3
2. Chmielewska A, Domellöf M. Iron deficiency in infants and children: the current research challenges [Internet]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2025;28(3):284-288. DOI: 10.1097/MCO.0000000000001120
3. Adnan NA, Breen E, Tan CA, Wang CC, Jalaludin MY, Lum LCS. Iron deficiency in healthy term infants aged five months: a prospective study [Internet]. *BMC Pediatr.* 2024;24:74. DOI: 10.1186/s12887-023-04277-7
4. Dirección Regional de Salud Junín. Niños menores de 36 meses con diagnóstico de anemia en la región Junín [Internet]. Lima: Portal Nacional de Datos Abiertos; 2024. [acceso: 03/12/2025]. Disponible en: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/ni%C3%B1os-menores-de-36-meses-con-dx-de-anemia-en-la-regi%C3%B3n-jun%C3%ADn-direcci%C3%B3n-regional-de-salud>





5. De Paiva Lourenção LF, Suano-Souza FI, Fonseca FLA, Simões TMR, da Silva R, Saccardo Sarni RO. Impact of inflammation on anemia in children: a cross-sectional study [Internet]. *BMC Pediatr.* 2025;25:272. DOI: 10.1186/s12887-025-05639-z
6. Karthikappallil R, Atkinson SH. Universal iron supplementation: the best strategy to tackle childhood anaemia in malaria-endemic countries? [Internet]. *Wellcome Open Res.* 2023;8:345. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.19750.1
7. Galetti V, Stoffel NU, Sieber C, Zeder C, Moretti D, Zimmermann MB. Threshold ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption [Internet]. *EClinicalMedicine.* 2021;39:101052. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101052
8. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women [Internet]. *Haematologica.* 2020;105(5):1232-1239. DOI: 10.3324/haematol.2019.220830
9. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks [Internet]. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6):1261-76. DOI: 10.1093/ajcn/84.6.1261
10. McMillen SA, Dean R, Dihardja E, Ji P, Lönnerdal B. Benefits and risks of early life iron supplementation [Internet]. *Nutrients.* 2022;14(20):4380. DOI: 10.3390/nu14204380

Conflictos de interés

El autor declara que no existen conflictos de interés.

Información financiera

El autor declara que no hubo subvenciones involucradas en este trabajo



Contribuciones de los autores

Autor único.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos utilizados en este estudio provienen de una fuente pública y de libre acceso. La base de datos completa puede consultarse y descargarse en el portal oficial de Datos Abiertos del Gobierno del Perú, en la siguiente dirección:

<https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/ni%C3%B1os-menores-de-36-meses-con-dx-de-anemia-en-la-regi%C3%B3n-jun%C3%ADn-direcci%C3%B3n-regional-de-salud>