



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LA LACTOFERRINA COMO TRATAMIENTO
PARA LA ANEMIA FERROPÉNICA EN NIÑOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: LITTA DANIELA GARCÍA ZAMBRANO

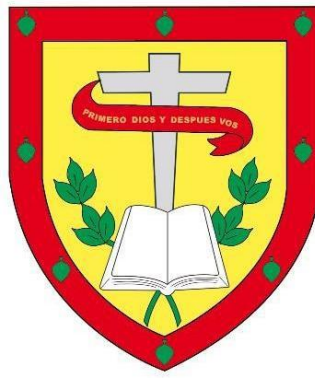
IVÁN FABRICIO PACHECO CAMPOVERDE

DIRECTOR: MARÍA JOSÉ QUEVEDO CRESPO

AZOGUES, ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LA LACTOFERRINA COMO TRATAMIENTO
PARA LA ANEMIA FERROPÉNICA EN NIÑOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: LITTA DANIELA GARCÍA ZAMBRANO

IVÁN FABRICIO PACHECO CAMPOVERDE

DIRECTOR: MARÍA JOSÉ QUEVEDO CRESPO

AZOGUES, ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Litta Daniela García Zambrano portadora de la cédula de ciudadanía N° **1312446733**. Declaro ser la autora de la obra: "**Eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica en niños: revisión sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 13 de octubre de 2026

Litta Daniela García Zambrano

C.I. **1312446733**



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Iván Fabricio Pacheco Campoverde portadora de la cédula de ciudadanía N° **0106144124**. Declaro ser la autora de la obra: "**Eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica en niños: revisión sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 13 de octubre de 2026

Iván Fabricio Pacheco Campoverde

C.I. 0106144124

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dra. María José Quevedo Crespo

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **"Eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica en niños: revisión sistemática "**, realizado por: **Litta Daniela García Zambrano** con documento de identidad: 1312446733 e **Ivan Fabricio Pacheco Campoverde** con documento de identidad: **0106144124**, previo a la obtención del título de **médico general** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 13 de Octubre de 2026



DRA. MARÍA JOSÉ QUEVEDO CRESPO

C.I. 0301204947

DIRECTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTO

Iván Fabricio Pacheco Campoverde

A mi querida Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues, que con todo lo que la engloba, me sirvió como cuna de conocimiento me brindó las herramientas necesarias para llevar de la mejor manera el proceso de aprender esta noble profesión de servicio y sacrificio hacia los demás.

A mi familia, en especial a mis padres, Máximo y Rocío, y mi hermano Max, que han estado siempre conmigo de forma incondicional, apoyándome toda mi vida y sobre todo en estos años de estudio universitario, animándome a seguir siempre adelante y creyendo en mi incluso cuando ni yo lo hacía. Por ser mi compañía y apoyo, gracias totales.

A mis amigos y colegas, que la vida me ha regalado para compartir experiencias en las largas jornadas durante mi estadía en las aulas y entornos de estudio, porque ellos más que nadie, comprenden lo difícil de este camino. A todos ellos mi agradecimiento por el apoyo, la compañía y el aliento brindado en cada momento, permitiendo que sean más llevaderos los difíciles momentos y siendo mi luz y guía en las horas de penumbra.

A mi amiga y compañera en el desarrollo de esta tesis, Litta, con quien he compartido todo el camino, desde el comienzo de esta travesía de 6 largos años, de modo que, que no pude haber coincidido con un mejor apoyo en esta atareada labor; de igual manera, a nuestra tutora, Dra. Majo, por su orientación y consejos en base a su extensa experiencia, para lograr de mejor manera, el desarrollo de este proyecto.

Por todo, muchas gracias, nada de esto hubiera sido posible sin el constante apoyo de todos. Así que este logro es nuestro.

AGRADECIMIENTO

Litta Daniela García Zambrano

A mis padres les expreso mi más profundo agradecimiento porque sin ellos, esta meta no habría sido alcanzable, por su amor inquebrantable, su sacrificio persistente y su respaldo incondicional, que han forjado los cimientos que rigen este logro. Su ejemplo de resiliencia me ha enseñado que todo esfuerzo rinde frutos.

A mi hermana, agradezco su presencia constante en los momentos de alegría y adversidad, gracias a esas palabras de estímulo y apoyo.

A mis perritos, fieles compañeros cuya lealtad y afecto desinteresados me brindaron consuelo y alegría en los instantes de mayor cansancio.

A mi amigo y compañero de tesis, Iván, agradezco su compromiso responsable y su espíritu colaborativo, que transformaron los retos presentados en una experiencia compartida.

De igual manera, extendiendo mi gratitud a la Dra. Majó que, por su orientación profesional, su paciencia y su confianza en nuestras capacidades nos fue posible avanzar hacia esta meta.

A mis familiares y amigos, expreso mi más sincero agradecimiento por cada granito de arena que me permitió seguir adelante. Su afecto alivió las dificultades de este arduo trayecto, con una llamada, un mensaje o una sonrisa sincera, que me acompañaron aun en la distancia.

A todos, mi más sincero reconocimiento por formar parte de este primer meta en mi formación profesional. Este trabajo no solo simboliza un logro académico, sino también el reflejo del cariño, el apoyo y la fortaleza que me han sostenido a lo largo de este recorrido.

DEDICATORIA

Iván Fabricio Pacheco Campoverde

Dedico todo el desarrollo de este proyecto de tesis a quien considero como mi abuelo, José Castellví Queralt, quien, durante el tiempo que Dios le permitió acompañarme en mi vida, fue un pilar primordial de todo mi desarrollo académico y también personal, por sus consejos de vida y su constante aliento a salir siempre adelante, por su cuidado y su cariño. Por buscar siempre mi bienestar, yo con total gratitud, le dedico el desarrollo de esta tesis a usted, Padre Pepe. Un abrazo al cielo.

DEDICATORIA

Litta Daniela García Zambrano

Dedico este proyecto a mis padres y a mi hermana. Sin su apoyo constante, su amor incondicional y su ejemplo, ni este logro ni mi crecimiento personal habrían sido posibles. Me enorgullece profundamente formar parte de nuestra familia, unida por los valores y las adversidades superadas juntos.

Asimismo, dedico este hito a mis fieles compañeros de cuatro patas, cuya naturaleza me ha recordado diariamente la nobleza y la simplicidad de la vida. Arguitos, ahora un ángel en mi corazón, este logro lleva tu esencia, dándome fuerza para perseverar.

Eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica en niños: revisión sistemática

Resumen

Antecedentes: La anemia por deficiencia de hierro (ADH) es un problema de salud pública global, especialmente en niños, afectando el desarrollo cognitivo, motor e inmunológico. El tratamiento con sales ferrosas es efectivo, pero genera efectos secundarios gastrointestinales que afectan la adherencia. La lactoferrina, una glicoproteína con alta afinidad por el hierro y propiedades antiinflamatorias, surge como una alternativa más tolerable. Esta investigación busca evaluar su eficacia y tolerabilidad en niños con ADH en Ecuador, comparando con el tratamiento convencional. **Objetivos:** Generar evidencia científica para mejorar el manejo de la anemia ferropénica infantil, optimizando la adherencia y efectividad del tratamiento. Se realizó una revisión sistemática de estudios clínicos y observacionales sobre lactoferrina en el tratamiento de ADH en niños, utilizando bases de datos como PubMed, Scopus y SciELO, entre 2015 y 2025. **Métodos:** Estudios en niños con anemia ferropénica, intervención con lactoferrina, comparado con placebo o suplementos de hierro, y al menos un resultado sobre eficacia (hemoglobina, ferritina) o seguridad. Se excluyeron estudios en adultos, muestras no representativas o publicaciones sin revisión por pares. La selección se realizó en dos fases por revisores independientes. Se evaluó la calidad metodológica con las herramientas del NHLBI y la herramienta ROB 2, siguiendo las directrices PRISMA 2020. **Resultados:** Se realizó una extracción y estandarización de datos clínicos relevantes (hemoglobina, ferritina, dosis, duración del tratamiento, características demográficas) para evaluar la eficacia comparativa de la lactoferrina, empleando medidas de efecto y razón de riesgos.

Palabras claves: *Anemia infantil, deficiencia de hierro, lactoferrina, tratamiento alternativo, salud pública.*

Efficacy of Lactoferrin as a Treatment for Iron-Deficiency Anemia in Children: A Systematic Review

Abstract

Background: Iron-deficiency anemia (IDA) is a global public health problem, especially in children, affecting cognitive, motor, and immune development. Treatment with iron salts is effective but causes gastrointestinal side effects that affect adherence. Lactoferrin, a glycoprotein with high affinity for iron and anti-inflammatory properties, has emerged as a more tolerable alternative. This study aims to evaluate its efficacy and tolerability in children with IDA in Ecuador, compared with conventional treatment. **Objectives:** To generate scientific evidence to improve the management of iron-deficiency anemia in children, optimizing treatment adherence and effectiveness. A systematic review of clinical and observational studies in lactoferrin for the treatment of IDA in children was conducted, using databases such as PubMed, Scopus, and SciELO between 2015 and 2025. **Methods:** Studies involving children with iron-deficiency anemia, an intervention with lactoferrin, compared with placebo or iron supplements, and at least one outcome on efficacy (hemoglobin, ferritin) or safety were included. Studies in adults, non-representative samples, or publications without peer review were excluded. Selection was conducted in two phases by independent reviewers. Methodological quality was assessed using the NHLBI tools and the ROB 2 tool, following the PRISMA 2020 guidelines. **Results:** Relevant clinical data (hemoglobin, ferritin, dose, treatment duration, and demographic characteristics) were extracted and standardized to evaluate the comparative efficacy of lactoferrin, using effect measures and risk ratios.

Keywords: childhood anemia, iron deficiency, lactoferrin, alternative treatment, public health.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	IV
DEDICATORIA.....	VI
Resumen.....	VIII
Abstract.....	IX
CAPÍTULO I.....	1
Introducción.....	1
1.1 Planteamiento del Problema	3
1.2 Justificación	5
1.3 Pregunta de Investigación.....	6
CAPÍTULO II.....	7
MARCO TEÓRICO	7
CAPÍTULO III.....	14
OBJETIVOS.....	14
CAPÍTULO IV	15
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS.....	18
CAPÍTULO V.....	32
DISCUSIÓN.....	32
LIMITACIONES	35
CONCLUSIONES.....	36
RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

CAPÍTULO I

Introducción

En la actualidad la anemia ferropénica es una de las afecciones de salud altamente prevalente y de mayor importancia clínica en los niños a nivel mundial. Esta alteración que se genera por un déficit de hierro en el cuerpo se presenta mayormente en la reducción de la concentración de la hemoglobina involucrándose en el transporte adecuado de oxígeno a los tejidos y puede deberse a distintas causas de origen. De este modo, es importante mencionar que los efectos de su presentación en el organismo, van más allá de los parámetros hematológicos alterados, sino las consecuencias clínicas que esto conlleva, siendo de las más notables las alteraciones del desarrollo neurológico, inmunológico y psicomotor, desencadenando afecciones en el infante que se podrían acarrear a lo largo de la vida, resultando en limitantes del rendimiento académico y de la calidad de vida en general.

Una disponibilidad de hierro adecuada en los primeros años de vida del niño, es fundamental para llevar a cabo múltiples procesos biológicos relacionados con el desarrollo, como la mielinización neuronal, junto con la neurotransmisión y de forma más completa, la respuesta inmunitaria. Con esta premisa, los niños con déficit de hierro tienen una alta predisposición de presentar alteraciones en su desarrollo cognitivo, como lo es el déficit de atención, una menor capacidad de aprendizaje; así como, un aumento en el riesgo de contraer infecciones. Estos eventos desencadenados son ampliamente investigados y documentados en el ámbito clínico, lo que genera la necesidad de ampliar la búsqueda de tratamientos eficaces que no solo compensen el desequilibrio hematológico, sino que ayuden a disminuir los efectos secundarios, propios de los tratamientos actuales y consecuencias a largo plazo (1).

El tratamiento comúnmente usado en la anemia por falta de hierro es la administración por vía oral, de sales ferrosas entre ellos destaca el sulfato ferroso. Este tratamiento resulta eficaz debido a que aumenta los niveles de hemoglobina y mejora las reservas de hierro al reponer las posibles pérdidas. Pero este plan terapéutico se ve opacado por los efectos que causa en el niño como son las afecciones gastrointestinales, englobando el dolor abdominal, acompañado de náuseas y vomito y en varios casos la presencia de estreñimiento. Estos efectos secundarios que resultan muy molestos a los pacientes ocasionan que exista una baja adherencia al tratamiento, marcando un abandono prematuro del mismo y generando una pobre disponibilidad de hierro, disminuyendo el éxito del tratamiento.

Después de todo lo expuesto anteriormente se ha generado una alta expectativa en la búsqueda de rutas alternas sobre opciones de tratamiento que sigan manteniendo la eficacia del hierro tradicional, pero añadiendo opciones más viables de tolerancia.

Con este contexto, surge la lactoferrina, una glicoproteína que se encuentra de manera natural en la leche materna y tiene una gran afinidad por el hierro, además, presenta una amplia utilidad ya que no solo sirve para el transporte de hierro, sino que tiene unas muy buenas propiedades antiinflamatorias, inmunomodulares y antimicrobianas haciendo que sea una opción bastante completa de tratamiento en la anemia ferropénica infantil.

En los estudios de ensayo que están disponibles en la actualidad, se arrojan resultados alentadores de la lactoferrina, donde se describe que la misma, mejora los parámetros hematológicos, como son los niveles de hemoglobina y ferritina, en ciertos casos incluso, de una manera más eficiente que las sales ferrosas tradicionales con la notable diferencia que los efectos secundarios son menos marcados que el tratamiento convencional.

Pero cabe recalcar que a pesar de los estudios aún sigue siendo una información limitada y presenta una gran variabilidad en los diseños de estudio junto con las dosis utilizadas además de los sujetos de estudio, lo que ha generado que una gran incertidumbre sobre si realmente es más eficaz que el tratamiento convencional, debido a que en los estudios realizados a pesar de demostrar una alta eficacia, no tiene el sustento necesario para las mejorías clínicas, reducción de síntomas y aumento en la adherencia del hierro.

Entonces con estos detalles es necesario profundizar mucho más en las investigaciones, tomando en cuenta que las muestras deben ser muy representativas y mantener estándar marcado para que tenga una validez real y se puedan demostrar resultados favorables y contundentes sobre la lactoferrina como una alternativa fiable de tratamiento en niños con esta afección.

A nivel global, la anemia por déficit de hierro es altamente predominante, llegando a afectar a cerca del 25% de la población en general, donde los individuos en edades inferiores a cinco años son los que representan mayor riesgo, de sufrir más las consecuencias clínicas del déficit de este elemento. Ahora desglosando más, este tipo de anemia representa casi el 50% de los casos totales de anemia, haciéndola muy frecuente y por ello más prevenible.

Esta enfermedad según varios autores tiene una prevalencia mucho más elevada, y de forma notable, en zonas del mundo caracterizadas por presentar medianos y bajos recursos

económicos, siendo esto uno de los factores más predisponentes en el contexto local de América Latina, donde la pobreza, la falta de información nutricional y el bajo acceso a sistemas de salud junto con deficiencia en la información de una buena alimentación (2).

En el Ecuador la anemia ferropénica es un desafío bien establecido para el sistema de salud nacional. Por ello se han desarrollado diversos estudios con resultados poco alentadores debido a que se ha podido evidenciar el aumento de la incidencia, sobre todo en zonas rurales y de poca información y acceso a sistemas de salud.

Este problema aparte de reflejar carencias en la nutrición genera una desigualdad enorme en el ámbito social donde el acceso a los alimentos que son ricos en hierro sea escaso. Con estos detalles se evidencia que existe un enorme déficit estructural en la implementación de programas de prevención y por ello el acceso a tratamientos es muy pobre (3).

1.1 Planteamiento del Problema

La existencia de la anemia por deficiencia de hierro, durante los primeros años del desarrollo humano, una etapa definida por una amplia maduración del encéfalo y del sistema neurológico en general, ha sido relacionada constantemente con importantes alteraciones en distintos aspectos del desenvolvimiento del individuo. Diversos estudios han podido demostrar que la falta de hierro a lo largo de esta delicada etapa del desarrollo podría alterar de forma negativa el avance de las funciones cognitivas, lo que a su vez se traduce en dificultades para mantener la atención de forma sostenida, la memoria de trabajo; así como alteraciones del aprendizaje en general y, por ende, un desempeño académico por debajo del rango esperado para los distintos niveles de edad (4).

Dentro de las implicaciones importantes de esta condición clínica, se considera también la afección a nivel del desarrollo motor. Los pediátricos con ADH, suele presentar de forma común, un enlentecimiento en la apropiación de avances motores, así como, una menor coordinación y una disminución de la participación del sujeto en actividades de índole física, dado por el debilitamiento del sistema muscular y la constante fatiga. Este cansancio de tipo crónico significa un freno constante a su interacción con el ambiente que lo rodea, limitando así los estímulos sociales y sensoriales con los que se relaciona, asuntos determinantes de su desarrollo íntegro (5).

Abordando el punto de vista conductual, se ha podido evidenciar la estrecha relación entre la falta de hierro y el brote de anormalidades del comportamiento y las emociones. Ciertos trastornos de internalización y externalización, tales como la apatía o la ansiedad, o, un

comportamiento de oposición, respectivamente, suelen aparecer más frecuentemente en los niños con anemia. Esto suele deberse al mal funcionamiento en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina, proceso que depende la biodisponibilidad de Fe (6).

En lo que respecta al punto inmunológico, el hierro se relaciona con la función y propagación de las células inmunitarias. La deficiencia de este elemento llega a comprometer la respuesta propiciada por los sistemas innato y adaptativo, lo que ocasiona un aumento de la probabilidad de padecer infecciones de tipo respiratorio o gastrointestinal, así como otras patologías propias de la infancia. A su vez esta carga infecciosa superior, hace que se agrave continuamente el cuadro de anemia, por las pérdidas de hierro y la deficiente absorción intestinal, dado por la inflamación, ocasionando un círculo que prolonga la deficiencia de hierro y los efectos adversos que esto conlleva (7-9).

El manejo tradicional que se implementa en casos de ADH se centra en administrar sales ferrosas por vía oral, representando un suministro de hierro de disponibilidad alta. Sin embargo, el principal problema a afrontar de este abordaje terapéutico es la presencia de efectos adversos, principalmente en el sistema gastrointestinal, siendo especialmente molestos y de frecuente presentación en los niños. Entre los principales, podemos contar el estreñimiento, las náuseas, vómitos y el dolor abdominal; lo que llega a comprometer de forma importante la adherencia al tratamiento. Llegando en muchos casos a interrumpir de forma definitiva el tratamiento antes de haber alcanzado los objetivos terapéuticos.

Varias investigaciones demuestran la relación inversa que existe entre la dosis administrada de hierro con la tolerancia existente en el paciente. Es decir, que cuanto más alta sea la cantidad de hierro que se administre, la probabilidad de presentar efectos adversos es mayor. Esta premisa existente, revela un problema a resolver: como lograr un tratamiento eficaz sin que se vea afectada la tolerancia por parte del paciente, principalmente en casos de tratamientos más extensos en el tiempo.

Dentro de este contexto, la lactoferrina, ha surgido como una novedosa opción de tratamiento, que podría llegar a representar una relación de tolerabilidad y eficacia. La cual es una glicoproteína que se halla naturalmente en la leche materna en concentraciones elevadas, así como en otras secreciones humanas como la saliva y las lágrimas, y se caracteriza por tener una gran afinidad por el hierro. Lo que permite que adquiera el papel de transportador, lo que permite una mejor captación y utilización a nivel celular, sobre todo en procesos que se relacionan con la eritropoyesis (8).

En recientes investigaciones se ha planteado que la lactoferrina bovina, que se utiliza de forma común en suplementos formulados, puede llegar a interactuar con ciertos receptores existentes en la mucosa del intestino. Dicha interacción activa vías de absorción distintas a la del hierro tradicional inorgánico, lo que podría explicar la biodisponibilidad mayor, evitando los efectos adversos gastrointestinales comunes. En añadidura, posee una capacidad antimicrobiana significativa compitiendo con los patógenos por el hierro libre disponible e inhibe su crecimiento. En suma, es un modulador de la inflamación, significando una ventaja extra en pacientes que presenten anemia relacionada a infecciones o inflamación crónica (9,10).

Otro aspecto significativo de esta proteína es su importante capacidad de intervenir en la homeostasis del hierro a nivel celular. Tiene también un valor terapéutico adicional de alta importancia a nivel de procesos metabólicos del hierro, influyendo en expresiones de proteínas importantes, como lo son la transferrina, la ferroportina y la ferritina, participando de la regulación de procesos de almacenamiento, absorción y la movilización del hierro (10).

1.2 Justificación

El presente trabajo de investigación afronta una problemática ampliamente extendida en el país como es la anemia por déficit de hierro que es una de las enfermedades que afectan el desarrollo tanto físico como de desarrollo junto al inmunológico en los pacientes pediátricos y por ello obtiene una gran relevancia.

Frente a la necesidad de mejorar los tratamientos disponibles y optimizar los resultados clínicos, este estudio propone explorar el uso de la lactoferrina como alternativa terapéutica, enfocándose específicamente en su eficacia y tolerabilidad en comparación con el tratamiento tradicional basado en sales ferrosas.

Si bien las sales ferrosas han sido utilizadas por décadas como primera línea de tratamiento en la ADH, su uso no está exento de limitaciones, especialmente en el ámbito pediátrico, donde los efectos secundarios gastrointestinales comprometen con frecuencia la adherencia terapéutica. Por ello la lactoferrina tiene características muy beneficiosas porque mejora las afecciones gastrointestinales haciendo que sea más tolerable tanto para el paciente como para el representante. En este proyecto se comparará los dos tipos de tratamiento haciendo que se evidencie información concisa para demostrar la eficacia de cada uno haciendo que se escoja la más eficaz para los afectados.

En este trabajo buscaremos de fuentes reconocidas y de información actualizada todas las comparaciones con relación 2 tipos de tratamiento analizando no solo sus enormes beneficios

en los pacientes sino también todos sus efectos secundarios principales y los menos frecuentes para poder determinar la mejor opción en el ámbito de nuestro país.

Aparte de analizar los beneficios de la lactoferrina, este proyecto tendrá una enorme relevancia porque determinará la mejor opción de tratamiento sobre todo para los pacientes, que son los más afectados por los efectos secundarios del tratamiento tradicional que hace que abandonen en medio del proceso, además de dar tranquilidad a los representantes de que su hijo aparte de tener un tratamiento óptimo y eficaz, no tendrá afectaciones adicionales en el proceso del tratamiento haciendo que el mismo sea muy llevable (11).

1.3 Pregunta de Investigación

Población: Pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia ferropénica.

Intervención: Uso de lactoferrina como tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

Comparación: Evaluación de la lactoferrina frente a las sales de hierro del tratamiento estándar o placebos.

Resultados: Comparar la eficacia de la lactoferrina según los cambios de los indicadores hematológicos (hemoglobina, ferritina, entre otros), su seguridad, y efectos secundarios en niños, frente al uso de sales de hierro.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica frente a los tratamientos convencionales de pacientes pediátricos, en términos de parámetros hematológicos?

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Anemia Ferropénica

DEFINICIÓN

El hierro se define como un micronutriente sumamente importante y con la posibilidad de desempeñar varias funciones en el organismo, con un valor sumamente importante en las etapas tempranas de la vida del individuo. Su principal función, radica en la formación de la hemoglobina, actor primordial en el transporte de oxígeno, resultando ser claramente un fundamental partícipe del correcto desarrollo del metabolismo celular. En añadidura, el hierro también se ve relacionado en la intervención de la síntesis de neurotransmisores, en la formación de las bandas de mielina del sistema nervioso y en la constitución de las sinapsis neuronales, procesos primordiales para favorecer un desarrollo neurocognitivo adecuado.

Se sabe que, durante los primeros años de vida, se llevan a cabo procesos importantes en torno a la maduración y desarrollo cerebral; por tanto, adquiere gran importancia una adecuada ingesta y absorción de hierro, que permita formar y fortalecer las conexiones neuronales, y juntamente con estas, el rendimiento académico, el comportamiento y la coordinación motora (12).

Por otra parte, la anemia ferropénica, es definida como un trastorno de tipo hematológico en el que existe una notable disminución de la concentración de hemoglobina, que se deriva de la insuficiente cantidad de hierro como micronutriente esencial. Esta de aquí es el tipo de anemia más común, en la que, generalmente en la población pediátrica, esta condición suele originarse por una inadecuada ingesta alimentaria, o por alteraciones en el metabolismo y absorción del hierro, o debido a pérdidas cuantiosas debido a procesos infecciosos, que suelen ser, sobre todo, de tipo parasitario o debido a enfermedades intestinales inflamatorias, así como la ingesta inadecuada derivada de las crecientes necesidades basales a lo largo del desarrollo de los individuos, que no se llegan a obtener; haciendo que se impida alcanzar niveles de reserva de este elemento, necesarias para que se den todos los procesos primordiales (13).

EPIDEMIOLOGÍA

En general, hablando de problemas de deficiencia nutricional en el mundo entero, la anemia ferropénica, afecta alrededor de 200 millones de personas en el mundo. De este importante grupo, es importante destacar que la población pediátrica es un grupo especialmente

vulnerable, en donde destacan principalmente los lactantes y aquellos en edad preescolar. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, se estima que alrededor del 43% de los niños en el globo, presentan anemia, y de los cuales, cerca del 40% es por deficiencia de hierro; sin embargo, estas cifras varían mucho entre diversas regiones del mundo, con distintos estratos socioeconómicos, por ejemplo, a nivel mundial quienes presentan las tasas más bajas de prevalencia, son los países de Europa occidental y Estados Unidos, con un 5 y 6 % respectivamente, mientras que entre aquellos con índices más elevados, encontramos a India, Haití o Guatemala, con cifras que alcanzan los 70, 60 y 50 % aproximadamente.

En el contexto de la realidad latinoamericana, en términos generales, según datos expuestos por la Organización Panamericana de la Salud en el año 2019, existe una prevalencia de alrededor del 17%, en niños entre los 6 meses y los 5 años de edad, pero de forma más separada, se encuentran cifras bastante oscilantes, debido a los variables contextos sociodemográficos y económicos en los países de la región, sin embargo, es destacable las prevalencias en niños preescolares, en donde al igual que en Guatemala, Honduras debuta con una prevalencia del 50% aproximadamente, en contraste con las cifras inferiores al 20% existentes al sur de América, como lo es en los casos de Uruguay o Chile.

En lo que respecta a la realidad del Ecuador, la prevalencia de anemia ferropénica en niños en edad escolar puede alcanzar aproximadamente el 27,8%. Aunque la incidencia varía de acuerdo con la región y los determinantes socioeconómicos, los hallazgos sugieren que nuevas infecciones o deficiencias nutricionales contribuyen a casos frecuentes en grupos etarios críticos para el desarrollo. Respecto a los pacientes preescolares es de alrededor del 22%, una ligera variación, sin embargo, también es variable entre regiones, en donde la provincia del Azuay, se destaca por una notable menor incidencia, donde el índice más alto está presente en el rango de la edad escolar, alcanzando un 15,2% y un 9,4% para el grupo etario referente a los preescolares (14).

FISIOPATOLOGÍA

La anemia ferropénica en niños se produce cuando las reservas de hierro son insuficientes para satisfacer las necesidades fisiológicas del organismo. El hierro es un micronutriente esencial para la síntesis de hemoglobina, una proteína clave en los glóbulos rojos que transporta oxígeno a los tejidos. Cuando los niveles de hierro disminuyen, la capacidad del cuerpo para producir hemoglobina se ve comprometida, lo que resulta en una reducción de glóbulos rojos funcionales y, consecuentemente, en anemia.

Los factores que contribuyen a este desequilibrio incluyen son el aumento de las necesidades de hierro, sobre todos en los períodos de crecimiento rápido, especialmente entre los 6 y 24 meses de edad, donde se incrementa significativamente la demanda de hierro debido al aumento del volumen sanguíneo y la expansión de la masa corporal. En esta etapa, los requerimientos de hierro pueden superar la ingesta o las reservas disponibles, especialmente en lactantes que no reciben suplementación adecuada. Otro factor es la ingesta insuficiente de hierro debido a una dieta pobre en alimentos ricos en hierro, como carnes rojas, vegetales de hoja verde o alimentos fortificados, de hecho, este factor es una causa común de anemia ferropénica, particularmente en niños de países en desarrollo o en aquellos con dietas restrictivas, como vegetarianismo mal planificado. Otras condiciones que conducen a una absorción intestinal deficiente, como la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o los procedimientos quirúrgicos intestinales (por ejemplo, resecciones en neonatos con atresia intestinal), pueden alterar la absorción de hierro en el duodeno, donde ocurre la mayor parte de este proceso. Y finalmente, las pérdidas de sangre que, aunque sean pequeñas si son continuas, pueden generar un déficit de las reservas de hierro. Estas pueden deberse a sangrados gastrointestinales (como los causados por úlceras o parásitos), pérdidas menstruales en adolescentes o extracciones repetidas de sangre en niños hospitalizados.

En el contexto de la anemia relacionada con enfermedades crónicas, encontramos el papel principal de la enfermedad renal crónica pediátrica, que presenta una fisiopatología más compleja en torno al déficit de hierro. Esto se explica por la presencia constante de inflamación, en donde se da una elevación de los niveles de hepcidina, una hormona que participa en el bloqueo de la absorción del hierro a nivel intestinal, así como de la liberación de este desde sus depósitos. Del mismo modo, la afección de la función renal, afecta la producción de eritropoyetina, lo que limita a los precursores de las células eritroides.

En los neonatos y lactantes menores, la aparición de un cuadro de anemia suele relacionarse con el deficiente depósito de hierro desde el nacimiento, a la veloz expansión del volumen de sangre, así como de la inmadurez de procesos y mecanismos de regulación del metabolismo férrico. Limitando así la biodisponibilidad del hierro, lo cual representa el pilar fundamental del origen de las anemias.

Regulación Molecular: El Papel de la Hepcidina

A nivel molecular, la homeostasis del hierro está regulada por la hepcidina, una hormona producida por el hígado que actúa como un regulador clave del metabolismo del hierro. La

hepcidina inhibe la exportación de hierro desde los enterocitos (células intestinales responsables de la absorción de hierro) y los macrófagos (que reciclan el hierro de los glóbulos rojos senescentes) hacia el plasma. Este proceso ocurre mediante la interacción de la hepcidina con la ferroportina, una proteína transmembrana que facilita la liberación de hierro.

En condiciones de deficiencia de hierro, los niveles de hepcidina se suprimen, lo que permite una mayor absorción intestinal y movilización de hierro desde los macrófagos, en un intento del organismo por compensar la deficiencia. Sin embargo, en estados inflamatorios, como los asociados con enfermedades crónicas (por ejemplo, EII, artritis reumatoide juvenil o trasplantes intestinales), las citoquinas proinflamatorias, especialmente la interleucina-6 (IL-6), inducen un aumento en la síntesis de hepcidina. Este incremento bloquea la absorción y movilización de hierro, incluso en presencia de reservas adecuadas, lo que contribuye a la anemia de inflamación o a una combinación de anemia ferropénica y anemia de enfermedad crónica.

En niños con enfermedades inflamatorias crónicas, la elevación persistente de hepcidina puede perpetuar la anemia al limitar la biodisponibilidad de hierro, lo que plantea un desafío diagnóstico y terapéutico. Esta interacción entre inflamación y metabolismo del hierro resalta la complejidad de la anemia ferropénica en contextos patológicos específicos.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE ANEMIA FERROPÉNICA

El tratamiento de primera elección es la suplementación oral de hierro, debido a su accesibilidad y eficacia en la mayoría de los casos. La formulación más utilizada es el sulfato ferroso en una dosis estándar de entre 2 y 6 mg/kg/día.

Los efectos secundarios comunes del sulfato ferroso son las náuseas, dolor abdominal y estreñimiento; sin embargo, los esquemas de dosis inferiores a 5 mg/kg, aplicados durante períodos de 3 a 6 meses, han mostrado resultados prometedores en términos de eficacia y reducción de efectos adversos. En este sentido, la duración del tratamiento debe extenderse más allá de la normalización de los niveles de hemoglobina, por lo que se adiciona un mínimo de 3 meses.

En ciertos casos, la administración oral de hierro no es viable o no logra los resultados esperados, por lo que, las indicaciones para el uso de hierro intravenoso incluyen a la intolerancia gastrointestinal cuando los efectos secundarios del hierro oral impiden la adherencia al tratamiento, la mala absorción intestinal por condiciones como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), o la enfermedad celíaca o antecedentes de cirugía intestinal (por

ejemplo, resecciones en neonatos con malformaciones) que pueden reducir significativamente la absorción de hierro en el duodeno. La anemia grave donde la hemoglobina es inferior a 8 g/dL, y/o se evidencia un cuadro clínico de desequilibrio hemostático por lo que se requiere una corrección rápida para evitar complicaciones como insuficiencia cardíaca o hipoxia tisular. Y finalmente, la falta de adherencia ya sea por motivos sociales, culturales o de comportamiento.

Las formulaciones intravenosas aprobadas para uso pediátrico incluyen el hierro sacarosa y la carboximaltosa férrica. La carboximaltosa férrica ha ganado popularidad debido a su capacidad para administrar dosis altas en una sola infusión, lo que reduce la duración total del tratamiento y mejora la comodidad del paciente, ya que aumenta los niveles de hemoglobina más rápido de lo habitual y conserva un perfil de tolerabilidad favorable. Sin embargo, es posible detectar efectos adversos, como reacciones de hipersensibilidad o alteraciones en los niveles de fosfato sérico.

Se debe considerar la administración en ayunas del hierro oral para maximizar su absorción. La coadministración de hierro con alimentos o suplementos ricos en vitamina C (como jugo de naranja) mejora la absorción al reducir el hierro férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}), que es más fácilmente absorbido. Y, por el contrario, se debe evitar alimentos ricos en calcio, fitatos (presentes en cereales integrales) o polifenoles (como los del té) durante la toma de suplementos de hierro ya que inhiben la absorción.

TIPOS / PRESENTACIÓN DE LA LACTOFERRINA

En función de su origen, la lactoferrina utilizada con fines terapéuticos puede clasificarse en dos grandes grupos: lactoferrina humana recombinante y lactoferrina bovina. La primera, obtenida por técnicas de ingeniería genética, reproduce la estructura de la proteína humana, aunque su producción a gran escala presenta limitaciones logísticas y económicas. Por otro lado, la lactoferrina bovina, derivada del suero lácteo de vacas, es la más ampliamente empleada en suplementos y productos farmacéuticos, debido a su alta disponibilidad y similitud funcional con la proteína humana. Numerosos estudios han evidenciado su seguridad y eficacia, tanto en neonatos como en niños mayores, destacando su tolerabilidad superior frente a las sales ferrosas.

En cuanto a sus presentaciones, la lactoferrina se formula comúnmente en polvo, sobres, cápsulas, comprimidos masticables y jarabes, siendo estas dos últimas formas las más adecuadas para el uso pediátrico, por su facilidad de administración y palatabilidad. Algunas

formulaciones combinan lactoferrina con hierro elemental en dosis reducidas, vitaminas del complejo B o vitamina C, con el fin de potenciar su absorción y sinergia terapéutica.

FARMACOCINÉTICA

Después de ser ingerida por vía oral, la lactoferrina enfrenta obstáculos que reducen su biodisponibilidad. En el adulto, el entorno gastrointestinal, con un pH ácido en el estómago y enzimas como la pepsina gástrica y las proteasas pancreáticas, causa una degradación considerable de la proteína. Esta inestabilidad disminuye la cantidad de lactoferrina de llegar intacta al sistema circulatorio. No obstante, en neonatos y lactantes, la menor acidez estomacal y la reducida actividad de enzimas proteolíticas permiten que una mayor proporción de lactoferrina permanezca sin degradar durante su paso por el sistema digestivo. y facilita su llegada al torrente sanguíneo.

Tras ser absorbida, la lactoferrina se reparte por diferentes tejidos y órganos, predominando notablemente una atracción específica hacia los receptores de la lactoferrina (LFR) y los de transferrina, que se encuentran en células de órganos como el hígado, el intestino y las células del sistema inmunitario. Esta interacción mediada por receptores facilita su distribución hacia compartimentos intracelulares.

Al momento de la eliminación la lactoferrina y sus derivados son principalmente degradados por procesos proteolíticos y, los péptidos resultantes son excretados por las vías metabólicas convencionales, como la filtración renal o la eliminación biliar.

FARMACODIAMIA: MECANISMO DE ACCIÓN

Su elevada afinidad por los iones férricos (Fe^{3+}) le permite desempeñar un papel central en el metabolismo del hierro, lo cual resulta particularmente relevante en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro (ADH), especialmente en población pediátrica.

A diferencia de las sales ferrosas tradicionales que liberan hierro libre en el intestino, con el consiguiente riesgo de reacciones adversas gastrointestinales y estrés oxidativo, la lactoferrina actúa como un modulador más fino y seguro del hierro. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la capacidad de secuestrar el hierro libre y transportarlo de manera controlada a las células epiteliales del intestino, facilitando así su absorción sin inducir inflamación ni daño a la mucosa intestinal. Esta propiedad la convierte en una opción

terapéutica más amigable para el organismo infantil, donde la integridad de la barrera intestinal es clave para una correcta nutrición y desarrollo (23).

Además, la lactoferrina interactúa con receptores específicos ubicados en el borde en cepillo del intestino delgado, estimulando rutas de absorción independientes de los mecanismos tradicionales del hierro inorgánico. Esta vía alternativa permite una mayor eficiencia en la captación del hierro dietético, especialmente en estados inflamatorios donde los mecanismos clásicos se ven inhibidos por la sobreexpresión de hepcidina, una hormona reguladora que limita la absorción intestinal y la liberación de hierro desde los depósitos (24).

Otro aspecto importante de la lactoferrina es su capacidad para modular la expresión de proteínas implicadas en la homeostasis férrica, como la ferroportina y la ferritina, regulando así el almacenamiento y la movilización del hierro en los tejidos. De forma paralela, su efecto antiinflamatorio contribuye a normalizar el entorno intestinal, lo que favorece indirectamente la absorción y utilización del hierro (24,25).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la efectividad de la lactoferrina como terapia para la anemia ferropénica en población pediátrica.

Objetivos Específicos

- Comparar el impacto de la lactoferrina y las sales de hierro en los niveles de hemoglobina, ferritina y otros parámetros hematológicos en niños con anemia ferropénica.
- Determinar la seguridad y tolerabilidad de la lactoferrina en niños con esta condición, analizando la incidencia y naturaleza de los efectos adversos reportados.
- Identificar los factores que modulan la eficacia de la lactoferrina, como la edad del paciente, la severidad de la anemia, la duración del tratamiento y la presencia de comorbilidades.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

El presente estudio se estructura como una revisión sistemática destinada a recopilar y analizar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la lactoferrina en el tratamiento de la anemia ferropénica en población pediátrica siguiendo las directrices de la *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020*. Se incluyeron principalmente ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparaban la lactoferrina con placebos o tratamientos convencionales, como los suplementos de hierro, en términos de resultados hematológicos y seguridad.

Criterios de elegibilidad

Para garantizar la calidad de los estudios seleccionados y su aporte a la investigación, se aceptaron todos aquellos estudios que cumplieran con el enfoque de la pregunta de investigación:

Población: Pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia ferropénica.

Intervención: Uso de lactoferrina como terapia para corregir la anemia ferropénica.

Comparación: Evaluación de la lactoferrina frente a las sales de hierro del tratamiento estándar o placebos.

Resultados: Comparar la eficacia de la lactoferrina según los cambios de los indicadores hematológicos (hemoglobina, ferritina, entre otros), su seguridad, y efectos secundarios en niños, frente al uso de sales de hierro.

Criterios de inclusión

Para el cumplimiento de la investigación se evaluó la eficacia y seguridad de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica a través de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica, publicados en revistas científicas revisadas por pares, en inglés o español, entre los años 2015 y 2025, los cuales estudien a la población pediátrica de entre 0 a 18 años con diagnóstico confirmado. Además, dichos estudios compararon dos grupos, uno siendo intervenido con lactoferrina y otro grupo usando el tratamiento convencional, como sales de hierro (por ejemplo, sulfato ferroso), placebo o la ausencia de intervención. Los resultados de interés incluyeron la mejora de indicadores hematológicos, tales como

hemoglobina, ferritina y saturación de transferrina, así como la evaluación de la seguridad, considerando la tolerabilidad y la frecuencia de efectos adversos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron trabajos que no estudiaran a pacientes con anemia por deficiencia de hierro o que incluyeran participantes fuera del rango pediátrico. También se omitieron investigaciones con diseños metodológicos débiles. Además, no se consideraron estudios observacionales de corte transversal, cartas editoriales, tesis ni revisiones narrativas. Por último, se eliminaron investigaciones que no presentaran datos sobre la eficacia, la seguridad de la lactoferrina, o que no la compararan con otros tratamientos, como suplementos de hierro o placebos.

Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas reconocidas por su cobertura en literatura revisada por pares y su relevancia en investigaciones del ámbito biomédico: PubMed, Scopus y SciELO. Además, se consultaron registros de ensayos clínicos para identificar estudios relevantes no publicados en las bases mencionadas.

Estrategias de búsqueda

La estrategia utilizada combina términos estandarizados del tesauro MeSH (Medical Subject Headings) con palabras clave de texto libre, con el propósito de abarcar la mayor cantidad posible de publicaciones pertinentes. Los términos seleccionados para la búsqueda son: ("lactoferrina" OR "lactoferrin") combinados con ("anemia por deficiencia de hierro" OR "anemia ferropénica" OR "iron deficiency anemia") y ("niños" OR "infantes" OR "pediátrico" OR "children" OR "infants").

Para asegurar la exactitud y relevancia de los resultados, se emplearán filtros específicos que limiten las publicaciones a estudios realizados en humanos, escritos en inglés o español, y publicados entre 2015 y 2025. Este período permite incluir investigaciones recientes y significativas, acordes con los últimos avances científicos en el área. La estrategia se llevará a cabo en bases de datos biomédicas reconocidas, garantizando que los estudios seleccionados sean de alta calidad y adecuados para los propósitos de la investigación.

Análisis de calidad de estudios

Se realizó una evaluación minuciosa de la calidad de los estudios seleccionados para garantizar la confiabilidad de la evidencia reunida en la revisión sistemática sobre el empleo de la lactoferrina en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños. Este procedimiento incluyó un análisis de la solidez metodológica de cada estudio, considerando aspectos clave como la exactitud en la definición de los objetivos de investigación, la precisión en los criterios de inclusión de los estudios, la amplitud de las fuentes revisadas y la consistencia en la interpretación de los hallazgos. Este método aseguró que las conclusiones de la revisión fueran robustas y representativas.

Herramientas de calidad de los estudios

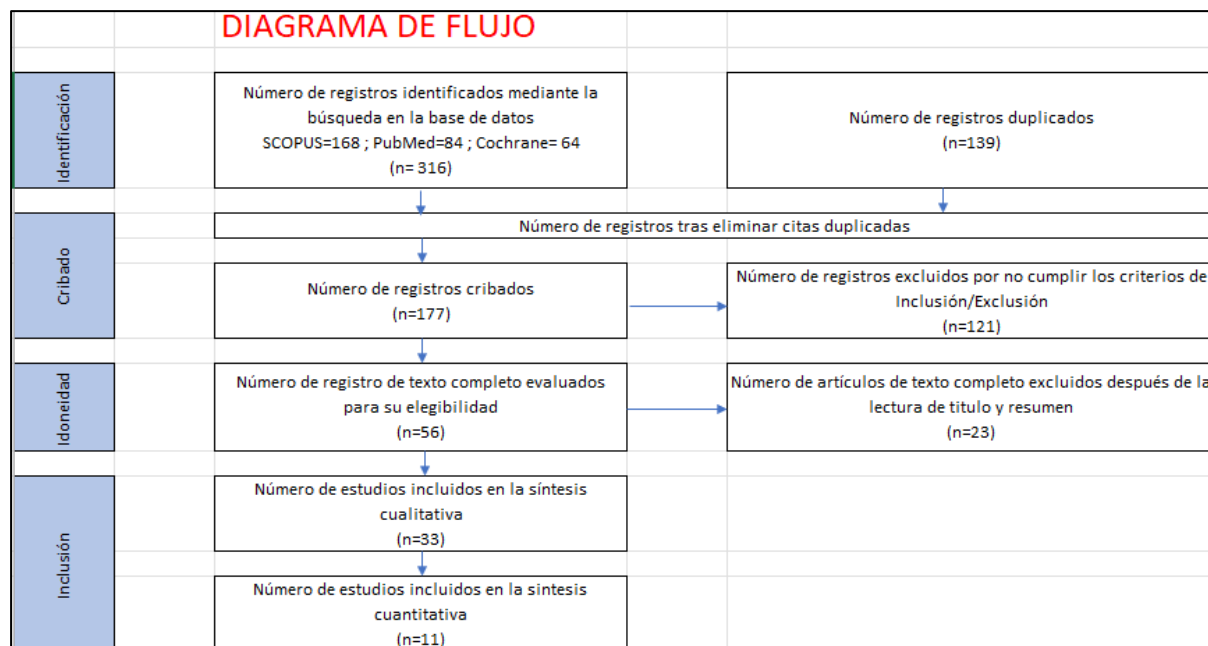
Para garantizar la calidad de los estudios, se utilizó el marco de evaluación del Quality Assessment of Systematic Reviews and Meta-Analyses del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI). Esta herramienta, facilitó el análisis de aspectos esenciales como la precisión de la pregunta de investigación, la idoneidad de los criterios de inclusión y exclusión, la amplitud de la estrategia de búsqueda bibliográfica y la calidad general de los estudios seleccionados. Este enfoque metódico aseguró que los estudios seleccionados cumplieran con adecuados estándares científicos, reforzando la fiabilidad de las conclusiones.

Análisis de riesgo de sesgo de estudios

Para determinar la fiabilidad de los ensayos clínicos seleccionados, se examinó el riesgo de sesgo utilizando la herramienta Risk of Bias 2 (RoB 2), creada por la Colaboración Cochrane. A través de esta se examinó el proceso de aleatorización, verificando que los participantes se asignaran a los grupos de tratamiento y control de manera aleatoria y apropiada, reduciendo cualquier riesgo de sesgo en la selección. Se comprobó la integridad de los datos, asegurando que no hubiera distorsiones que pudieran afectar la interpretación de los resultados. Además, se revisaron los métodos empleados para medir los desenlaces, como los niveles de hemoglobina, ferritina y los efectos adversos. Se garantizó que estas mediciones fueran objetivas, consistentes y no estuvieran influenciadas por factores externos que pudieran comprometer su validez. Finalmente, cada uno de estos elementos fue categorizado según su grado de riesgo: bajo, incierto o alto. Este procedimiento facilitó una evaluación detallada de la calidad de los estudios, garantizando que las conclusiones sobre la efectividad y seguridad de la lactoferrina en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños se basaran en evidencia sólida y confiable.

RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo, PRISMA 2020



Elaborado por: Pacheco I., García L. (autores)

Características de los estudios

Análisis de calidad:

Tabla 1. Calidad de los estudios según NHLBI

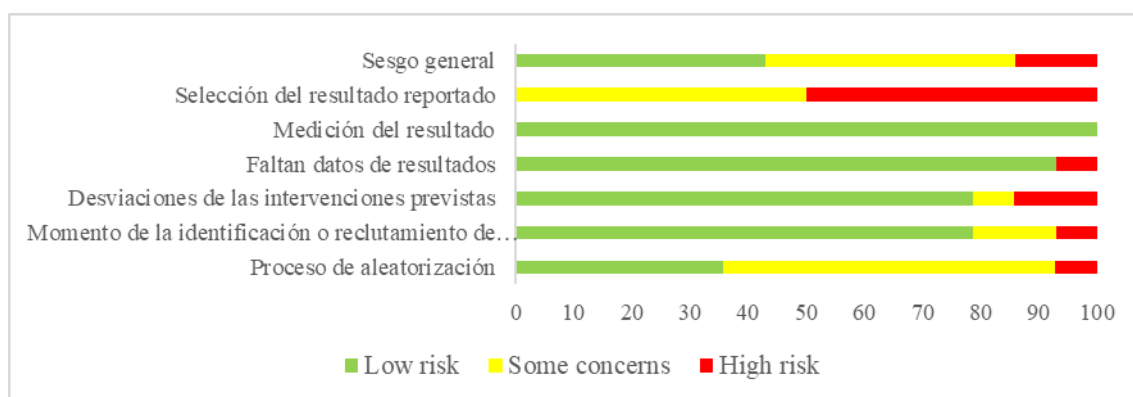
Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
Doaa El Amrousy, Maria	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	MEDIA
Björmsjö, Olle	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14	ALTA
Osama Mahmud	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Chen Ke Ph.D	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Omneya M. O	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Ke Chen, Guo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Gamal RM,	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Abeer El-Khawaga y	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Youssef	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Hegazy, Mai	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	4	BAJA
Ihab Z. a ;	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	4	BAJA

Elaborado por: Pacheco I., García L. (autores)

La Tabla 1 presenta los resultados de la evaluación detallada de la calidad metodológica de los estudios incluidos, basada en los criterios definidos por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI). De un total de 11 investigaciones analizadas, 6 (54.5%) se clasificaron como de "alta calidad", al obtener puntajes entre 11 y 14, lo que indica un bajo riesgo de sesgo y una sólida validez interna. Por otro lado, 3 estudios (27.3%) se consideraron de calidad media, con puntuaciones de 8 a 10, mientras que los 2 estudios restantes (18.2%) se calificaron como de baja calidad, al alcanzar solo 4 puntos.

Esta distribución destaca que la mayoría de los estudios presentan un alto nivel de rigor metodológico, lo que fortalece la fiabilidad y utilidad de la evidencia obtenida. Sin embargo, la presencia de investigaciones con calificaciones más bajas subraya la necesidad de evaluar sus resultados con precaución y un enfoque crítico, especialmente en relación con posibles limitaciones en el diseño experimental o en la ejecución de los procedimientos. Esta variabilidad en la calidad resalta la importancia de considerar cuidadosamente las conclusiones extraídas, dando mayor peso a los estudios con mayor robustez metodológica para reducir el impacto de posibles sesgos.

Tabla 2. Análisis de riesgo de sesgo en escala RoB-2 para ensayos clínicos



Elaborado por: Pacheco I., García L. (autores)

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos, llevada a cabo con la herramienta RoB 2 revela que la mayoría de los dominios exhiben un riesgo bajo predominante, sobretudo el dominio de medición del resultado, aunque algunos muestran proporciones de riesgo indeterminado o alto. De hecho, alrededor del 80% mantiene un riesgo bajo, lo que es un buen rango de confianza.

Sin embargo, en el proceso de aleatorización es evidente identificar un área crítica de solo un 33-35% de los estudios con riesgo bajo, por lo que, alrededor del 60% muestra alto riesgo o ciertas preocupaciones, elevando la probabilidad de sesgo de selección y limitando la adecuada comparabilidad entre grupos. Del mismo modo, la selección del resultado informado también representa un riesgo clave, ya que el 50% de las publicaciones se clasifican como de alto riesgo y el otro 50% como publicaciones con ciertas incertidumbres, lo que implica la posible omisión selectiva de resultados desfavorables.

Finalmente, respecto al sesgo general, menos de la mitad de los estudios (45%) se clasifica con riesgo bajo, mientras que el 45% se considera de con incertidumbres y el 15% restante presenta un alto riesgo de sesgo, lo cual reduce la confianza en la evidencia global.

Tabla de variables

Tabla 3. Matriz de resultados

No. Artículo	Autor	Edad	Intervención	Duración	Cambio de Hemoglobina	Cambio de Ferritina	Eventos Adversos	IC 95	Valor P	Riesgo Relativo
1	El Amro usy, et al. 2022	11,2 ± 2,4 años	Sulfato Ferroso: 6mg/kg/día. Lactoferrina : 100mg/día	3 meses	Sulfato ferroso: de $9,2 \pm 1,6$ a $10,8 \pm 0,49$ mg/dL Lactoferrina: de $9,1 \pm 1,2$ a $11,9 \pm 1,7$ mg/dL	Sulfato ferroso: $21,3 \pm 6$. Lactoferrina: $20,4 \pm 6,5$	Al comienzo se contempló 92 participantes, pero solo 80 terminaron el estudio, por suspender el tratamiento o perderse durante el seguimiento.	No reportado	0.596	No reportado
2	Björmsjö, et al. 2020	6 ± 2 semanas y los 6 meses	Fórmula baja en hierro (2 mg/L) fortificada con lactoferrina bovina (1,0 g/L) (Lf+),. Fórmula baja en hierro sin fortificar con lactoferrina	6 meses	< 90 g/L al inicio (6 ± 2 semanas) y <105 g/L a los 4 y 6 meses.	< 40 µg/L al momento de la inclusión, <20 µg/L a los 4 meses y <12 µg/L a los 6 meses.	2% de abandono durante la intervención. 1.7% tuvo bajo cumplimiento.	No reportado	0.055	No reportado

			(Lf-) y fórmula estándar con 8 mg de Fe/L y sin fortificación con lactoferrina como controles.							
3	Osama Mahmoud El-Asheer, Marwa Abdel Hafiz Dahpy, 2021	Más de 2 años	Grupo I: 100 mg de lactoferrina oral una vez al día durante 30 días con el estómago vacío. Grupo II: Sulfato ferroso oral (6 mg/kg/día de hierro elemental) una vez al día durante 30 días con las comidas. Grupo III: Lactoferrin+	10 meses	Cambio de Hemoglobina Grupo I: de 9.95 ± 0.87 a 11.06 ± 0.96 Grupo II: 9.95 ± 0.56 a 10.24 ± 0.57 Grupo III: 10.05 ± 0.75 a 11.24 ± 0.71	Cambio de Ferritina	La lactoferrina oral bovina participa con significativamente menos efectos secundarios (9.3%) en comparación con el sulfato ferroso oral (33.3%).	IC 95	Valor P <0.001	Riesgo Relativo

			hierro durante 30 días.							
4	Chen Ke, Zhan g Lan, Li Hua. 2015	4 a 6 meses	Grupo I: Leche de formula fortificada con lactoferrina 38 mg/100 g Grupo II: Leche no fortificada 100 g.	3 meses	Cambio de Hemoglobina Grupo I: De 111.7 ± 12.1 a 125.5 ± 15.4 Grupo II: De 109.8 ± 11.9 a 116.9 ± 13.1	Cambio de Ferritina Grupo I: De 25.4 ± 14.1 a 44.7 ± 17.2 Grupo II: De 22.7 ± 13.5 a 31.6 ± 18.4	Eventos Adversos	IC 95	Valor P 0.000	Riesgo Relativo
5	Omne ya M. Omar , Hala Asam blea. 2021	1 a 10 años	Grupo I: Complejo de hidróxido de polimaltosa 6 mg/kg/día dividido en 2 tomas. Grupo II: Lactoferrina 100mg 2 veces al día.	4 semanas	Cambio de Hemoglobina Grupo I: De 8.74 (8.31–9.18) a 9.48 (8.95–10.0). Grupo II: De 8.39 (7.94–8.85) a 9.77 (9.34–10.19).	Cambio de Ferritina Grupo I: 7.27 (5.92–8.63) a 10.32 (8.61–12.03) Grupo II: De 6.35 (5.02–	Eventos Adversos	IC 95	Valor P Hemo globin a: 0.001 Ferriti na: 0.033	Riesgo Relativo

						7.69) a 11.99 (8.79– 15.21)				
6	Ke Chen, Guoying Zhang. 2020	6 a 9 meses	Grupo I: sin lactoferrina Grupo II: 38 mg/100 g Grupo III: 76 mg/100 g	3 meses	Cambio de Hemoglobina Grupo I: De 101.91 ± 8.0 a 116.49 ± 8.0 Grupo II: 100.76 ± 7.8 a 116.58 ± 6.4 Grupo III: 105.08 ± 8.1 a 121.50 ± 5.1	Cambio de Ferritina Grupo I: De 8.4 ± 1.2 a 25.6 ± 3.7 Grupo II: 8.9 ± 1.3 a 26.9 ± 4.4 Grupo III: 8.2 ± 1.2 a 26.2 ± 3.1	Eventos Adversos	IC 95	Valor P Hemo globin a: 0.0059 Ferriti na: 0.3 742	Riesgo Relativo
7	Atia MM, Gamal RM, Saad MA, Hama	6 a 18 años	Grupo A: Lactoferrina oral 100 mg/día; Grupo B: Hierro oral (ferrihidróxi do	3 meses	Grupo Lactoferrina: de 9.80 ± 0.49 a 12.48 ± 0.66 g/dl ($\uparrow 2.68$ g/dl) Grupo	Grupo Lactofer rina: de 16.88 ± 7.96 a 38.33 ± 12.65 ng/ml	Lactoferrina: 5% náusea, 5% irritación gástrica, 15% estreñimiento, 0% dolor abdominal, 0% heces oscuras Hierro: 35% náusea, 30% irritación	No reportado	Hemo globin a a los 3 meses: p < 0.001 Ferriti	No reportado, pero los efectos adversos fueron significativ amente

	m MA		polimaltosa) 6 mg/kg/día		Hierro: de 9.9 ± 0.48 a 11.67 ± 0.33 g/dl ($\uparrow 1.77$ g/dl)	Grupo Hierro: de 19.67 ± 6.81 a 29.95 ± 8.40 ng/ml	gástrica, 55% estreñimiento, 40% dolor abdominal, 75% heces oscuras		na a los 3 meses: p = 0.018	menores en el grupo A
8	Abeer El-Kh awag a y Husse in Abdel maks oud	6 a 12 años	Grupo 1 (47 niños): lactoferrina bovina oral (100 mg, dos veces al día); Grupo 2 (47 niños): hierro elemental (6 mg/kg/dí a) una vez al día	30 días	Grupo Lactoferrina: de 9.7 ± 0.49 a 10.84 ± 0.59 g/dl Grupo Hierro: de 9.6 ± 0.66 a 10.2 ± 0.70 g/dl	Grupo Lactofer rina: de 14.9 ± 7.46 a 40.3 ± 18.3 ng/ml Grupo Hierro: de 16.6 ± 7.4 a 24.8 ± 9.4 ng/ml	No se reportaron eventos adversos.	No reportado	Hemo globin a: p 0.429 Ferriti na: p 0.294	No reportado
9	Maha Yous sef Kama l, Rezk	May ores de 2 años	Grupo A: Lactoferrina 100 mg, 2 veces al día Grupo B: Lactoferrina	3 meses	Grupo Lactoferrina: de 8.2 ± 0.97 a $9.7a \pm 1.2$ g/dl	Grupo Lactofer rina: de 4.1 ± 1.2 a $7.7 \pm$	No se reportaron eventos adversos	No reportado	Hemo globin a a los 3 meses:	No reportado

	MM, Hafez MH		100 mg + ferrous gluconate, 2 veces al día Grupo C: Ferric hydroxide polymaltose , 6 mg/kg/día, 3 veces al día		Grupo Lactoferrina y gluconato ferroso: de 8.4 ± 0.83 a 11.6 ± 0.7 g/dl Grupo de hidróxido férico: de 8.6 ± 0.8 a 11.2 ± 0.9 g/dl	3.6 ng/ml Grupo Lactofer rina y gluconat o ferroso: de $6.0 \pm$ 5.1 a $19.6 \pm$ 4.45 ng/ml Grupo de hidróxid o férico: de $5.7 \pm$ 7.2 a $11.4 \pm$ 4.16 ng/ml			p: 0,0001 Ferriti na a los 3 meses: p: 0,026	
10	Sahar Kamal Hegazy	Grupo 1 (Lactoferrina)	Grupo 1: Lactoferrina oral 100 mg/día Grupo 2:	3 meses	Grupo 1: ↑ de $10.64 \pm$ 1.38 a 11.37 ± 1.75 g/dL (p = 0.006)	No reportado	Lactoferrina: ninguno reportado Hierro IV: no cuantificados, pero el texto menciona	No reportado	Grupo 1: p = 0.006 (signif icativo)	No reportado

	,Mai Salah El- Din Kour a y Moha med Shokr y Elhar oun	: 10.5 2 ± 3.64 años Grup o 2 (Hie rro IV): 10.5 ± 3.5 años	Hierro dextrano IV 50 mg 3x/semana		Grupo 2: ↑ de 10.6 ± 1.6 a 11.2 ± 1.7 g/dL (p = 0.07)		posibles efectos como anafilaxia, toxicidad por hierro, infecciones y daño renal (disminución de GFR)		) Grupo 2: p = 0.07 (no signifi cativo)	
11	El- Farsy, Moha med S.; El- Haki m, Ihab Z.; Al- Arian , Rawan A.	7.5 ± 2.6 años (ran go: 2 a 12 años)	Lactoferrina oral 100 mg, dos veces al día por 6 meses, + eritropoyeti na (150–300 IU/kg/sema na)	6 meses	Desde 7.1– 12.2 g/dl a 11.6–14.7 g/dl (media de aumento a los 6 meses: +3.9 ± 1.4 g/dl)	Desde 10–26 µg/l a 19–113 µg/l	Constipación y molestias gastrointestinales	No reportado	P < 0.001	No reportado

IC: Intervalo de confianza

Elaborado por: Pacheco I., García L. (autores)

Esta revisión sistemática examina de manera crítica y metódica las variables fundamentales en la evaluación de la lactoferrina como tratamiento para la anemia por deficiencia de hierro en niños. La lactoferrina se define como la variable independiente principal, evaluada por su impacto en los niveles de hemoglobina y ferritina, que representan las variables dependientes clave y reflejan los resultados clínicos relevantes para determinar su efectividad terapéutica. Los estudios toman en cuenta factores de confusión significativos, como la edad de los participantes, la duración y modalidad del tratamiento, la dosificación, la combinación con otras intervenciones (hierro oral, intravenoso o eritropoyetina) y la ocurrencia de efectos secundarios, los cuales se manejaron de forma diversa según el diseño de cada estudio.

Los hallazgos indican que la mayoría de los estudios reportan aumentos notables en los niveles de hemoglobina tras el uso de lactoferrina, con valores $p < 0.05$ que confirman la solidez estadística. Específicamente, los estudios 1, 3, 7 y 9 demuestran que la lactoferrina es más efectiva que el hierro oral. Los niveles de ferritina también muestran mejoras importantes, aunque con mayor variación, probablemente debido a diferencias en las dosis, la duración del tratamiento o las características de las poblaciones estudiadas. En cuanto a la seguridad, la lactoferrina presenta una mejor tolerancia clínica, con una menor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (como náuseas, dolor abdominal o estreñimiento) en comparación con las formulaciones de hierro, según lo señalado en los estudios 3, 5, 7, 9, 10 y 11.

La relevancia estadística se basa en medidas como valores p , intervalos de confianza (IC 95%) y, en menor medida, riesgo relativo, aunque la ausencia de estas métricas en ciertos estudios restringe la evaluación de la precisión y el impacto clínico. La variabilidad en los diseños y la falta de uniformidad en las intervenciones complican la comparación entre estudios, destacando la necesidad de futuras investigaciones con mayor rigor metodológico. En conclusión, la lactoferrina se presenta como una opción terapéutica efectiva y segura para tratar la anemia por deficiencia de hierro en niños, pero se necesita mayor consistencia en los reportes estadísticos y en los diseños experimentales para fortalecer su aplicación clínica.

Tabla 4. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	CATEGORÍAS/RANGO
Tratamiento (variable)	Intervención terapéutica	Tipo de suplemento administrado	Cualitativa nominal	Nominal	Tipo de intervención	Lactoferrina / Sales de

independiente)	aplicada a los pacientes	durante el estudio				hierro / Placebo
Hemoglobina (variable dependiente)	Proteína sanguínea que transporta oxígeno	Valor cuantitativo de Hb en g/dL	Cuantitativa continua	De razón	Concentraciones en g/dL	0 – 20 g/dL
Ferritina (variable dependiente)	Proteína que almacena hierro en el organismo	Valor cuantitativo de ferritina en suero	Cuantitativa continua	De razón	Concentración en ng/ml	0 – 500 ng/ml
Eventos adversos (variable dependiente)	Efectos no deseados asociados al tratamiento	Presencia y tipo de síntomas adversos	Cualitativa nominal	Nominal	Síntomas reportados	Náuseas / Estreñimiento / Dolor abdominal / Ninguno
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Edad en semanas, meses o años	Cuantitativa discreta	De razón	Semanas, meses o años cumplidos	0 – 18 años
Sexo	Condición biológica del participante	Masculino o femenino según los registros	Cualitativa nominal	Nominal	Género registrado	Masculino o Femenino

Elaborado por: Pacheco I., García L. (autores)

Los ensayos clínicos y experimentales revisados en este estudio resaltan de manera evidente la efectividad de la lactoferrina como una opción terapéutica para tratar la anemia por deficiencia de hierro en niños. Esta proteína glicosilada, que se encuentra de forma natural en fluidos corporales como la leche materna, ha mostrado un impacto notable en los indicadores hematológicos propios de esta anemia, superando en ciertos casos al tratamiento tradicional con sales de hierro, como el sulfato ferroso.

Uno de los resultados más destacados fue el notable aumento de la hemoglobina (Hb), el volumen corpuscular medio (VCM), el hierro sérico, la saturación de transferrina (ST) y la ferritina sérica tras el uso de lactoferrina, en comparación con los valores iniciales antes del tratamiento. Asimismo, se observó una reducción significativa en la capacidad total de fijación de hierro (TIBC), lo que indica una mayor disponibilidad y eficacia en el metabolismo del hierro con esta molécula. De forma destacada, al comparar la lactoferrina con el sulfato ferroso, la primera mostró mejores resultados en el incremento de la hemoglobina y otros parámetros

mencionados, evidenciando una mayor eficacia como tratamiento para la anemia por deficiencia de hierro en población pediátrica.

Un aspecto notable del efecto de la lactoferrina es su influencia en la regulación de procesos inflamatorios, que afecta directamente la disponibilidad de hierro en el organismo. Los estudios demostraron que el tratamiento con lactoferrina disminuyó de manera significativa los niveles de interleucina-6 (IL-6) y hepcidina. Esta última, una hormona esencial en el equilibrio del hierro, cuando se encuentra sobre expresada en estados inflamatorios, dificulta la liberación del hierro almacenado y limita su absorción en el intestino. La capacidad de la lactoferrina para reducir los niveles de hepcidina constituye una ventaja importante frente al sulfato ferroso, especialmente en niños con inflamación subclínica, donde el tratamiento convencional puede ser menos efectivo.

En otro estudio enfocado en la absorción intestinal de hierro en lactantes, se evidenció que la cantidad de hierro absorbido tras la administración de holo-lactoferrina fue comparable a la obtenida con sulfato ferroso. Sin embargo, cuando se añadió apo-lactoferrina a una comida fortificada con sulfato ferroso, la absorción de hierro aumentó en un 56 %, lo cual pone de manifiesto su efecto sinérgico en la captación intestinal del mineral. Esto es particularmente relevante en lactantes, una población con elevada demanda de hierro debido al rápido crecimiento y al desarrollo neurológico acelerado. Además, el hecho de que la lactoferrina se una al hierro con alta afinidad no solo mejora su absorción, sino que también reduce la posibilidad de efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, diarrea o dolor abdominal, frecuentemente asociados con las sales ferrosas.

Otro resultado destacable se relaciona con la formulación de fórmulas infantiles con niveles reducidos de hierro. Un estudio evaluó los efectos de disminuir la concentración de hierro de 8 a 2 mg/L, observando que, si bien hubo una leve reducción en las reservas de hierro, no se incrementó el riesgo de desarrollar deficiencia de hierro (DI) ni anemia ferropénica (ADH) a los 4 y 6 meses de edad. Es importante subrayar que la inclusión de lactoferrina en dichas fórmulas no generó efectos adversos y no afectó negativamente el estado del hierro. Estos hallazgos sugieren que la lactoferrina puede actuar como un coadyuvante eficaz en fórmulas infantiles con bajo contenido férrico, ayudando a mantener niveles adecuados del mineral sin la necesidad de recurrir a dosis elevadas que podrían causar sobrecarga o alteraciones del microbioma intestinal.

Los beneficios descritos no solo reafirman la eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica, sino que también la posicionan como una alternativa segura, bien tolerada y funcional, especialmente en poblaciones pediátricas con alto riesgo de efectos adversos derivados del uso de hierro inorgánico.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El-Amrousy et al., en su estudio con una población de 80 niños de entre 5 y 18 años, reportaron un aumento de Hb de 9.1 a 11.9 mg/dl en niños tratados con 100 mg/día de lactoferrina durante tres meses, superando al grupo tratado con 6 mg/kg/día de sulfato ferroso (de 9.2 a 10.8 mg/dl). Asimismo, en la publicación de Sahar KH., Mai Sajlah El-Din y Mohamed SE, un ensayo clínico controlado que incluyó a 60 pacientes pediátricos diagnosticados con anemia ferropénica. El estudio comparó la eficacia y seguridad de la administración de lactoferrina oral (100 mg/día) frente al hierro dextrán intravenoso (50 mg, 3 dosis por semana) durante un período de tres meses. Los resultados demostraron que tanto el grupo tratado con lactoferrina como el grupo tratado con hierro dextrán alcanzaron un aumento de hemoglobina similar: de 10.64 mg/dl a 11.37 mg/dl en el grupo tratado con lactoferrina, y de 10.6 mg/dl a 11.2 mg/dl en el grupo tratado con hierro dextrán intravenoso. Además, se observó una mejora en los niveles de hierro, que pasaron de 76.50 ug/dl a 92.6 ug/dl en el grupo de lactoferrina, y de 63.8 ug/dl a 80.7 ug/dl en el grupo de hierro dextrán. Estos hallazgos sugieren que la lactoferrina es una buena opción, debido a su eficacia para corregir la anemia ferropénica en población pediátrica, lo que la posiciona como una alternativa terapéutica prometedora en este contexto clínico. En conjunto, ambos estudios coinciden en señalar que la lactoferrina posee una eficacia equiparable o incluso una posible superioridad frente a las terapias estándar con hierro.

En el ensayo de Atia MM. y colaboradores, al estudiar la eficacia de la lactoferrina en 40 niños, se dividió a los pacientes en dos grupos: al primer grupo se le administró 100 mg/día de lactoferrina oral durante tres meses, mientras que el segundo grupo recibió 6 mg/kg/día de hidróxido férrico polimaltosado en el mismo período. En este artículo se evidenció un aumento de hemoglobina de 9.8 a 12.48 mg/dl, en el grupo tratado con lactoferrina, a diferencia del segundo grupo, en el cual la hemoglobina aumentó de 9.9 a 11.67 mg/dl. Otros parámetros mostraron un incremento significativo: la ferritina en el primer grupo pasó de 16.88 a 38.33 ng/ml, mientras que en el segundo y en el segundo aumentó de 19.67 a 29.95 ng/ml. Asimismo, el hierro sérico del grupo tratado con lactoferrina se elevó de 0.46 a 0.72 µg/ml, en tanto que en el grupo con hierro oral pasó de 0.42 a 0.60 µg/ml. Estos hallazgos son consistentes con el mecanismo de acción conocido de la lactoferrina, que facilita la captación de hierro intestinal, sin embargo, el tamaño muestral es pequeño, lo que puede afectar la potencia estadística.

El-Asheer et al. observaron que, de los 96 niños incluidos en su estudio, el incremento de hemoglobina (9.95 a 11.06 mg/dl) se presentó en el grupo de 32 pacientes que recibieron únicamente 100 mg de lactoferrina. Un resultado similar se registró en el grupo que recibió la combinación de lactoferrina y hierro, donde la hemoglobina aumentó de 10.05 a 11.24 mg/dl, en contraste con el grupo tratado con 6 mg/kg/día de hierro elemental, el cual presentó un incremento menor de 9.95 a 10.24 mg/dl. Estos resultados pueden atribuirse a la duración extendida permite una exposición sostenida a la lactoferrina, facilitando la absorción de hierro. Además, la inclusión de grupos combinados (lactoferrina más hierro) sugieren una acción sinérgica. Por otro lado, Omneya M. Omar et al. en su estudio de cuatro semanas realizado en 70 pacientes de entre 1 y 10 años, compararon la administración de 6 mg/kg/día de hierro elemental en un grupo frente a 100 mg/día de lactoferrina bovina oral en un segundo grupo. Se reportaron incrementos de Hb (8.39 a 9.77 mg/dl), hierro sérico (13.41 a 24.25 µg/dl) y ferritina (6.35 a 11.99 ng/ml) en el grupo tratado con lactoferrina, en contraste con los niños tratados con hidróxido de polimaltosa, en quienes la hemoglobina pasó de 8.74 a 9.48 mg/dl, el hierro sérico de 15,59 a 24,41 µg/dl y la ferritina de 7.27 a 10.32 ng/ml. La brevedad de esta intervención, comparada con los 3 a 10 meses de otros estudios, podría explicar los incrementos menos pronunciados. No obstante, la inclusión de un grupo comparador con un compuesto de hierro diferente (hidróxido de polimaltosa) sugiere que la lactoferrina puede ser más eficaz incluso en períodos cortos, posiblemente debido a su mejor absorción y tolerancia.

En los estudios de Ke Chen et al. realizados en 96 niños de 6 a 9 meses, la fortificación de fórmulas con lactoferrina (38 o 76 mg/100 g) durante tres meses resultó en incrementos de hemoglobina: de 10.07 a 11.65 mg/dl en el grupo con formula fortificada con 38 mg/100 g y de 10.50 a 12.15 mg/dl en el grupo con fórmula de 76 mg/100 g, superando ligeramente al grupo control, que pasó de 10.29 a 11.64 mg/dl. Por su parte, el ensayo de Björmsjö et al., que incluyó a 180 pacientes pediátricos de entre 4 semanas y 6 meses de edad, dividió a la población en tres grupos: uno recibió formula fortificada con lactoferrina de 1 g/L, otro grupo recibió fórmula con concentración estándar de hierro (8 mg/L), y un tercer grupo recibió fórmula baja en hierro (2 mg/L) sin lactoferrina. Los resultados fueron prometedores: en el primer grupo, la hemoglobina pasó de 11.2 a 11.3 mg/dl, la ferritina disminuyó de 339 a 87.2 µg/L y la transferrina aumentó de 1.81 a 2.32 g/L. En el segundo grupo, la hemoglobina pasó de 11.40 a 11.43 mg/dl, la ferritina descendió de 345 a 105.1 µg/L y la transferrina de 1.82 a 2.31 µg/L. Finalmente, en el tercer grupo, la hemoglobina pasó de 115 a 113.9 g/L, la ferritina de 312 a 85,4 µg/L y la transferrina de 1.79 a 2.29 g/L. Ante estos resultados se puede inferir que la

lactoferrina tiene una efectividad comparable a la de las fórmulas fortificadas con hierro, consolidándose como una alternativa viable. No obstante, los efectos sobre depósitos de hierro requieren mayor seguimiento, ya que el primer estudio sugiere a la lactoferrina como sustancia para mantener los niveles de hemoglobina similares a los niveles que mantiene las fórmulas fortificadas con hierro, mientras que el segundo estudio propone a las fórmulas enriquecidas con lactoferrina como una alternativa los niveles de hemoglobina más que las fórmulas convencionales con hierro.

El artículo de El-Khawaga AH. y colaboradores refuerza la similitud de la efectividad entre la lactoferrina y el hierro. En una población de 85 niños, el grupo tratado con 100 mg/dosis de lactoferrina bovina oral, administrada dos veces al día durante un mes, presentó un aumento de hemoglobina de 9.7 a 10.84 mg/dl, una elevación en los niveles de ferritina sérica de 14.9 a 40.3 µg/L y un incremento de hierro sérico de 39.2 a 69.6 µg/dl. En contraste, en el grupo tratado con 6 mg/kg/día de hierro elemental, administrado una vez al día por 30 días, los niveles fueron de 9.6 a 10.2 mg/dl en hemoglobina, de 16.6 a 24.8 µg/L en ferritina sérica y de 41.9 a 63 µg/dl en hierro sérico. El artículo respalda a la lactoferrina como una mejor opción en situaciones donde la tolerancia al hierro es limitada o cuando se busca un efecto sostenido en los depósitos de hierro, aunque la muestra puede representar una limitante significativa en su interpretación.

De forma complementaria, en el ensayo clínico de Chen Ke y colaboradores, que incluyó a 260 lactantes de entre 4 y 6 meses, se dividió la población en dos grupos: el grupo A recibió una fórmula con 4 mg/100g de hierro y 38 mg/100g de lactoferrina bovina, mientras que el grupo B recibió una fórmula con composición similar de hierro y nutrientes, pero sin lactoferrina. Los resultados mostraron que el grupo A tuvo un aumento de 1.96 puntos de aumento en hemoglobina (9.80 a 11.74 mg/dl), un incremento de 42.3 puntos en ferritina sérica (28.70 a 71 ng/ml) y un ascenso de 0.44 puntos en cuanto al hierro sérico (0.60 a 1.04 µg/ml). En contraste, el grupo B presentó un aumento de 1.5 puntos de diferencia en cuanto a la hemoglobina (9.9 a 11.40 mg/dl), 17 puntos en ferritina sérica (28 a 45 ng/ml) y 0.33 puntos de aumento en cuanto al hierro sérico (0.63 a 0.96 µg/ml). Este estudio sugiere a las fórmulas enriquecidas con lactoferrina como un suplemento eficaz en la alimentación donde el hierro por sí solo no es suficiente.

De manera similar, El-Farsy M. y colaboradores condujeron un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 45 pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 2 a 4.

Se administró lactoferrina oral (100 mg dos veces al día) durante un período de seis meses, en combinación con eritropoyetina (150 a 300 IU/kg, una vez por semana). Los resultados mostraron un aumento sostenido en los niveles de hemoglobina, que pasando de 7.1 a un rango de 11.6 a 14.7 mg/dl, con un incremento promedio de 3.9 ± 1.4 mg/dl. Asimismo, se documentó una mejoría significativa en los niveles séricos de ferritina, que pasaron de un rango de 10–26 a 19–113 µg/L. Finalmente, el hierro sérico pasó de 8.6 µmol/L a 25.2 µmol/L. Un hallazgo relevante fue la posibilidad de reducir progresivamente la dosis de eritropoyetina, llegando incluso a suspenderla en algunos casos. Los eventos adversos se limitaron a molestias gastrointestinales leves. En conjunto, estos resultados subrayan el valor clínico de la lactoferrina como una opción terapéutica en pacientes pediátricos con comorbilidades complejas como la ERC, donde el tratamiento con hierro oral estándar puede resultar mal tolerado o insuficientemente efectivo.

En términos de seguridad, la lactoferrina demostró una tolerancia superior al sulfato ferroso. El-Asheer y colaboradores reportaron una incidencia de efectos gastrointestinales del 9.3% con lactoferrina frente al 33.3% con sulfato ferroso, teniendo en consideración una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$. Del mismo modo, en el estudio de El Amrousy D. y colaboradores los resultados detallaron que el 46.2% de los pacientes tratados con sulfato ferroso experimentaron efectos gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómito, mientras que el dolor abdominal fue un síntoma compartido con el 2.5% del grupo tratado con lactoferrina. Este hallazgo puede atribuirse a la metodología de estos ensayos, que incluyeron un seguimiento riguroso de eventos adversos mediante cuestionarios estandarizados y monitoreo clínico estrecho.

LIMITACIONES

La presente investigación se desarrolla en un contexto en el que la lactoferrina, a pesar de mostrar resultados prometedores en el tratamiento de la anemia ferropénica, continúa siendo utilizada principalmente como suplemento nutricional y no como un fármaco aprobado formalmente. Este hecho representa una limitación importante, ya que su reconocimiento regulatorio se encuentra restringido; hasta la fecha, no se ha presentado una solicitud oficial para su aprobación como medicamento ante la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. La ausencia de este aval limita su prescripción en entornos clínicos de forma estandarizada, así como la inclusión de la lactoferrina en guías terapéuticas internacionales.

Otro aspecto limitante es la escasez de estudios de alta calidad realizados en países de primer mundo, donde los sistemas sanitarios cuentan con mayor infraestructura para desarrollar ensayos clínicos multicéntricos, de gran tamaño muestral y con metodologías más robustas. La mayoría de la evidencia disponible proviene de investigaciones llevadas a cabo en países en vías de desarrollo, donde, si bien se han reportado resultados favorables, los contextos epidemiológicos, nutricionales y socioeconómicos pueden diferir sustancialmente de los de países con mayores recursos.

Si analizamos el ámbito económico, es un factor muy determinante y relevante debido a que la lactoferrina en su presentación más pura y de alta calidad, tiene un costo muy elevado si lo comparamos con las sales férricas tradicionales, haciendo que su administración y uso sea limitado y los pacientes tengan un menor acceso a la misma.

Ahora, con esta premisa, lo económico no solo es un limitante para los pacientes y representantes, sino que limita, además a los estudios clínicos de larga duración, debido a que necesitan un buen presupuesto haciéndolo muy elevado y por ello muy difícil de llevar a cabo.

Con todas estas limitaciones surge la necesidad de recomendar el incentivo a realizar investigaciones adicionales que incrementen a diferentes poblaciones, con una metodología firme y con un tiempo de investigación bastante prudente para no solo determinar la recuperación de los valores hematológicos sino también identificar si existe buenos resultados a largo plazo y descartar la existencia o no de efectos adversos, como en el caso de las sales ferrosas.

CONCLUSIONES

- Las pruebas encontradas en este trabajo investigativo, ampara de forma firme la eficacia de la lactoferrina como una opción alterna de tratamiento en el contexto de la anemia ferropénica en pacientes pediátricos. Los estudios que se han analizado exponen una mejora importante de los parámetros sanguíneos como la hemoglobina, saturación de transferrina y ferritina y el nivel de hierro sérico, que en ciertos casos son mejores que los resultados encontrados en los tratamientos con sales ferrosas convencionales. El beneficio encontrado, no solo radica en la diferencia de los resultados de los valores de los aspectos antes mencionados, sino también en la disminución de efectos adversos gastrointestinales, relacionados con la administración del tratamiento. Incluso, se ha evidenciado su participación moduladora en marcadores como la interleucina-6 y la

hepcidina; explicando su eficacia incluso en contextos de inflamación crónica que generalmente limita la utilización y absorción óptima del hierro.

- La comparación con los suplementos de hierro tradicionales evidencia que además de mejorar la carencia de hierro, la lactoferrina brinda mejores beneficios extras, que servirían para mejorar la adherencia al plan terapéutico. Al ser altamente tolerable y aceptado por los pacientes infantiles, permite una persistencia terapéutica, ayudando a una recuperación completa. Su accionar como antiinflamatorio, aunado a su capacidad de mejorar la distribución y almacenamiento del hierro, propone que la lactoferrina pudiera reducir el tiempo de normalización de los parámetros sanguíneos. Estas características, confirmados por los datos disponibles, la colocan como una opción importante para colocarla dentro de los planes terapéuticos.
- Los descubrimientos, señalan la necesidad de cuestionar los manejos habituales en los casos de anemia ferropénica durante la edad infantil. Pese a que las sales ferrosas, ocupan un lugar primordial como tratamiento de base, las limitaciones de tolerabilidad y de eficacia, en ciertos casos, respalda la necesidad de buscar opciones más completas. En donde, la lactoferrina surge como candidato apto en aquellos pacientes que tienen una intolerancia o falta de respuesta adecuada al tratamiento con hierro oral, brindando un abordaje que incluye la reposición de los niveles de hierro y mejorando los factores que intervienen en su biodisponibilidad. Sin embargo, para que su uso pueda ser ampliamente difundido, es necesario implementar más ensayos clínicos de alta calidad, con protocolos de estándar estrictos y con evaluaciones de seguridad y la eficacia a largo plazo, para que se pueda incluir su uso formal en las guías de manejo clínico internacionales.
- Pese a tener resultados alentadores, es indispensable reconocer la existencia de limitantes actuales que llegan a condicionar la implementación de la lactoferrina de forma generalizada. La falta de aprobación por parte de la FDA (Food and Drug Administration) como fármaco, ha limitado su uso únicamente como suplemento nutricional, condicionando así su prescripción de forma más estandarizada. De igual manera, la mayoría de los estudios de este análisis se han llevado a cabo en países en vías de desarrollo, siendo una traba para que los resultados puedan contextualizarse en las realidades de los países que generan las guías de manejo estándar a nivel mundial. A esto, se añade el elevado costo de formulaciones con calidad farmacéutica, limitando el acceso en entornos de bajos recursos. Frente a estas limitaciones, es de gran importancia señalar la necesidad de impulsar investigaciones más amplias, que puedan

analizar la relación efectividad-costo y progresar en los procesos debidos de regulación para que se pueda aprobar su uso formal.

RECOMENDACIONES

En los hallazgos obtenidos en este trabajo de investigación, recomendamos el impulso de aumentar el desarrollo de estudios clínicos con un presupuesto bastante amplio y que su tiempo de duración sea mayor. Además, se debe hacer estos tipos de estudio con diferentes niveles de estudio como puede ser en países más desarrollados para evaluar las frecuencias de eficacia y lo bueno de la lactoferrina en distintos ambientes socioeconómicos. Al tener también poblaciones heterogéneas nos ayudará a la elaboración de guías clínicas completas con todos los usos y beneficios de la lactoferrina para el tratamiento de la anemia ferropénica de los niños.

De la misma manera, es de carácter urgente recomendar a los entes reguladores de fármacos, así como a las agencias de regulación que promuevan el avance de la lactoferrina, que pase de ser un simple suplemento, a ser un fármaco reconocido con todas sus especificaciones, usos y beneficios. Para lograr esto se debe hacer una investigación muy rigurosa del tema, recopilando la información de fuentes confiables y sobre todo que sea contenido actual, junto con que se determine que su relación costo-beneficio en relación con el tratamiento tradicional. Este avance hará que se formalice su uso clínico no solo en el sector privado, sino más bien que se implemente en el sector público para tratar a la población infantil afectada.

Del mismo modo, es útil recomendar el fomento de más investigaciones que indaguen nuevas formulaciones con lactoferrina que resulten en la disminución de costos productivos y una mejor accesibilidad. El obtener una optimización en los procesos de purificación y síntesis de las formulaciones, podría generar una mejora en los costos para reducir su precio en el mercado y favorecer de mejor manera el acceso a la misma. De igual manera, el análisis de las combinaciones de lactoferrina con otras terapias, podría significar mejores efectos en el perfil sanguíneo, con esquemas más eficaces y con menos efectos secundarios.

Por último, para que todo esto sea viable, es muy importante, que se realicen estudios de mayor amplitud, porque las evidencias actuales, sin bien, son aparentemente favorables, son insuficientes para por si solas representar una base sobre la cual levantar un nuevo tratamiento estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhao X, Zhang X, Xu T, Luo J, Luo Y, An P. Comparative Effects between Oral Lactoferrin and Ferrous Sulfate Supplementation on Iron-Deficiency Anemia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2022;14(3):543. Published 2022 Jan 27. doi:10.3390/nu14030543
2. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and associated factors of iron deficiency and iron deficiency anemia among under-5 children: A systematic review and meta-analysis. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2022;9:2333794X221110860. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2333794X221110860>
3. Toalombo-Sisa JD, Galora-Chicaiza NS, Quishpe-Analuisa KD, Santafe-Quilligana GE. Anemia ferropénica en Ecuador. *Rev Cien Ecu* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 13];5(22):1/20 -1/20. Available from: <https://cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/146>
4. Miyakawa, Momoko et al. “Clinical research review: usefulness of bovine lactoferrin in child health.” *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* vol. 36,3 (2023): 473-489. doi:10.1007/s10534-022-00430-4
5. Revisión sistemática de estudios sobre el efecto de la anemia ferropénica en el desarrollo cognitivo en niños. *bol.redipe* [Internet]. 2022 Oct. 1 [cited 2025 Apr. 20];11(10):81-90. Available from: <https://revista.redipe.org/index.php/1/article/view/1897>
6. Christofi, MD., Giannakou, K., Mpouzika, M. et al. Eficacia de la lactoferrina bovina oral en comparación con la suplementación con hierro en pacientes con perfil bajo de hemoglobina: Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. *BMC Nutr* 10 , 20 (2024). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40795-023-00818-6>
7. Anemia ferropénica | *Pediatría integral*. 24 de agosto de 2021 [citado 19 de abril de 2025];XXV(5):222- 32. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-07/anemia-ferropenica-2021/>
8. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Espina M, Di Cataldo A, Ruso G. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. *ResearchGate* [Internet]. 6 de mayo de 2025 [citado 13 de mayo de 2025];12(289):13. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/359552365_New_Insights_into_Iron_Deficiencia_y_Anemia_in_Children_A_Practical_Review
9. Valenti P, Antonini G, Valenti M, et al. Lactoferrina: una actualización. *Nutrientes*. 2020;12(9):2767.

10. El-Hawy MA, Abd Al-Salam SA, Bahbah WA. Comparing oral iron bisglycinate chelate, lactoferrin, lactoferrin with iron and iron polymaltose complex in the treatment of children with iron deficiency anemia. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 13 de mayo de 2025];46:367-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457721010585>
11. Ecuador. Ley Orgánica de Salud [Internet]. [Lugar de publicación desconocido]: [Congreso Nacional del Ecuador]; [Quito, Ecuador] [Citado el 21 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD4.pdf>
12. Rodríguez-Santana R, García D, López-Otín C. Impacto de la suplementación de hierro en el desarrollo cognitivo infantil: revisión sistemática. Nutr Hosp. 2022;39(2):345-353. Disponible en: <https://doi.org/10.20960/nh.2022.345>
13. Alvarado CS, Yanac-Avila R, Marron-Veria E, Málaga-Zenteno J, Adamkiewicz TV, Alvarado CS, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. An Fac Med [Internet]. enero de 2022 [citado 12 de noviembre de 2023];83(1):65-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832022000100065&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Vivas Floyd J. Prevalencia de anemia ferropénica y factores asociados en niños de etapa escolar en zonas urbano-marginales de la ciudad de Guayaquil – Ecuador, octubre 2021 a febrero 2022. Repositorio Digital UCSG. 2022. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/17791>
15. Magariño Abreus LR, Santa M. Fisiopatología de la anemia por déficit de hierro: actualización. Ciba Manzanillo. 2023;15(3):174-233. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/233/174>
16. Cayetano R. Fisiopatología de la anemia ferropénica en pediatría. uDocz. 2024;18(2):267-335. Disponible en: <https://www.udocz.com/apuntes/267335/fisiopatologia-de-la-anemia>
17. Pincay Maldonado NJ, Parrales JT, Soriano Del Pezo MA, Cañarte Velez JC. Deficiencia de hierro y vitamina B12 en niños menores de 5 años. Polo del Conocimiento. 2025;10(1):1-10. Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/8747>

18. SPOG Pediatric Hematology Working Group. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(5):e28288. doi:10.1002/pbc.28288.
19. Polish Pediatric Society et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in children and adolescents: Recommendations of the Polish Pediatric Society, the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, the Polish Society of Neonatology, and the Polish Society of Family Medicine. *Pediatr Pol*. 2023;98(1):1-12. doi:10.5114/polp.2023.117227.
20. Gulf Cooperation Council Expert Panel. Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia in the Gulf Cooperation Council Countries. *Ann Saudi Med*. 2020;40(3):204-212. doi:10.5144/0256-4947.2020.204.
21. June D, Konstantin AT, Lumbanradja LA, Aryani A, Hengky A. Lactoferrin as treatment for iron - deficiency anemia in children: a systematic review. *Turk J Pediatr*. 2023;65(4):543-554. doi:10.24953/turkjpmed.2022.670.
22. El-Khawaga, A., Abdelmaksoud, H. Efecto de la suplementación con lactoferrina en la anemia ferropénica en niños de primaria. *Revista Internacional de Artes Médicas* , 2019; 1(1): 48-52. Disponible en: doi: 10.21608/ijma.2019.12596.1003
23. Omar OM, Assem H, Ahmed D, Abd Elmaksoud MS. Comparing oral iron bisglycinate chelate, lactoferrin, lactoferrin with iron and iron polymaltose complex in the treatment of children with iron deficiency anemia. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):265-272. doi:10.1007/s00431-021-04125-9.
24. June D, Konstantin AT, Lumbanradja LA, Aryani A, Hengky A. Lactoferrin as treatment for iron - deficiency anemia in children: a systematic review. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2023;65(4):543–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.24953/turkjpmed.2022.670>
25. Hegazy SK, Koura MSED, Elharoun MS. Oral lactoferrin as a treatment of pediatrics' anemia resulted from chronic kidney diseases: a randomized controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 5 de febrero de 2025 [citado 13 de mayo de 2025];15(1):4380. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-025- 88506-2>
26. El-Hawy MA, Abd Al-Salam SA, Bahbah WA. Comparing oral iron bisglycinate chelate, lactoferrin, lactoferrin with iron and iron polymaltose complex in the treatment of children with iron deficiency anemia. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 13 de mayo de 2025];46:367-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457721010585>

27. Abdelwahab KG, Elshinnawy HA, Elsaid TW, Mohammed MA, Elsharabasy RM. Study of the effect and safety of oral lactoferrin therapy for functional iron deficiency anemia in prevalent hemodialysis patients. *Egypt J Haematol* [Internet]. 2024;49(2):142–6. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/ejh.ejh_79_23
28. Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F. Quality control of commercial bovine lactoferrin. *Biometals* [Internet]. 2018;31(3):313–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10534-018-0098-2>
29. Dix C, Wright O. Bioavailability of a novel form of microencapsulated bovine lactoferrin and its effect on inflammatory markers and the gut microbiome: A pilot study. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(8):1115. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10081115>
30. Dobryk D, Dobryk O, Dobryanskyy D. The effect of enteral lactoferrin supplementation in prevention of morbidity associated with immature digestive tract in premature infants: Prospective cohort study. *Georgian Med News*. 2022;(323):94–101.
31. Ariff S, Soofi S, Aamir A, D’Almeida M, Aziz Ali A, Alam A, et al. Bovine lactoferrin to prevent neonatal infections in low-birth-weight newborns in Pakistan: Protocol for a three-arm double-blind randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* [Internet]. 2021 [cited 2025 May 30];10(3):e23994. Available from: <https://www.researchprotocols.org/2021/3/e23994/>
32. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;6:CD007137. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007137.pub5>
33. Hegazy SK, Koura MSE-D, Elharoun MS. Oral lactoferrin as a treatment of pediatrics’ anemia resulted from chronic kidney diseases: a randomized controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2025;15(1):4380. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-025-88506-2>
34. Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Lactoferrin or ferrous salts for iron deficiency anemia in pregnancy: A meta-analysis of randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;219:45–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.003>
35. Baker HM, Baker EN. Lactoferrin and its role in regulating cellular iron homeostasis. *Biometals*. 2021 Jan;34(1):153-169.
36. Zhu L, et al. Bovine lactoferrin as a natural iron supplement for infants: a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials. *J Nutr Sci*. 2023 Apr 19;12:e36.
37. Cancelo-Hidalgo MJ, et al. Tolerability of different oral iron supplements in iron-

- deficiency anemia: a review. *Nutrients*. 2021 May 26;13(6):1790.
38. Valenti P, et al. Lactoferrin and its role in immune protection and inflammation. *Clin Ther*. 2020 Jan;42(1):e1-e12.
39. Konno H, et al. Regulation of hepcidin and iron homeostasis by lactoferrin: perspectives for iron- deficiency anemia of chronic disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 22;23(14):8107.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Litta Daniela García Zambrano portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1312446733**. **Iván Fabricio Pacheco Campoverde** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106144124**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de la lactoferrina como tratamiento para la anemia ferropénica en niños: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 13 de octubre de 2026

Litta Daniela García Zambrano

C.I. 1312446733

Iván Fabricio Pacheco Campoverde

C.I. 0106144124