

Funcionamiento intelectual y rendimiento escolar en niños con anemia y deficiencia de hierro

GILDA G. STANCO, M.D.*

RESUMEN

La deficiencia de hierro es el trastorno hematológico más frecuente alrededor del mundo y afecta a 2,000 millones de personas aproximadamente, de los cuales 77 millones viven en América Latina y el Caribe. La deficiencia de hierro tiene un espectro que va desde la reducción y agotamiento de las reservas de hierro, hasta la reducción de las células rojas y de la concentración de hemoglobina. En consecuencia, hay deficiencias de hierro sin anemia. Los niños son uno de los grupos más vulnerables a esta deficiencia, debido al rápido período de crecimiento cerebral, en especial durante los dos primeros años de vida. El hierro es uno de los principales sustratos que soportan y permiten el desarrollo y la actividad metabólica de múltiples procesos a nivel cerebral, entre los cuales se encuentra el proceso de mielinización. Una insuficiente disponibilidad de hierro en un período de alta incorporación de éste en el tejido cerebral, que coincide con el período de mielinización del tejido nervioso, puede proveer una base fisiológica para explicar los efectos conductuales observados cuando hay deficiencias del micronutriente. De la misma manera, la deficiencia de hierro afecta la regulación y la conducción de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y GABA. La alteración de los receptores y transportadores de dopamina, compromete en los infantes las respuestas afectivas y el funcionamiento cognoscitivo, y los de los receptores GABA, la coordinación de patrones de movimiento y memoria. La importancia consiste que cuando ocurre un déficit de hierro cerebral en etapas tempranas, los daños ocurridos persisten en la etapa adulta, más allá de la recuperación de la anemia durante los primeros meses de vida. Estas alteraciones cerebrales se reflejan a largo plazo en un retraso del desarrollo mental y físico de los niños que han tenido anemia, y como consecuencia un menor desempeño escolar, con altos niveles de repetición de grados y deserción de la escuela primaria en comunidades económicamente pobres. Sin embargo, los resultados de las diversas investigaciones en este campo, no arrojan resultados concluyentes acerca de una relación causal, y es probable que los efectos sobre la conducta y el desarrollo en los niños anémicos se vean aumentados por la presencia de factores ambientales desfavorables para un normal desarrollo. Por ello resulta improbable que las diferencias en los resultados en el desarrollo mental y motor observadas en los niños anémicos obedezcan a un factor de riesgo único, sino que más bien son la consecuencia de una combinación de factores asociados. De aquí surge la necesidad de unir esfuerzos, para mejorar la calidad de la experiencia educativa con inversiones en salud, educación y saneamiento ambiental que permitirán un mayor bienestar de los estudiantes y sus familias.

Palabras clave: Deficiencia de hierro; Anemia; Desarrollo cerebral; Desarrollo mental; Desarrollo psicomotor.

Intellectual operation and scholastic yield in children with anemia and iron deficiency

SUMMARY

The iron deficiency is the more frequent hematological dysfunction around the world and it affects approximately to 2000 million people, of which 77 millions live in Latin America and the Caribbean. The iron deficiency has a spectrum that goes from the reduction and exhaustion of the iron reservations, until the reduction of the red cells and of the hemoglobin concentration. In consequence, there are iron deficiencies without anemia. The children are one of the most vulnerable groups to this deficiency, due to the quick period of cerebral growth, especially during the first two years of life. Iron is one of the main substrates that support and allow the development and the metabolic activity of multiple processes at brain, among which is the myelination process. An insufficient iron readiness in a period of high incorporation of this in the cerebral fabric, coinciding with the myelinization period of the nervous fabric, can provide a physiologic base of explanation to the observed behavioral effects when there are deficiencies of the micronutrient. In the same way, the iron deficiency affects the regulation and the neurotransmitters conduction of serotonin,

* Profesora Adscrita, Escuela de Educación, Universidad Metropolitana de Caracas, Caracas, Venezuela.
e-mail: gilda_stanco@yahoo.com

Recibido para publicación diciembre 28, 2006 Aceptado para publicación enero 25, 2007

dopamine and GABA. Alteration of the receptors and dopamine transporters, imply in the infants the affective answers and the operation cognitive, and those of the receiving GABA, the coordination of movement patterns and memory. The importance consists that when it happens a deficit of cerebral iron in early stages, those damages persist in the adulthood, beyond the recovery of the anemia during the first months of life. These cerebral alterations are reflected long term in a delay of the mental and physical development of the children that they have had anemia, and its consequence of minor school acting, with high levels of repetition of grades and desertion of the primary school in economically poor communities. However, the results of the diverse investigations carried out in this field, don't throw conclusive results about a causal relationship, and it is probable that the effects on the behavior and the development in the anemic children are increased by the presence of unfavorable environmental factors for a normal development. It is unlikely that result differences in the mental development and motor observed in anemic children obey a factor of unique risk, but rather they are consequences of associated factors combination. Of here the necessity arises of uniting efforts, to improve the quality of the educational experience carrying out investments in health, education and environmental reparation that will allow a better well-being of the students and its families.

Keywords: *Iron deficiency; Anemia; Cerebral development; Mental development; Psychomotor development.*

La deficiencia de hierro es el trastorno hematológico más frecuente alrededor del mundo¹ y afecta a 2000 millones de personas² en especial en países en vías de desarrollo. En América Latina la deficiencia de hierro está presente en 10% a 30% de las mujeres en edad reproductiva, en 40% a 70% de las mujeres embarazadas y en 50% de los niños, de los cuales 48% son menores de dos años, 42% preescolares y 53% escolares³. El signo más frecuente de deficiencia de hierro es la anemia que afecta a 77 millones de niños y mujeres en América Latina y el Caribe⁴.

La deficiencia de hierro tiene un espectro que va desde la reducción y agotamiento de las reservas de hierro hasta la reducción de las células rojas y de la concentración de hemoglobina. En consecuencia, hay deficiencias de hierro sin anemia⁵. Los infantes tienen un mayor riesgo debido a su rápido crecimiento y las fuentes dietéticas limitadas en hierro⁶. Las implicaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro son muy variadas e incluyen efectos sobre la función y estructura gastrointestinal, inmunidad e infección, función neurológica y física⁷⁻¹⁰. A nivel del sistema nervioso central, el hierro está comprometido en

muchos procesos que podrían afectar la conducta infantil y su desarrollo, con efectos a largo plazo sobre el rendimiento intelectual¹¹ y físico de los niños^{12,13}. El objeto de esta revisión es analizar los estudios más importantes acerca de la influencia de la deficiencia de hierro en el desarrollo mental de los niños y sus consecuencias en el rendimiento escolar a largo plazo.

MECANISMOS ENTRE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS ALTERACIONES FUNCIONALES

Durante los primeros dos años de la vida, cuando se presenta la anemia ferropénica, el riesgo de una alteración funcional es alto, debido a que el cerebro pasa, después del nacimiento, por cambios anatómicos y bioquímicos acelerados que aumentan su vulnerabilidad¹⁴. Varias semanas después del nacimiento ocurre un período de acelerada formación sináptica que llega a un pico máximo, que varía en el tiempo de acuerdo con la región cerebral, entre los tres meses y los tres años de edad. Los cambios iniciales más rápidos se experimentan a nivel de la corteza auditiva, mientras que, en la corteza frontal ocurren hacia el final del segundo año¹⁵. La rápida sinaptogénesis pasa luego por un período de estabilización y entra después a lo que podría describirse como un período de recorte selectivo de sinapsis, que quizá sean funcionalmente innecesarias¹⁶. La formación acelerada, la estabilización y la poda o recorte determinan que la densidad de las sinapsis en el cerebro cambie y que la densidad a la que se llega después del período de poda sea semejante a la que se observa en el adulto¹⁷.

En algunas regiones, como en la corteza visual, la densidad adquirida de los dos a los cuatro años de edad es aproximadamente la misma que se ve en el adulto¹⁸. Por otro lado, esta semejanza no ocurre sino entre los 10 y los 20 años en la corteza prefrontal¹⁸.

Hay evidencias que la formación acelerada de las sinapsis en diferentes regiones cerebrales se relaciona con la aparición de habilidades específicas enraizadas en dichas regiones, de esa forma, el incremento de la densidad sináptica dentro de una región cerebral daría origen a la aparición de nuevas funciones^{16,18}.

Tanto en infantes como en primates, por ejemplo la habilidad para recordar información sobre dónde se esconde un objeto dentro del campo visual, aparece después de un acelerado período de formación sináptica en la

corteza cerebral^{6,18}.

La descripción de un aspecto del crecimiento cerebral permite comprender, el significado que puede tener la deficiencia de hierro en el desarrollo psicobiológico del niño. Los períodos de máximo desarrollo y actividad metabólica hacen que algunas regiones y procesos del cerebro, sean más vulnerables a la deficiencia de sustratos que soporten ese metabolismo¹⁹. Uno de estos sustratos, es el hierro. Hay una amplia documentación acerca de que algunos de los efectos de la deficiencia de hierro son post-translacionales, siendo el resultado el fracaso en la incorporación del hierro a la estructura proteica (Ej.: citocromos, proteínas hierro-azufre) con la consiguiente degradación de la proteína y pérdida de su función. Esta perspectiva permite predecir que las consecuencias en la conducta y desarrollo del cerebro debidas a la deficiencia de hierro, se encontrarán en función de su severidad y su duración²⁰.

La deficiencia de hierro es muy frecuente durante la infancia; este período se caracteriza por el máximo desarrollo del hipocampo y el desarrollo regional cortical, asimismo el desarrollo de la mielina, dendritas y una sinaptogénesis acelerada en el cerebro, los estudios en animales de experimentación demuestran una gran vulnerabilidad del hipocampo en vías de desarrollo cuando hay deficiencia de hierro en forma temprana²¹.

Los efectos en el cerebro que conciernen a la función de hierro como un co-factor necesario o componente estructural de enzimas y moléculas requeridas para el desarrollo y la función exitosa del sistema nervioso, incluyen particularmente la conducción del impulso nervioso^{22,23}.

LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y SU INFLUENCIA DURANTE EL DESARROLLO DE LA FUNCIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES

La deficiencia de hierro afecta la regulación y la conducción de neurotransmisores como son la serotonina, la dopamina y el ácido gamma amino butírico (GABA).

Los más recientes estudios demuestran que la densidad de receptores para serotonina y norepinefrina se encuentra alterada por la deficiencia de hierro en la dieta²⁴⁻²⁷. La persistencia de estas alteraciones en la edad adulta después de corregir la deficiencia se evaluó hace poco²⁵, e indican que la cantidad de receptores de dopamina D2R es más baja en la sustancia nigra, mientras que los de serotonina SERT se encuentran en menor densidad en los

núcleos laterales y reticulares del tálamo y en la zona incerta. El déficit en el hipocampo y la corteza se relaciona con deficiencias en el aprendizaje espacial. La alteración de los receptores de dopamina, compromete en los infantes las respuestas afectivas, y de esa forma su relación con el ambiente y el funcionamiento cognitivo²⁵.

Con respecto a los receptores GABA hay evidencias de que están comprometidos en una red sináptica de información, relacionada con la coordinación de patrones de movimiento y memoria²⁸, la coordinación motora permite una mayor independencia en el niño, y de esa forma una mejor interacción con el ambiente que lo rodea.

Los efectos de deficiencia de hierro a temprana edad sobre los neurotransmisores en el cerebro dependen del momento en que se producen y de la severidad de la deficiencia^{25,28}.

LA DEFICIENCIA DE HIERRO DURANTE EL DESARROLLO Y LA MIELINIZACIÓN A NIVEL CEREBRAL

La deficiencia de hierro, afecta la formación de la mielina en las neuronas cerebrales²⁹. No está claro aún, si la activación de estos mecanismos está restringida a los dos o tres primeros años de edad, cuando la vulnerabilidad del cerebro está acentuada. En animales de experimentación, la deficiencia de hierro tiene efectos directos en la formación de mielina, inclusive en una disminución de los lípidos y proteínas que la conforman³⁰⁻³³.

Se ha encontrado evidencia reciente en humanos, monos y roedores acerca de que la deficiencia de hierro en su dieta, producía alteraciones en la morfología, neuroquímica y bioenergía³⁵. Los hallazgos en infantes consistieron en un proceso de mielinización alterado y trastornos a nivel de la función de las monoaminas. En los primates se encontró un efecto significativo en el neurodesarrollo cerebral. En ratas sometidas a dietas con déficit de hierro se aprecia una disminución general del volumen de mielina, así como en la composición de proteínas y fosfolípidos. Estas alteraciones persisten hasta la edad adulta del animal, inclusive después de suplementar y corregir la deficiencia de hierro en las mismas³⁵. Estos datos indican que el tiempo en que se presenta la deficiencia de hierro durante el desarrollo temprano del cerebro, en estas especies, es más importante que tener concentraciones normales de hierro en el cerebro adulto^{34,35}.

Una explicación probable para este efecto sobre la

mielina a largo plazo debido a la deficiencia de hierro, se aprecia en la disminución del número de oligodendrocitos en el cerebro adulto de animales sometidos a dietas pobres en hierro. Hay múltiples evidencias que sugieren que la deficiencia de hierro tiene un gran impacto en la proliferación de células precursoras del oligodendrocito y en la formación del mismo³⁶, es importante este proceso, pues al tener menos oligodendrocitos se limita la efectividad de las intervenciones de tipo terapéutico³⁷.

Roncagliolo *et al.*³⁸ señalan que la anemia por deficiencia de hierro afecta adversamente el desarrollo del sistema nervioso central y proponen que el mecanismo subyacente a estas observaciones sería la deficiente mielinización del tejido nervioso, dado el importante papel del hierro cerebral en la formación y manutención de la mielinización. En los estudios de Roncagliolo *et al.*³⁸ se evaluaron niños con deficiencia de hierro, y el registro de potenciales auditivos de tronco cerebral a los 6 meses de edad muestra que las latencias absolutas y latencias inter-ondas de los lactantes anémicos por deficiencia de hierro son más largas que las de los niños con hierro suficiente. Asimismo, el tiempo de conducción central es más largo. Estas observaciones sugieren que los lactantes anémicos tienen una menor maduración del sistema nervioso central. La maduración de las fibras nerviosas y de las conexiones sinápticas producen durante los primeros dos años de vida una reducción progresiva en el tiempo de conducción central. Los lactantes anémicos continúan mostrando un tiempo de conducción más largo después de recibir un tratamiento prolongado con hierro oral (4 meses hierro medicamentoso, 6 meses hierro profiláctico).

Los estudios de Roncagliolo *et al.*³⁸ ofrecen un mecanismo explicativo del efecto de la anemia por deficiencia de hierro sobre el desarrollo mental y motor. La mayor sensibilidad de los métodos neurofisiológicos con respecto de las pruebas psicomotoras permitirá estudiar el impacto de la carencia de hierro sobre la indemnidad del sistema nervioso central, en forma mucho más objetiva.

Los efectos a largo plazo de la deficiencia de hierro en los seres humanos, que alteran el proceso de mielinización, provocan una conducción más lenta en los sistemas auditivo y visual, que se puede descubrir a través de las pruebas de potenciales evocados en infantes³⁸. Ambos sistemas se mielinizan durante el periodo de deficiencia de hierro en forma rápida, debido a que son críticos para el aprendizaje y la interacción social. En los niños con deficiencia crónica o severa de hierro, se observa que hay

un retraso en el desarrollo sensorial, motor y cognoscitivo, asimismo, los trastornos afectivos pueden afectar su interacción con el ambiente físico y social, y comprometer aún más su desarrollo⁴⁰.

Con el tiempo, los efectos directos de la deficiencia de hierro en el cerebro en vías de desarrollo y los indirectos sobre su relación con el medio, contribuirán a un resultado en el rendimiento intelectual y escolar más pobre, si se compara con el de los niños que no han tenido deficiencia de hierro.

EFFECTOS A LARGO PLAZO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL DESARROLLO, CONDUCTA Y RENDIMIENTO ESCOLAR DE LOS NIÑOS

Se han realizado múltiples estudios acerca de los efectos a largo plazo en el rendimiento escolar de los niños que han tenido deficiencias de hierro o anemias, agudas y crónicas. Las investigaciones se han realizado en su mayoría con niños en etapa preescolar o escolar. Es importante, tomar en cuenta ciertos factores, que pueden influir en sus resultados.

La casi totalidad de los estudios que abordan el problema de la relación entre la anemia por deficiencia de hierro y el rendimiento escolar, así como la conducta, se basan en la aplicación de escalas de desarrollo psicomotor⁴¹. Una de las limitaciones de las escalas de desarrollo consiste en que se construyen según tendencias normativas, es decir, de acuerdo con el momento de aparición de habilidades mentales, sociales, motoras y de lenguaje para la mayoría de los niños de una determinada edad. No evalúan la eficiencia del uso de los procesos mentales, ni tampoco proveen una base para estimar cuando una conducta que presenta un retraso menor puede ser relevante desde el punto de vista del desarrollo. Otra de las limitaciones importantes en las escalas de desarrollo es su bajo poder de predicción de rendimientos en etapas posteriores para niños que presentan rendimientos dentro de un rango normal⁴¹.

A pesar de que las escalas mejor desarrolladas cuentan con un manual de instrucciones, con descripción operacional para cada ítem, su aplicación continúa siendo muy dependiente de la subjetividad del evaluador que aplica la prueba. Sin embargo, no obstante estos y otros factores limitantes, las escalas de desarrollo son todavía el método más utilizado para evaluar el desarrollo infantil⁴².

La mayoría de los últimos estudios de anemia y conducta han utilizado la escala de desarrollo de Bayley⁴³, que permite estimar un Índice de Desarrollo Mental y un Índice de Desarrollo Motor. A su vez cuenta con una Escala de Registro de Conducta. Sin embargo, el hecho que los niños hayan sido estudiados a distintas edades, con niveles diferentes de anemia hace difícil comparar los resultados obtenidos tanto de los índices de desarrollo como de la escala conductual.

Otra fuente de dificultad para el análisis metodológico de los estudios de anemia por deficiencia de hierro y conducta ha sido la variedad de criterios en la definición de estado nutricional de hierro. Afortunadamente esta dificultad se ha podido superar, y las últimas investigaciones incluyen un diagnóstico hematológico con base por lo menos en tres mediciones además de hemoglobina o hematocrito. Algunos estudios, incorporan la respuesta al tratamiento con hierro, que es definitivamente la mejor manera de comprobar el diagnóstico⁴⁴.

La anemia por deficiencia de hierro es una condición nutricional que afecta a niños de diferentes estratos socioeconómicos, y su prevalencia es mayor en niños de poblaciones de escasos recursos económicos y educacionales. Los niños que viven en pobreza están al mismo tiempo más expuestos a factores de riesgo ambiental. El bajo peso al nacimiento (menos de 2,500 g), la prematuridad, nivel socioeconómico bajo, malnutrición, enfermedades parasitarias, padres adolescentes, madres solteras, ausencia del padre, depresión materna, bajo nivel educacional de los padres y problemas psiquiátricos de los padres son algunos de los factores de riesgo que se asocian con pobreza y que se relacionan con el desarrollo psicológico infantil⁴⁵⁻⁵¹.

Estos factores no ocurren aisladamente; la presencia simultánea de dos o más factores de riesgo no actúa en forma aditiva, sino más bien sinérgica. De esta manera, a medida que se combinan un mayor número de factores de riesgo, la probabilidad de observar una disminución en el desarrollo cognitivo infantil aumenta, de modo que los niños que viven en medios empobrecidos son los más seriamente expuestos^{52,53}.

Sin embargo, en el último tiempo han cobrado importancia los factores de resiliencia. Un adecuado cuidado prenatal y peso de nacimiento, métodos de crianza favorables, una relación madre-hijo segura y estable, la presencia del padre, una estimulación variada y adecuada al nivel de desarrollo serían algunos de los factores protectores del

desarrollo, que atenúan los efectos potencialmente adversos cuando coexisten con otros factores de riesgo⁴².

Por tanto, otro factor de confusión en el estudio de la relación entre la anemia ferropriva y la conducta es la presencia de condiciones socio-ambientales, que puedan confundir, atenuar o potenciar el efecto por observar. Es fundamental que los estudios incluyan un análisis de variables contextuales, tanto biológicas como psicosociales, en que se desarrollan los niños que presentan la deficiencia de hierro⁴¹.

En los últimos 30 años ha habido un considerable número de estudios, sobre la relación entre la presencia de anemia ferropriva y la cognición y conducta, pero el tema aún permanece polémico⁵⁴. Una de las primeras publicaciones sobre una posible relación entre la anemia ferropriva temprana y el funcionamiento cognitivo del escolar, la llevó a cabo Cantwell⁵⁵, sin embargo, el informe que publicó fue breve, lo cual no permitió precisar el diseño de la investigación y los métodos utilizados. El estudio concluía que la deficiencia de hierro durante los primeros meses de la vida produce un déficit neuropsicológico a muy largo plazo.

Estudios de observación longitudinales dan informes útiles sobre el pronóstico a largo plazo de niños con anemia y los tipos de déficit en las diferentes fases del desarrollo. Sin embargo, no han logrado proporcionar la evidencia de una relación causal, pero se han visto asociaciones bastante consistentes entre anemia y cognición, después de controlar los factores distractores más importante, que permiten realizar inferencias al respecto.

ESTUDIOS DE CORRELACIÓN

El estudio epidemiológico de observación de Hurtado *et al.*⁵⁶ en 1999, sobre una población de escolares en el estado de Florida en los Estados Unidos, ha sido uno de los más grandes realizados. El estudio combinó los archivos computadorizados de los niños que participaron en el programa nacional de alimentación suplementaria para mujeres, bebés y niños, con los archivos de la secretaría de educación sobre los niños con educación especial por retardo mental leve o moderado. Esta combinación permitió relacionar estadísticamente los datos de nacimiento, la participación en el programa de apoyo alimentario y la matrícula en el programa de educación especial del mismo niño.

La población estudiada incluía aproximadamente 20,000 casos del condado de Dade, en Florida. Los niveles de

hemoglobina que determinaban el diagnóstico de anemia fueron medidos sólo cuando el niño entró en el programa (edad promedio = 12.7 meses; *DE* = 10.6). Posteriormente, cuando los niños estaban en la escuela se determinó que las probabilidades de presentar un retardo en el aprendizaje, aumentaban entre aquellos niños diagnosticados como anémicos. Esta relación era independiente del peso al nacer y del sexo niño, de la educación o la edad de la madre, de su raza o de la edad del niño cuando fue inscrito en el programa alimentario. El riesgo relativo más alto era para aquellos con una anemia moderada, es decir, con una hemoglobina menor a 9.0 g/dl (riesgo relativo = 1.63). El ser levemente anémico en la infancia se asoció significativamente con el riesgo de tener un desorden del aprendizaje.

El vínculo que demostraron Hurtado *et al.*⁵⁶, entre la anemia a los 12 meses de edad y la necesidad de educación especial sugiere que existe una relación entre anemia y cognición, sin embargo, no es concluyente. Se controlaron los efectos de muchas variables que en teoría podían confundir la relación entre anemia y educación especial, pero otras variables que pueden haber determinado la asociación que se observó, no se controlaron. Por ejemplo, no se controló la variable ambiental. También se debe tener en cuenta que aun cuando la educación especial indica que los niños del estudio tenían una desventaja cognitiva importante, este resultado en particular no implica que la anemia ferropénica generalmente ocasione un retardo intelectual.

ESTUDIOS CASOS-CONTROL

En Israel, los participantes se incluyeron en un programa comunitario de control de anemia ferropénica (no en un estudio de investigación) y se les identificó como anémicos cuando tenían de 9 a 10 meses de edad para luego ser tratados con hierro por un período de tres meses y evaluados años más tarde^{57,58}. A los cinco años de edad se les administró la prueba de inteligencia Wechsler para niños y a los siete años de edad se evaluó su rendimiento en el segundo año de una escuela primaria. Tanto el cociente intelectual como el rendimiento escolar de estos niños estaban por debajo de las medidas respectivas de los niños de un grupo comparativo, que no habían sido anémicos.

Walter *et al.*⁵⁹ en Chile, comenzaron un análisis prospectivo donde 314 lactantes de tres meses de edad, fueron expuestos al azar a dos tipos de alimentación: un grupo recibió leche de vaca fortificada con hierro, mien-

tras que el otro grupo recibió leche no-fortificada. Hubo controles médicos mensuales, visitas semanales al hogar, y se les siguió hasta los 12 meses. Después, los bebés fueron asignados al azar a un tratamiento de sulfato ferroso (2 a 4 mg/kg/d) o a un placebo por un período de 10 días. Luego, a todos los participantes se les expuso a un tratamiento de 15 mg de hierro por 3 meses. A los 12 meses de edad, los bebés se clasificaron en tres categorías:

- Anemia ferropénica (Hb <11 g/dl + 2 indicadores de hierro deficientes).
- Deficiencia de hierro (2 indicadores y Hb => 11 gm/dl).
- Sin deficiencias.

A los 12 meses de edad los puntajes promedios en la Escala de Desarrollo Mental de Bayley⁴³ de los niños anémicos fueron inferiores a los alcanzados tanto por los niños controles como por los insuficientes en hierro sin anemia. Los rendimientos en la escala mental de los niños anémicos fueron normales, pero 6-7 puntos inferiores a los de los deficientes. La diferencia entre los niños anémicos y los otros dos grupos fue estadísticamente significativa. Diferencias similares se vieron en la Escala de Desarrollo Motor; los niños anémicos tuvieron un rendimiento menor que los niños con deficiencia de hierro sin anemia y que los niños del grupo control.

Un tratamiento con hierro oral (sulfato ferroso 3-5 mg/kg/día) durante 75 días no produjo mejorías en los rendimientos verbal y motor a los 15 meses de edad. Los grupos mostraron pequeñas variaciones en los puntajes tanto de Índice de desarrollo mental y motor indistintamente del estado nutricional de hierro a los 12 meses. Sólo 13 de los 39 niños anémicos lograron una completa corrección del estado nutricional de hierro. Al analizar por separado este subgrupo de niños, tampoco se observan mejorías en los índices de desarrollo, pues los anémicos mantienen rendimientos inferiores que los deficientes en hierro sin anemia y los controles.

Los niños evaluados a los 12 meses se volvieron a evaluar a los 10 años de edad con una batería de pruebas:

- Escala de inteligencia de Terman y Merrill, forma L y M.
- Destreza motora gruesa y fina con la escala de Bruininks y Oseretsky.
- Integración motora con la prueba de Beery.
- Habilidades psico-educacionales con la batería de Woodcock y Jonson.
- Autoestima, evaluada con la escala de Piers-Harris.

- Presencia de problemas conductuales.
- Rendimiento y comportamiento escolar.
- Desarrollo neurológico.

Además, se evaluó la estimulación del hogar mediante el inventario HOME de B. Caldwell, asimismo, una evaluación de la capacidad intelectual de la madre y una determinación de síntomas depresivos de ella⁵⁹.

Los resultados, los investigadores hicieron 17 comparaciones entre los distintos puntajes de los niños que a los 12 meses de edad habían sido anémicos y no anémicos. De estas 17 comparaciones una sola arrojó diferencias estadísticamente significativas: el tiempo de reacción de un test motor. Los niños sin anemia reaccionaron con mayor rapidez que los niños que habían sido anémicos. En el rendimiento escolar, se registró una diferencia significativa ($p < 0.05$) a favor del grupo control en el promedio general de las notas de clase, así como en las asignaturas de educación física. A su vez, se encontró que los niños con antecedentes de anemia solicitaban con mayor frecuencia ayuda en sus trabajos escolares ($p < 0.05$) y eran más dependientes de la aprobación y apoyo del profesor ($p < 0.01$). Los autores también informaron que casi todos los resultados que sugerían un efecto de la anemia ferropénica temprana en el rendimiento escolar se mantenía aún después de controlar las variables confusoras, como por ejemplo, la estimulación del hogar, evaluada a través del inventario de HOME⁶⁰.

Los resultados obtenidos en este estudio realizado en Chile se deben interpretar con cautela, ya que los análisis no incorporan una diferenciación en los grupos dependiendo si los niños provienen de los grupos fortificados o sin fortificar. No se puede asegurar si los niños que se mantienen anémicos a pesar de haber estado expuestos a fortificación lo hacen por no haber consumido suficiente hierro, es decir por falta de efectividad de la intervención, o si existen otras variables biológicas y ambientales que los convierten en un grupo no comparable con los niños anémicos que no han estado expuestos a fortificación. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones metodológicas, estos resultados son concordantes con las observaciones de Lozoff⁶¹ *et al.* en un estudio al azar en Costa Rica, lo que da fuerza a las conclusiones de ambos trabajos.

En Costa Rica, Lozoff *et al.*⁶¹ han realizado múltiples estudios de tipo longitudinal en infantes. El objetivo inicial fue determinar los efectos de una intervención terapéutica con hierro en el desarrollo mental y motor de bebés que tenían diferentes grados de deficiencia de hierro. Luego,

el objetivo cambió y se dirigió a medir los efectos de la anemia ferropénica temprana en el funcionamiento cognitivo durante la edad escolar y el rendimiento en la escuela.

El estudio original se llevó a cabo entre 1983 y 1985 en la comunidad de Hatillo, ubicada a una altura de 1,100 metros sobre el nivel del mar, cerca a San José, la capital de Costa Rica⁶¹. La muestra consistió en 191 niños (12 a 23 meses), que se clasificaron como anémicos ($Hb \leq 10.5$ g/dl), intermedios (Hb entre 10.6 y 11.9 g/dl) y no-anémicos ($Hb \geq 12$ g/dl). Este último grupo presentaba tres categorías que incluían a niños deficientes de hierro, con pérdida de hierro y niños con las reservas de hierro saturadas. A todos los niños con una hemoglobina menor a 12 mg/dl se les dio tratamiento con hierro vía oral durante tres meses. La dosis y el tiempo se calcularon para que al final de este período, la anemia y la deficiencia de hierro fuesen corregidas. Los que no presentaron anemia recibieron un placebo. Las Escalas de Desarrollo Mental y Motor de Bayley se administraron antes y después de los tres meses de tratamiento.

Al terminar la terapia, los puntajes de las Escalas Motora y Mental de aquellos niños (36%) que se habían rehabilitado completamente de la anemia ferropénica fueron similares a los puntajes de los que originalmente fueron clasificados como no-anémicos. Esto no ocurrió en 64% de los anémicos que no fueron completamente rehabilitados. En estos casos la hemoglobina subió por encima de los 12 mg/dl, pero, algunos indicadores de hierro aún se mantuvieron por debajo del nivel normal. Al mismo tiempo su rendimiento mental y motor continuó significativamente por debajo del de los niños sin historia de anemia.

Años después, se hizo un seguimiento de los niños durante la adolescencia, 167 (87%) de los niños enrolados en el estudio original participaron en esta nueva etapa⁶². La edad promedio de los adolescentes fue de 12.3 años de edad con un rango de 11.9 a 13.7 años. Para los propósitos de esta nueva etapa, los participantes del estudio original se dividieron en dos clases de acuerdo con su historia original: 48 niños con deficiencia de hierro crónica y severa y 114 niños cuyas reservas de hierro estaban saturadas.

Además del nuevo examen clínico y de las determinaciones bioquímicas que se les hicieron, los adolescentes tomaron una serie de pruebas psico-educativas que arrojaron una imagen general de su nivel intelectual, así como de su capacidad en funciones cognitivas específicas. También se evaluó su rendimiento en la escuela a través

de registros escolares y encuestas a los maestros.

Aparte de su historia y clasificación inicial, los adolescentes estaban en buen estado de salud, sin deficiencia de hierro y sin anemia, y su crecimiento físico estaba dentro o muy cerca de los límites normales. Los resultados de las pruebas psico-educativas mostraron una imagen algo distinta. Los niños que habían tenido una anemia ferropénica obtuvieron un cociente intelectual verbal y general significativamente por debajo del cociente intelectual de los niños clasificados como normales. Sin embargo, estas diferencias estadísticas desaparecieron una vez que se controló estadísticamente por el efecto confuso de variables tales como el sexo del niño, la inteligencia de la madre y la calidad del ámbito educativo en el hogar. Asimismo, se encontró una desventaja estadísticamente significativa en el rendimiento en pruebas de escritura y aritmética, y diferencias menos pronunciadas en el área de lectura.

En contraste con lo que ocurrió en el análisis del cociente intelectual, las desventajas observadas en los indicadores de aprovechamiento escolar se mantuvieron después de controlar estadísticamente los efectos de las variables confusoras. Es más, los adolescentes clasificados como deficientes mostraron algunos problemas funcionales específicos en las áreas de organización visual-perceptual, vigilancia, atención, memoria visual-espacial y memoria incidental².

Los estudios de Palti^{57,58}, Walter⁵⁹ y Lozoff^{61,62}, sugieren que la anemia por deficiencia de hierro, durante los dos primeros años de la vida puede dejar una secuela funcional caracterizada principalmente por un rendimiento escolar por debajo del nivel de rendimiento de los niños que no han sido anémicos. Sin embargo, los tres estudios tienen las limitaciones propias de las investigaciones basadas en diseños cuasi-experimentales con ausencia de asignación aleatoria y ausencia de placebo. Estas limitaciones impiden tener el control necesario sobre todos los factores que pueden confundir la relación entre las variables independientes (suplemento) y dependientes (funcionamiento cognitivo y rendimiento escolar).

Otros estudios discrepan de los resultados obtenidos en los anteriormente descritos.

En Indonesia, Idjradinata y Pollitt⁶³ realizaron un estudio aleatorio doble ciego en niños de 12-18 meses de edad (50 anémicos por deficiencia de hierro, 29 deficientes en hierro no anémicos y 47 suficientes en hierro.). En cada grupo, a los niños se les asignó al azar tratamiento con hierro o placebo por cuatro meses. Los niños con Hb entre

10.5 y 12.0 g/l se descartaron. Los resultados muestran que antes del tratamiento los niños anémicos tienen promedios de Índice de Desarrollo Mental de 12 a 14 puntos más bajos que los otros grupos. Los suficientes en hierro y deficientes en hierro no anémicos no muestran diferencias entre sí. En la escala motora, las diferencias son de 14 a 17 puntos, y no se observan diferencias entre los grupos sin anemia. El grupo anémico que recibió tratamiento con hierro muestra un fuerte aumento de los puntajes mentales (+19 puntos) y de los puntajes motores (+23 puntos). Todos los grupos muestran en general una mejoría en sus puntajes, pero las de los grupos deficiente en hierro sin anemia y suficiente en hierro son menores (3-5 puntos). El estudio en Indonesia demostró que los niños no-anémicos tuvieron un desempeño significativamente superior en las pruebas de logros educativos que los niños anémicos. También comprobó que el suministro de sulfato ferroso durante un periodo de tres meses mejoraba el desempeño de los niños con anemia. Sin embargo, el tratamiento no tuvo éxito en alcanzar el nivel de desempeño observado en los niños no-anémicos.

Los resultados de este estudio no están de acuerdo con los anteriores de Lozoff *et al.*⁶¹ y Walter *et al.*⁵⁹ con respecto a la reversibilidad de las diferencias en puntajes de desarrollo luego de un tratamiento con hierro oral de largo plazo. A diferencia de los anteriores, este estudio aplica un esquema de tratamiento con hierro más prolongado (4 meses) e incluye un grupo anémico con placebo que Lozoff *et al.*⁶¹ y Walter *et al.*⁵⁹ decidieron no poner a prueba por razones de tipo ético. Además, los niños pertenecen a familias de nivel socioeconómico medio, lo que disminuye la participación de variables del desarrollo asociadas con estratos socioeconómicos bajos. Si bien el estudio presenta un diseño riguroso, la pregunta de la reversibilidad de los efectos de la anemia necesita nuevos antecedentes para una respuesta definitiva.

CONCLUSIONES

Los estudios de caso control presentan una asociación entre anemia por deficiencia de hierro en la infancia y disminución en el desarrollo mental y físico. Este compromiso en la capacidad mental y cognitiva no fue tan marcado en los infantes con deficiencia de hierro sin anemia. La severidad, cronicidad y el momento de aparición del déficit nutricional son elementos importantes, que necesitan seguir siendo investigados, así como, la reversibilidad o no de los efectos

observados. Sin embargo, estos trabajos no permiten plantear aún una relación de causalidad, los estudios no proveen los fundamentos necesarios para formular conclusiones definitivas y establecer que la presencia de anemia en la infancia sea un factor de riesgo sobre el desempeño educativo de niños en edad escolar. La mayor sensibilidad de los métodos neurofisiológicos que se emplean, con respecto a la aplicación de pruebas psicomotoras y los diversos cuestionarios permitirá estudiar de manera más objetiva el impacto de la deficiencia de hierro sobre el cerebro. Las nuevas tendencias sobre la psicología del desarrollo sugieren con gran determinación que las interacciones aditivas y sinérgicas entre los factores de riesgo tienen una mayor influencia sobre el desempeño escolar, que cualquier otro factor de riesgo individual aislado⁵³, así como los factores protectores que se deben reforzar en las poblaciones de riesgo.

REFERENCIAS

1. Beard J, Stoltzfus R. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. *J Nutr* 2001; 131 (Supl): 563-703.
2. Organización Mundial de la Salud y Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. *Focusing on anaemia: Towards an integrated approach for effective anaemia control*. Comunicado conjunto. Ginebra: OMS; 2004.
3. Sub-Comité de Nutrición de las Naciones Unidas. Comités de Coordinación Administrativa. *Estado de la situación mundial en nutrición*. Ginebra: Naciones Unidas; 2000.
4. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev* 2002; 60 (Suppl): 46-52.
5. International Anemia Consultative Group (INACG). *Guidelines for the eradication of iron deficiency anaemia*. Washington, DC: The Nutrition Foundation; 1977.
6. Leung AKC, Chan KW. Iron deficiency anemia. *Adv Pediatr* 2001; 48: 385-408.
7. Dallman P. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19: 19-30.
8. Gardner G, Edgerton R, Senewiratne B, Barnad J, Ohira Y. Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 910-917.
9. Cook J, Lynch S. The liabilities of iron deficiency. *Blood* 1986; 68: 803-809.
10. Strauss R. Iron deficiency, infections and immune function: a reassessment. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 660-666.
11. Weinberg E. Infection and iron metabolism. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1485-1490.
12. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr* 2003; 23: 41-58.
13. Viteri F, Torun B. Anemia and physical work capacity. *Clin Haematol* 1974; 3: 609-626.
14. Edgerton VR, Gardner G, Ohira Y, Gunawardena KA, Senewiratne B. Iron deficiency anemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *Br Med J* 1979; 2: 1546-1549.
15. Johnson SP. The nature of cognitive development. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 102-104.
16. Goldman-Rakic PS. Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Dev* 1987; 58: 601-622.
17. Goldman-Rakic PS. Structural and functional specialization of cortical pyramidal Cells. *Dev Neuropsychol* 1999; 16: 317-320.
18. Johnson S. The nature of cognitive development. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 102-104.
19. Huttenlocher PR. Dendritic and synaptic development in human cerebral cortex: time course and critical periods. *Dev Neuropsychol* 1999; 16: 347-349.
20. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol* 2001; 56: 5-15.
21. Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996; 6(Suppl): 997-1001.
22. DeUngria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res* 2000; 48: 169-176.
23. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. *Nutr Rev* 1993; 51: 157-170.
24. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia* 1996; 17: 83-93.
25. Beard JL, Felt B, Schallert T, Burhans M, Connor JR, Georgieff MK. Moderate iron deficiency in infancy: Biology and behavior in young rats. *Behav Brain Res* 2006; 170: 224-232.
26. Felt BT, Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor JR, et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Brain Behav Res* 2006; 171: 261-270.
27. Morse A, Beard JL, Jones B. Behavioral and neurochemical alterations in iron deficient mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220: 147-152.
28. Burhans MS, Dailey C, Beard Z, Wiesinger J, Murray-Kolb L, Jones BC, et al. Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci* 2005; 8: 31-38.
29. Rama Devi M, Amita P, Balraj M, Kailash Nath A. Effect of latent iron deficiency on gaba and glutamate neuroreceptors in rat brain. *Indian J Clin Biochemistry* 2002; 17: 1-6.
30. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 41-58.
31. Yu GS, Steinkirchner TM, Rao GA, Larkin EC. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol* 1986; 125: 620-624.
32. Oloyede OB, Folan AT, Oduyiga AA. Effects of low-iron status and deficiency of essential fatty acids on some biochemical constituents of rat brain. *Biochem Int* 1992; 27: 913-922.
33. Kwik-Urbe CL, Gietzen D, German JB. Chronic marginal iron intakes during early development in mice result in persistent changes in dopamine metabolism and myelin composition. *J Nutr* 2000; 130: 2821-2830.
34. Beard JL, Wiesinger JA, Connor JR. Pre- and post-weaning iron deficiency alters myelination in Sprague-Dawley rats. *Dev Neurosci* 2003; 25: 308-315.
35. Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr* 2007; 137 (Suppl):

- 524-530.
36. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J, *et al*. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004; 77: 681-689.
 37. Morath DJ, Mayer-Proschel M. Iron deficiency during embryogenesis and consequences for oligodendrocyte generation in vivo. *Dev Neurosci* 2002; 24: 197-207.
 38. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 683-690.
 39. Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: Long-lasting effects on auditory and visual systems functioning. *Pediatr Res* 2003; 53: 217-223.
 40. Barks JD, Li XL, Pecina S, Schallert T, Felt BT. Delayed appearance of functional deficits after neonatal hypoxic-ischemic and excitotoxic brain injury, and recovery during later development. *Pediatr Res* 2002; 51: 2653-2658.
 41. De Andraca I, Castillo M, Walter T Desarrollo psicomotor y conducta en lactantes anémicos por deficiencia de hierro. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E. *Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en América Latina*. Buenos Aires: CESNI; 1997. p. 107-118.
 42. Kopp CB, Kaler SR. Risk in infancy. Origins and implications. *Am Psychol* 1989; 44: 224-230.
 43. Bayley N. *Bayley scales of infant development*. New York: Psychological Corporation; 1969.
 44. Lozoff B. Has iron deficiency been shown to cause altered behavior in infants? In: *Brain, iron and behavior in the infant diet*. Dobbing J (ed.). Londres: Springer Verlag; 1990. p. 107-131.
 45. Greenspan S. Developmental morbidity in infants in multirisk families. *Public Health Rep* 1982; 97: 16-23.
 46. Bernstein VJ, Hans SL, Percansky C. Advocating for the young child in need through strengthening the parent-child relationship. *J Clin Child Psychol* 1991; 20: 28-41.
 47. FUNDACREDESA. *Indicadores de situación de vida. Movilidad social años 1995-2001*. Estudio Nacional, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Caracas: FUNDACREDESA; 2001. p. 5-9.
 48. Lyons-Ruth K, Connell DB, Grunebaum HU. Infants at social risk: maternal depression and family support services as mediators of infant development and security of attachment. *Child Dev* 1991; 61: 85-98.
 49. Zuckerman BS, Beardslee WR. Maternal depression: A concern for pediatricians. *Pediatrics* 1987; 79: 110-117.
 50. Fendrich M, Warner V, Weissman M. Family risk factors, parental depression and psychopathology of offspring. *Dev Psychol* 1990; 26: 40-50.
 51. Lee H, Stevenson-Barratt M. Cognitive development of preterm low birth weight children at 5 to 8 years old. *J Dev Behav Pediatr* 1993; 14: 242-249.
 52. Samerhoff AJ, Seifer R, Barocas PB, Zack M, Greenspan S. IQ scores for 4-year-old children: Social and environmental risk factors. *Pediatrics* 1987; 79: 343-350.
 53. Huston AC, McLoyd VC, García-Coll C. Children in poverty: Issues in contemporary research. *Child Dev* 1994; 65: 275-282.
 54. Grantham-McGregor S, Ani C. A Review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131 (Suppl): 649-668.
 55. Cantwell RJ. The long term neurological sequelae of anemia in infancy. *Pediatr Res* 1974; 342: 68.
 56. Hurtado E, Claussen A, Scott K. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 115-119.
 57. Palti H, Pevsner B, Adler B. Does anemia in infancy affect achievement on developmental and intelligence tests? *Hum Biol* 1983; 55: 183-194.
 58. Palti H, Meijer A, Adler B. Learning achievement and behavior at school of anemic and non-anemic infants. *Early Hum Dev* 1985; 10: 217-223.
 59. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.
 60. Caldwell B, Bradley R. *Administration manual: Home observation for measurement of the environment*. Little Rock: University of Arkansas at Little Rock; 1984.
 61. Lozoff B, Brittenham GM. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-995.
 62. Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
 63. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341: 1-4.

