

Revisión de la literatura

Asociación entre los bajos niveles de hierro y anemia ferropénica durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil.

Association between low iron levels and ferropenic anemia during pregnancy and child neurodevelopment.

Sara Molina-Velásquez^{1,a}, Daniela Obando^{1,a}, Natalia Jiménez-Cardozo^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Médica, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora (c) en Ciencias Biomédicas, Profesora del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Sara Molina Velásquez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9065-8142>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: saramolina9@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 19 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 02 de mayo de 2021.

RESUMEN

El hierro es un micronutriente crucial para la síntesis de hemoglobina y oxigenación tisular en los seres humanos. La deficiencia de éste puede llevar a una condición conocida como anemia por deficiencia de hierro (IDA), cuya prevalencia aumenta en mujeres gestantes debido a los altos requerimientos de hierro asociados a esta etapa. Durante el neurodesarrollo fetal, el hierro juega un papel clave y su deficiencia en las etapas críticas del desarrollo embrionario del sistema nervioso central, han demostrado tener repercusiones importantes a corto y largo plazo, en ámbitos como la función cognitiva, motriz, el comportamiento y la memoria del producto. La presente revisión, mediante la búsqueda de artículos en EMBASE y MEDLINE, se propuso establecer la asociación entre los bajos niveles de hierro durante la gestación y las alteraciones en el neurodesarrollo infantil; encontrando que existe una asociación positiva entre los bajos niveles de hierro gestacionales y las alteraciones en el neurodesarrollo infantil. Por lo anterior, se hace necesario recalcar la importancia de la implementación de estrategias de vigilancia y control de la suplementación del hierro durante el embarazo, con el fin de garantizar un adecuado proceso de neurodesarrollo fetal.

Palabras clave: Anemia, deficiencia de hierro, embarazo, neurodesarrollo.

ABSTRACT

Iron is one of the most abundant elements in the world and, in humans, it's crucial for the synthesis of hemoglobin and tissue oxygenation. Its deficiency can lead to a condition known as iron deficiency anemia (IDA), whose prevalence increases in pregnant women, due to the high iron requirements associated with this stage. During fetal neurodevelopment, iron plays a key role, and its deficiency in the critical stages of embryonic development of the central nervous system has been shown to have important short-term and long-term repercussions, in areas such as cognitive, motor, behavior and product's memory. This is a review that, by searching for articles in EMBASE and MEDLINE, set out to establish the association between low iron levels during pregnancy, with alterations in infant neurodevelopment, and additional manual search; finding that there is a positive association between low gestational iron levels and changes in infant neurodevelopment. Therefore, the importance of the implementation of surveillance and control strategies of iron supplementation during pregnancy is highlighted, in order to guarantee an adequate process of fetal neurodevelopment.

Key words: Anemia, iron deficiency, pregnancy, neurodevelopment.

Velásquez-Molina S, Obando D, Jiménez-Cardozo N. Asociación entre los bajos niveles de hierro y anemia ferropénica durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):48-60.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El hierro es uno de los elementos más abundantes del mundo. En los seres humanos, es fundamental para la síntesis de hemoglobina (Hb), proteína que hace parte de los eritrocitos o glóbulos rojos y se une al oxígeno con el objetivo de transportarlo hacia los diversos tejidos del cuerpo y que éstos puedan cumplir sus respectivas funciones.^{1,2} Por su parte, la anemia se describe como una disminución en las concentraciones de Hb, y es una condición que padece aproximadamente un tercio de la población mundial; la mayoría de las veces, desencadenada por deficiencia de hierro (ID), conociéndose entonces como “anemia ferropénica” (IDA).³

La anemia ferropénica tiene gran impacto en el desempeño fisiológico para diversos grupos poblacionales, entre los cuales encontramos a las mujeres embarazadas y a sus productos. Durante la gestación, los requerimientos para la absorción del hierro aumentan (de 0,8 mg/día en el primer trimestre a 7,5 mg/día en el tercer trimestre, siendo el promedio 4,4 mg/día)⁴ y el nivel de hierro disminuye notablemente. En el tercer trimestre, muchas mujeres desarrollan ID, y $\leq 26\%$ de las mujeres pueden tener IDA.⁵ En el embarazo, se define la anemia como niveles de Hb < 11 g/dL en el primer y en el tercer trimestre y $< 10,5$ g/dL en el segundo trimestre de la gestación.⁴ Así mismo, en el grupo de los neonatos, se consideran valores normales de hemoglobina a nivel del mar entre 13,5 y 18,5 g/dL, rango que se modifica según la altura (metros sobre el nivel del mar).⁶

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ANEMIA FERROPÉNICA EN GESTANTES

El déficit de hierro ha sido señalado como la causa más frecuente de anemia en el mundo.^{7,8} Globalmente, el 38% de las mujeres embarazadas son anémicas; la mayoría por deficiencia de hierro,⁹ afectando potencialmente a 32 millones de infantes / año, aproximadamente.^{10,11} En países desarrollados, la anemia materna afecta al 23% de las embarazadas, pero su prevalencia es mucho mayor en países en vías de desarrollo, donde el 52% de las mujeres gestantes presentan este diagnóstico.¹² Colombia no es ajena a esta situación y en la primera Encuesta de la Situación Nutricional en el país se halló una prevalencia de 44,7%.¹⁰

Según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) del 2015, en Colombia, la concentración media de hemoglobina en mujeres gestantes de 13 a 49 años fue de 11,8 g/dL, valor muy cercano al punto de corte para este grupo; pero en las gestantes de 33 a 37 años hubo niveles más altos (12,2 g/dL).¹³ Además, se registraron niveles promedio más bajos en las mujeres ubicadas en las regiones Orinoquía, Amazonía y Pacífica con una concentración media de 11,4 g/dL. Los resultados muestran que la ubicación geográfica, el índice de riqueza y la etnia fueron determinantes en la ocurrencia de anemia, haciendo a las poblaciones

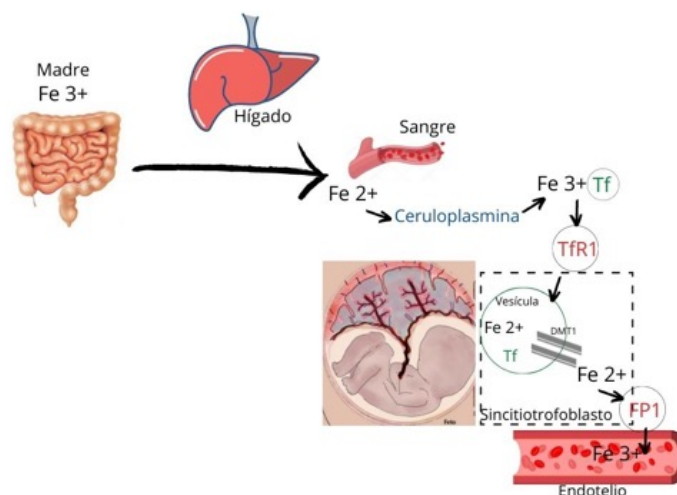


Figura 1. Fisiología del hierro en el embarazo. Modificada del artículo “La travesía del Hierro durante el Embarazo”.¹⁷ Fe 3+: hierro en estado férrico. Fe 2+: hierro en estado ferroso. Tf: transferrina. TFR1: Receptor de transferrina. DMT1: transportador 1 de metales divalente. FP1: ferroportina. El hierro se absorbe en el intestino materno y es oxidado por la ceruloplasmina formando Fe3+, que permite su unión a la Tf. Se transporta a la circulación materna por medio del TFR1 en las vellosidades coriónicas. El complejo TFR1- Tf - Fe3+, es endocitado y acidificado lo que permite la disociación de Tf y Fe3+ que pasa a estado Fe2+. El Fe2+ por medio del DMT1 ingresa al citosol y se dirige a la circulación fetal por medio de la FP1, oxidándose nuevamente a Fe3+ para lograr unirse a la ferritina fetal.

con indicadores más bajos, más vulnerables a esta condición.¹⁰ Los niveles de hemoglobina por debajo del punto de corte para estas mujeres fueron considerados como anemia, que se presentó en el 26,2 % de la población gestante de la muestra, evidenciando que aproximadamente una de cada cuatro mujeres gestantes en Colombia presentó esta condición, lo que implica un problema moderado de salud pública, que afecta más a las gestantes de 28 a 32 años de edad (30,8 %) y a las afrodescendientes (40,2 %).¹⁰ El grupo de las mujeres gestantes de 13 a 49 años fue el más afectado por anemia, deficiencia de hierro e IDA, requiriendo una intervención urgente y estructurada pensando en su condición fisiológica. Prevenir y disminuir estas deficiencias en las gestantes, reduce estas condiciones y sus consecuencias en la población infantil.¹⁰

METABOLISMO DEL HIERRO DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL

En relación a la absorción y el metabolismo del hierro en el embarazo, se conoce que la absorción se ve aumentada a medida que progresa la gestación.¹⁴ Después de su absorción en el intestino

materno, este micronutriente es oxidado por la ceruloplasmina formando hierro en estado férrico (Fe^{3+}), lo que permite su unión a la transferrina (Tf) (Figura 1). Luego, se lleva a cabo su transporte de la circulación materna al sincitiotrofoblasto, en las vellosidades coriónicas placentarias a través del receptor de transferrina (TFR1). Es importante mencionar que, el 80% de ese hierro es transferido durante el tercer trimestre de la gestación.¹⁵

El receptor de transferrina es un indicador sensible y específico de un mayor requerimiento celular de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}), por lo que sus niveles bajos al principio del embarazo parecen estar asociados con eritropoyesis inhibida en el primer trimestre, mientras que su aumento se atribuye a una mayor estimulación de la eritropoyesis y a un aumento de las necesidades de hierro por la proliferación celular dependiente de hierro.¹⁶

Posterior a la unión Fe^{3+} transferrina, el complejo es endocitado y acidificado en el interior de la vesícula, lo que permite la disociación del Fe^{2+} de la transferrina materna. Después, el Fe^{2+} por medio del transportador 1 de metales divalente (DMT1) pasa al citosol y luego se dirige a la circulación fetal por medio de la ferroportina (FP1) siendo oxidado antes a Fe^{3+} para poder unirse a la transferrina fetal, o puede suceder que se almacene en forma de ferritina¹⁷ (Figura 2). Existen varias hipótesis respecto a esto; sin embargo, no es muy claro cómo el hierro es transportado a través del endotelio fetal y luego a la transferrina fetal.¹⁸

Se cree que la regulación del transporte de hierro de la madre al feto a través de la placenta está controlada por el feto por las siguientes razones: 1. Los hijos de mujeres anémicas generalmente nacen con un nivel de hierro normal;¹⁹ y 2. Algunas señales fetales del estado del hierro y la edad gestacional pueden influir en la expresión de TFR1 en la placenta,¹⁸ por lo que bebés pequeños para la edad gestacional tienen mayor riesgo de tener una deficiencia congénita del hierro.²⁰ Una molécula que puede influir en el transporte de hierro placentario es la hepcidina fetal,²¹ una hormona producida por el hígado, encargada de controlar las concentraciones plasmáticas y la distribución tisular del Fe^{2+} , al inhibir los siguientes pasos: la absorción intestinal de Fe^{3+} , liberación de macrófagos que reciclan el Fe^{2+} de glóbulos rojos viejos y la movilización del Fe^{2+} almacenado en el hígado.²² Se conoce que la hepcidina ejerce sus efectos a través de su receptor, el exportador de hierro de ferroportina, que se expresa en todos los tejidos que exportan activamente Fe^{2+} al plasma.²³

Por otra parte, los informes de los estudios que han examinado a la hepcidina durante el embarazo, han indicado que sus concentraciones se ven disminuidas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo,²² lo que permite un mayor suministro de Fe^{3+} a la circulación, tanto por la absorción mejorada de Fe^{3+} de la dieta como por la liberación mejorada de Fe^{2+} de las reservas. La evidencia ha demostrado que los requerimientos de hierro durante

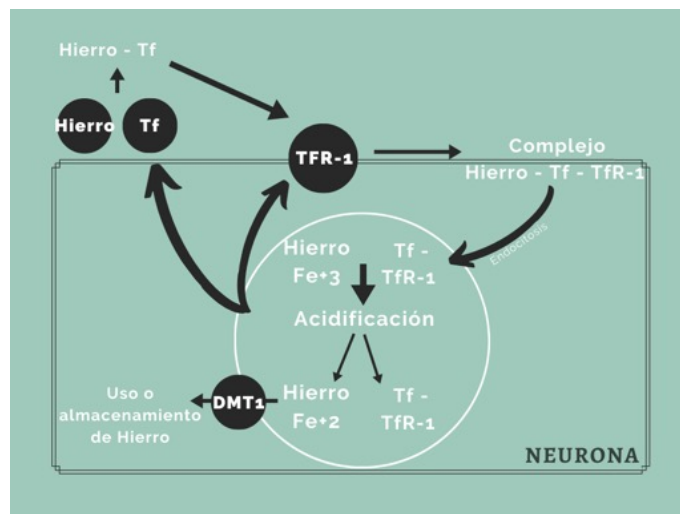


Figura 2. Mecanismo clásico de captación neuronal de hierro. Modificada del artículo “*The Role of Iron in Learning and Memory*”.³² La transferrina (Tf) mono o diférrica se une a su receptor transmembrana (TfR-1). El complejo Tf + TfR-1 se endocita en el citoplasma neuronal. Después de la acidificación endosomal y la reducción del hierro férrico, el hierro ferroso es transportado por el Transportador divalente de metal -1 (DMT-1) a través de la membrana del endosoma para su utilización en hemoproteínas y proteínas asociadas a hierro (iron cluster proteins) o para su almacenamiento en ferritina. La apo-Tf y TfR-1 residuales se reciclan al espacio extracelular para reiniciar el ciclo.

la gestación, para cubrir las necesidades maternas y fetales, son de 1200 mg para un peso promedio de 55 kg.²⁴ Esto sucede porque en esta etapa se presenta un aumento progresivo de la masa total eritrocitaria materna (que requiere 450 mg de hierro) y del volumen plasmático en relación a las necesidades del útero y del feto en crecimiento. Además, se dirigen entre 300 y 350 mg para el desarrollo del feto¹¹ y de 90 a 100 mg dirigidos a la placenta y 150 mg de posibles pérdidas de sangre durante el parto (sin contar las pérdidas por cesárea y otras complicaciones).¹⁷

El embarazo es una etapa que incrementa la demanda de hierro,²⁵ ya que el feto aumenta los requerimientos de este micronutriente durante la gestación, dando como resultado una disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre materna, que se acentúa entre las semanas 20 y 24 del embarazo. Otra razón que contribuye a la reducción de la hemoglobina durante el primer trimestre de gestación (que requiere de una absorción de hierro de alrededor de 0,8 mg/d),²⁴ es la disminución de la eritropoyetina sérica, lo cual, junto al aumento en el volumen plasmático en el primer y segundo trimestre (en un 48-51% en comparación con la mujer no embarazada), inducen una anemia fisiológica por dilución, entre las semanas 30 y 34 de gestación.¹¹

INFLUENCIA DEL HIERRO EN EL DESARROLLO FETAL

El hierro es un nutriente clave, esencial para el feto en desarrollo infantil y sus requerimientos son altos durante las etapas tempranas del desarrollo, puesto que es un factor crítico en la producción de glóbulos rojos, células musculares y en el desarrollo cerebral;¹⁵ su déficit afecta la formación del sistema nervioso generando efectos neuroconductuales de gran preocupación, ya que persisten mucho tiempo después de la reposición de este micronutriente.²⁶ Adicionalmente, el hierro forma parte de metaloenzimas y otras proteínas que participan en diferentes procesos biológicos necesarios durante todas las etapas del proceso vital, tales como la producción celular de energía, la síntesis de neurotransmisores, de ARN y ADN, el metabolismo de las hormonas, el crecimiento y desarrollo, la maduración sexual y la respuesta inmune.²⁷

Se entiende entonces que el hierro es un elemento esencial para la formación de la mayoría de los órganos en el feto, especialmente en los órganos hematopoyéticos; y, de forma crítica, para el desarrollo normal del cerebro (neurodesarrollo).⁴ El neurodesarrollo es un concepto complejo, que incluye tres dominios: mental, psicomotor y comportamental; incluye la maduración del sistema nervioso central que puede evaluarse en etapas tempranas mediante pruebas psicológicas del desarrollo mental y psicomotor, y medidas de evaluación del comportamiento.²⁸

Entre los procesos relativos al neurodesarrollo, que se ven afectados como consecuencia de la ID, se encuentra, en primer lugar, la deficiencia neuronal de este micronutriente en los recién nacidos, relacionado con la reducción de la tasa de consumo de oxígeno en un 60%, dando como resultado una estructura neuronal primitiva y simple, además de una salud mitocondrial cerebral pobre.²⁹ En segundo lugar, niños de hasta dos años de edad con ID estarán en riesgo de desarrollar un pobre desarrollo cognitivo, motor, social, emocional y neurofisiológico³⁰ y, en la mayoría de estudios comparativos de casos y controles, se ha demostrado que los recién nacidos con IDA, tienen puntuaciones más bajas en las pruebas motoras y un comportamiento socioemocional, que los controles (sin IDA).³¹

En tercer lugar, el hierro tiene un papel muy importante en el metabolismo de neurotransmisores monoamínicos (dopamina, serotonina y norepinefrina) que son sintetizados por la enzima tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa. Estas enzimas, para lograr cumplir su función, requieren la presencia del hierro, por lo que sus bajos niveles séricos comprometen la concentración de estos neurotransmisores.²⁹ Así mismo, en los bebés se han descrito comportamientos socioemocionales y motores alterados asociado al metabolismo dopaminérgico deficiente, sobre todo en áreas ricas en hierro y dopamina como cuerpo estriado y sustancia negra.²⁶ Dentro de las alteraciones comportamentales se incluyen

escasez de movimiento, trastornos del sueño, vacilación y cautela, lo que les impide interactuar adecuadamente con su entorno y los pone en desventaja durante el aprendizaje.³²

Adicionalmente, es importante mencionar, que la región cerebral afectada por ID intrauterina y, así mismo, los efectos clínicos, dependerán de la magnitud de la deficiencia y en qué momento de la gestación se presentaron.¹⁸ Por ejemplo, una de las regiones que se ven afectadas por la ID, es el hipocampo (relacionado principalmente con funciones como la memoria); el cual se desarrolla de forma rápida durante las etapas tardías de la gestación;³³ por ende, tenemos que la deficiencia de hierro fetal compromete directamente las sinapsis hipocampales, afectando entonces el sistema de memoria de reconocimiento, el aprendizaje declarativo y el comportamiento social y afectivo.²⁶

Existe evidencia que relaciona los retrasos y anomalías significativas en el desarrollo estructural de las dendritas de las neuronas del área CA1, con un metabolismo energético alterado en el hipocampo, según lo muestra la baja expresión de MAP2 (proteína 2 asociada a microtúbulos), proteína importante para el andamiaje dendrítico que puede afectarse por la falta de energía para soportar el crecimiento de las dendritas o por un efecto directo sobre la expresión del gen MAP2.³⁴

El metabolismo energético alterado se relaciona con la deficiencia de Fe²⁺ a causa de que este micronutriente es esencial para muchas enzimas mitocondriales integrales que llevan a cabo la fosforilación oxidativa, producción de ATP, citocromos, NADPH y flavoproteínas. Resulta fundamental tener una biodisponibilidad de energía adecuada para apoyar los procesos de desarrollo neuronal y actividad sináptica.³⁵

A su vez, en el hipocampo se identificaron mediante microarreglos, 250 transcripciones de genes conocidos que estaban alterados por deficiencia de hierro, el 30% participaba en el metabolismo primario, el 20% en la transducción de señales y el 11% en el establecimiento de la localización. Estos genes regulan la vía de mTOR, una vía de señalización intracelular que integra condiciones metabólicas favorables (por ejemplo, factores de crecimiento o nutrición) y condiciones metabólicas desfavorables (por ejemplo, hipoxia) para determinar las tasas de traducción de proteínas, diferenciación celular y autofagia.³⁴ Por su parte, se ha visto que neurotransmisores como la dopamina tienen interacción con la señalización de mTOR mediante la realización de un paso de fosforilación crítico de Akt en la vía,³⁶ lo que se relaciona de acuerdo a sus implicaciones en la alteración permanente del aprendizaje del hipocampo y la función de la memoria.³²

En el último trimestre del embarazo hay una mielinización y desarrollo rápido del cuerpo estriado y el hipocampo.³⁷ En los niños de seis meses y tres años también hay una mielinización

rápida y la corteza frontal y los ganglios basales (control motor) se desarrollan con mayor rapidez.¹⁵ Para que se lleve a cabo es importante contar con buenos niveles de hierro, ya que permite la síntesis de aquellas enzimas encargadas de la formación de ácidos grasos integrales a la mielina. Así que su deficiencia temprana altera directamente la composición de la grasa de la mielina llevando a hipomielinización del sistema nervioso. Consecuentemente habrá una velocidad de procesamiento neuronal lenta al afectarse la transmisión del impulso nervioso.²⁹ Los lactantes con deficiencia de hierro pueden presentar disminución de la atención y la memoria, deficiencias en los sistemas visual y auditivo, temperamento y comportamientos sociales y emocionales alterados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para evidenciar la asociación entre la anemia ferropénica durante el embarazo, y el neurodesarrollo infantil, se buscaron artículos con las palabras claves relativas a las capacidades mencionadas dentro de la definición de neurodesarrollo infantil, así como también las palabras “memoria”, “comportamiento” y “motricidad”, en las bases de datos de EMBASE y MEDLINE entre los años 2005 y 2020.

Se agregaron adicionalmente otros artículos obtenidos a través de búsqueda manual, siempre en idioma inglés o español. Se aplicaron filtros para estudios en humanos (ya fueran experimentales u observacionales), excluyéndose información proveniente de estudios en modelos animales y estudios provenientes de humanos cuyos títulos y abstracts no fueran compatibles con la pregunta de investigación de la presente revisión (Figura 3). Teniendo en cuenta los anteriores criterios, se realizó una tabla donde se mencionan y caracterizan los estudios revisados (Tabla 1).

RESULTADOS

En 2017, Staffan K. Berglund *et al*³⁸ evaluaron el impacto de la deficiencia de hierro en madres con sobrepeso durante el embarazo sobre el neurodesarrollo de los recién nacido, en 331 mujeres embarazadas, a través de un estudio observacional prospectivo entre 2008 y 2012. Los investigadores evaluaron la concentración de hierro (tanto de la madre como del producto) verificando niveles de ferritina sérica, hemoglobina, volumen corpuscular medio (MCV) y saturación de transferrina. En el recién nacido, evaluaron peso, talla, circunferencia de la cabeza, puntaje de APGAR, además de escalas de desarrollo neurológico Bayley III a los 18 meses, encontrando que tanto la deficiencia materna de hierro como el sobrepeso y obesidad pueden afectar negativamente el desarrollo del cerebro de la descendencia, al asociarse con puntuaciones motoras y cognitivas muy bajas a los 18 meses, al igual que una menor receptividad y expresividad. La obesidad materna se correlacionó con puntajes de motricidad gruesa más bajos en la descendencia.

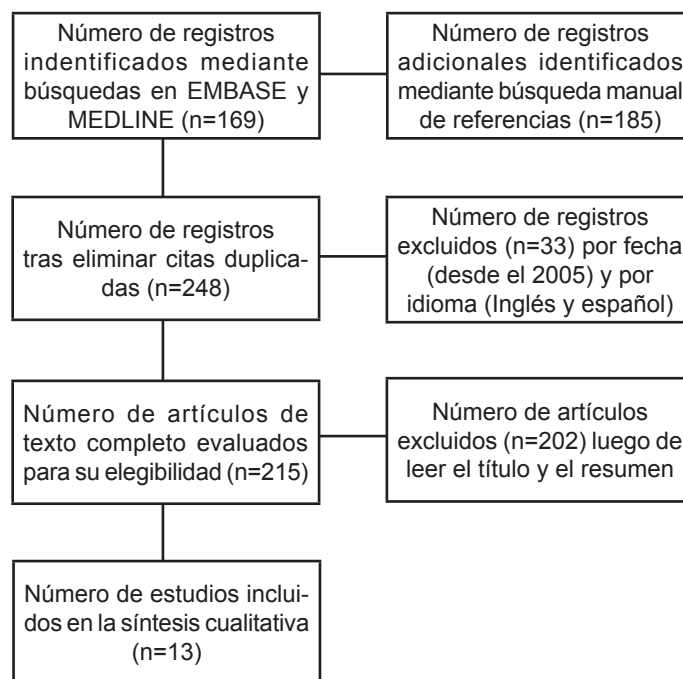


Figura 3. Flujograma de búsqueda.

En 2016, Eun Young Joo *et al*,³⁹ evaluaron las características de niños con anemia por deficiencia de hierro, a través de un estudio observacional retrospectivo en 1330 pacientes con IDA entre seis y 23 meses de edad. Los investigadores evaluaron las historias clínicas y muestras de sangre venosa con mediciones de hemoglobina, hematocrito, VCM, hemoglobina corpuscular media (MHC), ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW), ferritina, saturación de transferrina, encontrando que la IDA se asocia con un deterioro de la función neurocognitiva e intolerancia al ejercicio y la asociación existe incluso después de un tratamiento exitoso, por lo que prevenir la progresión de la deficiencia de hierro es especialmente importante durante la infancia y la niñez temprana, dada la rápida tasa de crecimiento y desarrollo.

En 2016, Mireku MO *et al*⁴⁰ evaluaron la deficiencia de hierro prenatal, ferritina neonatal y la función cognitiva infantil a través de un estudio observacional prospectivo de cohortes, en 636 parejas madre - hijo único, que se inscribieron durante su primera atención prenatal. Los investigadores evaluaron, a la edad de un año, las funciones cognitivas y motoras de los niños utilizando las Escalas de Aprendizaje Temprano de Mullen, GM y ELC. En las madres: se evaluaron ID y CBSF (ferritina sérica de cordón umbilical), encontrando que la prevalencia de ID prenatal en la primera, segunda visita de ANC (cuidado prenatal) y en el parto fue del 30,5%, 34,0% y 28,4%, respectivamente.

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión.

Año	Título	Muestra	Metodología	Variables medidas	Resultados
2017	The impacts of maternal iron deficiency and being overweight during pregnancy on neurodevelopment of the offspring.	331 mujeres embarazadas entre 2008 y 2012, con edad materna entre 18 y 45 años, que no consuman medicamentos y sin diagnóstico de enfermedades a excepción de la obesidad.	Estudio observacional prospectivo	Estado del hierro materno y en la descendencia (ferritina, Hemoglobina, MCV, saturación de transferrina). Además, peso, talla, circunferencia de la cabeza, apgar en el niño, además de escalas de desarrollo neurológico Bayley III a los 18 meses.	La deficiencia materna de hierro y el sobrepeso y la obesidad pueden afectar negativamente el desarrollo del cerebro de la descendencia, al asociarse con puntuaciones motoras y cognitivas muy bajas a los 18 meses, al igual que una menor receptividad, expresividad. La obesidad materna se correlacionó con puntajes motores gruesos más bajos en la descendencia.
2016	Iron deficiency anemia in infants and toddlers	1.330 pacientes con IDA de entre 6 y 23 meses de edad.	Estudio retrospectivo	Historias clínicas, muestra de sangre venosa donde midieron hemoglobina, hematocrito, VCM, hemoglobina corpuscular media (MHC), ando de distribución de glóbulos rojos (RDW), ferritina, saturación de transferrina,	La IDA se asocia con un deterioro de la función neurocognitiva e intolerancia al ejercicio y la asociación existe incluso después de su tratamiento exitoso, por lo que prevenir la progresión de la deficiencia de hierro es especialmente importante durante la infancia y la niñez temprana cuando la rápida tasa de crecimiento y desarrollo, especialmente del cerebro aumenta la vulnerabilidad al deterioro inducido por la anemia por déficit de hierro.
2016	Prenatal iron deficiency, neonatal ferritin, and infant cognitive function.	636 parejas madre-hijo único de 828 mujeres embarazadas elegibles que se inscribieron durante su primera atención prenatal.	Estudio observacional prospectivo	A la edad de 1 año, las funciones cognitivas y motoras de los niños se evaluaron utilizando las Escalas de Aprendizaje Temprano de Mullen. GM y ELC. En las madres: ID y CBSF.	La prevalencia de ID prenatal en la primera y segunda visita de ANC y en el parto fue del 30,5%, 34,0% y 28,4%, respectivamente. Las concentraciones de CBSF fueron similares entre las mujeres embarazadas ID y no ID. Ni la ID prenatal ni la concentración de CBSF se asociaron con una función cognitiva o motora gruesa deficiente de los niños al año de edad. Las concentraciones de CBSF fueron más bajas entre las madres que tenían anemia ID (IDA) en el momento del parto en comparación con las mujeres embarazadas no IDA. En comparación con las mujeres embarazadas sin IDA en el momento del parto, las mujeres con IDA en el momento del parto tienen una concentración de CBSF significativamente más baja, pero esto no afectó las puntuaciones de ELC (Early Learning Composite) o GM (gross motor function) del niño.
2015	Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age	A los 2 meses de edad, 254 bebés nacidos a término sin problemas perinatales o enfermedades agudas o crónicas recibieron una evaluación de ERP en el Hospital Infantil de la Universidad de Zhejiang, Hangzhou, China.	Estudio transversal. Los potenciales relacionados con eventos se utilizaron en una tarea de memoria de reconocimiento auditivo para comparar bebés chinos de 2 meses con suficiencia o deficiencia de hierro al nacer. La deficiencia de hierro fetal-neonatal se definió de 2 maneras: proporción alta de protoporfirina de zinc / hemo (ZPP / H > 118 mmol / mol) o ferritina sérica baja (<75 mg / L) en la sangre del cordón. La onda lenta tardía se utilizó para medir el reconocimiento infantil de la voz de la madre.	Potenciales relacionados con eventos (ERP), relación protoporfirina de zinc / hemo (ZPP / H) y ferritina sérica en cordón umbilical.	Al comparar 35 bebés con deficiencia de hierro (ZPP / H > 118 mmol / mol) con 92 con ZPP / H más bajo (suficiente hierro), solo los bebés con suficiencia de hierro mostraron una amplitud de onda lenta tardía más grande para la voz de un extraño que la voz de la madre en localizaciones frontal-central y parietal-occipital, que indican el reconocimiento de la voz de la madre.

Bajos niveles de hierro y anemia ferropénica durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Año	Título	Muestra	Metodología	Variables medidas	Resultados
2014	Higher prevalence of iron deficiency anemia in strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children	630 niños con TDAH de 5 a 18 años y 630 controles de 5 a 18 años, de Qatar.	Casos y controles emparejado por edad y sexo	Antecedentes familiares, índice de masa corporal (IMC), niveles de hierro, ferritina, hemoglobina, 25-hidroxivitamina D sérica, calcio, magnesio, niveles de fósforo, comportamiento del niño en el entorno escolar mediante escalas de calificación de maestros, cuestionario de Swanson, Nolan y Pelham, Conner's llenado por padres y maestros y la historia clínica y desempeño escolar	Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todas las mediciones realizadas, teniendo que los niveles de vitamina D, hierro sérico, ferritina, hemoglobina, magnesio, calcio sérico y fósforo fueron más bajos en niños con TDAH que en los controles, al igual que las escalas de comportamiento y cuestionarios realizados tuvieron resultados deficientes en este primer grupo con respecto a los controles.
2013	Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China.	850 niños nacidos de mujeres que participaron en un ensayo controlado aleatorio de grupo doble ciego de suplementación prenatal de micronutrientes en las zonas rurales occidentales de China	Estudio observacional prospectivo. Seguimiento por 2 años de 850 niños nacidos de mujeres que participaron en un ensayo en China. Estas mujeres fueron asignadas al azar para recibir diariamente ácido fólico, hierro / ácido fólico (60 mg de hierro) o múltiples micronutrientes (con 30 mg de hierro) durante el embarazo. Los niños se clasificaron en grupos IDA-prenatal y no-IDA-prenatal según la hemoglobina de la madre en el tercer trimestre. Cada grupo contenía 3 subgrupos según el tratamiento de la madre: ácido fólico, hierro / ácido fólico y múltiples micronutrientes. Se administraron escalas de Bayley de desarrollo infantil a los niños para evaluar su desarrollo a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad.	IDA materna y del respectivo producto, hemoglobina materna en el tercer trimestre, escalas de Bayley de desarrollo infantil.	En comparación con el grupo no-IDA-prenatal, el grupo IDA-prenatal mostró un índice de desarrollo mental significativamente más bajo a los 12, 18 y 24 meses de edad. Los índices de desarrollo mental en el grupo IDA-prenatal y no-IDA-prenatal fueron similares con la suplementación de hierro / ácido fólico pero fueron significativamente más bajos en el grupo IDA-prenatal con suplementación de ácido fólico o micronutrientes múltiples. Por tanto, la IDA prenatal en el tercer trimestre está asociada con el desarrollo mental del niño. Sin embargo, la suplementación prenatal con suficiente hierro protege el desarrollo infantil incluso cuando la IDA de la mujer no se corrigió adecuadamente durante el embarazo.
2011	Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy.	216 mujeres embarazadas sanas y bien nutridas y su recién nacido a término de peso normal.	Estudio observacional prospectivo en el que siguieron a mujeres embarazadas desde la semana 13 de gestación hasta el parto, y a su respectivo recién nacido a término, de peso normal.	El comportamiento neonatal se evaluó mediante la Escala de evaluación del comportamiento neonatal (NBAS).	En el primer trimestre, la deficiencia de hierro fue un predictor débil para la puntuación de la respuesta autónoma en la NBAS. En el segundo trimestre fue un predictor fuerte y en el tercer trimestre, esa deficiencia predijo la puntuación en la NBAS. En conclusión, la deficiencia de hierro durante el embarazo altera la respuesta autónoma general del recién nacido, el rendimiento motor y la capacidad de autorregulación.
2011	Relationship Between Maternal DHA and Iron Status And Infants' Cognitive Performance.	63 mujeres embarazadas entre las 28 y 32 semanas de gestación, de 19 - 40 años.	Estudio observacional prospectivo.	En las madres: hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), volumen corpuscular medio (MCV) y ferritina sérica (SF), DHA. Para medir el rendimiento cognitivo de las mujeres y sus hijos, se utilizaron las matrices progresivas avanzadas de Raven, la prueba de rotación mental y la escala de vocabulario de Mill Hill.	Durante el embarazo, el 9.5% de las embarazadas estaban anémicas, el 34.9% tenía reservas bajas de hierro y el 3.2% padecía anemia ferropénica. No se observó una relación significativa entre la Hb de la mujer embarazada, los niveles de ferritina, el DHA en plasma y eritrocitos, el rendimiento cognitivo y los antecedentes sociodemográficos y el rendimiento cognitivo del bebé a los seis meses. La Hb de los bebés a los seis meses y el peso y la circunferencia craneal al nacer y a los seis meses no se asociaron con su desempeño cognitivo. Las pruebas cognitivas con los respectivos instrumentos no se asociaron con los niveles maternos de hierro y DHA a los seis meses de edad.
2010	Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy	28 lactantes con anemia por deficiencia de hierro, 28 lactantes con deficiencia de hierro no anémica y 21 con suficiencia de hierro, entre 9 y 12 meses de edad	Estudio observacional prospectivo	VCM, ancho de distribución de glóbulos rojos, protoporfirina de zinc, saturación de transferrina y ferritina. A los 9 y 12 meses, el Test de Fagan de Inteligencia Infantil (FTII); Tarea A-no-B; Encuesta de Temperamento de Emocionalidad, Actividad y Sociabilidad; y se administraron la Escala de Calificación del Comportamiento.	Los bebés con IDA y con nivel de hemoglobina ≤ 105 g / L mostraron una memoria de reconocimiento más pobre en el FTII que los bebés sin IDA. La medida de orientación / compromiso de la Escala de Calificación del Comportamiento midió parcialmente estos efectos. Se observaron efectos más fuertes de la AIF sobre estos resultados en los bebés que obtuvieron puntuaciones más bajas en las medidas socioemocionales.

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Año	Título	Muestra	Metodología	Variables medidas	Resultados
2010	Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy	28 lactantes con anemia por deficiencia de hierro, 28 lactantes con deficiencia de hierro no anémica y 21 con suficiencia de hierro, entre 9 y 12 meses de edad	Estudio observacional prospectivo	VCM, ancho de distribución de glóbulos rojos, protoporfirina de zinc, saturación de transferrina y ferritina. A los 9 y 12 meses, el Test de Fagan de Inteligencia Infantil (FTII); Tarea A-no-B; Encuesta de Temperamento de Emocionalidad, Actividad y Sociabilidad; y se administraron la Escala de Calificación del Comportamiento.	Los bebés con IDA y con nivel de hemoglobina ≤ 105 g / L mostraron una memoria de reconocimiento más pobre en el FTII que los bebés sin IDA. La medida de orientación / compromiso de la Escala de Calificación del Comportamiento midió parcialmente estos efectos. Se observaron efectos más fuertes de la AIF sobre estos resultados en los bebés que obtuvieron puntuaciones más bajas en las medidas socioemocionales.
2010	Maternal Hb during pregnancy and offspring's educational achievement: a prospective cohort study over 30 years.	11,656 individuos nacidos de partos únicos (51% hombres y 49% mujeres).	Estudio observacional prospectivo.	Niveles de Hb materna (que estuvieron disponibles a partir del tercer, séptimo y noveno mes de gestación). El logro educativo, que se midió como puntajes escolares (rango 4-10) tomados a los 14 años (cuestionarios autoinformados) y 16 años (informes escolares), así como el nivel más alto de educación a la edad de 31 años.	Hay una asociación positiva directa entre los niveles de Hb y el rendimiento educativo en la edad adulta. Si los niveles eran ≥ 110 g / l en los tres puntos de medición, la descendencia no solo tenía mejores puntajes escolares a las edades de 14 y 16 años, sino que también tenían mayores probabilidades de tener un mayor nivel de educación a la edad de 31 años. El estudio sugiere que los niveles bajos de Hb materna en las etapas finales del embarazo están relacionados con el menor rendimiento educativo de la descendencia.
2007	An event-related potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia	15 bebés con anemia por deficiencia de hierro y 19 con suficiencia de hierro entre los 9 y 12 meses	Estudio comparativo, entre abril del 2002 y agosto del 2005.	Mediciones hematológicas (VCM, ancho de distribución eritrocitaria, relación protoporfirina de zinc, ferritina y saturación de transferrina), además se estudió la memoria y atención mediante la realización de un electroencefalograma	Hay un componente negativo de latencia media asociado con la atención y una onda lenta positiva tardía asociada con la actualización de la memoria en ambas edades en los grupos de anemia por deficiencia de hierro y de suficiente hierro. De acuerdo con el patrón de desarrollo apropiado para la edad a los 9 meses, el grupo con suficiente hierro mostró una mayor respuesta de atención (componente negativo) a la madre y una mayor actualización de la memoria para el extraño (onda lenta positiva). Este patrón de respuestas no fue evidente en el grupo de anemia por deficiencia de hierro hasta los 12 meses, lo que sugiere un retraso en el desarrollo cognitivo.
2005	Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament.	148 mujeres peruanas de bajos ingresos y sus recién nacidos.	Estudio observacional prospectivo. Utilizando sangre de cordón al nacer, obtuvieron medidas de ferritina neonatal, hierro sérico y hemoglobina. Mientras los recién nacidos todavía estaban en el hospital, su comportamiento durante un examen de antropometría estructurado se grabó en video y posteriormente se codificó en cuatro dimensiones de temperamento: nivel de actividad, emocionalidad negativa, estado de alerta y hollín. Las mismas dimensiones se codificaron utilizando una cinta de video obtenida durante una visita posterior a los hogares de los recién nacidos.	Ferritina neonatal, hierro sérico, hemoglobina y 4 dimensiones de temperamento: Nivel de actividad, emocionalidad negativa, estado de alerta y hollín (capacidad de los niños para calmarse y recuperarse de la angustia).	Los niveles más bajos de hemoglobina neonatal y hierro sérico se relacionaron con niveles más altos de emocionalidad negativa y con niveles más bajos de alerta y hollín. El patrón de resultados de temperamento de hierro no pudo atribuirse a la variación en la demografía familiar, el bajo peso al nacer, la edad gestacional, la ingesta dietética materna o los marcadores de enfermedad neonatal y diabetes materna.

Las concentraciones de CBSF fueron similares entre las mujeres embarazadas con y sin ID. Ni la ID prenatal ni la concentración de CBSF se asociaron con una función cognitiva y de motricidad gruesa deficiente de los niños al año de edad, observando que, a diferencia de las mujeres embarazadas sin IDA, aquellas con IDA en el momento del parto, tienen una concentración de CBSF significativamente más baja, pero esto no afectó las puntuaciones de ELC (*Early Learning Composite*) o GM (*Gross Motor function*) del niño.

En 2016, Menon KC *et al*⁴¹ evaluaron los efectos de la anemia en diferentes etapas de la gestación y su impacto en los productos, a través de un estudio observacional prospectivo de cohortes en mujeres indias embarazadas, en el segundo (n=211) y el tercer trimestre de gestación (n=178); con un grupo cuyos productos fueron seguidos hasta la semana tres posparto (n=147). Los investigadores evaluaron en la madre, la sangre venosa en ayunas para estimar la hemoglobina, ferritina en suero, receptor soluble de transferrina (sTfR), concentraciones de proteína C reactiva y rasgos de células falciformes. También los estados: sociodemográfico, socioeconómico y de salud. Encontrando que la prevalencia de anemia materna fue de 41% y 55% y la anemia ferropénica fue de 3,6% y 5,6%, en el segundo y tercer trimestre respectivamente. En los recién nacidos se evaluó el peso, talla, y circunferencia cefálica. Los recién nacidos hijos de mujeres embarazadas que no estaban anémicas en el segundo trimestre eran más pesados, más altos y tenían una circunferencia de la cabeza más grande, en comparación con los bebés de mujeres embarazadas anémicas; lo anterior indicando que la anemia materna en el segundo trimestre de gestación influye en el crecimiento del producto.

En 2015, Fengji Geng *et al*⁴² evaluaron el impacto de la deficiencia de hierro fetal - neonatal, en la memoria de reconocimiento a los dos meses de edad, a través de un estudio transversal, en 254 niños nacidos a término, sin problemas perinatales o enfermedades agudas o crónicas a los dos meses de edad, quienes recibieron una evaluación de ERP (potenciales relacionados con eventos) en el Hospital Infantil de la Universidad de Zhejiang, Hangzhou, China. Los investigadores también evaluaron la relación protoporfirina de zinc / hemo (ZPP / H), y ferritina sérica en cordón umbilical, encontrando que, al comparar 35 neonatos con deficiencia de hierro (ZPP / H > 118 mmol/mol) con 92 neonatos con ZPP / H más bajo (suficiente hierro), sólo los niños con suficiencia de hierro, mostraron una amplitud de onda lenta tardía más grande para la voz de un extraño, que la voz de la madre en localizaciones frontal-central y parietal-occipital, indicando reconocimiento de la voz de la madre.

En 2014, Bener A *et al*⁴³ evaluaron la prevalencia de la deficiencia de hierro como factor predictor del trastorno por déficit de atención en niños con hiperactividad (TDHA), a través de un estudio observacional de casos y controles apareado por edad y sexo, en

630 niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad entre cinco y 18 años, y 630 controles de cinco a 18 años de emparejados por edad, sexo y origen. Los investigadores evaluaron los antecedentes familiares, índice de masa corporal (IMC), niveles de hierro, ferritina, hemoglobina, 25-hidroxivitamina D sérica, calcio, magnesio, niveles de fósforo, el comportamiento del niño en el entorno escolar mediante las escalas de calificación de maestros, mediante el cuestionario de Swanson, Nolan y Pelham, Conner's llenado por padres y maestros y la historia clínica y desempeño escolar, encontrando que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todas las mediciones realizadas, teniendo que los niveles de vitamina D, hierro sérico, ferritina, hemoglobina, magnesio, calcio sérico y fósforo, fueron más bajos en niños con TDHA que en los controles, al igual que las escalas de comportamiento y cuestionarios realizados tuvieron resultados deficientes en este primer grupo con respecto a los controles.

En 2013, Chang S *et al*⁴⁴ evaluaron los efectos de la IDA en el embarazo, en el desarrollo mental de los productos. A través de un estudio observacional prospectivo, se hizo un seguimiento durante dos años a 850 niños nacidos de mujeres que habían participado en un ensayo controlado aleatorio doble ciego de suplementación prenatal de micronutrientes, en las zonas rurales occidentales de China. Estas mujeres fueron asignadas al azar para recibir diariamente ácido fólico, hierro/ácido fólico (60 mg de hierro) o múltiples micronutrientes (con 30 mg de hierro) durante el embarazo. Los niños se clasificaron en grupos IDA-prenatal y no-IDA-prenatal según la hemoglobina de la madre en el tercer trimestre. Los investigadores evaluaron la IDA, hemoglobina materna en el tercer trimestre, escalas de Bayley de desarrollo infantil en los niños para evaluar su desarrollo a los tres, seis, 12, 18 y 24 meses de edad. Y encontraron que, en comparación con el grupo no-IDA-prenatal, el grupo IDA-prenatal tuvo un índice de desarrollo mental significativamente más bajo a los 12, 18 y 24 meses de edad. Los índices de desarrollo mental en ambos grupos IDA-prenatal y no-IDA-prenatal, fueron similares con la suplementación de hierro/ácido fólico, pero fueron significativamente más bajos en el grupo IDA-prenatal con suplementación de ácido fólico o micronutrientes múltiples. Por tanto, la IDA prenatal en el tercer trimestre de gestación, se relaciona con el desarrollo mental del niño.

En 2011, Hernández Martínez C *et al*⁴⁵ evaluaron los efectos de la deficiencia de hierro en el comportamiento neonatal en diferentes etapas de la gestación, a través de un estudio observacional prospectivo en el que siguieron a 216 mujeres embarazadas sanas y bien nutridas, desde la semana 13 de gestación hasta el parto y a su respectivo recién nacido a término, de peso normal. Los investigadores evaluaron el comportamiento neonatal mediante la escala de evaluación del comportamiento neonatal (NBAS), encontrando que en el primer trimestre, la deficiencia de hierro fue

un predictor débil para la puntuación de la respuesta autónoma en la NBAS. En el segundo trimestre fue un predictor fuerte y en el tercer trimestre, esa deficiencia predijo la puntuación en la NBAS. En conclusión, la deficiencia de hierro durante el embarazo altera la respuesta autónoma general del recién nacido, el rendimiento motor y la capacidad de autorregulación.

En 2011, Rioux FM *et al*⁴⁶ evaluaron la relación entre DHA (ácido docosahexaenoico) materno, el estado del hierro durante la gestación y el desempeño cognitivo (tanto materno como de los lactantes a sus seis meses de vida), a través de un estudio observacional prospectivo, en 63 mujeres embarazadas entre las 28 y 32 semanas de gestación, entre los 19 y los 40 años de edad. Los investigadores evaluaron en las madres: hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), volumen corpuscular medio (MCV), ferritina sérica (SF) y DHA, encontrando que, durante el embarazo, el 9,5% de las embarazadas estaban anémicas, el 34,9% tenía reservas bajas de hierro y el 3,2% padecía anemia ferropénica. Para medir el rendimiento cognitivo de mujeres y sus hijos, se utilizaron las matrices progresivas avanzadas de Raven, la prueba de rotación mental y la escala de vocabulario de Mill Hill. No se observó una relación significativa entre la Hb de la mujer embarazada, sus niveles de ferritina, de DHA en plasma y eritrocitos, su rendimiento cognitivo y sus antecedentes sociodemográficos, junto con el rendimiento cognitivo de los niños a los seis meses. La Hb de los niños a esta edad, junto con el peso y la circunferencia craneal al nacer y a los seis meses, no se asociaron con su desempeño cognitivo. No hubo relación entre las pruebas cognitivas con los respectivos instrumentos y los niveles maternos de hierro y DHA a los seis meses de edad.

En el 2010, Colin Carter *et al*³¹ evaluaron la relación entre IDA y la función cognitiva en la infancia, a través de un estudio observacional prospectivo, en 28 lactantes con IDA, 28 lactantes con deficiencia de hierro sin anemia y 21 con suficiencia de hierro, entre 9 y 12 meses de edad. Los investigadores evaluaron el volumen corpuscular medio, ancho de distribución eritrocitaria, protoporfirina de Zinc, saturación de transferrina y ferritina. A los 9 y 12 meses, aplicaron el Test de Fagan de Inteligencia Infantil (FTII); Tarea A-no-B; Encuesta de Temperamento de Emocionalidad, Actividad y Sociabilidad; usando además la Escala de Calificación del Comportamiento, encontrando que los niños con IDA y con nivel de hemoglobina ≤ 105 g/L mostraron una memoria de reconocimiento más pobre en el FTII que los niños sin IDA. La medida de orientación/compromiso de la Escala de Calificación del Comportamiento midió parcialmente estos efectos. Se observaron efectos más fuertes de la anemia por deficiencia de hierro sobre estos resultados en los niños que obtuvieron puntuaciones más bajas en las medidas socioemocionales.

En 2010, Fararouei M *et al*⁴⁷ evaluaron la asociación entre la hemoglobina materna durante el embarazo y los logros educati-

vos de la descendencia en la edad adulta, a través de un estudio observacional prospectivo, con un seguimiento de 30 años. Los autores analizaron los datos obtenidos del Estudio de cohorte de nacimientos del norte de Finlandia, realizado en 1966, en el que se recopilaban datos sobre las madres y la descendencia desde el embarazo hasta la edad de 31 años. El estudio se realizó en 11.656 individuos nacidos de partos únicos (51% hombres y 49% mujeres), en quienes se evaluaron: los niveles de Hb materna y también el logro educativo, el cual se midió como puntajes escolares (rango 4-10) tomados a los 14 años (cuestionarios autoinformados) y 16 años (informes escolares), así como el nivel más alto de educación a la edad de 31 años. Encontrando una asociación positiva directa entre los niveles de Hb materna durante las etapas finales del embarazo, sobre el desarrollo cognitivo y el rendimiento educativo de la descendencia en la edad adulta. Si los niveles eran ≥ 110 g/l en los tres puntos de medición, la descendencia no solo tenía mejores puntajes escolares a las edades de 14 y 16 años, sino que también tenían mayores probabilidades de tener un mayor nivel de educación a la edad de 31 años. El estudio sugiere que los niveles bajos de Hb materna en las etapas finales del embarazo están relacionados con el menor rendimiento educativo de la descendencia.

En 2007, Matthew J Burden *et al*⁴⁸ realizaron un estudio relacionado con eventos de la memoria de atención y reconocimiento en niños con anemia por deficiencia de hierro, a través de un estudio observacional de casos y controles, entre abril del 2002 y agosto del 2005, en 15 niños con anemia por deficiencia de hierro y 19 con suficiencia de hierro entre los nueve y 12 meses, en quienes realizaron mediciones hematológicas (VCM, ancho de distribución eritrocitaria, relación protoporfirina de zinc, ferritina y saturación de transferrina), estudiándose además la memoria y atención mediante la realización de un electroencefalograma, encontrando un componente negativo de latencia media asociado con la atención y una onda lenta positiva tardía asociada con la actualización de la memoria en ambas edades en los grupos de anemia por deficiencia de hierro y de suficiente hierro. De acuerdo con el patrón de desarrollo apropiado para la edad a los nueve meses, el grupo con suficiente hierro mostró una mayor respuesta de atención (componente negativo) a la madre y una mayor actualización de la memoria para el extraño (onda lenta positiva). Este patrón de respuestas no fue evidente en el grupo de anemia por deficiencia de hierro hasta los 12 meses, lo que sugiere un retraso en el desarrollo cognitivo.

En 2005, Wachs TD *et al*⁴⁹ evaluaron la relación entre el estado de hierro neonatal con la variabilidad individual en el temperamento neonatal, a través de un estudio observacional prospectivo, en 148 mujeres peruanas de bajos ingresos y sus recién nacidos. Los investigadores evaluaron la ferritina neonatal, hierro sérico y hemoglobina. Además, cuatro dimensiones de temperamento: Nivel de actividad, emocionalidad negativa, estado de alerta y

hollín (que significa la capacidad de los niños para calmarse y recuperarse de la angustia); encontrando que, los niveles más bajos, tanto de hemoglobina neonatal como de hierro sérico, se relacionaron con niveles más altos de emocionalidad negativa, pero más bajos de alerta y hollín.

DISCUSIÓN

La totalidad de los estudios revisados, responden a una metodología observacional (dos de casos y controles, uno retrospectivo, nueve prospectivos y uno transversal), dada la imposibilidad ética de realizar un estudio experimental, privando a un grupo de mujeres gestantes de la suplementación con hierro.

En cuanto a la muestra de los estudios, podemos decir que los tamaños muestrales fueron, en todos los casos, mayores a 30, incluyéndose tanto mujeres gestantes como sus productos de todas las etnias. En siete estudios se obtuvieron muestras tanto de la madre como de su hijo; y en seis se le realizaron pruebas únicamente al producto. En cuanto a los tiempos de seguimiento, fueron desde tres hasta llegar a 30 años. Con la evidencia evaluada, se concluye que existe una asociación entre el déficit de hierro, la anemia ferropénica (tanto materna como en el recién nacido) y las alteraciones en el neurodesarrollo, que pueden ser observadas durante la infancia o en la vida adulta. Las alteraciones del neurodesarrollo se evidencian como trastornos relacionados con las funciones cognitivas, la memoria, el comportamiento y la motricidad.

Respecto a la neurocognición, existe evidencia de que la IDA, se asocia a un deterioro de la función neurocognitiva, encontrándose que los hijos de gestantes con IDA prenatal, tuvieron un índice de desarrollo mental significativamente más bajo a los 12, 18 y 24 meses de edad, en relación con los productos de madres sin IDA. El desarrollo cognitivo fue evaluado mediante la aplicación del Test de Fagan de Inteligencia Infantil, al igual que la Tarea A-no-B.

En cuanto a la memoria, se ha observado que los niños con suficiencia de hierro, logran hacer una distinción entre la voz de su madre y la de un extraño, hecho no verificado en aquellos niños con deficiencia de hierro. Así mismo, los niños con IDA y hemoglobina <106 g/L evidencian una memoria de reconocimiento más pobre en algunos indicadores como lo es el Test de Fagan de Inteligencia Infantil (FTII), en comparación con los niños sin IDA. En uno de los estudios,³⁸ también en el electroencefalograma se evidenciaron cambios en las ondas cerebrales positivas y negativas, en relación a la evaluación del reconocimiento auditivo del familiar en contraste con el de un desconocido.

En la evaluación del comportamiento a través de las escalas de Calificación del Comportamiento y de calificación de maestros,

así como de diversos cuestionarios llenados por padres y maestros, la historia clínica y desempeño escolar, se evidenció que, en niños con deficiencia de hierro, estas evaluaciones tuvieron resultados deficientes.

Finalmente, en cuanto a la motricidad, existe evidencia de que la deficiencia de hierro durante el embarazo se relaciona con un rendimiento motor y una capacidad de autorregulación significativamente más baja en los niños,⁵⁰ siendo un factor relacionado con puntajes de motricidad gruesa bajos en la descendencia, al igual que la obesidad materna, pues durante la gestación, esta última, es una causa importante de deficiencia de hierro, que repercute negativamente en el neurodesarrollo, encontrándose cambios significativos en aquellos grupos que cursaron con deficiencia de hierro prenatal y con bajos niveles de ferritina sérica de cordón umbilical, pues no se asociaron con una función cognitiva ni motricidad gruesa deficiente en los niños, determinado mediante las puntuaciones del *Early Learning Composite* y *Gross Motor Function*.

LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones del presente estudio encontramos que, el hecho de que no es ético proponer un estudio experimental para ver lo que sucede en ausencia de niveles adecuados de hierro en el embarazo, genera una baja cantidad de artículos derivados de ensayos clínicos controlados, que permitan evaluar, a través de una intervención en la suplementación de hierro sobre la población de mujeres gestantes, los resultados en cuanto a niveles de hierro y sus efectos en el neurodesarrollo de los productos.

Irónicamente, en uno de los artículos, no se logra observar lo que sucede en ausencia de niveles adecuados de hierro en el embarazo, genera una baja cantidad de artículos derivados de ensayos clínicos controlados, que permitan evaluar, a través de una intervención en la suplementación de hierro sobre la población de mujeres gestantes, los resultados en cuanto a niveles de hierro y sus efectos en el neurodesarrollo de sus hijos. Adicionalmente, entre los artículos revisados, hubo heterogeneidad respecto de las variables medidas; es decir, no todos los estudios realizaron las mismas escalas y cuestionarios para determinar la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo, y al no evaluar las mismas variables, se hace difícil la homogeneidad e interpretación de resultados. También hay que recalcar que esas mediciones incluyeron niveles de indicadores como: hemoglobina, niveles séricos de hierro, ferritina sérica, protoporfirina de zinc, saturación de transferrina, entre otros; cuyos puntos de corte no eran iguales dentro de los estudios incluidos en la presente revisión (tomando en cuenta que la medición de ferritina sérica es una prueba costo efectiva, que permite determinar si existe suficiencia de hierro y que no fue medida en todos los estudios revisados). Así mismo, debe aclararse que, además de ser poco ético, existe una franca

dificultad en hacer la pesquisa del hierro en el feto en sus diferentes etapas, pues solo se puede acceder al dato de la madre y luego evaluar la neurocognición en el hijo, sin tener una medida directa que se pueda correlacionar exactamente con la cantidad de hierro que tuvo en sus diferentes etapas de formación gestacional.

CONCLUSIÓN

El hierro es un micronutriente fundamental para numerosos procesos, incluyendo el neurodesarrollo. Durante la gestación, por razones fisiológicas, puede verse disminuido repercutiendo negativamente en el desarrollo de funciones neurocognitivas, entre ellas la memoria, el comportamiento y la motricidad. Sin embargo, su deficiencia también puede deberse a ciertas condiciones patológicas, relacionadas con una nutrición inadecuada o enfermedades crónicas padecidas por la mujer gestante. Existe además, dentro de los estudios observacionales evaluados en la presente revisión, una asociación positiva entre los bajos niveles de hierro durante la gestación y la disminución de las puntuaciones relacionadas con las variables que dan cuenta del neurodesarrollo infantil, esto evidenciado sobre todo en alteraciones de la memoria de reconocimiento en donde se observó que aquellos infantes expuestos a bajos niveles de este micronutriente durante la gestación, presentaban dificultades para diferenciar la voz de su cuidador, de la de un desconocido. Así mismo, se obtuvieron resultados deficientes en la evaluación del comportamiento y la motricidad en aquellos niños con esta deficiencia, por lo que resulta de gran importancia generar estrategias de vigilancia y seguimiento de la suplementación de hierro durante el embarazo, con el fin de garantizar un adecuado proceso de neurodesarrollo infantil, que influirá directamente en la calidad de vida del niño. También, es fundamental educar a las embarazadas, con el propósito de darles a entender la necesidad de la suplementación, para qué sirve y por qué razón la necesitan ya que influye directamente en su salud y en el desarrollo adecuado de su hijo.

REFERENCIAS

- Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, *et al.* Metabolismo del hierro: Conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *Arch Latinoam Nutr.* 2003; 53(2):119-32.
- Vilaplana M. El metabolismo del hierro y la anemia ferropénica. *Offarm.* 2001; 123-7.
- Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31-8. DOI: 10.1002/ajh.24201
- Milman N. Fisiopatología e impacto de la deficiencia de hierro y la anemia en las mujeres gestantes y en los recién nacidos/infantes. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2012; 58(4):293-312.
- Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106:1655S-1662S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156000
- Roxana Correa J, Collantes. Hemoglobina en recién nacidos por parto vaginal según clampaje precoz o tardío del cordón umbilical, a 2 700 metros sobre el nivel del mar. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología; 2015; 61:237-240.
- Cardero Y, Sarmiento R, Capdesuñe A. Importancia del consumo de hierro y vitamina C para la prevención de anemia ferropénica. *MEDISAN.* 2009.
- Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Relevance of nutritional supplements during pregnancy: Role of iron, folic acid, vitamin D, calcium and multiple micronutrients. *Gac Med Mex.* 2020;156(Supl 3):S1-26.
- OMS. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el control Prenatal. *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2019; 53:1-180.
- República de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional. 2015; 2:683.
- Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology.* 2019; 115(3):269-74. DOI: 10.1159/000495978
- Urdaneta Machado JR, Lozada Reyes M, Cepeda de Villalobos M, García I J, Villalobos I N, Contreras Benítez A, *et al.* Anemia materna y peso al nacer en productos de embarazos a término. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015; 80(4):297-305.
- Espitia de La Hoz F, Orozco Santiago L. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Medicas UIS.* 2013; 26(3):45-50.
- Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106:1567S-1574S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812
- Cerami C. Iron Nutrition of the Fetus, Neonate, Infant, and Child. *Ann Nutr Metab.* 2017; 71(3). DOI: 10.1159/000481447
- Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: Clinical implications and management. *Hematology.* 2017; 2017(1):152-9. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.152
- Rosas-González EA, Álvarez-Altamirano K, Bejarano-Rosales MP, Fuchs- V, Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñañiel CO. La travesía del hierro en el embarazo: Una vía para su deficiencia. *Rev Hematol Mex.* 2019; 20(3):224-30.
- Cao C, Fleming MD. The placenta: The forgotten essential organ of iron transport. *Nutr Rev.* 2016; 74(7):421-31. DOI: 10.1093/nutrit/nuw009
- Allen LH. Anemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5 SUPPL.):1280-4. DOI: 10.1093/ajcn/71.5.1280s
- MacQueen BC, Christensen RD, Baer VL, Ward DM, Snow GL. Screening umbilical cord blood for congenital Iron deficiency. *Blood Cells, Mol Dis.* 2019; 77:95-100. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.04.005
- Young MF, Griffin I, Pressman E, McIntyre AW, Cooper E, Mcnanley T, *et al.* Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *J Nutr.* 2012; 142(1):33-9. DOI: 10.3945/jn.111.145961

22. Van Santen S, Kroot JJC, Zijderfeld G, Wiegerinck ET, Spaanderman MEA, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: A prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(7):1395-401. DOI: 10.1515/cclm-2012-0576
23. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, *et al*. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005; 1(3):191-200. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.01.003
24. Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015; 52(4):339-47. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003
25. Gómez AJL, Cogollo LJM. Anemia ferropénica en mujeres gestantes. *Biociencias*. 2017; 1(3):11-20.
26. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006; 64(5 Suppl. 1). DOI: 10.1301/nr.2006.may.s34-s43
27. Corrales Agudelo LV, Sosa BEP, Estrada JGM, Herrera LCB. Moléculas que participan en el transporte materno-fetal de hierro: Importancia del receptor 1 de transferrina y de la ferroportina en la placenta humana. *Iatreia*. 2011; 24(1):41-50.
28. Iglesias L, Canals J, Arijia V. Efectos del estado prenatal del hierro en el desarrollo neurológico y el comportamiento del niño: una revisión sistemática. 1-44.
29. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(4):516-24. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
30. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull*. 2007; 28(4 SUPPL.):560-71. DOI: 10.1177/15648265070284S409
31. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, *et al*. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010; 126(2). DOI: 10.1542/peds.2009-2097
32. Fretham SJB, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory. *Adv Nutr*. 2011; 2(2):112-21. DOI: 10.3945/an.110.000190
33. Krebs NF, Lozoff B, Georgieff MK. Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during infancy in low-resource settings. *Pediatrics*. 2017; 139(April):S50-8. DOI: 10.1542/peds.2016-2828G
34. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: Fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36(6):1267-71. DOI: 10.1042/BST0361267
35. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr*. 1986; 6:13-40. DOI: 10.1146/annurev.nu.06.070186.000305
36. Chen S, Owens GC, Edelman DB. Dopamine inhibits mitochondrial motility in hippocampal neurons. *PLoS One*. 2008; 3(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0002804
37. Stanco GG. Funcionamiento intelectual y rendimiento escolar en niños con anemia y deficiencia de hierro. *Colomb Med*. 2007; 38(Suppl 1):24-33.
38. Berglund SK, Torres-Espinola FJ, García-Valdés L, Segura MT, Martínez-Zaldívar C, Padilla C, *et al*. The impacts of maternal iron deficiency and being overweight during pregnancy on neurodevelopment of the offspring. *Br J Nutr*. 2017; 118(7):533-40. DOI: 10.1017/S0007114517002410
39. Joo EY, Kim KY, Kim DH, Lee JE, Kim SK. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res*. 2016; 51(4):268-73. DOI: 10.5045/br.2016.51.4.268
40. Mireku MO, Davidson LL, Boivin MJ, Zoumenou R, Massougboji A, Cot M, *et al*. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function. *Pediatrics*. 2016; 138(6):e20161319. DOI: 10.1542/peds.2016-1319.
41. Menon KC, Ferguson EL, Thomson CD, Gray AR, Zodpey S, Saraf A, *et al*. Effects of anemia at different stages of gestation on infant outcomes. *Nutrition*. 2016; 32(1):61-5. DOI: 10.1016/j.nut.2015.07.009
42. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, *et al*. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr*. 2015; 167(6):1226-32. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035
43. Bener A, Kamal M, Bener H, Bhugra D. Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann Med Health Sci Res*. 2014; 4(9):291. DOI: 10.4103/2141-9248.141974
44. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013; 131(3): e755-63. DOI: 10.1542/peds.2011-3513
45. Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Ribot B, Escibano J, Arijia V. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev*. 2011; 87(3):165-9. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.12.006
46. Rioux FM, Bélanger-Plourde J, Leblanc CP, Vigneau F. Relationship between maternal DHA and iron status: And infants' cognitive performance. *Can J Diet Pract Res*. 2011; 72(2):76. DOI: 10.3148/72.2.2011.e140
47. Fararoui M, Robertson C, Whittaker J, Sovio U, Ruokonen A, Pouta A, *et al*. Maternal Hb during pregnancy and offspring's educational achievement: A prospective cohort study over 30 years. *Br J Nutr*. 2010; 104(9):1363-8. DOI: 10.1017/S0007114510002175
48. Burden MJ, Westerlund AJ, Armony-Sivan R, Nelson CA, Jacobson SW, Lozoff B, *et al*. An event-related potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia. *Pediatrics*. 2007; 120(2):e336-45. DOI: 10.1542/peds.2006-2525
49. Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol*. 2005; 46(2):141-53. DOI: 10.1002/dev.20049
50. Christian P, Murray-Kolb LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, *et al*. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *J Am Med Assoc*. 2010; 304(24):2716-23. DOI: 10.1001/jama.2010.1861