

TEMA DE REVISIÓN

DEFICIENCIA DE HIERRO EN GESTACIÓN Y ANEMIA FERROPÉNICA INFANTIL EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO INFANTIL.

Iron deficiency in gestation and childhood ferropenic anemia in the development of the central nervous system

Enrique Massa-Silva^{ac}, Jorge Tori-Fernández^{ab}

RESUMEN

La anemia ferropénica infantil es reconocida como un problema de salud a nivel mundial. La información científica actual indica que el problema se inicia en la madre gestante y se materializa en el lactante. Lo importante de la anemia ferropénica, es el daño que se produce en el desarrollo del sistema nervioso central del feto y del lactante. Los programas de diagnóstico y tratamiento de la anemia se deberían enfocar adicionalmente a lo ya establecido, a la mujer en edad pre gestacional, a los primeros meses de la gestación y a los niveles de hemoglobina y hierro en el recién nacido. Los últimos trabajos científicos demuestran que una intervención en el tercer trimestre del embarazo o en el lactante a partir del cuarto mes de edad, no podrían corregir un daño neurológico previo.

Palabras clave: Deficiencia de hierro en gestación, anemia ferropénica, anemia

SUMMARY

Childhood iron deficiency anemia is recognized as a global health problem. Current scientific information seems to indicate that the problem begins in the pregnant mother and materializes in the infant. What is important in iron deficiency anemia is the damage that could occur in the development of the central nervous system of the fetus and the infant. Programs for the diagnosis and treatment of anemia should focus in addition to what has already been established, to women of pre-pregnancy age, to the first months of gestation, and to the levels of hemoglobin and iron in the newborn.

The latest scientific work seems to show that an intervention in the third trimester of pregnancy or in the infant from the fourth month of age, could not correct previous neurological impairment.

Key words: Iron deficiency in gestation, childhood ferropenic anemia, anemia,

INTRODUCCIÓN

El Plan Multisectorial de Lucha contra la Anemia del Gobierno del Perú tiene un enfoque muy amplio de programas de salud pública.¹ En el caso de la anemia infantil estos programas mencionan: a) el manejo de la anemia en adolescentes entre 12 y 17

años de edad. b) la captación temprana de la madre gestante en el primer trimestre. c) suplementación con hierro y ácido fólico a partir de las 14 semanas de gestación. d) la lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses. e) la administración de sulfato ferroso y de micronutrientes a partir del cuarto mes en niños a término y a partir del mes de edad en prematuros y/o con bajo peso al nacer.¹ Si bien estos programas son valederos, aunque incompletos, existe una falta de adherencia para su cumplimiento y no logran disminuir significativamente la incidencia de anemia infantil por deficiencia de hierro (ADH). En este contexto, lo más importante y relevante en los estudios científicos actuales, es que la anemia infantil por deficiencia de hierro (ADH) es una etiología prevenible de retraso en el desarrollo neurológico y bajo rendimiento académico, debido a compromiso de la capacidad cognitiva y de retención de la información.²⁻⁵ Y lo más grave es que hay evidencia que este déficit psicomotor no sería corregible si la ADH ocurre durante la gestación o en el primer año de vida.⁶⁻⁷

La finalidad de este artículo ha sido revisar la literatura más reciente sobre la participación materna en la patogénesis de la anemia infantil. La importancia del hierro en las mujeres en edad pre gestacional. El rol de la deficiencia de hierro durante la gestación

a Médico Pediatra;

b Clínica Ricardo Palma.

c Miembro de la Directiva de la Sociedad Peruana de Pediatría

y su repercusión sobre el SNC del feto y neonato. El valor de la atención del parto en la hemoglobina del recién nacido. Y la repercusión que tiene el conjunto de estos factores en el desarrollo de la anemia infantil en los primeros seis meses de vida.

La búsqueda de los artículos se hizo 1) a través de Pubmed y Scielo 2) de la bibliografía de los artículos encontrados en los buscadores.

PARTICIPACIÓN DEL HIERRO EN LA ANEMIA INFANTIL

La anemia se define como una hemoglobina o hematocrito mayor de dos desviaciones estándar por debajo de la media correspondiente para la edad. En el caso de los niños entre los 6 y 24 meses de edad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) acepta que anemia en esas edades es cuando la hemoglobina es menor a 11 g/dl. a nivel del mar⁸, aunque estos valores se encuentran en reevaluación.⁹

La anemia infantil es un problema de salud pública a nivel mundial. Mientras más pobre o subdesarrollado es el país, mayor será su incidencia. En el Perú la pobreza total disminuyó del 30.8% al 20.5%¹⁰ y la desnutrición crónica infantil disminuyó de 23.2% al 12.2% entre el 2010 y el 2018, mientras que la prevalencia de anemia infantil sólo disminuyó del 50.3% al 43.5%,¹¹ siendo el grupo etario más afectado entre 6 y 11 meses con una prevalencia de 59.61. La distribución de la anemia a nivel nacional varía de acuerdo con los departamentos siendo la prevalencia más alta en Puno con un 67.7%, cifra de hemoglobina corregida de acuerdo a la altura.¹ Debido a la pandemia por el SAR-Co-2, no se han cumplido los programas de suplemento de hierro. La suplementación preventiva de hierro entre febrero y abril bajo de 66.6% a 14.7% a nivel nacional. Es probable que los porcentajes de anemia se incrementen durante el 2020.¹²

Toda la información científica actual nos indica que la ADH infantil es un problema multifactorial, con factores que se inician en la madre gestante y se materializan en el lactante. El Ministerio de Salud del Perú en el año 2018 reporta que el 21% de mujeres en edad fértil a nivel nacional tienen anemia (hemoglobina < 12 gr/dL. OMS). Y si se trata de mujeres gestantes el 29.6% sufren de anemia en el primer trimestre de gestación (hemoglobina <11gr/dL) y si estas madre son adolescentes las cifras de anemia se elevan al 37%¹³. El número de gestantes con deficiencia de hierro (ferritina < 20 ug/L) es mayor que las gestantes diagnosticadas con anemia por baja hemoglobina¹⁴ y el número de gestantes anémicas se incrementa del

primer al tercer trimestre.¹⁵ El marcador hemoglobina para diagnosticar anemia, no es un buen indicador de la deficiencia de hierro en los diferentes tejidos. Diferentes estudios han demostrado que si la madre tiene deficiencia de hierro en el primer trimestre de gestación, el suplemento de hierro puede no ser suficiente para prevenir la deficiencia de hierro.¹⁶ La baja hemoglobina de la gestante no solo se manifiesta en la disminución del transporte de oxígeno a través de la placenta, siendo que el cerebro del feto consume el 60% del oxígeno disponible a diferencia del cerebro adulto que consume el 20%,¹⁷ sino que existe un factor adicional importante que es la disminución del aporte del hierro. La disminución de la concentración de hierro en el tejido cerebral fetal, trae consigo el riesgo de lesiones permanentes en el tejido nervioso en formación.⁷

La información científica actual converge en que más importante que el valor de la hemoglobina o la medición sistémica del hierro es la determinación del estado del hierro cerebral. No existe un biomarcador de confianza para medir el hierro cerebral con excepción de la ferritina en la sangre del cordón. Por este método la concentración del hierro cerebral fetal se compromete cuando la ferritina en la sangre del cordón disminuye por debajo de 40 mcg/L. (el valor promedio es 170 mcg/L).¹⁸⁻¹⁹ Sin embargo, hay estudios que indican que en recién nacidos una ferritina menor de 75 mcg/L se asocia a una función neurológica anormal en áreas de la memoria y repuestas evocadas.¹⁸⁻²⁰

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En 1997 un estudio comparando madres con hemoglobina normal contra madres con anemia severa, hemoglobina menos de 6 g/dl.²¹ Demostró que los recién nacidos de madres con hemoglobina normal tenían un incremento de la circunferencia craneana de 2 cm, de un peso 700 gr, y de una longitud de 2.5 cm, que los recién nacidos de madres anémicas, resultados estadísticamente significativos. De estos estudios ya se podía deducir indirectamente que una circunferencia craneana más pequeña era reflejo de un sistema nervioso central de menor volumen. En el 2007 estudios en monos²² demostraron los efectos de la deficiencia de hierro en la producción de las enzimas necesarias para la formación de neurotransmisores y para el proceso de mielinización como parte de la maduración cerebral. Estas alteraciones produjeron un daño irreversible en el rendimiento cognitivo y comportamiento social-emocional de estos animales. En el 2018 se investigó el efecto de la ADH materna en el desarrollo neuronal del hipocampo de sus recién nacidos,²³ zona básica

del cerebro cuya función es generar la memoria y el aprendizaje. En madres con hemoglobina y niveles de hierro normales el volumen promedio del hipocampo y la producción fetal del factor neurotrópico derivado del cerebro de sus recién nacidos estaban significativamente aumentados en relación a los recién nacidos de madres con anemia leve, moderada y severa respectivamente. En enero del 2019 un estudio sobre cultivo de neuronas del hipocampo de ratones deficientes en hierro²⁴ demostró una disfunción mitocondrial caracterizada por reducción del consumo de oxígeno y producción de ATP o energía, con la resultante disminución en el tamaño y en la migración de mitocondrias a las dendritas y axones, con menor arborización de estas y menor formación de sinapsis produciendo un déficit de conectividad. Y en septiembre del 2019 un estudio epidemiológico realizado en Suecia²⁵ sobre 299.768 madres y 532.232 hijos de estas madres con un seguimiento promedio de 17 años reportó que el 5% de estas madres tenían anemia antes de las 30 semanas de gestación. Y que los recién nacidos de estas madres anémicas tenían una asociación de aumento moderado de riesgo de autismo y déficit de atención e hiperactividad y un riesgo mucho mayor de discapacidad intelectual sobre los niños nacidos de madres sin anemia o con anemia después de la 30 semanas de gestación, enfatizando la importancia del estado nutricional y estatus del hierro en mujeres previos o al inicio de la gestación.

RELACIÓN ENTRE LA HEMOGLOBINA MATERNA Y DEL RECIÉN NACIDO

El mejor momento para detectar la anemia materna es temprano en la gestación antes de que el volumen plasmático de la madre se expanda. La ADH materna al principio de la gestación, se asocia con un aumento de riesgo de bajo peso y prematuros al nacimiento, a diferencia de la ADH en el tercer trimestre de gestación.¹⁶ Las reservas de hierro del recién nacido se parecen a la de la madre, a pesar del hecho de que las madres anémicas y no anémicas tienen recién nacidos con niveles similares de hemoglobina, excepto en los casos de ADH severa en la madre.²⁶ Un embrión o un feto pueden haber tenido las mejores condiciones durante su etapa en el útero de la madre, sin embargo las condiciones en que se realiza su nacimiento a través de un parto vaginal o abdominal tienen una significativa importancia en la prevención de la ADH infantil. Un recién nacido a término tiene una hemoglobina media de 17.0 gr/dL y 10% de su peso corporal en volumen sanguíneo.²⁷ Estos valores promedio normales dependen en forma significativa del tiempo que demora el clampaje del cordón umbilical. La OMS recomienda el pinzamiento y corte

tardío del cordón umbilical después de dos minutos del nacimiento²⁸, salvo en el recién nacido que sufra de hipoxia. En estos dos minutos el recién nacido se beneficia con alrededor de 100 ml de sangre, lo cual representa la tercera parte de su volumen sanguíneo en el momento de nacer; y con el aporte adicional entre 45 a 75 mg de hierro.²⁹⁻³⁰ Este beneficio se observa en la cantidad de hierro corporal medido por los niveles de ferritina, en lactantes a los seis meses de edad.³¹ El MINSa a través de la Norma Técnica de Atención del Parto³² establece que el Tiempo de Corte del Cordón Umbilical se realice después de dos minutos del nacimiento en todos los hospitales a nivel nacional.

Un recién nacido a término nace con 17.0 gr/dL, para ir disminuyendo rápidamente a los dos meses de edad a niveles entre 9 y 11 gr/dL, como resultado de una disminución en la síntesis de eritropoyetina. El hierro producto de la destrucción de la hemoglobina, no se elimina, sino que se almacena principalmente en el hígado. Al disminuir la hemoglobina del neonato por debajo de 11 gr/dL, se incrementa la eritropoyetina y la producción de glóbulos rojos para mantener los niveles de hemoglobina. La formación de nuevos glóbulos rojos durante los próximos seis meses, se realiza a expensas fundamental del hierro almacenado como producto de la destrucción de los hematíes, durante los dos primeros meses de vida y la transferencia de hierro materno en las últimas 10 semanas de la gestación.³³ La leche materna durante estos primeros seis meses de vida si bien es fundamental para el desarrollo del neonato, tiene una pequeña cantidad de hierro (0.5 a 1 mg/litro)³⁴ con una excelente biodisponibilidad, pero insuficiente para mantener una buena producción de glóbulos rojos sin el aporte del hierro almacenado. La administración de hierro al recién nacido durante los dos primeros meses no mejora sus niveles de hemoglobina, sino que aumenta sus depósitos. Una buena hemoglobina y reserva de hierro al nacimiento protege al neonato de ADH en los primeros meses de vida.³¹

CONCLUSIONES

Toda esta información confirma a que la plasticidad del sistema nervioso central fetal y neonatal, es vulnerable al déficit de hierro y probablemente de otros oligoelementos y vitaminas durante la gestación y en los dos primeros años de vida, periodo de rápido crecimiento cerebral.³⁵ Que el hierro es un elemento fundamental en la síntesis de lípidos que a su vez forman las membranas celulares, en la síntesis de mielina por los oligodendrocitos del cerebro y en la síntesis de neurotransmisores.² Y que un número de

recién nacidos con déficit de hierro cerebral podrían ya tener al nacimiento cierto daño en su sistema nervioso central. Que en estos niños una intervención posterior al nacimiento podría tener poco valor.²⁰⁻³⁶ Y que una parte importante de los programas para disminuir la anemia infantil debería centrarse en la prevención de

la anemia ferropénica en las mujeres de edad fértil y durante la gestación especialmente temprana.¹⁸ Que el clampaje tardío del cordón umbilical tiene una importancia significativa en los niveles de hemoglobina y en la reserva de hierro del recién nacido, y por consiguiente en la protección de la anemia infantil temprana.³¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plan multisectorial de lucha contra la anemia. 2018 Midis.Gob.Pe. <http://www.midis.gob.pe/dmdocuments/plan-multisectorial-de-lucha-contra-la-anemia-v3.pdf>
2. Zavaleta N, and Astete-Robilliard L. Efecto de la anemia en el desarrollo infantil: consecuencias a largo plazo. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017;34 (4):716-22. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v34n4/a20v34n4.pdf>
3. Lozoff B, Smith JB, EdDc, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, and Jimenez E. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatr*. 2013 November; 163(5): doi:org/10.1016/j.jpeds.2013.05.015.
4. 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.
5. Christian, P et al., Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA*, 2010; 304(24):2716-23. doi: 10.1001/jama.2010.1861.
6. Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, Lozoff B, Peirano P, et al. Differences on Brain Connectivity in Adulthood Are Present in Subjects with Iron Deficiency Anemia in Infancy. *Front Aging Neurosci*. 2017 (9):1-10. doi:10.3389/fnagi.2017.00054.
7. Georgieff, M. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106 (Suppl 6): 1588S-1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846
8. WHO. Haemoglobin Concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. VMNIS Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
9. MN Garcia-Casals et al. Use and interpretation of hemoglobin concentrations for assessing anemia status in individuals and populations. *Ann NY Acad Sci*. 1450(2019):5-14. doi:10.1111/nyas.14090
10. INEI Evolución de la Pobreza Monetaria en el Perú 2007-2018. Informe Técnico.
11. INEI Perú indicadores de resultados de los programas presupuestales 2018 encuesta demográfica de salud familiar.
12. Indicadores Multisectoriales de Anemia. [www.minsa.gob.pe › reunis › data › Indicadores_Multisec](http://www.minsa.gob.pe/reunis/data/Indicadores_Multisec). Disponible en https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/Indicadores_Multisectoriales_Anemia.aspel
13. Plan Nacional para la reducción y control de la anemia materno infantil y desnutrición crónica infantil en el Perú 2017-2021 <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4189.pdf>
14. Aranda N, Ribot B, Garcia E, Arijá B. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum Dev*. 2011 Dec 87(12):791-7 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.06.003.
15. Scholl T. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and iron endowment of the neonates. *Nutrition Reviews* 2011 Vol 69 (suppl 1):S23-S29 doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00429,x
16. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *The Am.J. of Cl.Nutrition* 2000;71 (5) 1280S-1284S <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1280s>
17. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy. An evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol*. 1998; 27:177-209.
18. Georgieff, Michael K. Iron Deficiency in Pregnancy. *Am J Obst Gyn*. Published 14 March 2020 doi:10.1016/j.ajog.2020.03.006
19. Chang Cao and Kimberly O O'Brien. Pregnancy and iron homeostasis: an update Special Article. *Nutrition Reviews*. 2013; Vol. 71(1):35–51. doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00550.x
20. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, Shao J, and Lozoff B. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr* 2015; Dec;167

- (6):1226-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.
21. Singla P, Tyagi M, Kumar A, Dash D and Shankar R. Fetal growth in maternal anemia. *Journal Trop. Pediatr.* 1997 Apr;43 (2):89-92. doi:10.1093/tropej/43.2.89.
 22. Beard J. Recent Evidence from Human and Animal Studies Regarding Iron Status and Infant Development. *J Nutr.* Volume 137, Issue 2, February 2007, Pages 524S–530S <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.524S>.
 23. Basu S, Kumar D, Anupurba S, Verma A and Kumar A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. *J Perinatology* 2018; 38:233-239. <https://doi.org/10.1038/s41372-017-0023-5>.
 24. Bastian T, Von Hohenberg W, Georgieff M and Lanier L. Chronic energy depletion due to iron deficiency impairs dendritic mitochondrial motility during hippocampal neuron development. *The Journal of Neuroscience*, January 2019; 39(5):802-813. doi:10.1523/JNEUROSCI.1504-18.2018
 25. Wieggersma A M, Dalman C, Brian K L. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019 September; 18:1-12. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2309
 26. Hokama T., Takenaka S., Hirayama K., Yoshida K. y Yabu E. Iron Status of newborns born to iron deficient anaemic mothers. *Journal of Tropical Pediatrics* 1996 Vol: 42, 75-77
 27. Oski FA. The hematologic aspects of the maternal-fetal relationship. *Hematologic problems in the Newborn*, ed 3, Philadelphia, WB Saunders, 1982 pp 32-33.
 28. OMS Momento óptimo de pinzamiento del cordón umbilical para prevenir la anemia ferropénica en lactantes. https://www.who.int/elena/titles/cord_clamping/es/
 29. Yao Alice C, MD, New York, John Lind, MD, Stockholm Placental Transfusion Review. 1974 *Am Dis Child* 127:128-142. doi: 10.1001/archpedi.1974.02110200130021
 30. Ceriani Cernadas JM. Timing of umbilical cord clamping of term infants. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(2):188-194. doi: 10.5546/aap.2017.eng.188.
 31. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Lardizabal J and Morasso M del C. The effect of early and delayed umbilical cord clamping on ferritin levels in term infants at six months of life: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr.* 2010 Jun;108 (3):201-8. doi:10.1590/S0325-00752010000300005.
 32. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención integral del parto vertical. Decreto Supremo N° 007-2016-SA. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/192109-518-2016-minsa>
 33. Cao Ch and O'Brien K. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutrition Reviews* 2013 Jan Vol: 71(1):35–51. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00550.x.
 34. AAP Book. *Pediatric Nutrition Handbook* 6th Edition. pp 118 y 1202
 35. Cusick S. and Georgieff M. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days” *The J Pediatr* 2016;Vol.175:16–21. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.013
 36. Murray-Kolb L, Subarna K , Katz J, Schaefer B, Cole, LeClerq S, Morgan M, Tielsch J and Christian P. Preschool micronutrient supplementation effects on intellectual and motor function in school-aged Nepalese children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(5):404-10. doi:10.1001/archpediatrics.2012.37
- Financiamiento: Autofinanciado.
 Conflicto de interés: Ninguno.
 ORCID ID
 Jorge Andrés Tori Fernández <https://orcid.org/0000-0003-0915-8966>
 Enrique Massa Silva <https://orcid.org/0000-0002-7642-8535>