



## Desarrollo mental en niños lactantes con anemia por deficiencia de hierro

Leopoldo Vega Franco

Hace justamente veinte años Oski y Honig<sup>1</sup> comunicaron que los cocientes de desarrollo mental de lactantes anémicos aumentaban significativamente después de ser tratados con hierro dextran, por vía intramuscular. El hallazgo era congruente con algunas observaciones clínicas en pacientes anémicos y con los resultados de estudios experimentales en ratas deficientes en hierro; los informes describían en los niños, cambios conductuales caracterizados por letargia e irritabilidad<sup>2</sup> y mencionaban que las ratas mostraban menor actividad espontánea y respondían con lentitud al ser estimuladas.<sup>3</sup>

También había información acerca de alteraciones neuroquímicas asociadas a la carencia de hierro, que involucraban a neurotransmisores<sup>4</sup> y catecolaminas.<sup>5</sup> Con tales argumentos el informe de Oski y Honig motivó a los investigadores clínicos a desarrollar una línea de investigación que parece aún no haber concluido.

De cierta manera, era éste el primer eslabón que daba significado a las investigaciones iniciadas desde un lustro antes en modelos de experimentación en animales, en los que se indicaba que la carencia de hierro daba lugar a cambios neurológicos. Los avances hasta entonces logrados alentaron a la Universidad de las Naciones Unidas y a la Fundación Ford a auspiciar en 1982 una conferencia en la que se revisaron los conocimientos aportados por las investigaciones básicas y los estudios clínicos que estaban en desarrollo.<sup>6</sup>

En 1983 Oski *et al*<sup>7</sup> confirmaron sus hallazgos iniciales, reiterando que sólo siete días después de haber recibido hierro dextran, por vía parenteral, los niños anémicos incrementan su desarrollo mental, evaluado éste con la escala de Bayley. Tal observación se divulgaba en un momento en el que ya se ventilaba cierta controversia; un año antes Lozoff *et al*<sup>8</sup> habían informado los resultados de un estudio de casos y controles hechos en lactantes guatemal-

tecósanos y con anemia ferropénica, ésta comunicación ratificaba que los cocientes de desarrollo mental eran menores en los niños deficientes en hierro que en los niños sanos; sin embargo, discrepaba al señalar que ocho días de tratamiento con sulfato de hierro, por supuesto, vía bucal, eran insuficientes para que los niños aumentaran su cociente de desarrollo mental.

Fue así como varios grupos se interesaron por el estudio de este problema. Aunque todos<sup>9,13</sup> confirmaron la observación de que al comparar las puntuaciones obtenidas con la prueba de Bayley, en lactantes sanos y con anemia ferropénica, estos últimos registraban calificaciones más bajas en su desarrollo psicomotor, dos de estas investigaciones reiteraban que el tratamiento con hierro por 2 a 3 meses, era insuficiente para corregir las diferencias en el desarrollo mental de los niños anémicos. Uno de estos estudios, realizado por Walter *et al*<sup>10</sup> en niños chilenos, cuando éstos cumplían su primer año de vida, hacía notar que 15 meses después de haber recibido tratamiento los niños aún no modificaban las desventajas observadas en su desarrollo, particularmente en lo que respecta a la comprensión del lenguaje que no involucra una demostración visual, así como en la vocalización de bisílabos; y en el área motriz: en los «items» que valoran el balance corporal del niño en posición de pie en el control corporal al estar sentado, al ponerse de pie y al caminar solo. El otro informe, hecho en Costa Rica por Lozoff *et al*,<sup>11</sup> coincidía en señalar que en el segundo año de vida el déficit era más evidente en el área motriz, sin que hubiese cambio alguno después de 3 meses de tratamiento.

Ante estos hallazgos se generó en los investigadores la incertidumbre que la anomalía en el desarrollo fuera irreversible; por esta razón, tanto los niños chilenos como los costarricenses fueron nuevamente valorados entre los 5 y 6 años de edad. Prevalecía también en los investigadores la curiosidad por conocer si el déficit se reflejaba en el desarrollo intelectual de los niños y en las habilidades cognoscitivas y motoras que se requieren para el trabajo escolar. En ambos estudios<sup>14,15</sup> se usó una

batería de pruebas que exploraba la inteligencia, la integración viso-motora, las habilidades para la lecto-escritura y otras que permiten valorar las habilidades motoras, finas y gruesas. Los resultados de sendos estudios confirmaron que los niños anémicos a una edad temprana tenían puntajes menores que los registrados por los niños del grupo control, a pesar de que al momento de realizar la investigación, la concentración de hemoglobina era normal en los dos grupos de niños y su crecimiento corporal era adecuado para su edad.

La interpretación definitiva de estos hallazgos aún era confusa. Mientras unos<sup>14</sup> pensaban que es preciso definir, en términos de un margen de predicción confiable, la participación que tiene la anemia en la relativa desventaja observada en el desarrollo de los niños, otros<sup>15</sup> se inclinaban a pensar que el menoscabo en la función cognoscitiva, en los afectados por anemia en su infancia, era suficiente para recomendar acciones preventivas. En lo que había consenso era en la necesidad de promover programas de enriquecimiento de los alimentos que son consumidos desde una edad temprana.<sup>14</sup>

A un lado de esta polémica, cuando parecía que había consistencia en la información de que la desventaja intelectual y cognoscitiva eran irreversibles, algunos investigadores se percataron de que era preciso examinar este problema con una metodología más rigurosa.

Hasta entonces sólo los informes originales de Oski *et al*<sup>17</sup> mencionaban que los niños anémicos corregían sus cocientes de desarrollo después del tratamiento, el resto de las comunicaciones venía refiriendo que las puntuaciones no se modificaban. Fue por esto que Idjradinata y Pollitt<sup>16</sup> optaron por un diseño aleatorio doble ciego, en el que se controlaron los efectos de la suplementación con hierro en la ejecución de los niños ante la prueba de Bayley. Los autores realizaron su estudio en Indonesia, en 141 niños de 12 y 18 meses de edad. Clasificaron primero a los niños en tres grupos: anémicos, deficientes en hierro sin anemia y suficientes en hierro. Cada grupo fue dividido en dos subgrupos; uno recibió por cuatro meses sulfato de hierro y al otro se le dio un placebo. Todos fueron evaluados en su desarrollo un día antes de iniciar el tratamiento y un día después de concluir éste. Antes de la intervención los cocientes de desarrollo en los niños anémicos fueron significativamente diferentes a los registrados por los niños no anémicos; en cambio, al término del tratamiento el déficit fue revertido en los anémicos, mientras que los otros niños permanecieron sin cambio. Con tales hallazgos los autores concluyeron que la desventaja en el desarrollo mental es reversible al tratamiento con sulfato de hierro.

Como es de suponer, este informe causó desconcierto. Lozoff y su grupo<sup>17</sup> examinaron con mayor rigor el

efecto del tratamiento en niños costarricenses. Con esta finalidad seleccionaron niños de 12 a 23 meses de edad, a quienes les proporcionaron sulfato de hierro por 6 meses. Los niños fueron examinados con la prueba de Bayley al iniciar el tratamiento a los 3 y a los 6 meses. Los resultados confirmaron sus observaciones previas: los niños anémicos registraron menor puntuación en el desarrollo motor y mental, pero las diferencias no fueron significativas en el área motora. En cuanto al índice de desarrollo mental, éste sólo fue significativo al principiar el estudio ( $p < 0.03$ ) y a los 3 meses ( $p < 0.01$ ); aunque los autores consideran —erróneamente— que la diferencia también fue significativa a los 6 meses ( $p < 0.07$ ).

Para explicar las discrepancias con respecto a los resultados del estudio hecho en Indonesia, Lozoff *et al*<sup>17</sup> mencionan en la discusión de sus datos haber intercambiado ideas con Pollitt, señalando la posibilidad de que las diferencias entre los dos estudios fuesen debidas a la influencia de factores socioculturales ejercidos en el contexto familiar de los niños, tanto en Guatemala, Costa Rica y Chile, como en Indonesia.<sup>16</sup> Colateralmente a este enfoque Andraca *et al*<sup>18</sup> (colaboradora de Walter) exploró la posibilidad de que la interacción madre-hijo entre los niños chilenos con el antecedente de anemia, estudiados entre los 5 y 6 años de edad, tuviese alguna influencia en la conducta de los escolares. En su informe señala que los progenitores (padre y madre) de los niños que padecieron anemia, diferían significativamente en la escolaridad y en los índices de promiscuidad, calificada esta variable con los criterios de los autores. Estas diferencias probablemente influyeron en los patrones de interacción madre-hijo: las madres de los niños con el antecedente de anemia sólo interactuaban en respuesta a las demandas de sus hijos; mostraron con ellos escasa iniciativa, no los estimulaban al realizar tareas. El comportamiento opuesto caracterizó a las madres de los niños no anémicos.

Es pertinente destacar que las divergencias en los cocientes de desarrollo y en las puntuaciones de las diversas pruebas, ocurren en la generalidad de los estudios dentro de márgenes de lo considerado como normal; sin embargo, la reiterada observación de diferencias entre los niños anémicos y sanos, y la eventual mejoría que registran los niños después de recibir sulfato de hierro, son suficientes argumentos para tratar de prevenir la deficiencia de este nutrimento.

La introducción de fórmulas lácteas fortificadas con hierro, parece haber contribuido a reducir la prevalencia de anemia en niños norteamericanos de 9 a 23 meses de edad, de 7.5% a 2.8%; todos ellos fueron atendidos en una consulta privada, entre 1969 y 1986.<sup>19</sup>

Por esta información, entre otras razones, es lógico pensar que se haya propuesto como una alternativa ade-

cuada para prevenir las desventajas en el desarrollo mental de lactantes de escasos recursos; a este respecto, una investigación hecha en niños canadienses «amerindios»<sup>20</sup> señalan que en lactantes reclutados antes de cumplir tres meses para ser alimentados con una fórmula fortificada con hierro por 15 meses, se han observado resultados favorables; los investigadores encontraron diferencias en el área motriz de los niños, cuando se compararon las puntuaciones de los que recibieron una leche fortificada (12.8 mg/L) y los alimentados con una fórmula que tenía 1.1 mg/L de hierro; las discrepancias fueron significativas a los 12 y a los 15 meses. Los autores piensan que el empleo de este tipo de fórmulas permitirá disminuir la anemia en niños con alto riesgo de padecer esta enfermedad.

En esta revisión se ha hecho particular referencia a los estudios realizados en niños lactantes. Primero, por ser en ellos donde Oski realizó su trabajo original; y segundo, porque los primeros meses de la vida conforman un «**periodo crítico**» de la etapa evolutiva, en la que la interrelación entre el crecimiento y el desarrollo es altamente sensible al efecto de las variables implicadas en la alimentación y nutrición, además de la influencia que ejercen diversas variables psicosociales y en especial la estimulación afectivo-emocional que ordinariamente reciben los niños en su hogar.<sup>21</sup>

Evidentemente la explicación a este problema es de índole multicausal: numerosas variables influyen en el desarrollo neurológico durante el «**período crítico**». Es importante recordar que el efecto reversible o irreversible de las variables adversas, depende del momento biológico en que éstas se presentan, es decir: la edad del niño, del tiempo que el infante esté sometido a ellas, y de la gravedad del daño que éstas ocasionen. De acuerdo a estas circunstancias será posible prevenir la presentación, corrección o progresión de los daños.

A edades más avanzadas, que corresponden a las del escolar o de la adolescencia, hay también informes del efecto potencial de la deficiencia de hierro en algunas funciones mentales; sin embargo, es en la primera infancia donde es preciso actuar con celeridad. El enriquecimiento y la fortificación de alimentos son acciones prioritarias que aún no se concretan.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *Pediatrics* 1978; 92: 21-5.
- Mauer AM. *Pediatric hematology*. New York: McGraw Hill Book Company, 1969: 195-220.
- Glover J, Jacobs A. Activity pattern of iron-deficient rats. *Brit Med J* 1972; 2: 627-8.
- Symes AL, Missala K, Sourkes TL. Iron and riboflavin-dependent metabolism of a monoamine in the rat in vivo. *Science* 1971; 174: 153-6.
- Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. *J Pediatr* 1975; 86: 542-7.
- Dillman E, Mackler B, Johnson D et al. Effect of iron deficiency on catecholamine metabolism and body temperature regulation. En: Pollitt E, Leibel RL, Ed. *Iron deficiency: Brain Biochemistry and behavior*. New York: Raven Press 1982: 57-77.
- Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron deficient infants. *Pediatrics* 1983; 71: 877-80.
- Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, Wolf AW, Urrutia JJ. The effects of short-term oral iron therapy on developmental deficits in iron-deficient anemic infants. *J Pediatr* 1982; 100: 351-7.
- Walter T, Kovalskys J, Stekel A. Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. *J Pediatr* 1983; 102: 519-22.
- Walter T, de Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.
- Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW et al. Iron deficiency anemia and iron therapy: effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-95.
- Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increase weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61: 849-57.
- Wasserman G, Graziano JH, Factor-Litvak P et al. Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years. *J Pediatr* 1992; 121: 695-703.
- Lozoff B, Jiménez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687-94.
- Walter T, de Andraca I, Castillo M, Rivera F, Cobo C. Cognitive effect at 5 years of age in infants who were anemic at 12 months: a longitudinal study [abstract]. *Pediatr Res* 1990; 28: 295.
- Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341: 1-4.
- Lozoff B, Wolf AW, Jiménez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996; 129: 382-9.
- De Andraca I, Salas I, De la Parra A et al. Interacción madre-hijo y conducta del niño en preescolares con antecedentes de anemia por deficiencia de hierro. *Arch Lat Nutr* 1993; 43: 191-98.
- Yip R, Walsh KM, Goldfarb MG et al. Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story? *Pediatrics* 1987; 80: 330-334.
- Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: A randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; 125: 527-34.
- Skuse D, Pickles A, Wolke D, Reilly S. Postnatal growth and mental development: Evidence for a «sensitive period». *J Child Psychol Psychiatr* 1994; 35: 521-45.