



Archivos Venezolanos de Puericultura y
Pediatría

ISSN: 0004-0649

svpediatria@gmail.com

Sociedad Venezolana de Puericultura y
Pediatría
Venezuela

Ruiz Fernández, Nelina A.

DEFICIENCIA DE HIERRO Y FUNCION COGNITIVA EN LA EDAD ESCOLAR Y ADOLESCENCIA

Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría, vol. 68, núm. 4, octubre-diciembre, 2005, pp. 186-
198

Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría

Caracas, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=367935531007>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN**DEFICIENCIA DE HIERRO Y FUNCION COGNITIVA
EN LA EDAD ESCOLAR Y ADOLESCENCIA**

Nelina A. Ruíz Fernández(*)

RESUMEN:

Existen áreas del cerebro que continúan desarrollándose mas allá de los dos años de edad, por lo que dietas de baja calidad nutricional pueden impactar negativamente la función cognitiva de los niños escolares y adolescentes. La deficiencia de hierro es un déficit nutricional que puede presentarse con frecuencia en dichas edades debido una baja ingesta del mineral y al aumento de sus requerimientos durante la adolescencia. El hierro participa en procesos fisiológicos que tienen lugar en el cerebro. Diversos estudios observacionales demuestran consistentemente que en escolares y adolescentes la anemia ferropenia afecta el coeficiente intelectual, los procesos de atención y memoria y el rendimiento. La suplementación de hierro parece reversar tales efectos. La ferropenia sin anemia también afecta la función cognitiva de los escolares y adolescentes. Asegurar una ingesta adecuada de hierro podría contribuir a mantener un óptimo rendimiento escolar en tales grupos etarios.

Palabras clave: hierro, cognición, función cognitiva, escolares, adolescentes.

SUMMARY:

There are areas of the brain that keep on developing beyond two years of age, then diets of low nutritional quality can impact negatively the cognitive function of the school children and adolescents. The deficiency of iron is a nutritional deficit that can present often in ages mentioned before because low intake of mineral and elevated requirement during the adolescence. The iron participates in physiological processes that take place in the brain. Diverse observational studies show that in school children and adolescents ferropenic anaemia affects intellectual coefficient, attention, memory and school performance. The supplementation of iron seems to return these effects. Iron deficiency without anaemia also affects the cognitive function of the school children and adolescents. To assure an appropriate intake of iron might help to support educational achievement.

Key words: iron, cognition, cognitive function, school children, adolescents.

(*) MSc. en Nutrición. Escuela de Bioanálisis.
Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Carabobo. Centro de Investigaciones en Nutrición de la Universidad de Carabobo.

INTRODUCCIÓN

Por mucho tiempo se sostuvo que los efectos adversos de los déficits nutricionales sobre el cerebro sólo tenían lugar durante la fase rápida de crecimiento neuronal, es decir, desde la gestación hasta los primeros dos años de vida (1). Dicho periodo se define como una etapa de gran vulnerabilidad para el órgano. Así, gran parte de los estudios sobre la influencia nutricional en el desarrollo cognitivo se han concentrado en niños menores de dos años.

Existen ciertas áreas del cerebro que continúan su desarrollo más allá de los 2 años de edad. Los lóbulos

frontales, son áreas que comienzan a mielinizarse aproximadamente a los 6 meses de edad y el proceso prosigue durante la infancia, adolescencia y adultez. Los lóbulos frontales son responsables de la ejecución de actividades cognitivas de "alto orden" como la planificación, desarrollo de estrategias, prueba de hipótesis al solucionar problemas, focalización de la atención, inhibición de la estimulación irrelevante y la memoria (2). Considerando lo anterior, una dieta de baja calidad nutricional durante la edad escolar y adolescencia podría tener efectos negativos sobre las funciones que desempeñan las áreas cerebrales que completan su desarrollo en el transcurso de tales períodos de vida.

En el pasado se le ha prestado gran atención a los efectos negativos de la ingesta inadecuada de proteínas y energía sobre la función cognitiva. Sin embargo, ya existe un reconocimiento científico del papel que juegan

las deficiencias de micronutrientes en el desarrollo cognoscitivo y motor de los niños. Entre los oligoelementos estudiados se encuentra el hierro. El cerebro presenta áreas que son ricas en hierro y experimentalmente se ha observado que son sensibles a la depleción dietaria de dicho micronutriente (3). Diversos trabajos han mostrado las consecuencias de la deficiencia de hierro en niños menores de dos años. Al evaluar niños que habían sufrido ferropenia cuando eran infantes y que fueron tratados con hierro, Lozoff y cols. (4) han presentado fuertes evidencias de que aquellos que sufren dicho déficit durante su infancia temprana presentan un desempeño cognitivo inferior al de niños que cuando infantes tenían un estado nutricional de hierro adecuado. En el caso de los niños en edad escolar y los adolescentes, también se dispone de observaciones que demuestran los efectos de la ferropenia, aunque los estudios son mucho menos numerosos.

El objetivo principal de la presente revisión bibliográfica será exponer las evidencias de los efectos de la deficiencia de hierro y anemia sobre la función cognitiva durante la edad escolar y adolescencia provenientes de estudios observacionales y de intervención.

EL DEFICIT DE HIERRO EN LOS ESCOLARES Y ADOLESCENTES Y EL PAPEL DEL HIERRO EN EL CEREBRO

El estado corporal del hierro es el resultado de un balance entre la cantidad de hierro absorbido de la dieta, las necesidades corporales de hierro y las pérdidas del mismo. Cuando la ingesta dietética no permite compensar los requerimientos y las pérdidas obligatorias diarias se produce un balance negativo del micronutriente. De esta manera la ferropenia puede tener su origen en un bajo consumo de hierro, baja biodisponibilidad del hierro ingerido o por incremento de las pérdidas de hierro a causa de hemorragias o infecciones parasitarias (5).

El déficit de hierro representa la deficiencia nutricional más frecuente en el mundo. Así como afecta a un gran número de niños y mujeres en países no industrializados, es la única deficiencia nutricional que es significativamente prevalente en virtualmente todas las naciones industrializadas. Según la Organización Mundial de la Salud, el 48,1% de los niños entre 5 y 14 años de edad están afectados por anemia en los países no industrializados (6). En relación a Venezuela, para el año 2001 se estimó en niños de 7 años del Área Metropolitana de Caracas una prevalencia de anemia (hemoglobina menor de 11,5 g/dl) de 10,8% y de defi-

ciencia de hierro (ferritina menor de 10 µg/l) de 20,8%. La problemática se agrava en las ciudades del interior del país donde los porcentajes se elevan a 22,4% y 24,5% respectivamente (7).

Los grupos vulnerables y factores de susceptibilidad a la deficiencia de hierro se encuentran ligados a la edad del individuo. Si bien la deficiencia de hierro es muy frecuente entre los 4 meses y los 3 años, en los niños de cualquier edad puede aparecer como resultado de dietas escasas en fuentes de hierro absorbible, asociándose a menudo a la pobreza (8 -10). Los niños en edad escolar no suelen considerarse en riesgo de desarrollar deficiencia de hierro. Sin embargo, aunque durante esta etapa las necesidades de hierro para el crecimiento son menores, éstas al ser comparadas con las del adulto continúan siendo elevadas en términos de ingesta relativa, por lo que no desaparece el riesgo (10). En muchos países en desarrollo como el nuestro, la combinación de una dieta monótona pobre en alimentos ricos en hierro y/o de baja biodisponibilidad del nutriente junto con pérdidas elevadas de sangre por vía gastrointestinal como consecuencia de infecciones parasitarias helminticas puede resultar en una alta prevalencia de anemia ferropénica entre los niños escolares (8).

La ferropenia también aparece con frecuencia durante y después del período de rápido crecimiento de la adolescencia. En los varones, al tiempo en que se produce el brote de crecimiento puberal (entre los 12 y 15 años) y como respuesta a la maduración sexual, la concentración de hemoglobina aumenta entre 5 y 10 g/l/año hasta alcanzar los valores característicos de los adultos. Para el aumento de la masa eritrocitaria así como de las concentraciones de hemoglobina se requiere un incremento de aproximadamente 25% del hierro total del organismo durante el año de máximo crecimiento. Las necesidades de las adolescentes son también importantes durante el año de máximo crecimiento del brote puberal (entre los 10 y 12 años), ya que el incremento del hierro corporal es casi tan grande como el de los varones y el inicio de la menstruación impone nuevas demandas del micronutriente (8 - 10).

El deterioro del estado corporal de hierro es insidioso, avanzando progresivamente. Se caracterizan tres etapas sucesivas en el desarrollo del déficit nutricional de hierro. La primera etapa se conoce como “depleción de los depósitos de hierro”, caracterizándose por la movilización de las reservas corporales y reducción progresiva del hierro almacenado en el hígado; se refleja en una disminución de las concentraciones de ferritina sérica, conservándose normales otros indi-

cadores del estado de hierro. El agotamiento completo de los depósitos de hierro conduce a la segunda etapa o “eritropoyesis ferropénica”; en ésta el suministro de hierro a las células eritropoyéticas se reduce progresivamente. Se caracteriza por concentraciones disminuidas de ferritina sérica, hierro sérico y porcentaje de saturación de transferrina y por aumento de la capacidad total de fijación de hierro ó TIBC, de la protoporfirina eritrocitaria libre y de la concentración de receptores de transferrina solubles, mientras los valores de hemoglobina y hematocrito aun se mantienen normales. La etapa final corresponde a la “anemia ferropénica” donde existe una reducción de la síntesis de hemoglobina, observándose disminución de la concentración de la misma en los glóbulos rojos y franca anemia microcitica-hipocrómica, además de las alteraciones descritas en la segunda etapa (11).

En vista de que la anemia es la manifestación del déficit de hierro de mas fácil demostración, es probable que en muchas oportunidades se olvide el rol fisiológico que cumple el hierro en ámbitos distintos a la eritropoyesis. En tal sentido el hierro es un micronutriente muy importante dentro del sistema nervioso. La ganglia basal, la sustancia nigra y el núcleo cerebelar profundo son particularmente ricos en hierro. Mediante resonancia magnética se ha podido determinar la distribución de hierro en el cerebro de niños y adolescentes, encontrándose que las concentraciones más elevadas se ubican en el globus pallidus, el núcleo caudado, putamen y sustancia nigra. La tasa de acumulación de hierro en las áreas del cerebro está en función del estado de desarrollo del órgano al momento del estudio de la misma. Áreas del cerebro que son ricas en hierro en la rata adulta no lo son en los primeros 60 días de vida del animal. Esto ocurre de igual manera en los humanos, donde la sustancia nigra no llega a ser rica en hierro hasta los 12 a 15 años de edad (12).

El tipo de célula que predominantemente contiene hierro en el cerebro de ratones, ratas, monos, cerdos y humanos es el oligodendrocito. Estas células son responsables de la producción de la mielina ya que sintetizan los ácidos grasos y el colesterol requeridos para la misma; ambos procesos sintéticos requieren de hierro. Cuando existe ferropenia, los oligodendrocitos aparecen inmaduros. Un suministro inadecuado de hierro a estas células durante períodos particulares del desarrollo temprano del cerebro puede estar causalmente relacionado al retardo de la maduración motora y quizás a las alteraciones conductuales que se manifiestan en los humanos jóvenes (3). Investigadores han demostrado un

enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa durante pruebas de potencial evocado auditivo, lo cual evidencia defectos en la mielinización (13). Al restringir el hierro a los oligodendrocitos se ha demostrado hipomielinización y cambios en la composición y compactación de la mielina, todo lo cual puede afectar la conducta (14).

El papel del hierro intraneuronal en el metabolismo es muy variado e involucra lo siguiente: incorporación del hierro a enzimas de oxido-reducción o transporte electrónico, síntesis y empaque de neurotransmisores y, captación y degradación de neurotransmisores. El hierro funciona como cofactor de enzimas involucradas en las reacciones esenciales de oxido-reducción, en la síntesis de neurotransmisores (incluyendo la triptófano hidroxilasa y la tirosina hidroxilasa) así como en el catabolismo de los neurotransmisores (monoamino oxidasa). Es cofactor de la ribonucleasa reductasa, enzima que cataliza la etapa limitante de la síntesis de ADN y como ya se comentó es requerido para la apropiada mielinización de la médula espinal y del cerebelo (15).

La deficiencia de hierro reduce el metabolismo neuronal al disminuir la actividad de la citocromo c oxidasa en áreas del cerebro involucradas en la memoria (16). Curiosamente no se han observado cambios en la actividad de la tirosina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, monoamino oxidasa y succinato hidroxilasa en cerebros de animales deficientes de hierro (3). Por otra parte, los niveles intracelulares de dopamina y noradrenalina se han mostrado inalterados (17). No obstante, tanto el estriatum como el núcleo acumbens de ratas deficientes presentan densidades significativamente más bajas de receptores D2. La densidad del transportador de dopamina está significativamente disminuida en diversas regiones del cerebro. Los estudios *in vivo* demuestran concentraciones extracelulares de dopamina elevadas en el estriatum de ratas que se hacen deficientes de hierro después del destete y estas concentraciones regresan a la normalidad una vez que el contenido cerebral de hierro se restituye. Esto último contrasta con lo que se observa en ratas cuya deficiencia ocurre durante el periodo neonatal donde no se logra la normalización del metabolismo de la dopamina (3, 15).

El procesamiento atento de la información ambiental es altamente dependiente de tasas apropiadas de aclaramiento de la dopamina en el espacio intersticial, lo cual sugiere que el estado del hierro podría afectar la conducta a través de sus efectos sobre el metabolismo de la dopamina. Alteraciones en la dopamina de los tractos mesolímbico y nigrostrial se asocian con cambios en el

control motor así como con percepción, memoria y motivación anormales. Sin embargo, lesiones en muchas otras partes del cerebro también pueden provocar estas mismas alteraciones, de esta manera queda por establecer el grado de especificidad de los cambios de la dopamina estriatal en el deterioro de la memoria, déficit de atención y alteraciones de la conducta observados en la deficiencia de hierro (3).

Estudios de unión de radioligandos en ratones deficientes de hierro han demostrado disminución significativa de la densidad del transportador de serotonina en el estriatum. Este hallazgo junto a lo encontrado con relación al transportador de la dopamina sugiere un rol del hierro mucho más amplio en la remoción de los neurotransmisores de la hendidura sináptica. Así mismo se ha observado disminución de la actividad de las enzimas responsables de la síntesis y degradación del GABA ó ácido gammaaminobutírico (glutamato descaboxilasa, glutamato deshidrogenasa y GABA transaminasa) (3, 15). Las concentraciones de GABA son elevadas en el hipocampo, estriatum y globus pallidus de ratas deficientes de hierro (15). La liberación de GABA modularía la actividad de las neuronas dopaminérgicas (3).

La ferropenia también cambia la composición de ácidos grasos del cerebro (18), lo cual se ha implicado en cambios conductuales. Jorgenson y cols. (19) han demostrado que el déficit de hierro induce alteraciones morfológicas de las dendritas del hipocampo, lo cual puede condicionar la sinaptogénesis y la comunicación neuronal dentro del hipocampo, que a su vez puede contribuir a las alteraciones de memoria y aprendizaje observadas en los niños ferropénicos.

EVIDENCIAS DE LOS EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y ANEMIA SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA DURANTE LA EDAD ESCOLAR Y ADOLESCENCIA

1. Estudios observacionales:

Las primeras evidencias provienen del estudio de Webb y Ozki (20). Se trató de un estudio transversal que evaluó la relación entre la anemia y el desempeño escolar empleando la prueba de habilidades básicas de Iowa (The Iowa of Basic Skills). Se estudiaron 193 estudiantes adolescentes de entre 12 y 14 años de edad que vivían en una comunidad negra pobre de Philadelphia, Estados Unidos de América. Los estudiantes anémicos (hemoglobina entre 10 y 11,5 g/dl) obtuvieron puntajes de rendimiento significativamente menores a los encontrados en el grupo de no anémicos (hemoglobina entre

14 y 14,9 g/dl). Las adolescentes anémicas se desempeñaron peor que todas las adolescentes no anémicas de todas las edades. Por su parte, los adolescentes anémicos demostraron un rendimiento progresivamente menor al incrementarse la edad. Los autores puntuaron que las diferencias encontradas pudieron ser producto de un déficit nutricional general o de factores sociales concomitantes. Webb y Osaki (21) en otro reporte sobre los mismos estudiantes observaron que en los anémicos persistió por más tiempo una imagen negativa luego de que cesara una estimulación visual, así mismo la evaluación del comportamiento realizada por los maestros arrojó que los individuos anémicos tenían alteraciones de atención y percepción.

En un estudio de 478 estudiantes adolescentes de Shanghai, China, Cai y Yan (22) encontraron que la anemia ferropénica no tuvo efecto significativo sobre el cociente de inteligencia y el rendimiento escolar, mientras que en adolescentes chilenos, graduandos de bachillerato, se demostró que el rendimiento escolar medido a través de una prueba de aptitud académica estaba significativa y positivamente correlacionado con la ingesta de hierro (23).

Ortega y cols. (24) exploraron la asociación del estado de hierro con la atención y el rendimiento intelectual en 64 adolescentes españoles con un promedio de edad de 15,9 años. Se demostró que los varones con valores de ferritina inferiores a 12 ng/ml (deficientes de hierro) tenían menor velocidad para ejecutar una prueba de atención, menor capacidad verbal y de razonamiento, menor puntaje total en la prueba de aptitud escolar así como peores calificaciones para las asignaturas de física y química en relación a aquellos que presentaron cifras superiores de ferritina. Entre las hembras con ferritina baja existió menor capacidad verbal y de cálculo, y un puntaje total inferior en la prueba de aptitud escolar. Al clasificar la muestra estudiada según el coeficiente intelectual, los jóvenes que tenían un coeficiente más alto (≥ 100) presentaban niveles de ferritina significativamente superiores a los observados en aquellos con coeficiente menor a 100; también se encontraron diferencias significativas para hemoglobina y CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) en el caso de las jóvenes con coeficiente ≥ 100 . Los resultados de la prueba de atención se correlacionaron positivamente con la concentración sérica de ferritina, el CHCM, VCM (volumen corpuscular medio) y el HCM (hemoglobina corpuscular media). La capacidad de cálculo se asoció positivamente con la hemoglobina.

En 1999 se publicaron los resultados de un estudio

psicológico y electroencefalográfico en niños escolares mexicanos deficientes de hierro no anémicos. Usando la escala de inteligencia de Wais revisada para niños (Wais Intelligence Scale for Children-Revised), se encontró que entre los deficientes de hierro los puntajes para las subpruebas de información, comprensión, diseño con bloque y para el coeficiente intelectual fueron inferiores a los obtenidos por los niños que pertenecían al grupo control (no deficientes de hierro). En una evaluación dinámica computarizada del aprendizaje, la mayoría de los niños control se agruparon dentro del grupo de buena capacidad de aprendizaje, mientras que los niños ferropénicos se agruparon principalmente en el grupo de capacidad de aprendizaje deficiente, demostrándose así que la capacidad de aprendizaje guarda relación con los depósitos de hierro. Con relación al estudio electroencefalográfico se encontró una actividad más lenta en los niños deficientes que en los niños control. Los autores interpretaron esto como un retardo de desarrollo, un "deterioro funcional" del sistema nervioso central o ambas situaciones. Los resultados de este trabajo sugirieron que probablemente los problemas intelectuales en los niños deficientes de hierro no están asociados a la anemia por si sola, sino a la reducción de los depósitos de hierro en el sistema nervioso central. En particular, es preciso considerar que el sistema dopaminérgico es afectado por el déficit de hierro y que existe una alta correlación entre el funcionamiento de los receptores D2 y la ejecución de tareas que involucran la participación de las áreas frontales, que fueron las que precisamente demostraron alteraciones en el estudio electroencefalográfico realizado (25).

El único trabajo, según la revisión bibliográfica realizada, que ha evaluado la relación entre deficiencia de hierro y función cognitiva en niños escolares venezolanos ha sido presentado por Montilva y Padrón (26). La muestra fue integrada por 97 escolares del estado Lara con coeficiente intelectual, discriminación visual y estado nutricional antropométrico normal. Los niños se clasificaron como normales, deficientes de hierro o anémicos por déficit de hierro según los valores de hemoglobina, hematocrito, hierro, TIBC y ferritina. Se aplicaron las subpruebas de aritmética, dígitos, claves y figuras incompletas de la escala de inteligencia revisada para el nivel escolar de Wechsler (The Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised o WISC-R). Con excepción de la prueba de claves, en todas las subpruebas los niños con estado de hierro normal obtuvieron una puntuación promedio mayor que los niños con deficiencia de hierro, alcanzándose diferencias

significativas en las pruebas de dígitos y aritmética. En el grupo con estado normal de hierro, el porcentaje de niños con puntuaciones altas en las pruebas de dígitos y aritmética fue más elevado en relación al encontrado en el grupo deficiente de hierro o en el grupo anémico. Al contrastar el promedio de las pruebas según tres niveles de ferritina en sangre, se observó disminución de la puntuación en todas las subpruebas cuando la ferritina se encontró entre 15 y 29 ng/ml. En vista de que las pruebas de dígitos y aritmética básicamente miden atención, concentración, memoria y razonamiento, los autores infirieron que la baja puntuación encontrada en dichas pruebas entre los niños deficientes de hierro y los anémicos pudo reflejar déficit de atención, concentración y/o memoria. De igual manera sugirieron que la deficiencia de hierro no afecta la coordinación visomotora y la capacidad de organización visual o configuración espacial dado que no resultaron alteradas las pruebas que miden estas funciones (prueba de claves y de figuras incompletas). Por último, se apreciaron pocas diferencias en la puntuación promedio de las pruebas entre los niños anémicos y los ferropénicos no anémicos.

Halterman y cols. (27) investigaron la relación entre deficiencia de hierro y los puntajes de pruebas cognitivas en una muestra representativa de niños escolares y adolescentes (6 a 16 años de edad) que vivían en los Estados Unidos de Norteamérica. Se midieron la saturación de transferrina, ferritina sérica, protoporfirina eritrocitaria y hemoglobina; se aplicaron dos subpruebas de la escala de inteligencia de Wechsler revisada para niños (dígitos y diseño con bloque) y la prueba de rendimiento de amplio rango (The Wide Range Achievement Test- Revised) en sus componentes matemática y lectura. Los autores encontraron que los puntajes de matemática fueron más bajos entre los deficientes de hierro con y sin anemia comparados con aquellos que presentaron estado normal de hierro. También el puntaje de la prueba de diseño con bloque fue significativamente inferior en los individuos con anemia ferropénica. En la prueba de matemática, los porcentajes de niños con puntajes inferiores al promedio fueron significativamente superiores entre los deficientes de hierro con y sin anemia con respecto al encontrado en el grupo de niños que gozaban de un estado normal de hierro. Al ajustar los resultados por edad, sexo, raza, pobreza, educación del representante y niveles de plomo, se observó que los niños con deficiencia de hierro presentaron un riesgo elevado para obtener puntajes por debajo del promedio en matemáticas. Este riesgo no se encontró para las otras pruebas cognitivas realizadas.

En otro estudio se evaluó la función cognitiva de niños escolares (edad promedio de 9,6 años) del sur de Tailandia. Se midió el coeficiente intelectual a través de una prueba de inteligencia no verbal (Test of Nonverbal Intelligence o TONI II) y el rendimiento escolar mediante los puntajes promedio en lenguaje tailandés y matemáticas de los dos últimos exámenes realizados en el año académico anterior. En el grupo de niños con cifras bajas de ferritina (≤ 20 ng/ml) se observó incremento del coeficiente intelectual y del rendimiento escolar al elevarse la hemoglobina, desarrollándose una relación dosis-respuesta significativa entre las variables. En contraste, en el grupo con ferritina normal (> 20 ng/ml) los puntajes de las pruebas cognitivas no cambiaron con la concentración de hemoglobina. Para matemáticas el puntaje significativamente más bajo se observó entre los niños con hemoglobina baja ($< 11,5$ g/dl) y ferritina baja (≤ 20 ng/ml). Después de ajustar por variables potencialmente confusoras, se observó inesperadamente que los puntajes más altos para todas las pruebas se encontraron entre los niños con las cifras más elevadas de hemoglobina ($> 12,5$ g/dl) pero con valores bajos de ferritina sérica (≤ 20 ng/ml) (28). Los autores no aportaron una posible explicación a estos últimos resultados y puntualizaron que el estudio debe ser interpretado con cautela debido a que es de tipo transversal.

Las últimas observaciones que correlacionan la deficiencia de hierro y anemia con alteraciones de la función cognitiva en niños de edad escolares han sido presentadas por Kordas y cols. (29). En una muestra de 724 niños (6 a 8 años de edad) que asistieron a escuelas públicas mexicanas, los autores encontraron que los niños con cifras de hemoglobina inferiores a 12,4 g/dl se desempeñaron peor en la prueba de secuenciación de números (Number Sequencing) que los niños con concentraciones de hemoglobina más elevadas. El número de respuestas correctas en la prueba de secuenciación de letras (Letter Sequencing) también tendió a ser menor entre los niños anémicos. Similarmente, los niños con concentraciones más elevadas de protoporfirina eritrocitaria (≥ 100 μ mol/mol hem) tendieron a presentar un desempeño pobre en la secuenciación de letras en comparación con los niños que presentaron mejor estado de hierro. Después de ajustar por las covariables, el nivel de plomo en sangre y otras variables nutricionales, cada 0,1 g/dl de incremento en la concentración de hemoglobina se asoció con un incremento de 0,16 puntos en el puntaje final de la prueba de vocabulario en figuras Peabody versión española (The Peabody

Picture Vocabulary Test o PPVT). La ferritina sérica se asoció negativamente al puntaje final de la subprueba de códigos en la escala de inteligencia de Wechsler revisada para niños versión mexicana (WISC-RM), obteniendo las puntuaciones mas bajas los niños repletos de hierro en relación a los niños deficientes de hierro. En una situación parecida al anterior estudio, los autores indicaron que no está claro porque los niños deficientes se desempeñaron mejor en la subprueba de códigos que los niños repletos de hierro. Un 7% de los niños estudiados presentaron concentraciones elevadas de proteína C-reactiva (indicando infección aguda), por lo que los niños deficientes de hierro pudieron aparecer como repletos ya que los niveles de ferritina en sangre se elevan falsamente ante las infecciones. Sin embargo, al ajustar por la presencia de niveles elevados de proteína C-reactiva, no desapareció la asociación negativa entre el desempeño en la subprueba de códigos y el estado de hierro, de tal forma que queda por dilucidar la importancia biológica de tal hallazgo.

2. Estudios de Intervención:

Los resultados del primer estudio de intervención aparecieron hace 20 años atrás. La importancia de dicho trabajo radica en su robusto diseño experimental. Se trató de un estudio doble ciego donde se estudiaron 68 niños egipcios (edad promedio: 9,5 años) clasificados como anémicos por deficiencia de hierro (hemoglobina $< 11,5$ g/dl, ferritina < 20 ng/ml y/o saturación de transferrina $< 25\%$) y no anémicos (hemoglobina > 13 g/dl, ferritina > 20 ng/ml y/o saturación de transferrina $> 25\%$). Se asignaron al azar para tomar un suplemento de hierro o placebo. El tratamiento consistió de 50 mg de sulfato ferroso (equivalente a 2 mg de hierro elemental) por vía oral seis días/semana por cuatro meses. Los niveles de hemoglobina en los niños anémicos tratados con hierro se elevaron mientras que se mantuvieron sin cambios en los que recibieron placebo; entre los niños no anémicos tratados no existió efecto sobre los valores de hemoglobina mientras que en los niños no anémicos asignados a placebo estos disminuyeron. No se consiguieron diferencias significativas entre los niños en relación a la prueba de desempeño continuo (Continuous Performance Test o CPT) o a la prueba de vocabulario en figuras Peabody. A nivel basal, los niños sin anemia fueron más rápidos y más eficaces en la prueba de apareamiento de figuras familiares (Matching Familiar Figure Test o MFIT). Luego de cuatro meses de intervención, los niños anémicos tratados con hierro fueron más rápidos y cometieron menos errores en la MFIT en comparación con los que recibieron placebo. Estas dife-

rencias no se encontraron cuando se compararon los niños no anémicos tratados con hierro con los no anémicos que recibieron placebo (30, 31). Este estudio apoya la hipótesis de que la anemia ferropénica afecta adversamente el aprendizaje y la capacidad de solución de problemas dado que la prueba de apareamiento de figuras familiares evalúa estos dos aspectos cognitivos; además brinda evidencias de que el efecto es reversible.

Soemantri y cols. (32) condujeron otro estudio doble ciego para investigar el efecto de tres meses de suplementación con hierro sobre el rendimiento escolar de 111 niños de entre 10 y 11 años de edad que vivían en un área pobre de Indonesia. Los niños anémicos por déficit de hierro (hemoglobina < 11,0 g/dl y saturación de transferrina < 20%) y no anémicos (hemoglobina ≥ 12,0 g/dl y saturación de transferrina ≥ 20%) fueron asignados al azar para recibir oralmente 10 mg/kg/día (equivalente a 2 mg de hierro elemental) de sulfato ferroso o placebo. En los niños anémicos tratados con hierro mejoró la concentración de hemoglobina en comparación con los que recibieron placebo, así mismo entre los niños no anémicos no existieron diferencias significativas por el tratamiento. No se consiguieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la prueba de matrices progresivas de Raven (Raven Progressive Color Matrices ó RCPM). Independientemente de su estado de hierro, los puntajes de la prueba de concentración de Bourden-Wisconsin (The Bourden-Wisconsin Test for Concentration) mostraron incrementos significativamente mayores entre los niños tratados con hierro que entre los que recibieron placebo. Entre los niños con placebo, los puntajes fueron mayores para los niños no anémicos que para los anémicos. Antes del tratamiento, los niños no anémicos presentaron un rendimiento escolar mayor que el de los niños anémicos; después de la intervención los niños anémicos tratados con hierro mejoraron su rendimiento mucho más que los niños anémicos que recibieron placebo. Sin embargo, la diferencia de rendimiento entre los niños anémicos tratados con hierro y todos los niños no anémicos se mantuvo, sugiriendo que la repleción de hierro favoreció los procesos de aprendizaje pero no compensó los déficits de aprendizaje que se instalaron antes del periodo de intervención. Probablemente se necesite más de 3 meses de intervención para saldar la diferencia entre los niños anémicos y no anémicos. En este estudio el estrato socioeconómico y la edad materna no difirieron entre los grupos pero el grado de educación materna no se determinó, por lo que es posible que las diferencias observadas antes del tratamiento también estuvieran rela-

cionadas a dicha variable interviniente.

Otros trabajos han intentando conocer si los efectos de la suplementación de hierro sobre la función cognitiva persisten una vez que la intervención cesa. Con tal objetivo Kayshap y Golpadas (33) estudiaron 130 niñas de la India (8 y 15 años). Para ello emplearon un estudio doble ciego donde se suplementó oralmente 60 mg/día de sulfato ferroso por dos periodos de dos meses cada uno, separados de dos meses sin suplementación. Se evaluó la función cognitiva a los 4, 8 y 12 meses después del inicio del primer periodo de suplementación. Basalmente, no existieron diferencias significativas en relación a la función cognitiva entre el grupo anémico (hemoglobina < 10,5 g/dl) y no anémico. En la evaluación de los ocho meses, pero no así a los 4 meses, se observó mejoría de la hemoglobina y de las pruebas cognitivas (retención de dígitos, laberintos, y puntaje total), la cual fue mayor entre las niñas anémicas tratadas con hierro que en las anémicas que recibieron placebo. La única mejoría observada entre las niñas no anémicas se registró en la prueba de laberintos y la misma sólo se ubicó en aquellas que fueron suplementadas. A los doce meses (cuatro meses después de cesar la suplementación) no existieron diferencias entre las niñas anémicas tratadas con hierro y las niñas anémicas que recibieron placebo en todas las pruebas cognitivas, a excepción de la prueba de laberintos en donde las suplementadas obtuvieron puntajes superiores. Los resultados del estudio permitieron sugerir que la suplementación de hierro mejora la función cognitiva de las niñas anémicas y que el beneficio persiste cierto tiempo después de que finalice el tratamiento.

Con el fin de replicar los resultados del estudio de Indonesia, Pollitt y cols. (34) llevaron a cabo un estudio experimental doble ciego y aleatorio en el cual participaron 1358 niños que asistían a 16 escuelas primarias en Tailandia. Antes de definir su estado de hierro, los niños fueron asignados a recibir tratamiento (dos semanas con 50 mg/día de sulfato ferroso seguidas de 14 semanas con 100 mg/día del mismo suplemento) o placebo. Según la cifras de hemoglobina, ferritina, saturación de transferrina y protoporfirina eritrocitaria libre, los niños fueron clasificados como anémicos por deficiencia de hierro, deficientes de hierro y no anémicos. Antes del tratamiento, los niños con anemia ferropénica presentaron un coeficiente intelectual (medido a través de RCPM) menor que el de los niños no anémicos. De igual manera, los niños anémicos y los niños deficientes de hierro obtuvieron puntuaciones inferiores en la prueba de rendimiento en lenguaje tailandés. Los grupos no

difirieron en relación a la prueba de rendimiento en matemáticas. Después de cuatro meses de terapia, los niños de los tres grupos que fueron tratados con hierro así como los niños anémicos que recibieron placebo mejoraron significativamente sus valores de hemoglobina. No existieron evidencias de que el tratamiento con hierro haya tenido efecto sobre el coeficiente intelectual y el rendimiento escolar, lo cual difirió de lo obtenido por Soemantri y cols. (32) en Indonesia. Pollitt y cols. emplearon un tratamiento de mayor dosis y duración y al inicio todos los niños estudiados recibieron tratamiento antihelmíntico mientras que Soemantri y cols. solamente desparasitaron a aquellos niños infectados con parásitos. La falla para demostrar el efecto de la suplementación pudo residir en la acción beneficiosa que probablemente ejerció la desparasitación sobre la nutrición y el estado de salud general de todos los niños estudiados por Pollitt y cols.

En 1989 Seshadri y Golpadas (35) presentaron los resultados de sus estudios realizados entre 1982 y 1987 en niños escolares de la India. Los primeros dos estudios encontraron que la suplementación con hierro y ácido fólico mejoró los puntajes obtenidos en la escala de inteligencia para niños de Wechsler en su versión india. Sin embargo la suplementación combinada de dos nutrientes no permite establecer el rol específico que cada nutriente jugó en la mejoría observada. Adicionalmente los resultados de estos trabajos pueden estar influenciados por la presencia de malnutrición crónica en los niños evaluados ya que uno de los criterios de inclusión fue una relación peso/talla mayor del 60% de los estándares del NCHS (Nacional Center for Health Statistics), lo cual se ubica justo por encima de lo que se considera malnutrición severa. La malnutrición involucra la deficiencia de otros nutrientes adicionales al hierro y esto no fue considerado en ambos estudios.

El tercer trabajo realizado por Seshadri y Golpadas (35) consistió en un estudio doble ciego donde varones de entre 8-15 años de edad apareados por edad fueron asignados al azar para recibir 30 mg ó 40 mg al día de sulfato de hierro por cuatro meses o un placebo. Los individuos fueron clasificados como anémicos por déficit de hierro (hemoglobina <10,5 g/dl y presencia de glóbulos rojos microcíticos hipocrómicos en frotis de sangre periférica) y no anémicos (hemoglobina >11,5 g/dl). Todos los niños suplementados con hierro respondieron con un aumento de hemoglobina. Ambos grupos que recibieron hierro mejoraron significativamente sus puntajes en las pruebas de función cognitiva de memoria visual, retención de dígitos y

reconocimiento de vocales, sin embargo, el grupo que recibió 30 mg de hierro no mejoró en la prueba de laberintos. Al comparar con el placebo, la mejoría de las puntuaciones en las pruebas de función cognitiva fue mayor entre los niños que recibieron 40 mg de hierro que entre los que recibieron 30 mg. Los niños que recibieron placebo no mostraron cambios significativos al final de la intervención. Los niños anémicos tratados con hierro mejoraron más que los anémicos que recibieron placebo y que los niños sin anemia (suplementados o no). El cuarto estudio incluido en el reporte de Seshadri y Golpadas (35) corresponde a los hallazgos publicados por Kayshap y Golpadas (33) anteriormente expuestos.

Soemantri (36) también investigó la persistencia de los efectos de hierro sobre la función cognitiva tres meses después de que finalizó la intervención. Evaluó 130 niños de Indonesia (edad promedio: 10,5 años) que recibieron por 3 meses 10 mg/kg/día de sulfato ferroso (equivalente a 2 mg de hierro elemental) o placebo. Se trató de un reporte preliminar que no incluyó análisis estadístico de los datos. Antes del tratamiento los niños sin anemia (hemoglobina > 12,0 g/dl y saturación de transferrina > 20%) parecieron tener mejor rendimiento escolar que los niños con anemia ferropénica (hemoglobina < 11,0 g/dl y saturación de transferrina < 12%). Al finalizar la suplementación y luego de 3 meses que ésta cesara, los niños anémicos tratados con hierro demostraron mejoría en todas las pruebas de rendimiento escolar (matemáticas, biología, ciencias sociales y lenguaje). También se observó cierta mejoría en los puntajes de matemática y biología de los niños sin anemia tratados con hierro. En este estudio no se controló la influencia de variables intervenientes como la educación materna y el estrato socioeconómico, las cuales pudieron determinar diferencias entre los grupos a nivel basal. Aunque no es posible obtener una conclusión clara a partir de estos resultados debido a que no se contó con un análisis estadístico, los mismos reflejan lo que otros autores han demostrado.

Trabajos anteriores han evaluado niños escolares o niños escolares y jóvenes adolescentes en conjunto. Bruner y cols. (37) evaluó en particular 73 adolescentes del sexo femenino (13-18 años) mediante un estudio doble ciego donde participaron sólo adolescentes deficientes de hierro sin anemia (hemoglobina > 12,0 g/dl, ferritina sérica < 12 ng/ml) que fueron asignadas a recibir por 8 semanas 1300 mg/día (equivalente a 260 mg de hierro elemental) de sulfato ferroso o placebo. Al inicio del tratamiento, ambos grupos fueron similares en las pruebas cognitivas y hematológicas realizadas.

Después de ocho semanas de intervención, las adolescentes tratadas con hierro presentaron niveles más elevados de hemoglobina y ferritina con respecto al grupo placebo. La suplementación con hierro no tuvo efectos significativos sobre la prueba rápida de atención (The Brief test of Attention o BTA), la prueba de dígitos en símbolos (The Symbol Digit Modalities Test o SDMT) o la prueba de atención y búsqueda visual (The Visual Search and Attention Test o VSAT). Sin embargo, las adolescentes tratadas con hierro mejoraron su puntuación total en la prueba de aprendizaje verbal Hopkins (The Hopkins Verbal Learning Test o HVLT), no sólo en relación al grupo placebo sino también al puntaje obtenido a nivel basal. De esta manera las adolescentes tratadas con hierro recordaron mayor número de palabras que las adolescentes del grupo placebo. El cambio del puntaje en HVLT se correlacionó con el cambio en la ferritina sérica. La ausencia de un grupo control de adolescentes sin ferropenia limita el alcance de este estudio, no obstante, resulta interesante en razón de que demuestra que la ferropenia sin anemia puede alterar la función cognitiva en adolescentes y que éstas pueden beneficiarse de la suplementación con hierro.

En el año 2004, Sungthong y cols. (38) publicaron los resultados de un estudio doble ciego aleatorio donde se investigó el efecto de la suplementación intermitente de hierro (una vez a la semana) sobre la función cognitiva de niños escolares tailandeses con anemia ferropénica. Las cifras de hemoglobina sirvieron para identificar los niños anémicos (hemoglobina $\leq 11,5$ g/dl para niños menores de 12 años y hemoglobina $\leq 12,0$ g/dl para niños con 12 o más años de edad). Se excluyeron los niños con anemia ferropénica severa (hemoglobina $\leq 8,0$ g/dl y ferritina sérica ≤ 20 g/dl) y malnutrición severa (relación peso/talla menor del tercer percentil de la referencia tailandesa). Los niños se asignaron a uno de los siguientes grupos: suplementación de hierro diaria, suplementación de hierro semanal o placebo. Se administraron 300 mg de sulfato de hierro (60 mg de hierro elemental) por 16 semanas. En todos los grupos se incrementó el coeficiente intelectual medido a través de TONI II, sin embargo, el cambio en los niños que recibieron hierro a diario fue significativamente menor al encontrado en el grupo de niños que recibió semanalmente el mineral o al grupo que recibió placebo; estos dos últimos no difirieron entre si. No existieron diferencias significativas entre los grupos en relación a los puntajes Z (Z-scores) para las pruebas de rendimiento en lenguaje tailandés y matemáticas. Los

autores indicaron que la suplementación semanal de hierro demostró ser superior a la suplementación diaria en cuanto al coeficiente intelectual y que esto pudiera explicarse de dos maneras: la primera que la suplementación semanal evitaría el depósito excesivo de hierro que puede causar daño oxidativo a nivel del tejido neuronal y la segunda, que la suplementación diaria reduce la absorción y redistribución de otros nutrientes necesarios para el desarrollo cognitivo. No obstante, ambos mecanismos requieren de estudios específicos que los apoyen. Es importante apuntar que este estudio se realizó sobre escuelas que tenían una alta prevalencia de desnutrición, lo cual pudo afectar los hallazgos encontrados. Por otra parte, los resultados no se encuentran discriminados en niños anémicos vs. niños sin anemia.

A medida que ha progresado el conocimiento de los efectos de la deficiencia de hierro sobre la cognición, los investigadores han tratado de avanzar en el empleo de otro tipo de pruebas diferentes a las que están basadas en el desarrollo psicomotor del individuo ya que se ha argumentado que las mismas están influenciadas por el nivel de cooperación del niño y podrían ser insensibles ante los sutiles cambios que puede provocar la nutrición en la función cognitiva. Los potenciales evocados de gran latencia (EP) relacionados a los aspectos del procesamiento cognitivo se conocen como ERP o EP cognitivo. Un ERP es una medida neuroelectrofisiológica cuyos componentes se designan en orden numérico en base a la polaridad y/o pico de latencia. El componente comúnmente designado como P3 o P300 normalmente tiene una latencia o retardo de aprox. 300 msec y es el que tiene la máxima amplitud. En una variedad de estudios se ha encontrado que P300 representa estrechamente la función cognitiva de alto orden a nivel de la corteza cerebral. Esta incluye el reconocimiento simple, la memoria de corto plazo, juicio y atención (39). El primer estudio que utilizó la prueba de ERP para evidenciar los efectos de la ferropenia sobre la función cognitiva fue realizado en niños escolares chinos (7-12 años). Setenta niños con anemia ferropénica (hemoglobina $<12,0$ g/dl, ferritina < 16 ng/ml o protoporfirina eritrocitaria libre $> 500 \mu\text{g/l}$) recibieron una bebida conteniendo hierro (10 mg como sulfato ferroso), vitamina C, ácido málico y ácido fólico o placebo por tres meses. Antes del tratamiento, los niños anémicos presentaron prolongación de la latencia de P300 en comparación con un grupo de niños sin anemia. También, aunque no alcanzó significación estadística, la proporción de casos con distorsión de la forma de la onda del ERP fue

dos veces mayor entre los niños anémicos que entre los niños sin anemia. Después del tratamiento, los niños anémicos tratados con hierro demostraron incremento significativo de la hemoglobina y reducción de la latencia de P300, la cual se hizo similar a la encontrada en los niños sin anemia. Existió una disminución significativa del número de casos con ondas anormales en el grupo que recibió hierro comparado con un incremento del número de casos dentro del grupo placebo. Adicionalmente el grupo tratado con hierro mostró una mejoría significativa de su coeficiente intelectual medido a través de la escala de inteligencia Binet-China (Chinese-Binet Intelligence Scale) (39). Este estudio sugirió que el ERP puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de las alteraciones cognitivas producidas por la ferropenia en niños escolares. No obstante no es posible dilucidar si los cambios en los parámetros medidos es consecuencia de la suplementación del hierro o de la acción combinada de los nutrientes suplementados.

En la India también se han evaluado los efectos de la terapia con hierro sobre la cognición de niños escolares (varones) anémicos empleando los ERP. En este caso un grupo de niños fue desparasitado y aquellos que resultaron anémicos (hemoglobina < 12,0 g/dl) recibieron hierro ferroso oral (3-4 mg/kg divididos en dos dosis diarias) más vitamina C por 90 días. Adicionalmente se evaluó un grupo de niños sin anemia (hemoglobina ≥ 12,0 g/dl) que también fueron desparasitados y se les administro vitamina C. Al inicio, en comparación con los niños sin anemia, los niños anémicos demostraron valores hematológicos inferiores, prolongación de la latencia de P300, y puntajes más bajos en RCPM y en una prueba de atención (Digit Span Attention Test o DSAT). Después de tres meses de terapia, aunque el perfil hematológico de los niños anémicos mejoró significativamente en relación al nivel basal, este fue significativamente más bajo que el encontrado en los niños sin anemia. Los valores de latencia de P300 de los niños anémicos mejoraron pero permanecieron significativamente alargados en relación a los niños sin anemia. En los niños anémicos el coeficiente intelectual y el puntaje en la prueba de atención mejoraron en relación a sus valores iniciales. Los hallazgos sugirieron que los defectos en P300 persistieron en los niños anémicos después de ser tratados con hierro por tres meses (40), difiriendo de lo observado por Shi y cols. (39). Tal discrepancia podría explicarse por el hecho de que Shi y cols. emplearon una mezcla de nutrientes o por diferencias en el estado nutricional general o en variables inter-

vinientes como el estrato socioeconómico, estimulación ambiental o educación de los padres. Una terapia con hierro a largo plazo podría brindar evidencias más concluyentes sobre la reversibilidad de los defectos cognitivos inducidos por la anemia ferropénica que se reflejan en alteraciones de los ERP.

Posteriormente, mediante el estudio de potenciales relacionados a eventos visuales, Otero y cols. (41) en el año 2004 demostraron que los niños ferropénicos (hierro sérico < 60 µg/dl) presentan alteraciones de atención al evidenciar menor numero de respuestas correctas en una tarea de desempeño continuo y ausencia casi absoluta de P300 en las regiones central y parietal, que son precisamente las áreas cerebrales implicadas en los procesos de atención. Luego de suplementar hierro (5 mg/kg/día) apareció el componente P300 en los niños anémicos aunque su amplitud Pz siguió siendo mas pequeña que la observada en los niños del grupo control (hierro sérico > 60 µg/dl) a pesar de que sus valores hematológicos regresaron a la normalidad al final de la intervención.

CONCLUSIONES:

El conocimiento de las consecuencias de la deficiencia de hierro sobre la función cognitiva de los niños ha avanzado en los últimos años. Los hallazgos provenientes de estudios de correlación en niños escolares y adolescentes ofrecen evidencias consistentes de que la anemia ferropénica provoca deterioro de la función cognitiva y del rendimiento escolar. De esta manera, los efectos adversos de la ferropenia no se encuentran limitados a la infancia temprana. Las observaciones indican fundamentalmente déficits en el coeficiente intelectual, la atención y memoria, lo cual también ha sido demostrado en infantes y niños preescolares. El menor rendimiento escolar de los niños anémicos podría explicarse por un deterioro de los procesos de atención.

La reducción de la oxigenación de los tejidos neurales como consecuencia de la disminución de los niveles de hemoglobina (efecto hipoxico) podría mediar las modificaciones de la función cognitiva cuando el estado de hierro se deteriora. No obstante, los estudios demuestran que los niños deficientes de hierro sin anemia también presentan puntuaciones menores en la pruebas de función cognitiva y de rendimiento escolar en relación a niños sin anemia. En animales ferropénicos se ha observado que el hierro del sistema nervioso central disminuye antes de que la producción de glóbulos rojos se reduzca, por lo que los efectos sobre la cognición de la deficiencia de hierro pueden preceder a la anemia (42). El hierro que no se encuentra ligado al grupo hem

de la hemoglobina podría mediar la relación hierro-cognición. Como ya se ha comentado, en el cerebro el hierro no es hem y el hierro asociado al grupo hem de proteínas diferentes a la hemoglobina participa en numerosos procesos fisiológicos que pueden verse alterados al instaurarse la deficiencia del micronutriente.

Varios estudios de intervención han examinado los efectos de la suplementación de hierro sobre la función cognitiva y/o el desempeño educacional en escolares y adolescentes anémicos. Todos, a excepción de uno, demuestran mejoría significativa de las medidas de la función cognitiva y de las pruebas que evalúan el rendimiento escolar en los niños que recibieron terapia con hierro. Esto sugiere que los efectos adversos de la ferropenia sobre la función cognitiva son reversibles en niños escolares y adolescentes a diferencia de lo encontrado en infantes. Así mismo implicaría que los programas de suplementación de hierro serían una buena estrategia para lograr del niño un rendimiento escolar provechoso para su vida propia y posiblemente ayuden a formar generaciones que con su desempeño intelectual contribuyan significativamente al progreso de los países.

Los resultados encontrados en los estudios de intervención varían de magnitud o en el número de medidas que resultan beneficiadas. Las variaciones pudieran obedecer a los diferentes esquemas de suplementación empleados, a los diferentes contextos socio-culturales y educacionales de los niños estudiados y a la sensibilidad de las diferentes pruebas que fueron utilizadas en las investigaciones. Como indican Grantham-McGregor y Ani (43), la mejoría del rendimiento escolar es menos evidente, ya que en algunos estudios ésta no se obtiene o no es suficiente para eliminar las diferencias entre los niños anémicos y los niños con estado de hierro normal. Posiblemente se requieran terapias de mayor duración para demostrar cambios más evidentes en el rendimiento escolar o las pruebas empleadas para medir éste no sean lo suficientemente sensibles.

La anemia se asocia a un gran número de desventajas socioeconómicas y biomédicas que pueden afectar por sí solas el desarrollo del niño. Algunas de los factores relacionados con anemia y desarrollo cognitivo pobre son estrato socio-económico bajo, falta de estimulación en el hogar (incluyendo falta de atención materna, educación y cociente intelectual materno bajo, depresión materna), ausencia del padre, bajo peso al nacer y destete precoz, infecciones parasitarias, niveles elevados de plomo y desnutrición. Lo anterior debe ser considerado al analizar los resultados de estudios que han explorado las consecuencias que tienen la anemia y la deficiencia de

hierro sobre el desarrollo cognitivo de los niños, pues lo más probable es que la deficiencia nutricional se agregue a los factores antes señalados para producir un desarrollo cognitivo pobre.

Es importante destacar que ningún estudio hasta ahora publicado ha documentado dos variables intervinientes que pueden interferir con los resultados observados, estas son la historia hematológica del niño y la existencia de un déficit concomitante de hierro y de otros nutrientes necesarios para el cerebro. Es importante conocer si el niño estudiado fue un infante o preescolar anémico, ya que es posible que los puntajes bajos a nivel basal en la función cognitiva de niños con ferropenia y anemia ferropénica fueren el resultado de alteraciones hematológicas ocurridas en su vida temprana. Por otra parte, la deficiencia de zinc, iodo y ácidos grasos han sido relacionadas con cambios en la función del cerebro, por lo que sus consecuencias se adicionarían a las provocadas por la deficiencia de hierro. De esta manera se hace necesario que las investigaciones futuras incluyan tales variables a fin de aclarar su rol en los hallazgos encontrados.

En el futuro deberán realizarse nuevas investigaciones que aborden tres aspectos. El primero sería la búsqueda de pruebas o parámetros que mejor reflejen la modificación de la función cognitiva. De igual manera sería de especial importancia encontrar un indicador específico del estado de hierro a nivel cerebral que pueda ser medido periféricamente, esto permitirá obtener un conocimiento más profundo de las variaciones de la función cognitiva con el estado del hierro en el cerebro. La segunda área de trabajo sería la de continuar los estudios que midan los cambios de la cognición y del rendimiento escolar después del uso de diversas modalidades en cantidad y duración del tratamiento con hierro, comparando con grupos que reciban placebo y midiendo la persistencia de los cambios ya que sobre esto último no se cuentan con datos suficientes. La tercera área sería realizar un seguimiento de los niños que fueron anémicos como escolares o adolescentes y presentaron deterioro de su función cognitiva y rendimiento escolar, a fin de obtener información sobre su desempeño intelectual a nivel universitario y sobre la posibilidad de que la corrección del déficit nutricional en su momento evite consecuencias a largo plazo.

REFERENCIAS:

1. Pollitt E. Timing and vulnerability in research on malnutrition and cognition. Nutr Rev 1996; 54: S49-S55.
2. Bryan J, Osendarp S, Hughes D, Calvaresi E,

- Baghurst K, van Klinken JW. Nutrients for cognitive development in school-aged children. *Nutr Rev* 2004; 62(8): 295-306.
3. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131(2S-2): 568S-579S.
 4. Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105(4): E51-E61.
 5. Szarfarc SC, de Souza SB. Prevalence and risk factors in iron deficiency and anemia. *Arch Latinoam Nutr* 1997;47(2 Suppl 1):35-38.
 6. Organización Mundial de la Salud. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control. Ginebra: OMS; 2001. Serie de Informes Técnicos: WHO/NHD/01.3.
 7. Fundacredesa. Indicadores de Situación de Vida. Movilidad y Social años 1995-2001. Estudio Nacional. Fundacredesa Caracas; 2001.
 8. Yip R, Dallman PR. Iron. En: Zigler E, Filer LJ Jr, editores. Conocimientos Actuales sobre Nutrición. 7ma ed.. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud/Instituto Internacional de Ciencias de la Vida; 1997. p. 277-292.
 9. Dallman PR. Iron. En: Zigler E, Filer LJ Jr, editores. Conocimientos Actuales sobre Nutrición. 6ta ed.. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud/Instituto Internacional de Ciencias de la Vida; 1991. p. 277-288.
 10. Forrellat M, Gautier H, Fernández N. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16(3): 149-160.
 11. Gibson R. Principles of Nutritional Assessment. Washington, DC: Oxford University; 1990.
 12. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 1): 1468S-1472S.
 13. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(3): 683-690.
 14. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004;77(5):681-689.
 15. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 41-58.
 16. de Deungria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res* 2000;48(2):169-176.
 17. Youdim MB. Nutrient deprivation and brain function: iron. *Nutrition* 2000; 16(7-8): 504-508
 18. Oloyede OB, Folayan AT, Odutuga AA. Effects of low-iron status and deficiency of essential fatty acids on some biochemical constituents of rat brain. *Biochem Int* 1992;27:913-922.
 19. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci* 2003;25(6):412-420.
 20. Webb TE, Osaki FA. Iron deficiency anemia and scholastic achievement in young adolescents. *J Pediatr* 1973; 82(5):827-830.
 21. Webb TE, Osaki FA. The effect of iron deficiency anemia on scholastic achievement, behavioral stability and perceptual sensitivity of adolescents. *Pediatr Res* 1973; 8: 294.
 22. Cai MQ, Yan WY. Study on iron nutritional status in adolescence. *Biomed Environ Sci* 1990; 3(1): 113-119.
 23. Ivanovic D, Vasquez M, Marambio M, Ballester D, Zacarias I, Aguayo M. Nutrition and education. II. Educational achievement and nutrient intake of Chilean elementary and high school graduates. *Arch Latinoam Nutr* 1991;41(4):499-515.
 24. Ortega RM, González-Fernández M, Paz L, Andrés P, Jiménez LM, Jiménez MJ et al. Influence of iron status on attention and intellectual performance of a population of Spanish adolescents *Arch Latinoam Nutr* 1993; 43(1): 6-11.
 25. Otero GA, Aguirre DM, Porcayo R, Fernandez T. Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. *Int J Neurosci* 1999; 99(1-4): 113-121.
 26. Montilva M, Padrón AG. Deficiencia de hierro y algunas funciones cognitivas en escolares. *An Venez Nutr* 2000; 13(1): 196-201.
 27. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aline CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001; 107(6): 1381-1386.
 28. Sungthong R, Mo-suwan L, Chongsuvivatwong V. Effects of haemoglobin and serum ferritin on cognitive function in school children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11(2): 117-122.

29. Kordas K, Lopez P, Rosado JL, Garcia Vargas G, Alatorre Rico J, Ronquillo D et al. Blood lead, anemia, and short stature are independently associated with cognitive performance in Mexican school children. *J Nutr* 2004; 134(2): 363-371.
30. Pollitt E, Soemantri AG, Yunis F, Scrimshaw NS. Cognitive effects of iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1985; 1(8421): 158.
31. Pollitt E. Iron deficiency and educational deficiency. *Nutr Rev* 1997; 55(4): 133-141.
32. Soemantri AG, Pollitt E, Kim I. Iron deficiency anemia and educational achievement. *Am J Clin Nutr* 1985; 42(6): 1221-1228.
33. Kayshap P, Golpadas T. Impact of hemanitic supplementation on cognitive function in underprivileged school girls (8-15 years of age). *Nutr Res* 1987; 7: 1117-1126.
34. Pollitt E, Hathirat P, Kotchabhakdi NJ, Missell L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3 Suppl): 687-696.
35. Seshadri S, Gopaldas T. Impact of iron supplementation on cognitive functions in preschool and school-aged children: the Indian experience. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3 Suppl): 675-684.
36. Soemantri AG. Preliminary findings on iron supplementation and learning achievement of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3 Suppl): 698-701.
37. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348(9033): 992-996.
38. Sungthong R, Mo-suwan L, Chongsuvivatwong V, Geater AF. Once-weekly and 5-days a week iron supplementation differentially affect cognitive function but not school performance in Thai children. *J Nutr* 2004; 134(9): 2349-2354.
39. Shi TH, Yu LF, Huang LZ, Ma XH, Zhu QH. A pilot study on the changes of event-related potentials in school-aged children with iron deficiency anaemia. *Asia Pacific J Clin Nutr* 1999; 8(2): 91-95.
40. Bandhu R, Shankar N, Tandon OP, Madan N. Effects of iron therapy on cognition in anemic school going boys. *Indian J Physiol Pharmacol* 2003; 47(3): 301-310.
41. Otero GA, Pliego-Rivero FB, Contreras G, Ricardo J, Fernández T. Iron supplementation brings up a lacking P300 in iron deficient children. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(10): 2259-2266.
42. Yehuda S, Youdim MB. Brain iron: a lesson from animal models. *Am J Clin Nutr* 1989; 50 (3 Suppl): 618-625.
43. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131(2S-2): 649S-666S.

FE DE ERRATAS

En el Vol 68 N° 3, Julio - Septiembre 2005, se cometieron en forma involuntaria los siguientes errores:

En el artículo titulado “Uso de *Lactobacillus Acidophilus* como Terapia Coadyuvante en Recién Nacidos con Factores de Riesgo para Infección”, tanto en el indice como en el summary y en la pagina 89 aparece mencionada la Dra. María Eugenia Martín cuyo nombre correcto es María Esther Martín.

En el artículo titulado “Evaluación Nutricional y seguimiento de Niños y Adolescentes Obesos en una Consulta Especializada”, página 122, aparece la Dra. Olga Figueroa como empleada del Ambulatorio Ruperto Lugo, Alcaldía Mayor cuando en realidad presta sus servicios profesionales en el Hospital de Niños “J M de los Ríos”. Caracas, Venezuela.