

DEFICIENCIA DE HIERRO Y DESARROLLO COGNITIVO, BENEFICIOS DEL HIERRO EN LA INFANCIA: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA?

Felipe Ignacio-Cconchoy^{1, 2, a}

RESUMEN

La anemia es el problema de salud pública más importante en el mundo. En el Perú cuatro de cada diez infantes la padecen. La deficiencia de hierro es el tipo más común de anemia en infantes, y este juega un papel vital en el desarrollo del cerebro desde el período prenatal hasta la adolescencia, siendo más vulnerables entre los 6 y 36 meses de edad debido al desarrollo rápido del cerebro en esta etapa de la vida. La deficiencia de hierro puede afectar el crecimiento, la función cardíaca, el desarrollo cognitivo, motor y conductual en los infantes; esto constituye un argumento convincente para realizar intervenciones terapéuticas en la práctica clínica y de salud pública que incluyan suplementación de hierro en infantes. Los metaanálisis muestran algunas evidencias que la suplementación con hierro tiene efectos beneficiosos sobre los parámetros hematológicos, el desarrollo cognitivo y en el comportamiento de infantes, sin embargo se hace necesario más estudios de seguimiento adecuados entre diferentes grupos. Estos avances deberían ser considerados en las políticas de salud, respecto a la prevención y el tratamiento de la deficiencia de hierro y por ende, mejorar el estado de salud de los infantes de nuestro país.

Palabras clave: anemia, deficiencia de hierro, desarrollo, infante (fuente: DeCS BIREME)

¹ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Lima, Perú.

² Departamento Académico de Ciencias de la Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

^a Médico Cirujano, Doctor en Medicina

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha calificado la anemia como el problema de salud pública más importante del mundo, que afecta a cerca del 9% de infantes. La cuarta parte de la población mundial está afectada de anemia. La condición es más prevalente en África y el sur de Asia, deficiencia de hierro sigue siendo un desafío de salud pública mundial, con una mayor carga en los niños en los trópicos ⁽¹⁾. En el Perú, 4 de cada 10 infantes (43.6%) la padecen. La región más afectada es la sierra, donde el 51.8% de niños menores de 3 años tiene anemia y le sigue muy de cerca la selva (51.7%). La costa presenta 36.7%. Puno lidera las provincias con los registros más altos (75.9%), luego están Loreto (60.7%), Pasco (60.3%), Huancavelica (58.1%) y Ucayali (57.1%), por mencionar algunos. ⁽¹⁾.

La deficiencia de hierro es la principal causa de anemia en los infantes y está asociado al deterioro cognitivo disminuyendo la capacidad de atención, la inteligencia, y las funciones de percepción sensorial, así como aquellas asociadas con las emociones y el comportamiento, a largo plazo ⁽²⁾.

La importancia de la anemia por deficiencia de hierro, las consecuencias cognitivas y el debate sobre la utilidad de los suplementos de hierro son temas relevantes y controvertidos. La evidencia no es convincente respecto a que el tratamiento con hierro en infantes con deficiencia de hierro tenga un efecto sobre el desarrollo psicomotor o función cognitiva. El efecto del tratamiento a largo plazo sigue sin estar claro. Hay una necesidad urgente para ensayos controlados aleatorizados más grandes con seguimiento a largo plazo.

El objetivo fue revisar la evidencia de la influencia de la deficiencia de hierro en el estado cognitivo y los posibles beneficios de la suplementación de hierro en infantes

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 600 millones de niños en edad preescolar y escolar son anémicos en todo el mundo. Se estima que la mitad de los casos se deben a deficiencia de hierro. Las consecuencias de la anemia por deficiencia de hierro durante la infancia incluyen retraso del crecimiento, rendimiento escolar reducido, alteración del desarrollo motor y cognitivo, y aumento de la morbilidad y la mortalidad. La deficiencia de hierro sigue siendo un desafío de salud pública mundial, cuando ocurre temprano en la vida,

puede tener efectos a largo plazo en el neurodesarrollo. Una revisión sistemática en Europa sobre consumo de hierro en niños de 6 a 36 meses muestra que los niños pequeños son particularmente vulnerables a las consecuencias de la deficiencia de hierro debido a su desarrollo rápido del cerebro. Las proporciones de ingestas inadecuadas fueron considerables, que van desde aproximadamente 10% en los Países Bajos hasta 50% en Austria, Finlandia y el Reino Unido. La prevalencia de la deficiencia de hierro varió entre los estudios. En niños de 12-36 meses, las tasas de prevalencia de deficiencia de hierro variaron entre 3 y 48% ⁽³⁾.

Un estudio en Nigeria para determinar la prevalencia de la deficiencia de hierro y sus factores asociados determinó que del total de 202 niños aparentemente sanos entre 6 y 24 meses, (29.2%) tenían deficiencia de hierro. No se encontraron características clínicas significativamente asociadas con deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro se asoció con la lactancia materna ($P = .020$) y menor edad ($P = .015$) en la población de estudio. (70.8%) de los participantes del estudio tenían anemia, y (19.3%) tenían anemia por deficiencia de hierro. La prevalencia de la deficiencia de hierro entre niños aparentemente sanos de 6-24 meses es alto ⁽⁴⁾.

En un estudio destinado a determinar la prevalencia de la anemia y los factores asociados entre 357 niños en edad preescolar en la Franja de Gaza Tira, la prevalencia general de anemia fue del 59,7%, 46,5% y 13.5% de los cuales son leves y moderados, respectivamente. Los niños con bajo peso son más susceptibles a la anemia que el peso normal niños IC del 95% (-0,41, -0,03); $p = 0.025$. Los predictores independientes de la anemia fueron la ubicación geográfica, el sexo, la edad, los ingresos mensuales y la malnutrición ⁽⁵⁾.

En el Perú Es cierto que la anemia afecta en mayor proporción a los más pobres (53.8%) y pobres (52.3%); sin embargo, en los niveles más altos, los niños enfermos llegan a representar el 31.4% y 28.4%, respectivamente ⁽⁶⁾.

Según MINSA 2017, La reducción del 43.5% al 19% de los índices de anemia en los niños de 6 a 36 meses, es el objetivo central del Plan de Acción para la Reducción de la Anemia del Ministerio de Salud para el periodo 2017-2021, los grupos clave en los que trabajará este plan serán los menores de tres años ⁽⁶⁾.

En el Perú Los programas de suplementación con hierro, a pesar de contar con evidencia de que funcionan en condiciones controladas, no muestran efectividad en las intervenciones a gran escala a través de los servicios de salud, porque implica

garantizar una serie de procesos durante la ejecución que, al no cumplirse, producen fallas en la implementación del programa ⁽⁷⁾.

Un estudio de ENDES Perú mostró que la prevalencia de anemia fue alta (47,9%). Se identificaron doce factores asociados con la anemia: factores sociodemográficos como vivir fuera de Lima y Callao, en un hogar con bajo nivel socioeconómico, tener una madre adolescente, y con bajo nivel educacional; factores del niño como género masculino, edad menor de 24 meses, y antecedente de fiebre reciente; y factores del cuidado materno infantil como falta de control prenatal en el primer trimestre, falta o corto período de suplementación de hierro durante el embarazo, antecedente de parto no institucional, diagnóstico de anemia en la madre al momento de la encuesta, y falta de tratamiento antiparasitario preventivo en el niño ⁽⁸⁾.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento esencial para todos los organismos vivos. Es un componente clave del transporte de oxígeno proteínas que juegan un papel vital en el metabolismo celular y el crecimiento y la diferenciación celular. El hierro sistémico está estrictamente regulado para permitir una concentración equilibrada y estable de los niveles de hierro tanto en plasma y el fluido extracelular. La regulación sistémica del hierro se produce a través de tres mecanismos principales: (i) absorción de hierro en la dieta a través de los enterocitos del duodeno proximal; (ii) liberación de almacenamiento hierro de los hepatocitos; y (iii) liberación de hierro almacenado de los macrófagos reticuloendoteliales. Dentro de la célula, los niveles de hierro son detectados por las proteínas reguladoras del hierro. Cuando el hierro citoplasmático es bajo, las proteínas reguladoras del hierro se unen al elemento sensible del hierro ⁽⁹⁾. El hierro en condiciones de exceso es tóxico y por su actividad redox produce daño a estructuras tales como ADN, proteínas y lípidos a través de especies reactivas al oxígeno. Existen múltiples biomarcadores del metabolismo del hierro utilizados para conocer su estatus en el organismo ⁽¹⁰⁾.

EFFECTO DE LA ANEMIA EN EL DESARROLLO CEREBRAL

En el sistema nervioso central, el hierro es un cofactor de muchos procesos metabólicos y en la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos. El hierro juega un papel vital en el desarrollo del cerebro desde el período prenatal hasta la adolescencia tardía. La barrera hematoencefálica interviene en la concentración de

hierro en el parénquima cerebral. En la deficiencia de hierro, las consecuencias para la mielinogénesis y la sinaptogénesis están bien demostradas, con sus efectos nocivos sobre las funciones psicomotoras y cognitivas. El consumo de hierro es beneficioso en estas mismas funciones independientemente de la existencia de anemia. ⁽¹¹⁾.

Tanto en humanos como en roedores, las perturbaciones de estas estructuras están asociadas a déficits cognitivos. Estas alteraciones cognitivas se han correlacionado bien con los cambios en la plasticidad neuronal, el posible sustrato celular de la memoria y el aprendizaje. El hierro tiene un posible efecto oxidativo en la plasticidad neuronal y dado que la plasticidad simpática se ve muy afectado por la identificación temprana y las consecuencias neurológicas perdurables incluso después de que se haya corregido la deficiencia de hierro, es importante prevenir la identificación así como buscar intervenciones terapéuticas efectivas que reduzcan o reviertan los efectos a largo plazo de la deficiencia de hierro en el sistema nervioso ⁽¹²⁾.

Existe la necesidad de una evaluación no invasiva de la deficiencia de hierro en la vida temprana para extrapolar los hallazgos al entorno clínico humano. En un estudio 28 cerdos machos recibieron una dieta control (CONT; n = 14; 23.5 mg Fe / L sustituto de leche) o una dieta deficiente en hierro (ID; n = 14; 1.56 mg Fe / L sustituto de leche). Todos los cerdos fueron sometidos a imágenes de resonancia magnética en PND 32 y nuevamente a PND 61, y se utilizó un mapeo de susceptibilidad cuantitativa para evaluar el contenido de hierro cerebral en ambos puntos de tiempo de imágenes. Los resultados del mapeo de susceptibilidad cuantitativa indicaron una reducción del contenido de hierro en la protuberancia, médula, cerebelo, corteza izquierda e hipocampo izquierdo de cerdos ID en comparación con CONT cerdos, independientemente del punto de tiempo de la imagen. En contraste, el contenido de hierro se incrementó en los bulbos olfativos de cerdos ID en comparación con cerdos CONT. Todas las diferencias descritas fueron significativas a $p \leq 0.05$. Los resultados de este estudio indican que la neuroimagen puede detectar cambios fisiológicos y estructurales debidos a la deficiencia de hierro en la vida temprana, incluidos los volúmenes de materia gris y blanca, el contenido de hierro y la integridad de la materia blanca subcortical reducida, a pesar de un período posterior de repleción de hierro en la dieta ⁽¹³⁾.

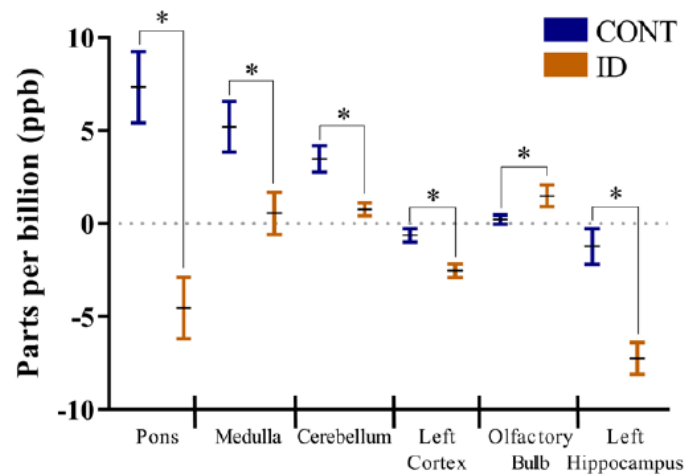


Figura 1. Medidas de susceptibilidad

Las medidas del contenido promedio de hierro en las regiones cerebrales se vieron influenciadas por el estado de hierro en la dieta, independientemente del punto temporal de la formación de imágenes, esta cifra muestra los efectos principales significativos de la dieta, sin importar el tiempo Reducción del contenido de hierro en la protuberancia ($p < 0.001$), médula ($p = 0.018$), cerebelo ($p = 0.005$), corteza izquierda ($p = 0.004$) e hipocampo izquierdo ($p < 0.001$) en cerdos ID. con cerdos CONT. El contenido de hierro del bulbo olfatorio se incrementó ($p = 0.043$) en cerdos ID en comparación conCerdos CONT. El efecto principal del estado de hierro en la dieta de los primeros años de vida difiere en $p < 0.05$.

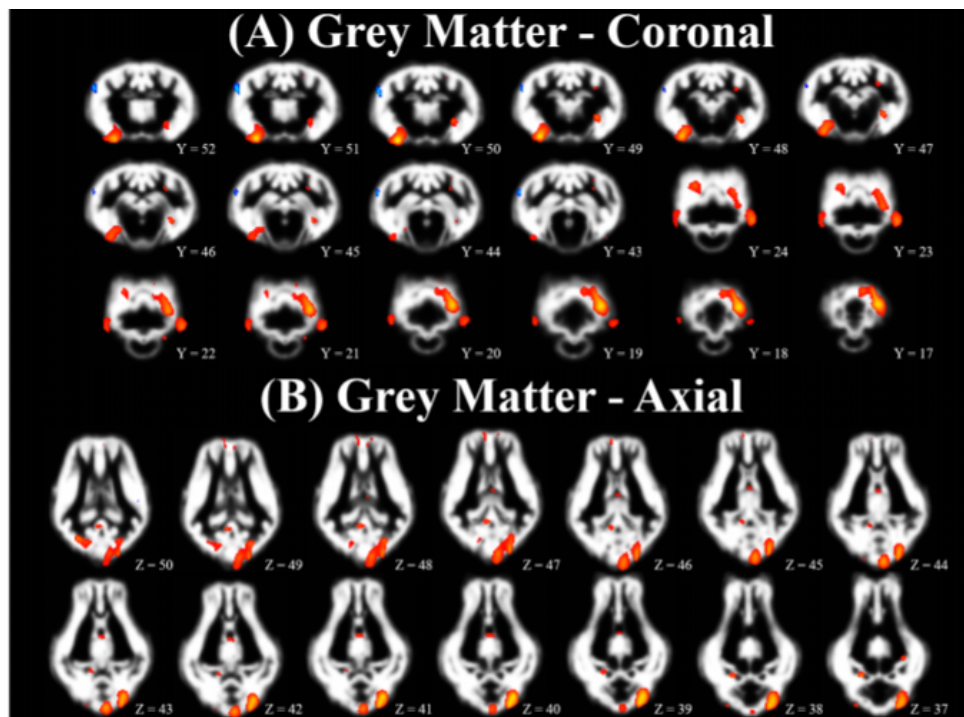


Figura 2. Diferencias en materia gris entre grupos de tratamiento dietético

Representación de un cerebro de cerdo promediado por la población, con un mapa que indica diferencias en materia gris entre grupos de tratamiento dietético. El rango de rojo a amarillo indica el grado de diferencia estadística de los valores significativos de pseudo-t de 3.80 a 7.35, respectivamente, en vóxeles donde los cerdos CONT exhibieron mayores concentraciones de materia gris en comparación con cerdos ID (es decir, $\text{CONT materia gris} > \text{materia gris ID}$). Los clústeres que oscilan entre azul oscuro y claro indican aumento importancia de los valores significativos de pseudo-t de 4.30 a 5.55, respectivamente, en los vóxeles donde los cerdos de ID exhiben una materia gris incrementada en comparación con los cerdos CONT (es decir, $\text{materia gris ID} > \text{materia gris CONT}$). (A) Imágenes cerebrales en orientación coronal y (B) Imágenes cerebrales en orientación axial. Abreviaciones: control (CONT) deficiencia de hierro (ID).

La deficiencia de hierro puede causar la alteración de los neurotransmisores y puede manifestarse por diferentes trastornos del sistema nervioso central, incluido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), se midieron los parámetros hematológicos que indican el estado de hierro (hemoglobina [Hb], ferritina, hierro, capacidad de unión total de hierro [TIBC], volumen corpuscular medio [MCV] y Hb corpuscular media [MCH]) en 119 pacientes con TDAH seleccionados por completar el método de enumeración y 119 controles. Los resultados mostraron: Hb, hierro, ferritina, MCV y MCH fueron menores entre los casos y se correlacionaron negativamente con el TDAH, mientras que el reverso fue cierto para TIBC y TDAH. La anemia por deficiencia de hierro hace que sea 3.82 veces más propenso al TDAH ⁽¹⁴⁾.

Por otro lado la metilación del ADN del hipocampo y la expresión génica se evaluaron a través de la representación de secuenciación de bisulfito y ARN-seq. En total, se identificaron 192 genes expresados diferencialmente (DEG) entre los grupos deficientes en hierro y control. La deficiencia de hierro neonatal conduce a la metilación alterada del ADN del hipocampo y a la regulación genética implicada en la hipoxia, la angiogénesis, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el desarrollo y funcionamiento alterados del sistema nervioso. En conjunto, estos resultados proporcionan nuevos conocimientos sobre los mecanismos a través de los cuales la deficiencia neonatal de hierro resulta en reducciones de larga duración en el desarrollo cognitivo en humanos ⁽¹⁵⁾.

Los pacientes con deficiencia de hierro crónica presentan puntuaciones más bajas en lenguaje, la percepción del sonido ambiental y las medidas motoras en comparación con los niños con estado normal de hierro nutricional. Además, la identificación se asocia con alteraciones en muchos procesos que pueden afectar el funcionamiento del cerebro (p. ej., transporte de electrones en las mitocondrias, neurotransmisores) síntesis y degradación, síntesis de proteínas y organogénesis). A así como también alteraciones serotoninérgicas neurotransmisión y función del receptor de dopamina. Por lo tanto, el estado del hierro parece ser un factor determinante crucial del funcionamiento cognitivo en los niños y su interrupción implica consecuencias significativas en la salud del cerebro infantil ⁽¹⁶⁾.

BENEFICIOS DE LA TERAPIA CON HIERRO

El daño teórico irreversible que la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro pueden ejercer sobre el desarrollo infantil constituye un argumento convincente para realizar intervenciones terapéuticas. Sin embargo, es necesario un análisis crítico de la evidencia de las intervenciones con hierro en los primeros años de vida para determinar si las intervenciones de hierro mejoran los resultados cognitivos y cómo lo hacen.

Las intervenciones clave de hierro utilizadas en la práctica clínica y de salud pública incluyen suplementos orales de hierro y, en infantes, polvos de micronutrientes múltiples que contienen hierro. Los primeros ensayos indicaron beneficios del hierro parenteral en niños pequeños, independientemente del estado de anemia. También parece haber evidencia de beneficio con el tratamiento de hierro oral en el rendimiento cognitivo en niños anémicos de escuela primaria. Sin embargo, los estudios de

intervención oral de hierro en el prenatal y en la niñez temprana muestran efectos inconsistentes en los resultados cognitivos de la niñez temprana y a largo plazo ⁽¹⁷⁾.

El suministro adecuado de micronutrientes durante los primeros 1000 días es esencial para la normalidad desarrollo y vida sana. Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorizados sobre suplementación de hierro en gestantes, e infantes entre 6 y 23 meses. El suministro de hasta 15 mg de hierro / día durante la infancia aumentó la hemoglobina media en 4 g / l ($p < 0.001$) y la concentración media de ferritina sérica en 17.6 μg / l ($p < 0.001$) y redujo el riesgo de anemia en un 41% ($p < 0.001$), la deficiencia de hierro (ID) en un 78% (ID; $p < 0.001$) y la anemia por deficiencia de hierro en un 80% (IDA; $p < 0.001$), pero no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento o el desarrollo psicomotor. No hay estudios que cubran la ventana completa de 1000 días y los efectos del hierro administrados durante el embarazo y la lactancia en los resultados son ambiguos, pero el uso diario de hierro a dosis bajas durante los 6-23 meses de vida tiene un efecto positivo en el hierro infantil ⁽¹⁸⁾.

Teshome EM (2017) evaluó la no inferioridad de la fortificación casera con una dosis diaria de 3 mg de hierro en forma de hierro como etilendiaminotetraacetato de sodio férrico (NaFeEDTA) en comparación con 12,5 mg de hierro como encapsulado fumarato ferroso en niños kenianos de entre 12 y 36 meses. En esta población, la fortificación casera con 3 mg de hierro como NaFeEDTA o 12,5 mg de hierro como encapsulado el fumarato ferroso no fue lo suficientemente eficaz para evaluar la no inferioridad de 3 mg de hierro como NaFeEDTA en comparación con 12,5 mg hierro como fumarato ferroso encapsulado. El hallazgo de heterogeneidad entre los resultados de los ensayos debe estimular el análisis de subgrupos o la metarregresión para identificar factores específicos de la población que determinan la eficacia ⁽¹⁹⁾.

En un metaanálisis de suplementos diarios de hierro en recién nacidos sanos y exclusivamente alimentados con leche materna, se incluyeron cuatro ECA (ensayos clínicos aleatorizados) con 511 recién nacidos. Las intervenciones de hierro no tuvieron un efecto significativo sobre la deficiencia de hierro o la anemia por deficiencia de hierro, el nivel de ferritina sérica o el nivel de hemoglobina. Las intervenciones de hierro dieron como resultado un aumento significativo en los índices de desarrollo psicomotor de Bayley en etapas posteriores de la vida (diferencia media (DM)= 7.00, intervalo de confianza [IC 95%] 0.99-13.01) y volumen corpuscular medio (DM) = 2.17 fL; IC 95% 0.99 -3.35 fL). La suplementación con hierro tiene efectos beneficiosos sobre los parámetros hematológicos y el desarrollo cognitivo, pero puede retrasar el

crecimiento físico en lactantes sanos exclusivamente alimentados con leche materna. No hubo pruebas para sugerir que la suplementación de hierro podría causar otros efectos adversos ⁽²⁰⁾.

La inestabilidad del crecimiento y la anemia siguen siendo inaceptablemente altas entre los lactantes y los niños pequeños. En Etiopía se investigó las relaciones entre el uso de suplementos de Fe (ISU), la concentración de Hemoglobina (Hb) y el crecimiento lineal. Se utilizó datos representativos a nivel nacional de 2400 niños de entre 6 y 24 meses de la Encuesta demográfica y de salud de Etiopía. El estudio mostró que la edad y la duración de la lactancia se asociaron independientemente con la Hb; la edad, el tipo de nacimiento, el tamaño al nacer, el sexo, la duración de la lactancia, la diversidad de la dieta y la desparasitación se asociaron independientemente con el crecimiento lineal, lo que indica que la Hb y el crecimiento lineal son multifactoriales con factores nutricionales y no nutricionales implicados ⁽²¹⁾.

El diagnóstico de deficiencia de hierro y anemia ferropénica sigue siendo problemático, aunque las nuevas pruebas de laboratorio (medidas de concentración de hemoglobina de reticulocitos y receptor de transferrina sérica) son prometedoras en los países desarrollados. La evidencia actual respalda los beneficios potenciales de la suplementación con hierro de lactantes alimentados exclusivamente con leche materna después de los 4 meses de edad, momento en el cual se agotan las reservas de hierro presentes en el momento del nacimiento ⁽²²⁾.

Los recién nacidos de bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de deficiencia de hierro que se ha asociado con alteraciones del neurodesarrollo. Se Aleatorizó a 285 recién nacidos con bajo peso al nacer (2,000-2,500 g) a recibir 0, 1 o 2 mg / kg / día de suplementos de hierro de 6 semanas a 6 meses de edad. A los 7 años de edad, 205 participantes fueron evaluados con respecto a la cognición utilizando Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) y el comportamiento utilizando los cuestionarios parentales Child Behavior Checklist (CBCL) y Five to Fifteen (FTF). No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en WISC-IV o FTF. Sin embargo, los puntajes CBCL para externalizar problemas fueron significativamente diferentes, a favor de los niños suplementados ($P = 0.045$). Los resultados sugieren que la suplementación con hierro puede prolongar los efectos duraderos en las funciones de comportamiento ⁽²³⁾.

La provisión de suplementos de hierro diarios es una estrategia ampliamente utilizada para mejorar el estado del hierro en los niños, pero su efectividad ha sido limitada debido a sus efectos secundarios, que pueden incluir náuseas, estreñimiento o manchado de los dientes. Como consecuencia, suplementos de hierro intermitentes (uno, dos o tres veces) una semana en días no consecutivos) se propuso como una alternativa efectiva y más segura a la suplementación. Se evaluó los efectos de la administración intermitente de suplementos de hierro, solos o en combinación en niños desde el nacimiento hasta los 12 años de edad en comparación con un placebo, sin intervención o suplementos diarios. Se incluyeron 33 ensayos que incluyeron 13.114 niños (49% mujeres) de 20 países de América Latina, África y Asia. La suplementación intermitente fue tan efectiva como la suplementación diaria para mejorar la hemoglobina (MD -0.60 g / L, IC 95% -1.54 a 0.35, 19 estudios) y concentraciones de ferritina (MD -4.19 µg / L, IC del 95%: -9,42 a 1,05, 10 estudios), pero aumentaron el riesgo de anemia en comparación con la suplementación del hierro diario (RR 1.23, IC 95% 1.04 a 1.47, seis estudios). La administración intermitente de suplementos de hierro es eficaz para mejorar concentraciones de hemoglobina y reducir el riesgo de tener anemia o deficiencia de hierro en los niños menos de 12 años de edad cuando se compara con un placebo o ninguna intervención, pero es menos eficaz que la suplementación diaria para prevenir o controlar la anemia. Suplementación intermitente puede ser una intervención de salud pública viable en entornos donde la suplementación diaria ha fallado o no ha sido implementado ⁽²⁴⁾.

Aunque los suplementos orales de hierro y la terapia parenteral siguen siendo la opción de tratamiento preferida, los efectos secundarios gástricos y el riesgo de sobrecarga de hierro disminuyen la adherencia al tratamiento. La vía transdérmica es un enfoque establecido que evita los efectos secundarios asociados con la terapia convencional. En este proyecto, se intentó investigar el uso de microagujas de disolución rápida cargadas con pirofosfato férrico (FPP) como un posible enfoque terapéutico para el tratamiento de la deficiencia de hierro. Los parches de matriz Microneedle se realizaron usando la técnica de micromoldeo y se probaron en piel de rata vitrificadora para verificar la duración requerida para la disolución / desaparición de las agujas. La capacidad de las microagujas cargadas con FPP para reponer el hierro se investigó en ratas anémicas. Las ratas se alimentaron con una dieta deficiente en hierro durante 5 semanas para inducir deficiencia de hierro después de que se inició el tratamiento con microagujas. La recuperación de ratas del estado anémico se controló midiendo parámetros hematológicos y bioquímicos. Los

resultados del estudio en vivo mostraron mejoras significativas en la hemoglobina y los niveles séricos de hierro después de un tratamiento de 2 semanas con microagujas cargadas con FPP. El estudio demostró efectivamente el potencial de reposición de hierro mediada por microagujas para el tratamiento de deficiencia de hierro ⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONES

Las evidencias mostradas en estudios experimentales y observacionales sobre los efectos de la deficiencia de hierro y la suplementación de hierro en infantes, muestran la necesidad de una política nacional de detección sistemática para la deficiencia de hierro y suplementos de hierro para infantes. La prevención de la anemia debe iniciarse desde la gestación y prolongarse con intervenciones a lo largo de las etapas de la vida. Además, se debe integrar las diversas estrategias como suplementación con hierro, la fortificación de alimentos y para las zonas con inseguridad alimentaria, complementos alimentarios que aporten los micronutrientes deficitarios. A pesar de las diferencias metodológicas entre los estudios, hay evidencia sólida que la deficiencia de hierro en la infancia tiene efectos en las áreas cognitivas a largo plazo y se requiere más evidencias y estudios de seguimiento adecuados entre diferentes grupos, para las recomendaciones de suplementación de hierro.

Contribuciones de autoría: FI-C participó en el diseño del estudio, revisión de la bibliografía, desarrollo y revisión del manuscrito y la aprobación final.

Fuentes de financiamiento:

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iron-deficiency anemia: Research for efficient and viable solutions. Bulletin Of The World Health Organization [serial on the Internet]. (2016, Feb).
2. Jáuregui-Lobera, I. Iron deficiency and cognitive functions. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2014. 10, 2087–2095.
3. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron Intake and Status of Children Aged 6-36 Months in Europe: A Systematic Review. Annals Of Nutrition & Metabolism [serial on the Internet]. (2015, June), [cited April 25, 2018]; 66(2/3): 80-92.
4. Owa O, Brown B, Adeodu O. Iron deficiency among apparently healthy children aged 6 to 24 months in Ibadan, Nigeria. Pediatric Hematology & Oncology 2016 Aug; 33(5):338-346. Epub 2016 Sep 19.
5. El Kishawi R, Soo K, Abed Y, Wan Muda W. Anemia among children aged 2–5 years in the Gaza Strip- Palestinian: a cross sectional study. BMC Public Health

- [serial on the Internet]. (2015, Dec 1), [cited April 25, 2018]; 15(1): 1-8. Available from: E-Journals.
6. Plan Nacional para la reducción de anemia 2017-2021. Ministerio de Salud 2017.
 7. Pablo Aparco J, Huamán-Espino L. RECOMENDACIONES PARA INTERVENCIONES CON SUPLEMENTOS DE HIERRO: LECCIONES APRENDIDAS EN UN ENSAYO COMUNITARIO EN CUATRO REGIONES DEL PERÚ. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública* [serial on the Internet]. (2017, Oct), [cited April 26, 2018]; 34(4): 709-715.
 8. Factores asociados con anemia en niños menores de tres años en el Perú: análisis de ENDES 2007-2013
 9. Tussing-Humphreys, L.; Pusatcioglu, C.; Nemeth, E.; Braunschweig, C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: Introducing hepcidin. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012, 112, 391–400.
 10. Gloria Sermini C, José Acevedo M, Arredondo M. BIOMARCADORES DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN DE HIERRO. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública* [serial on the Internet]. (2017, Oct), [cited April 30, 2018]; 34(4): 690-698.
 11. Vallée L. Fer et neurodéveloppement. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S):5S18-5S22. doi: 10.1016/S0929-693X(17)24005-6.
 12. Muñoz P, Humeres A. Iron deficiency on neuronal function. *Biometals.* 2012;25(4):825-35. doi: 10.1007/s10534-012-9550-x.
 13. Mudd A, Fil J, Knight L, Fan L, Zhi-Pei L, Dilger R. Early-Life Iron Deficiency Reduces Brain Iron Content and Alters Brain Tissue Composition Despite Iron Repletion: A Neuroimaging Assessment. *Nutrients* [serial on the Internet]. (2018, Feb)
 14. Islam K, Seth S, Saha S, Roy A, Das R, Datta A. A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center. *Indian Journal Of Psychiatry* [serial on the Internet]. (2018, Jan), [cited April 28, 2018]; 60(1): 131-134. Available from: Academic Search Complete.
 15. Schachtschneider K, Liu Y, Rund L, Madsen O, Johnson R, Schook L, et al. Impact of neonatal iron deficiency on hippocampal DNA methylation and gene transcription in a porcine biomedical model of cognitive development. *BMC Genomics* [serial on the Internet]. (2016, Dec 1), [cited April 28, 2018]; 17(1): 1-14. Available from: E-Journals.
 16. Grandone A, Marzuillo P, Perrone L, del Giudice E. Iron Metabolism Dysregulation and Cognitive Dysfunction in Pediatric Obesity: Is There a Connection?. *Nutrients* [serial on the Internet]. (2015, Nov), [cited April 28, 2018]; 7(11): 9163-9170. Available from: Food Science Source.
 17. Larson L, Phiri K, Pasricha S. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence?. *Annals Of Nutrition & Metabolism* [serial on the Internet]. (2017, Dec), [cited April 28, 2018]; 7124-38. Available from: Food Science Source.
 18. Petry N, Olofin I, Boy E, Donahue Angel M, Rohner F. The Effect of Low Dose Iron and Zinc Intake on Child Micronutrient Status and Development during the First 1000 Days of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [serial on the Internet]. (2016, Dec), [cited April 28, 2018]; 8(12): 1-22. Available from: Food Science Source.
 19. Teshome EM, Andang'o PEA, Osoti V, Terwel SR, Otieno W, Demir AY, Prentice AM, Verhoef H. Daily home fortification with iron as ferrous fumarate versus NaFeEDTA: a randomised, placebo-controlled, noninferiority trial in

- Kenyan children. *BMC Med.* 2017;15:89 [Internet]. (2016, Aug), [cited April 25, 2018]; 33(5): 338-346. Available from: Academic Search Complete.
20. Cai C, Granger M, Eck P, Friel J. Effect of Daily Iron Supplementation in Healthy Exclusively Breastfed Infants: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Breastfeeding Medicine* [serial on the Internet]. (2017, Dec 1), [cited April 28, 2018]; 12(10): 597-603. Available from: E-Journals.
 21. Mohammed S, Esmailzadeh A. The relationships among iron supplement use, Hb concentration and linear growth in young children: Ethiopian Demographic and Health Survey. *British Journal Of Nutrition* [serial on the Internet]. (2017, Nov 14), [cited April 28, 2018]; 118(9): 730-736. Available from: E-Journals.
 22. R. Greer F. How Much Iron is Needed for Breastfeeding Infants?. *Current Pediatric Reviews* [serial on the Internet]. (2015, Nov 1), [cited April 28, 2018]; 11(4): 298-304. Available from: E-Journals.
 23. Berglund S, Chmielewska A, Starnberg J, Westrup B, Hägglöf B, Domellöf M, et al. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *Pediatric Research* [serial on the Internet]. (2018, Jan 1), [cited April 28, 2018]; 83(1): 111-118. Available from: E-Journals.
 24. De-Regil, L. M., Jefferds, M. E. D., Sylvetsky, A. C., & Dowswell, T. (2011). Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD009085. Advance online publication.
 25. Maurya A, Nanjappa S, Honnavar S, Salwa M, Murthy S. Rapidly Dissolving Microneedle Patches for Transdermal Iron Replenishment Therapy. *Journal Of Pharmaceutical Sciences* [serial on the Internet]. (2018, Jan 1), [cited April 28, 2018]; (Preprints): Available from: E-Journals.