



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad con deficiencia de hierro (con y sin anemia)

Tesis

que para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)

presenta

MARÍA BEATRIZ BELTRÁN NAVARRO

Comité tutelar

Dra. Esmeralda Matute Villaseñor (Directora)

Dr. Edgar M. Vásquez Garibay

Dra. Marisela Hernández González

Dr. Daniel Zarabozo Enríquez de Rivera

Guadalajara, Jalisco

Diciembre de 2007

DEDICATORIA

**A mi madre (q. e. p. d.), a mi tito (q. e. p. d.) y a mi tita
(abuelos paternos)**

A ustedes les debo todo lo que soy.
Ustedes son mi ejemplo, mis ganas de vivir y de salir adelante.

A D. Z. H.
Gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

A la Santísima Trinidad y a la Virgen María

A mi Padre
Por estar ahí.

A mi Familia
A mis abuelos maternos, tíos y primos, por su apoyo.

A la Dra. Esmeralda Matute V.
Por su apoyo, por su enseñanza, por su paciencia, por ser mi guía y modelo a seguir.

Al Dr. Daniel Zarabozo E. de R. y Sra. Leticia Hurtado
Por sus sabias palabras, por su cariño, por haberme aceptado como una más de su familia y por echarme la mano incondicionalmente.

Al Dr. Edgar M. Vásquez Garibay
Por compartir sus conocimientos, por creer en mí y por su sincero interés en este proyecto.

A la Dra. Marisela Hernández
Por sus atinados comentarios y por el tiempo que dedicó a la realización de esta investigación.

A Eva Monterrosa
Por toda su ayuda.

A Mis Amigos
Teresita, fuiste la primera persona que conocí en el Instituto aquel verano científico del 2002, tu me novateaste (¡acuérdate del cerro del cuatro!), me brindaste tu apoyo, tu amistad y sembraste en mí la semillita de la investigación;
Olga, gracias por tu apoyo, tu amistad, tus consejos siempre fueron y son atinados;
Paola, por ser mi compañera, mi amiga, mi cómplice;
Coty, Omar, Ana Luisa, Minerva, Lulú, Yahira, Karla y Alfredo, gracias por su comprensión, apoyo y compañía;
Vanessa Schneider, gracias por la ayuda brindada y por acompañarme en el Hospital;
Mydori, Miguel Angel, Leonor, Koral, Claudia, Alejandra, Laura y Lorena por su amistad, por su apoyo y por que lo logramos.

A todos los investigadores del Instituto de Neurociencias
Por su enseñanza y por su interés.

Al Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" y al Instituto de Nutrición Humana
Jissela, Isabel, a las practicantes de Nutrición, a los miembros del laboratorio y a las enfermeras del piso cuatro del hospital.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	
I. Desarrollo neuropsicológico	
Desarrollo Neuropsicológico durante la lactancia	7
1. Funciones Receptivas	8
2. Funciones Expresivas	9
3. Función Ejecutiva	10
II. Neurodesarrollo durante la lactancia	
Desarrollo y proliferación neuronal	11
Migración neuronal	12
Organización y diferenciación neuronal	13
1. Desarrollo axonal	13
2. Desarrollo dendrítico	13
3. Desarrollo sináptico	14
4. Muerte neuronal y podado sináptico	15
Mielinización	15
III. Hierro	
Metabolismo del hierro	18
1. Absorción	18
2. Transporte y almacenamiento	19
3. Estado de las reservas	19
4. Pérdida del nutrimento	19
IV. Deficiencia de hierro	
Definición del marcador hematológico utilizado	20
1. Hemoglobina	20
Definición del marcador bioquímico utilizado	21
1. Ferritina sérica	21

Prevalencia	21
Causas de la deficiencia de hierro durante la lactancia	22
V. Asociación entre hierro y neurodesarrollo	
Neurotransmisores	25
Oligodendrocitos y mielina	27
VI. Deficiencia de hierro y desarrollo cognitivo, motor y comportamental	
A/DFe y desarrollo cognitivo	30
A/DFe y desarrollo comportamental	33
A/DFe y desarrollo motor	34
Estudios sobre el efecto de la cronicidad de la A/DFe	34
Estudios longitudinales	35
DFe sin anemia y desarrollo cognitivo, motor y comportamental	36
Factores de riesgo asociados a la A/DFe y a la DFe sin anemia	39
Instrumentos utilizados y reporte de resultados en investigación sobre A/DFe y DFe sin anemia	40
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y MÉTODO	
I. Planteamiento del problema	43
1. Objetivo	44
2. Objetivos específicos	44
3. Hipótesis	44
II. Factibilidad del proyecto	44
III. Método	
1. Diseño del estudio	45
2. Universo de trabajo	45
3. Criterios de inclusión del presente estudio	46
4. Criterios de no inclusión del presente estudio	46
5. Criterios de exclusión del presente estudio	47
6. Sistema de muestreo	47
7. Criterios éticos	47
8. Universo de observación	47

9. Características de la muestra del presente estudio	47
10. Materiales	50
11. Características neuropsicológicas	57
12. Procedimiento	59
13. Ruta crítica	61
14. Operacionalización de variables	62
15. Análisis de los datos	62
a. Comparación entre ENFeN y DFe (con y sin anemia)	62
b. Comparación entre ENFeN, DFe sin anemia y A/DFe	63
c. Comparación sobre la cronicidad del estado nutricional	63

RESULTADOS

I. Comparación entre ENFeN y DFe con y sin anemia

1. Escalas del desarrollo infantil de Bayley	65
2. Lenguaje	65
3. Comportamiento	66
4. Características neuropsicológicas	68

II. Comparación entre ENFeN, DFe y A/DFe

1. Escalas del desarrollo infantil de Bayley	69
2. Lenguaje	69
3. Comportamiento	70
4. Características neuropsicológicas	71

III. Comparación sobre la cronicidad del estado nutricional

1. Escalas del desarrollo infantil de Bayley	72
2. Lenguaje	72
3. Comportamiento	73
4. Características neuropsicológicas	75

DISCUSIÓN Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

I. Discusión

77

¿Existe un efecto de la DFe (con y sin anemia) sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad?	77
¿Se observa un efecto de la A/DFe sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad?	80
1. Análisis cualitativo del patrón específico de ítems fallados por lactantes de 14 a 18 meses de edad con A/DFe	82
2. Variables Intervinientes: Aspectos biológicos y sociales	85
¿Tiene la cronicidad de la DFe un efecto sobre las características neuropsicológicas en los lactantes evaluados?	88
II. Limitaciones del estudio	92
CONCLUSIONES Y PROPUESTAS DEL ESTUDIO	
I. Conclusiones	93
II. Propuesta	94
REFERENCIAS	95
ANEXO 1	101
ANEXO 2	111
ANEXO 3	117
ANEXO 4	121
ANEXO 5	123
ANEXO 6	129
ANEXO 7	135

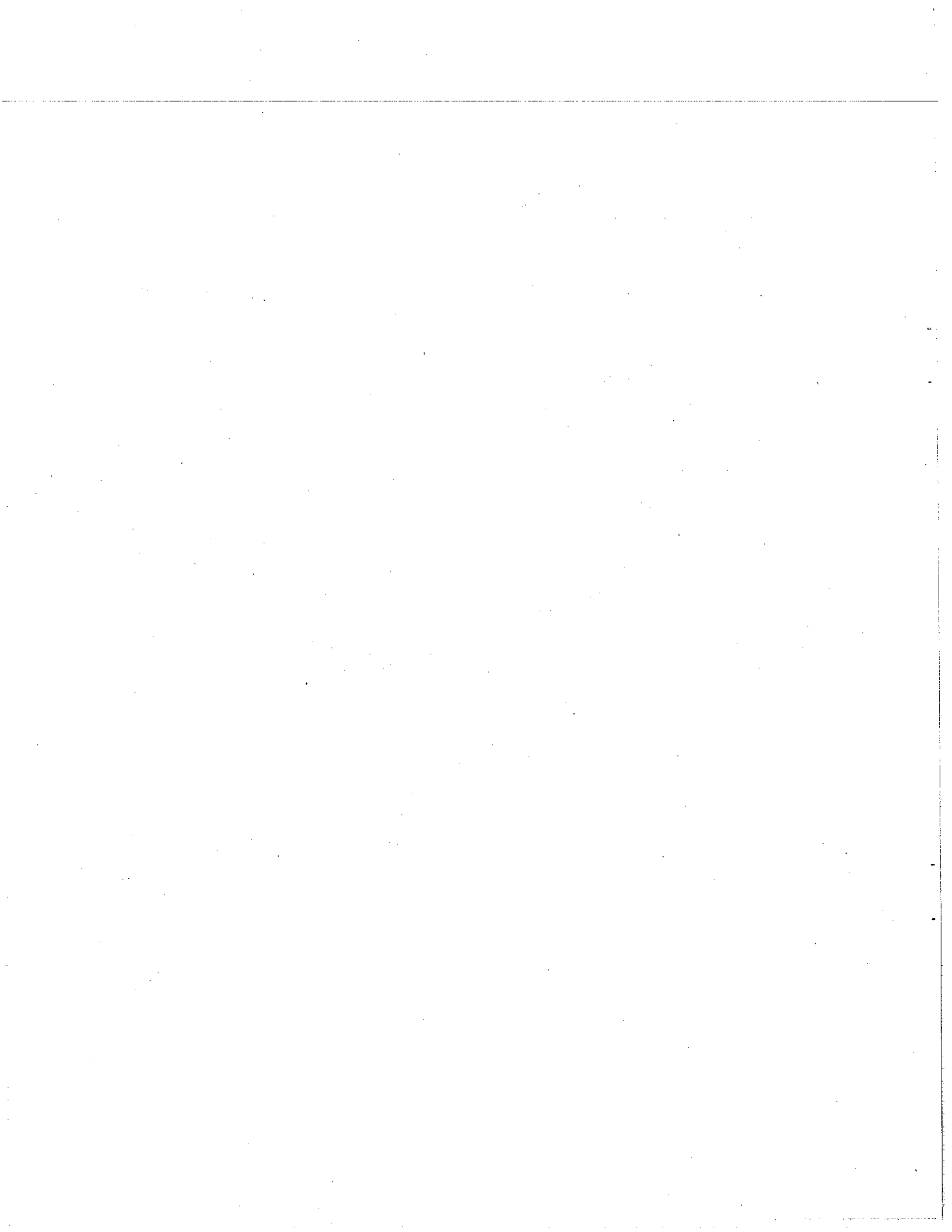
RESUMEN

Objetivo: Conocer en lactantes el efecto de la deficiencia de hierro (DFe) con y sin anemia, sobre las características neuropsicológicas y en específico el efecto de una duración prolongada de la DFe con y sin anemia sobre éstas.

Método: Con un diseño transversal, analítico y ciego, se determinó el estado nutricional de hierro (ENFe) con una muestra sanguínea y se realizaron evaluaciones neuropsicológicas a 59 lactantes de 14 a 18 meses de edad con condiciones socioeconómicas y familiares semejantes. Los lactantes fueron evaluados a través de las escalas de Bayley, la escala de lenguaje preescolar y una prueba de percepción auditiva. A las mamás, se solicitó que contestaran dos cuestionarios sobre antecedentes personales y familiares del niño, el cuestionario sobre comportamiento de Achenbach y el inventario McArthur-Bates. Posteriormente los puntajes obtenidos en las pruebas utilizadas, fueron reagrupados en cinco dominios neuropsicológicos.

Resultados: Se observó una tendencia a menores puntuaciones en los grupos con DFe con y sin anemia (n=29) y con anemia por DFe (A/DFe) (n=9), con respecto al grupo de estado nutricional de hierro normal ENFeN (n=30), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Al comparar los resultados obtenidos de 25 lactantes que presentaron ENFeN (tanto a los 6 meses como a los 14-18 meses de edad), con 6 lactantes que presentaron DFe (tanto a los 6 meses como a los 14-18 meses de edad), se encontraron diferencias significativas en variables asociadas a lenguaje, percepción auditiva, motricidad y ciertas características comportamentales.

Palabras clave: Deficiencia de hierro, lactantes, características neuropsicológicas.



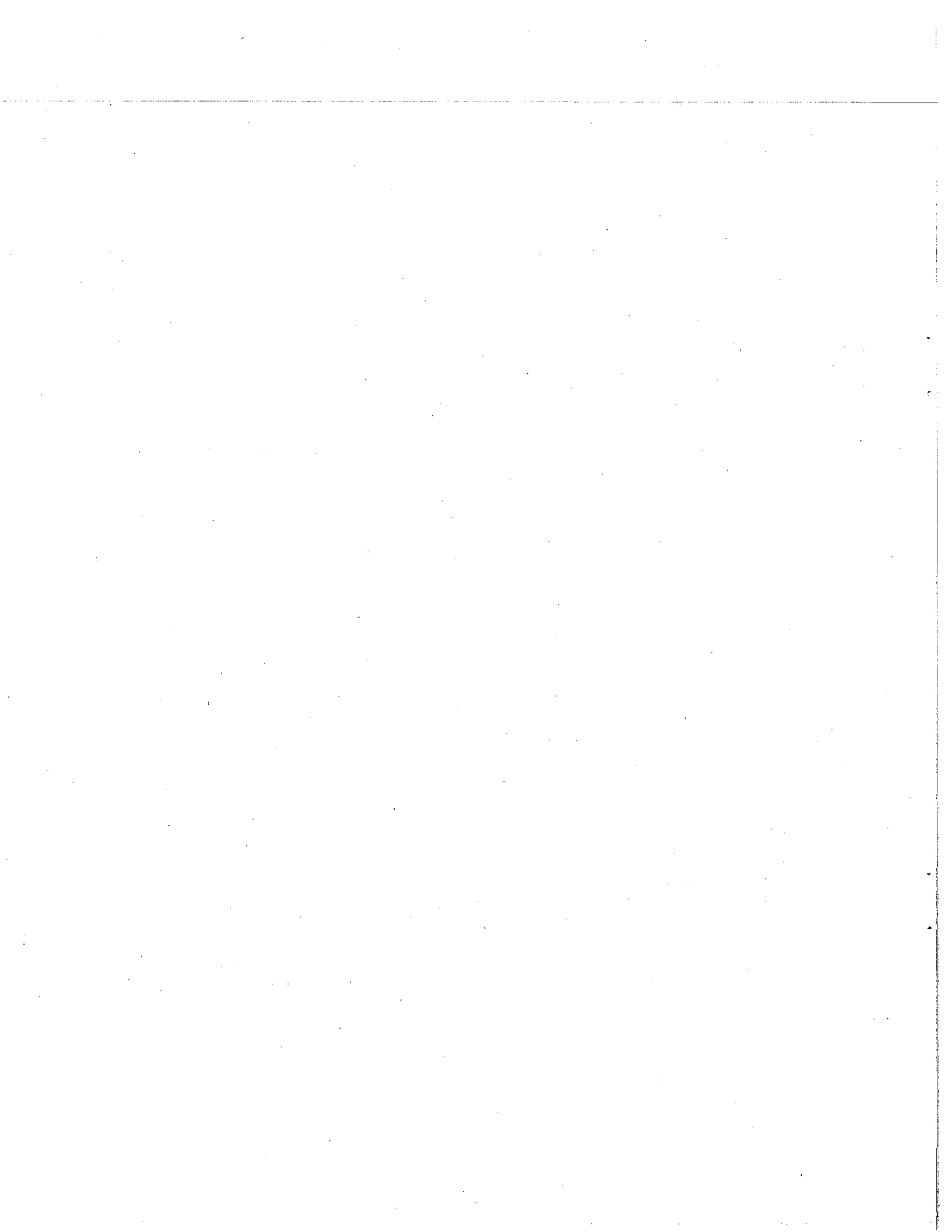
ABSTRACT

Aim: The effect of iron deficiency (ID) with and without anemia on neuropsychological characteristics in infants were investigated and, in particular, the effect of chronic ID with and without anemia on these.

Method: Using a blind, transversal and analytical design, we determined the iron nutritional status (INS) with a blood sample and evaluated the neuropsychological characteristics in 59 mexican 14 to 18 months old infants with similar social and family backgrounds. The Bayley Scales of Infant Development, the Preschool Language Scales and an Auditory Perception Test were used to assess the infants and, it was requested to the mothers to answer two questionnaires about the child's personal and family backgrounds, the Child Behavior Checklist and the McArthur-Bates Inventory. Afterward, the scores obtained in every test used were rearranged in five different neuropsychological domains.

Results: A lower score tendency was observed in the ID with and without anemia (n=29) and iron deficiency anemia (ID/A) (n=9) groups when they were contrasted with the normal iron nutritional status (NINS) (n=30) group, however, no s differences were observed among the groups. Subsequently, the scores obtained in 25 infants that presented NINS (at 6 months old and 14-18 months old) were compared with six infants that presented some ID (at six months old and 14-18 months old) and statistical differences were found in language, auditory perception, motor and behavioral associated variables.

Abbreviations: ID iron deficiency, ID/A iron deficiency anemia, INS iron nutritional status, NINS normal iron nutritional status.



INTRODUCCIÓN

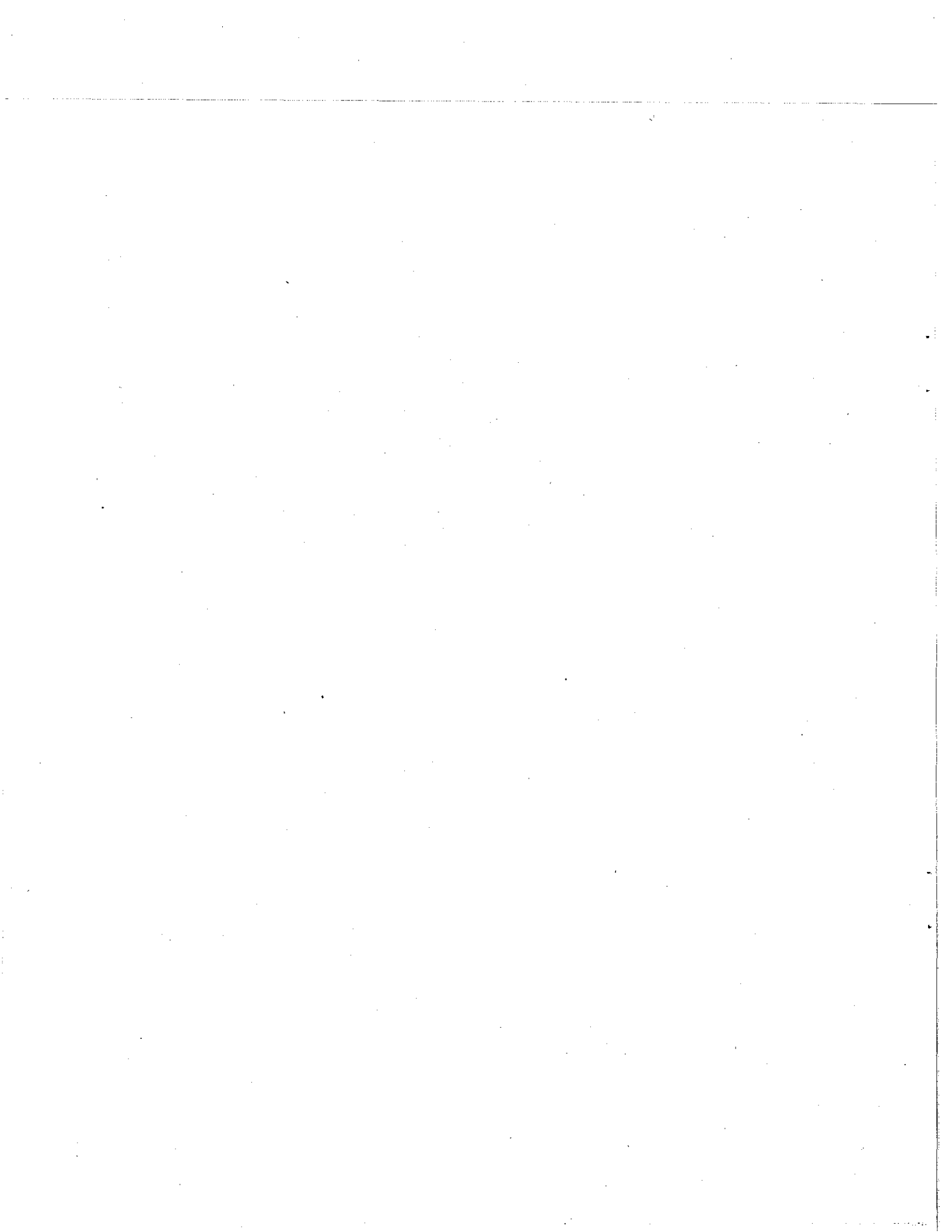
El hierro es un componente indispensable para diversos procesos metabólicos, de ahí que una deficiencia de hierro (DFe) durante etapas tempranas de la vida, pudiera tener repercusiones importantes sobre el neurodesarrollo.

Estudios realizados por diversos autores desde el siglo pasado asocian significativamente a la anemia por deficiencia de hierro (A/DFe), con diversos déficits cognitivos, motores y comportamentales que podrían acarrear consecuencias a largo plazo. Sin embargo, la evidencia sobre el efecto de la DFe sin anemia no es concluyente debido a la diversidad de la misma.

Por tal motivo, es de gran importancia conocer el efecto de la DFe (con y sin anemia) y de la A/DFe sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad y en específico, indagar si este efecto es mayor cuando la DFe fue detectada cuando los lactantes tenían seis meses de edad.

En los antecedentes teóricos de este estudio, se menciona el desarrollo neuropsicológico, así como las áreas que se evalúan durante la lactancia. De igual manera, se habla sobre los procesos metabólicos que ocurren durante el neurodesarrollo en los lactantes. Asimismo, se revisa el hierro y su metabolismo, la definición de DFe, su prevalencia y sus causas durante la lactancia. Inmediatamente después, se hace una revisión de investigaciones que vinculan al hierro con diversos procesos metabólicos y de estudios que indagan la asociación de A/DFe y DFe sin anemia con el desarrollo cognitivo, motor y comportamental y con factores de riesgo.

Posteriormente, se plantean las preguntas, objetivos e hipótesis de investigación, así como el método utilizado, se dan a conocer los resultados y finalmente se discute sobre lo encontrado.



ANTECEDENTES

I. DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO

La neuropsicología es el estudio de la relación cerebro-comportamiento, dentro del contexto dinámico del desarrollo cerebral (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997). El punto central del campo de estudio de la neuropsicología durante la lactancia, es entender que si sucede una agresión o daño cerebral durante esta etapa, esa patología ocurre dentro de un sistema en rápida evolución y puede dar como resultados alteraciones en el proceso normal de desarrollo, tanto a niveles neurológicos como cognitivos (Anderson *et al.*, 2001).

La neuropsicología infantil se divide en infancia temprana e infancia tardía. El rango de edad que comprende la infancia temprana es el período postnatal (primeros 30 días después del nacimiento), lactancia (hasta los 24 meses de edad) y culmina en la edad preescolar (a los cinco años de edad) (Aylward, 1997).

DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO DURANTE LA LACTANCIA

En este estudio, el rango de edad que interesa es el de la lactancia que comprende desde el nacimiento a los 24 meses de vida. Durante este período, las funciones definidas como neuropsicológicas abarcan una combinación de categorías neurológicas y de desarrollo.

Las categorías neurológicas están influenciadas por factores biológicos y médicos, además de que están más localizadas biológicamente, un ejemplo de esto, es el bajo tono muscular en las extremidades inferiores en un lactante de nueve meses de edad (Aylward, 1997).

Los aspectos del desarrollo están más ubicados en la relación cerebro-comportamiento. Estas categorías engloban una serie de dominios a evaluar, tales como, funciones receptivas, funciones expresivas y función ejecutiva.

Estos dominios se vuelven más complejos con la edad, de acuerdo con el proceso de maduración cortical y con la experiencia adquirida (Aylward, 1997).

En cada una de estos dominios se incluyen diversas actividades tales como reconocimiento de objetos, reconocimiento de palabras etc. y aunque cada uno constituye una función diferente, normalmente trabajan muy de cerca,

interconectadas uno de otro, unidos en diferentes facetas de una misma actividad (Lezak *et al.*, 2004).

Estas categorías del desarrollo hacen que déficits en las categorías neurológicas puedan no tener mucho significado funcional, es decir, si a pesar del déficit neurológico el lactante logra realizar diversas actividades. Un ejemplo de lo anterior, es que, aún cuando el lactante de nueve meses de edad tenga bajo tono muscular en las extremidades inferiores, éste pueda realizar actividades tales como sentarse, gatear y levantarse con ayuda de muebles u otros objetos (Aylward, 1997).

Por lo tanto, de acuerdo con lo anterior y siguiendo el esquema neuropsicológico general (Lezak *et al.*, 2004), Aylward (1997) propone que los dominios a evaluar durante la lactancia son las funciones receptivas, funciones expresivas y la función ejecutiva.

1. Funciones Receptivas

Están relacionadas con la entrada de información en el sistema de procesamiento central, a través de la sensación y la percepción (Aylward, 1997). En general, las funciones receptivas ayudan a seleccionar, adquirir, clasificar e integrar la información (Lezak *et al.*, 2004).

Las funciones receptivas hacen énfasis en las tareas de tipo visual y auditivo. La recepción sensorial involucra un proceso de alertamiento en el organismo, en cambio, la percepción involucra el procesamiento activo de un torrente continuo de sensaciones así como su inhibición o filtrado en la conciencia, es decir, ésta integra los diferentes estímulos unos con otros de manera exitosa con la experiencia ya vivida de la persona, en otras palabras la percepción se construye a través de asociaciones de sensaciones y experiencias. Las funciones perceptuales (en el caso del presente estudio las auditivas y las visuales) incluyen actividades como conciencia, reconocimiento, discriminación, asociación y memoria. La percepción normal en un organismo sano es un proceso complejo que involucra diferentes funciones cerebrales, ya que debido a una lesión pueden ocurrir problemas en la percepción que pueden llevar a la pérdida de una entrada

sensorial primaria (visión, audición, olfato) o a problemas en procesos integrativos específicos (Lezak *et al.*, 2004).

En el presente estudio utilizamos para evaluar la percepción visual una tarea de relaciona imagen-imagen y para evaluar la percepción auditiva una prueba realizada ex profeso (Matute y Beltrán, 2005) para relacionar sonido-objeto y que entraría en la categoría de recepción auditiva no verbal, ya que se utilizaron sonidos no verbales familiares para la edad de los lactantes (teléfono, coches, ladridos de perro etc.) para evaluar esta área, en un futuro capítulo se hablará con más detalle sobre esto.

El lenguaje receptivo es otra tarea muy importante en estas funciones (Aylward, 1997; Lezak *et al.*, 2004). El lenguaje receptivo evalúa la atención que el lactante le da a las personas, sonidos y objetos en el ambiente, así como su conducta de juego y la comprensión que el lactante tiene en su vocabulario básico, conceptos cualitativos, cuantitativos, espaciales y de tiempo, estructura morfológica y sintáctica, integración de varias habilidades del lenguaje en tareas tales como hacer inferencias y categorizar objetos. Se sabe que el lactante cuenta con lenguaje receptivo a medida que éste incrementa su habilidad para categorizar, organizar e interpretar la información, reconocer similitudes y diferencias y comprender como estas relaciones conceptuales se transmiten a través del lenguaje (Zimmerman *et al.*, 2002).

2. Funciones Expresivas

Se refiere al comportamiento producido por el niño y observado por el examinador durante la evaluación. Contiene las siguientes áreas funcionales primarias: motora fina, motora gruesa, praxis y lenguaje expresivo (Aylward, 1997).

Las siguientes son funciones expresivas: hablar, rayonear, garabatear, caminar, correr, saltar, manipular objetos, gestos o expresiones faciales.

Praxis, son movimientos coordinados que persiguen un fin, ejemplos de esto son abrir o cerrar un recipiente, meter cubos dentro de una taza, construir una torre con cubos.

En la motricidad gruesa, se utilizan los músculos largos y se pueden realizar las siguientes actividades: gatear, caminar, saltar, subir y bajar escaleras, agacharse a aventar una pelota.

En la motricidad fina, se utilizan los músculos cortos y comprende el desarrollo de las habilidades de la mano y se pueden realizar actividades como movimientos coordinados ojo-mano (visomotrices), los cuales son movimientos que requieren prensión (pinza y/o agarre) como sería el caso de agarrar una sonaja o un crayón (Bayley, 1993).

El lenguaje expresivo evalúa el desarrollo vocal, la comunicación preverbal y la habilidad del lactante para producir sonidos en el habla, usar gestos, nombrar objetos, describir dibujos y eventos, decir oraciones gramaticalmente correctas, integrar varios aspectos del lenguaje para categorizar, completar analogías y demostrar algunas habilidades de conciencia fonológica. Se sabe que el niño está adquiriendo el lenguaje expresivo cuando inicia a usar el lenguaje para llevar a cabo actividades de orden más complejas. El lenguaje se convierte en el medio de intercambiar comunicación con otros (Zimmerman *et al.*, 2002).

3. Función Ejecutiva

A medida de que los niños maduran, desarrollan una capacidad creciente para regular su comportamiento sobre la base de planes, metas y otras representaciones internas, procesos que son manejados por la corteza frontal. Aunque se sabe que el proceso de mielinización no se completa en la corteza prefrontal sino hasta la segunda década de la vida, se conoce un poco más acerca de los cambios de desarrollo a nivel neuronal que están correlacionados con la maduración de la corteza prefrontal. Sin embargo, a nivel conductual, existen claros indicios de desarrollo de la función ejecutiva, durante el curso de las primeras dos décadas de la vida (Rains, 2006).

La función ejecutiva, es la capacidad creciente para regular su comportamiento sobre la base de planes, metas y otras representaciones internas. En otras palabras, consiste en esas capacidades que ayudan a que se realice de manera exitosa e independiente una actividad (Anderson, *et al.*, 2002; Lezak *et al.*, 2004).

En esta función están incluidas la planeación, control de impulsos, búsqueda organizada, permanencia del objeto, flexibilidad de pensamiento, autocontrol de comportamiento, atención, solución de problemas (Anderson *et al.*, 2002; Matute *et al.*, 2005; Rains, 2006). Algunos ejemplos de función ejecutiva son recuperar un juguete (solución de problemas), encontrar algún juguete escondido a simple vista (permanencia del objeto) o utilizar un objeto para alcanzar un juguete (uso de herramientas).

II. NEURODESARROLLO DURANTE LA LACTANCIA

El desarrollo cerebral ocurre durante la gestación y la niñez. La estructura cerebral ya es madura al momento del nacimiento, es decir, muchos procesos cerebrales esenciales fueron iniciados durante la gestación, pero después del nacimiento es cuando hay incremento del peso cerebral debido a la diferenciación, crecimiento y maduración neuronal, así como al mayor desarrollo y establecimiento de conexiones sinápticas y al proceso de mielinización (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

El neurodesarrollo postnatal está asociado con el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC), particularmente con la arborización dendrítica, mielinización y sinaptogénesis. Aunque estos procesos están aún genéticamente regulados, se cree que pueden ser muy susceptibles a las influencias del ambiente y de la experiencia. El daño cerebral durante esta etapa puede ejercer menor impacto en la morfología cerebral, pero puede interferir con el desarrollo funcional del SNC y con el desarrollo de interconexiones y sistemas funcionales dentro de éste (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

A continuación, se hablará sobre procesos importantes que inician en la etapa prenatal y que continúan postnatalmente.

DESARROLLO Y PROLIFERACIÓN NEURONAL

El cerebro humano sigue un patrón de desarrollo, iniciando como tubo neural y gradualmente adquiriendo las características de cerebro adulto, las cuales son típicas de todos los mamíferos.

El tubo neural rodea a un ventrículo en el cual las neuronas son generadas

a lo largo de la pared ventricular, para después emigrar a otras áreas. Los neuroblastos (precursores de las neuronas) proliferan (por medio de mitosis) para crear las neuronas que un individuo poseerá. La proliferación se incrementa de gran manera durante la primera mitad de la gestación (20 semanas) y continúa durante los dos y tres años postnatales antes de disminuir. En los humanos, se requieren aproximadamente 10 billones de neuronas para formar la neocorteza de un hemisferio cerebral (Anderson *et al.*, 2001).

Existen desacuerdos en el momento en que las neuronas destinadas a la corteza se dividen y emigran en el humano, pero la proliferación neuronal parece completarse a la mitad de la gestación, aunque en esta etapa la corteza no se parece a la de un adulto, por lo que, la migración neuronal puede seguir ocurriendo meses después de esto y por lo tanto la laminación cortical continúa desarrollándose y diferenciándose después del nacimiento.

Hay dos características importantes sobre el desarrollo cortical. La primera es que las neuronas que aparecen de manera temprana, ocupan las láminas más profundas, por lo tanto las láminas V y VI se consideran más antiguas, desde el punto de vista filogenético. La segunda es que la corteza sobre produce neuronas, las cuales se pierden luego por medio de la muerte celular (Aylward, 1997; Kolb y Fantie, 1997).

MIGRACIÓN NEURONAL

La migración se refiere al desplazamiento de las neuronas desde su sitio de origen (zona ventricular) a otras áreas finales (Aylward, 1997). Las neuronas nacen lejos de la placa cortical y por lo tanto deben emigrar a esa área, esto lo hacen a lo largo de filamentos especializados, conocidos como fibras gliales radiales, las cuales atraviesan la pared cerebral fetal en etapas tempranas. A medida de que la corteza se desarrolla, ésta se ensancha y el surco comienza a aparecer, por lo que las fibras gliales se alargan y se curvan, guiando de esta manera a las neuronas emigrantes al lugar indicado (Kolb y Fantie, 1997). Las neuronas producidas de manera temprana ocupan las láminas más profundas, mientras que las generadas después en la gestación se colocarán en láminas superficiales. La migración es vulnerable a problemas genéticos, infecciones

virales e interrupciones vasculares (Anderson, 2001; Aylward, 1997).

ORGANIZACIÓN Y DIFERENCIACIÓN NEURONAL

El proceso inicia a las 24 semanas de gestación y termina a los cinco años de edad. Ya que las neuronas han llegado a su destino, usualmente expresan sus fenotipos (diferenciación) y crean extensas redes de circuitos funcionales (organización) (Aylward, 1997). Este, es un proceso complejo y es el responsable de la diversidad de neuronas que existirán en el SNC maduro. La diferenciación y organización, ocurre en cuatro pasos desarrollo axónico, desarrollo dendrítico, desarrollo sináptico y muerte neuronal y podado sináptico (Kolb y Fantie, 1997).

Durante éstos, las neuronas se unen y forman parte de sistemas especializados, establecen contactos entre ellas y comienzan a funcionar. La actividad puede estar lenta, inmadura o poco integrada por algún tiempo, pero esto se debe a que los axones de las neuronas no han sido mielinizados y por lo tanto los sistemas cerebrales específicos son inmaduros aún (Anderson, 2001).

1. Desarrollo axonal

A medida de que las neuronas emigran a lo largo de las fibras gliales radiales, empiezan a desarrollar axones que se dirigen hacia áreas subcorticales, otras áreas corticales o a través de las fibras comisurales. El desarrollo axónico es extremadamente rápido (1 milímetro por día). Además, los axones de tálamo entran a la corteza después de que las principales neuronas corticales terminan su migración y ocupan posiciones apropiadas dentro de la placa cortical en desarrollo (Kolb y Fantie, 1997).

2. Desarrollo dendrítico

Durante el desarrollo dendrítico ocurren dos procesos importantes: la arborización y el crecimiento espinal.

Las dendritas inician como procesos individuales que salen del cuerpo celular. Después desarrollan extensiones complejas que asemejan ramas de árboles y espinas de rosas. Éstas aparecen en el séptimo mes intrauterino. Antes del nacimiento sólo pueden ser observadas en las neuronas más grandes, como por ejemplo en las de la capa V. Después del nacimiento pueden ser observadas en otras neuronas. Por lo tanto, aunque el desarrollo dendrítico inicia en etapa

prenatal ocurre por largo tiempo postnatalmente. Se ha encontrado que el desarrollo dendrítico está influenciado por la estimulación ambiental, lo cual es un fenómeno importante para el desarrollo del bebé (Anderson *et al.*, 2001; Kolb y Fantie, 1997).

En contraste al desarrollo axónico, el crecimiento dendrítico inicia después de que las células alcanzan su destino final en la corteza y esto ocurre a paso lento (micrómetro por día) (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

3. Desarrollo sináptico

El proceso ocurre durante el segundo trimestre de gestación (24 semanas), pero las conexiones sinápticas se incrementan después del nacimiento, debido al rápido crecimiento que ocurre dentro de las regiones cerebrales (Anderson *et al.*, 2001).

Las características de la sinaptogénesis son las siguientes: una neurona ejerce su influencia para excitar a otras mediante los puntos de unión o sinapsis, esto ocurre mediante elementos presinápticos y postsinápticos. La mayoría de las sinapsis son del tipo denominado sinapsis química, en las cuales una sustancia (neurotransmisor), se difunde a través del estrecho espacio entre las dos células y se adhiere a los receptores, los cuales son moléculas especiales de proteínas que se encuentran en la membrana postsináptica (Barr *et al.*, 2000).

Inicialmente, el desarrollo sináptico es al azar, con conexiones inespecíficas, pero gradualmente emergen los circuitos neuronales y los contactos sinápticos son utilizados dentro de estos sistemas. La eliminación de las conexiones sinápticas inespecíficas comienza un año después de iniciado el proceso de sinaptogénesis y progresa a diferentes niveles en diferentes sistemas (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

Hay dos tipos de sinapsis que son evidentes durante el periodo de proliferación sináptica: experiencia-expectante y experiencia-dependiente. Las *sinapsis expectantes* están genéticamente programadas para estar listas para recibir experiencias (inputs) que son adaptativas y que son muy probables que ocurran. Las experiencias ambientales causan que las neuronas sean activadas y continúen estabilizando activación neuronal y haciendo nuevas y persistentes

conexiones o circuitos. La estabilización sináptica le permite al lactante almacenar experiencias del ambiente y estas sinapsis forman parte de estructuras neurales que son componentes de sistemas de funcionamiento cerebral. Las *sinapsis dependientes*, no son genéticamente programadas, pero se producen debido a experiencias ambientales únicas, generadas a partir de que el niño recibe experiencias novedosas. Estas sinapsis se dan a lo largo de toda la vida. Así pues, un input temprano podría suprimir las sinapsis expectantes y facilitar el desarrollo de sinapsis dependientes (Aylward *et al.*, 1997).

4. Muerte neuronal y podado sináptico

La supervivencia sináptica puede ser en parte dependiente a la estimulación funcional de neuronas por medio de input motor y sensorial. Asimismo, muchas neuronas son eliminadas con el tiempo. Esto se puede deber a la falta de uso y a una programación genética. Esta programación genética es crítica, ya que la muerte neuronal es necesaria para el refinamiento de los circuitos neuronales. La muerte neuronal no termina en la infancia temprana, sino que continúa durante la adolescencia (Aylward, 1997; Kolb y Fantie, 1997).

MIELINIZACIÓN

Inicia a los seis meses de gestación y ocurre hasta la adultez con un rápido desarrollo durante los primeros dos años de vida. Las células gliales son las que producen mielina. La mielina es una sustancia que envuelve a los axones y hace que estos tengan una transmisión más rápida y eficiente (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

Las reglas generales de la mielinización son las siguientes: 1. en el SNC, las vías más próximas son mielinizadas antes que las más distales; 2. las áreas sensoriales son mielinizadas antes que las motoras; 3. las áreas de proyección son mielinizadas antes que las áreas de asociación, 4. las áreas centrales son mielinizadas antes que los polos y 5. las zonas posteriores son mielinizadas antes que las anteriores (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

Los tractos vestibulares y espinales, que están relacionados con el control postural, son mielinizados a las 40 semanas de gestación. El cerebelo, cápsula interna, tálamo, y ganglios basales, también muestran evidencia de mielinización

prenatal. Las vías visuales son mielinizadas entre los dos-tres meses de vida postnatal y los tractos cortico-espinales descendientes son mielinizados al final del primer año de vida, cuando aparece la motricidad fina. Las conexiones cerebelares-cerebrales son mielinizadas hasta el segundo año de vida, con el hipocampo y otras estructuras límbicas. Los tractos reticulares que aún están madurando en edad escolar, así como los tractos que conectan áreas corticales específicas y de asociación son mielinizados en edades posteriores. El área prefrontal es de las últimas áreas en ser completamente mielinizada, ya que este proceso inicia desde la niñez hasta la adultez temprana (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997; Kolb y Fantie, 1997).

La mielinización no es un proceso de todo o nada, es un proceso gradual ya que hay incremento en las capas de mielina que rodean al axón. El grado de mielinización varía en las diferentes regiones cerebrales. Las consecuencias de la interrupción del proceso son lenta velocidad de respuesta, atención reducida, daño en la capacidad del procesamiento de información, déficit intelectual y retardos en el desarrollo (Anderson *et al.*, 2001). Cuando un daño ocurre durante periodos críticos de mielinización, se espera un desarrollo cerebral anormal. El periodo de mielinización más vulnerable ocurre durante los primeros dos años de vida, cuando el proceso está más activo.

III. HIERRO

El hierro es elemento número 26 en la tabla periódica. Este metal de transición¹, es el cuarto elemento más abundante en la tierra después del oxígeno, el silicio y el aluminio. El hierro se presenta en dos estados de valencia estables Fe^{2+} y Fe^{3+} , pero debido a la potencial toxicidad del Fe^{2+} y la baja solubilidad del Fe^{3+} , en medios biológicos el hierro se distribuye principalmente asociado a proteínas (Beard, 2005; Gautier du Défaix *et al.*, 2000).

El hierro es un micronutriente indispensable y cómo tal es requerido para el crecimiento, desarrollo y funcionamiento celular. Por tanto, está ampliamente distribuido en la naturaleza y en el organismo y desempeña funciones vitales, pues

¹Metal de transición: conjunto de elementos situados en la parte central del sistema periódico, cuya principal característica es la inclusión en su configuración electrónica de orbital d parcialmente llenos de electrones.

existen distintas proteínas que contienen el grupo hemo², tales como la hemoglobina, la cual es una heteroproteína³ de la sangre que transporta oxígeno desde los órganos respiratorios a los tejidos (Beard, 2001, 2005; Coronel, 2001; Forrellat *et al.*, 2000); la mioglobina, la cual es muy parecida a la hemoglobina y es la encargada del almacenamiento y transporte de oxígeno, encontrándose los mayores depósitos de mioglobina en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco, ya que ahí es donde se requieren grandes cantidades de oxígeno para satisfacer la demanda energética de las contracciones, también, esta proteína es la responsable del color rojo de los músculos (Beard, 2001, 2005; Coronel, 2001); los citocromos b y c, que desempeñan la función vital del transporte de energía química en todas las células vivas, ya que durante la respiración, éstos aceptan y liberan un electrón mediante el proceso químico de transferencia de electrones y esta energía se almacena como ATP⁴, que será utilizado cuando la célula requiera energía (Beard, 2001, 2003, 2005; Coronel, 2001; Forrellat *et al.*, 2000; Piñero y Connor, 2005).

De igual forma, interviene en el crecimiento y la multiplicación celular y es necesario para que la enzima ribonucleótido reductasa catalice la reducción de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, por tanto, es clave en la síntesis del ADN, y recientemente se identificaron nuevos elementos que responden al hierro que interaccionan con una estructura de la región tres del ARN mensajero, la proteína transportadora de metales bivalentes-1 (DMT-1) y ferroportina, cuya función es la regulación crítica de la absorción de hierro en diversos tejidos del cuerpo (Beard, 2005; Beard y Connor, 2003; Eiseinstein y Ross, 2003; Roy y Enss, 2000).

El hierro, también está presente en numerosas enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, como en catalasas, peroxidasas y oxigenasas, ya que catalizan la oxidación de peróxidos de hidrógeno, pues dada su toxicidad, deben transformarse en compuestos menos peligrosos (Beard 2001, 2005; Coronel, 2001; Forrellat *et al.*, 2000; Piñero y Connor, 2005).

²Grupo Hemo: consiste en el ligando de porfirina el cual está formado por cuatro grupos pirrólicos con un átomo de hierro, el cual está ligado a los cuatro nitrógenos en el centro del anillo de la protoporfirina.

³Heteroproteína: su hidrólisis produce aminoácidos y otras sustancias no proteínicas (sólo globulares).

⁴ ATP: adenosin trifosfato.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro en el organismo no se halla distribuido en forma libre, sino que se encuentra unido a moléculas que forman parte del grupo hemo (hemoglobina, mioglobina etc.), a ciertas enzimas (catalasas, peroxidases, citocromos), o a proteínas de transporte (transferrina⁵) y reserva (ferritina⁶).

De hecho, según un estudio de Forrellat *et al* (2000), el hierro de un individuo en condiciones nutricias óptimas se encuentra distribuido de la siguiente manera: 65% forma parte de la hemoglobina, 15% está contenido en la mioglobina y las enzimas, 20% como hierro de depósito y sólo de 0.1 a 0.2% se encuentra unido a la transferrina como hierro de transporte. Pero hay que tomar en cuenta que la cantidad de hierro en el organismo varía según la edad, sexo y estilo de vida (alimentación, ambiente en que se desenvuelve) y es necesaria una provisión nutrimental permanente de hierro para que se cumplan de manera apropiada los requisitos metabólicos que necesitan su presencia.

Existen cuatro factores importantes para un adecuado metabolismo del hierro: 1. absorción, 2. transporte y almacenamiento, 3. estado de las reservas y, 4. pérdida del nutrimento (Forrellat *et al.*, 2000; González-Urrutia, 2005; Romero y Orozco, 2005).

1. Absorción

El hierro está presente en la naturaleza en forma heme y en forma no heme. El hierro hemínico, procede de la hemoglobina y mioglobina, y esta presente en las carnes rojas, pollo y pescado (alimentos de origen animal) y el hierro no heme esta presente en plantas y productos lácteos. La molécula de hierro heme es de alta biodisponibilidad y se absorbe intacta dentro de la mucosa de la célula intestinal, en cambio, la absorción de la molécula de hierro no heme depende de la presencia de facilitadores (ácido ascórbico, ciertos aminoácidos y azúcares) e inhibidores (calcio, ácido fítico⁷, polifenoles⁸, manganeso) (Forrelat, 2000; Romero y Orozco, 2005).

⁵ Transferrina es una proteína capaz de fijar el hierro ambiental.

⁶ Ferritina es la principal proteína almacenadora de hierro en los vertebrados y se encuentra principalmente en el hígado, bazo, mucosa intestinal y médula ósea.

⁷ Ácido fítico: presente en granos no procesados

⁸ Polifenoles: taninos presentes en té y algunas verduras.

La absorción del hierro puede darse a lo largo de todo el intestino, pero su absorción máxima se da en el duodeno⁹ y la parte alta del yeyuno¹⁰. La cantidad absorbida de hierro dependerá del tipo del contenido de la dieta (hierro heme o no heme), de las condiciones patológicas y hematológicas del individuo (si hay anemia, DFe o hipoxia, se incrementará la absorción y por lo tanto el transporte de este nutrimento) y de las reservas de hierro del organismo (Forrelat, 2000; Romero y Orozco, 2005).

2. Transporte y almacenamiento

Después de su absorción el hierro penetra a la circulación y por medio del receptor de transferrina, se une a una proteína llamada transferrina, la cual es la encargada de distribuirla en el torrente sanguíneo y cuando llega a los tejidos se une a la proteína apoferritina¹¹ para formar a la ferritina la cual se encarga del almacenamiento del hierro dentro de las células. Los mayores depósitos de ferritina se encuentran en el bazo, hígado, células reticuloendoteliales y médula ósea (Forrelat, 2000; Ruiz *et al.*, 2002; Romero y Orozco, 2005).

3. Estado de las reservas

El exceso de hierro se almacena en la ferritina, y este será utilizado si hay una inadecuada provisión nutrimental, si hay una pérdida masiva de sangre, si hay infecciones o una inadecuada absorción intestinal de hierro.

4. Pérdida del nutrimento

La pérdida diaria de hierro se da por las heces fecales (proceden de bilis, descamación de células intestinales y pérdidas mínimas de sangre), sudoración, orina, y en ausencia de patología el organismo es capaz de conservar el hierro de manera eficiente (Forrelat, 2000; Ruiz *et al.*, 2002; Romero y Orozco, 2005).

IV. DEFICIENCIA DE HIERRO

La deficiencia de hierro (DFe) se define como una pérdida de hierro en el organismo, la cual puede ser causada por diversos factores (nutricios y fisiológicos) y que pudiera tener repercusiones importantes sobre el desarrollo en

⁹ Duodeno: es la primera porción del intestino delgado.

¹⁰ Yeyuno es una de las partes del intestino delgado, entre el duodeno y el íleon. Su función es realizar la absorción de las sustancias del quimo alimenticio.

¹¹ Apoferritina: proteína que forma a la ferritina.

general y actualmente esta enfermedad está catalogada como el desorden nutricional infantil de mayor prevalencia en el mundo (UNICEF/WHO, 1999; WHO, 2001).

Se han considerado tres etapas de progresión de esta enfermedad: depleción de reservas de hierro, DFe sin anemia y anemia por DFe (A/DFe).

La primera etapa consiste en una reserva deficiente de hierro causada por una disminución en la ingestión de hierro, una disminución en la absorción intestinal de hierro, un incremento de pérdidas de hierro o un aumento de requerimientos de hierro. En esta etapa no hay consecuencias funcionales en el organismo pero las reservas de hierro se agotan para cubrir los requerimientos necesarios para el funcionamiento óptimo de diversos procesos.

La segunda etapa está caracterizada por cambios bioquímicos que reflejan la falta de hierro. En esta etapa se encuentran concentraciones inferiores a las normales de ferritina sérica aunque los niveles de hemoglobina permanecen normales.

Finalmente, la tercera etapa puede definirse como la combinación de bajas concentraciones de ferritina sérica y la disminución del nivel de hemoglobina por debajo de lo que se considera normal.

Para la presente investigación se definieron los grupos utilizando los criterios de diagnósticos propuestos por WHO (2001) (ver tabla 1).

1. Criterios de diagnóstico			
	Lactantes con estado nutricional de hierro normal (ENFeN)	Lactantes con deficiencia de hierro sin anemia (DFe)	Lactantes con anemia por deficiencia de hierro (A/DFe)
Marcador hematológico			
Hemoglobina* (g/dL)	≥ 11	≥ 11	<11
Marcador bioquímico			
Ferritina sérica* (µg/L)	≥ 12	<12	<12

*Criterios propuestos por World Health Organization (WHO, 2001).

DEFINICIÓN DEL MARCADOR HEMATOLÓGICO UTILIZADO

1. Hemoglobina

La hemoglobina es el indicador más sensible y directo de la presencia de anemia. Su determinación se encuentra generalmente disponible, es barata y se

utiliza como prueba de tamizaje para la DFe. Sin embargo, tanto la definición de hemoglobina como de hematocrito son indicadores tardíos de DFe (Romero y Orozco, 2005).

DEFINICIÓN DEL MARCADOR BIOQUÍMICO UTILIZADO

1. Ferritina sérica

Las concentraciones séricas se correlacionan con las reservas de hierro en el organismo. Conforme las reservas disminuyen, las concentraciones de ferritina disminuyen, siendo éste el marcador más temprano de DFe. Tiene una elevada especificidad, especialmente cuando se combina con otros indicadores como la hemoglobina (Romero y Orozco, 2005).

PREVALENCIA

Aproximadamente dos billones de personas en el mundo sufren de anemia y se cree que ésta es causada por DFe en la mayoría de los casos. Actualmente no existe una prevalencia global exacta de la DFe, por lo que se utiliza a la anemia como un indicador indirecto de esta enfermedad y tomando ésta como estimador se sabe que es la única deficiencia nutricional que está presente de manera significativa tanto en países no industrializados como en industrializados (UNICEF/WHO, 1999, WHO, 2001).

Ésta se manifiesta con mayor frecuencia en niños que en adultos sobre todo en lactantes (Cunningham *et al.*, 2001). La prevalencia de la DFe en América latina varía de un país a otro así como por edad de las personas que la manifiestan; por ejemplo, en Venezuela se reporta en una muestra de 151 niños de seis meses a cinco años de edad, una prevalencia de A/DFe de 36.84%, con predominio del sexo masculino (87.84%) sobre el femenino (12.16%). Los lactantes menores de un año fueron los más afectados con 70.83% (Pabón *et al.*, 2002). Una menor prevalencia de A/DFe (26%) y de DFe (2%) fue reportada en Argentina en lactantes de 12 a 24 meses de edad (Batrouni *et al.*, 2004).

En México la Encuesta Nacional de Nutrición realizada de octubre de 1998 a marzo de 1999 evaluó el estado nutricional de hierro en una muestra de 2062 niños de 0 a 11 años, encontrando que en el ámbito nacional según las concentraciones séricas de hierro, más de 85% de los menores de 11 años tuvieron algún grado de

DFe. La prevalencia fue más alta en los menores de dos años. La prevalencia de formas graves de DFe, compatible con anemia, fue mayor en los menores de dos años (37%) y disminuyó progresivamente hasta alcanzar su prevalencia más baja en el grupo de 9 a 10 años de edad. De acuerdo con la capacidad total de saturación de hierro cerca de la mitad de los preescolares y escolares tuvieron reservas corporales de hierro subóptimas. Las prevalencias más altas se observaron en los menores de dos años (63.5%), seguidos de los escolares mayores de nueve años (58% a 64.8%). La prevalencia de DFe grave fue muy alta en todos los grupos de edad (20.9% a 35.4%), siendo de nuevo más notable en los menores de dos años y en los escolares tardíos. Posteriormente se tomó en cuenta la prevalencia haciendo una distribución por tipo de localidad y se encontró que según las concentraciones de hierro sérico, los niños rurales tuvieron prevalencia de deficiencia grave de hierro mayor a las de los urbanos, siendo ésta más notable en los primeros cuatro años de vida. La suma de depleción y DFe tuvo una prevalencia mayor a 90% en todos los grupos de edad, con poca diferencia entre niños urbanos y rurales. Es importante señalar que 100% de los niños rurales menores de dos años tuvieron algún grado de DFe. Finalmente tomando en cuenta la prevalencia de la DFe haciendo una distribución por región se encontró que según las concentraciones de hierro sérico la región norte del país presentó la prevalencia más baja (Baja California, Baja California Sur, Coahuila, Chihuahua, Durango, Nuevo León, Sonora y Tamaulipas) mientras que la más alta ocurrió en la región sur (Campeche, Chiapas, Guerrero, Hidalgo, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Yucatán). Las diferencias más notables se observaron en los menores de dos años (Rivera *et al.*, 2001).

CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO DURANTE LA LACTANCIA

Durante la lactancia la causa más frecuente de DFe es la nutricional, originada por la dificultad de cubrir los mayores requerimientos de este mineral por la dieta habitual, la cual es predominantemente láctea (Olivares y Walter, 2003). Esta susceptibilidad también es mayor en el niño que no es alimentado con leche materna a menos que reciba fórmulas adicionadas con hierro, ya que el contenido

de este mineral en la leche entera de vaca es muy bajo. El lactante nacido a término alimentado con leche materna exclusiva, pese al bajo contenido de hierro de ésta, se encuentra protegido hasta los seis meses de vida debido a la excelente biodisponibilidad del hierro en esta leche, que es de un 50% (Booth *et al.*, 1997; Picciano, 1986).

Si bien, se produce una pérdida diaria de hierro a través de las heces fecales (proceden de la bilis, la descamación de células intestinales y pérdidas mínimas de sangre), sudoración y orina, en ausencia de patología, el organismo es capaz de conservar el hierro de manera eficiente (Forrelat, 2000; Romero y Orozco, 2005; Ruiz *et al.*, 2002).

V. ASOCIACIÓN ENTRE HIERRO Y NEURODESARROLLO

Las principales entradas del hierro al cerebro son a través de la barrera hematoencefálica de la microvasculatura cerebral y por la barrera formada por los plexos coroideos¹² (secreta el fluido cerebroespinal).

A nivel de la barrera hematoencefálica el hierro entra al cerebro por medio de los receptores de transferrina ubicados en la superficie de las células endoteliales de la microvasculatura cerebral. Después de haber atravesado la barrera hematoencefálica el hierro es transportado por la transferrina (sintetizada por los plexos coroideos y por los oligodendrocitos) y almacenado dentro de la ferritina (Beard *et al.*, 1993). Los receptores de transferrina no se encuentran ubicados en las regiones cerebrales de mayor concentración de hierro sino en áreas que proyectan a regiones ricas en hierro, lo que sugiere transporte axonal de hierro a regiones que requieran de este nutrimento para actividades metabólicas específicas (Hill *et al.*, 1985).

Los plexos coroideos forman otra barrera que permite la entrada de hierro al cerebro, esto ocurre mediante receptores de transferrina ubicados en la superficie de las células endoteliales. La secreción de transferrina dentro de los

¹² Plexos coroideos (de los ventrículos lateral, tercero y cuarto): producen el líquido cerebroespinal. Los plexos coroideos de ambos ventrículos laterales están formados por invaginación de la piamadre vascular (tela coroidea) en la cara medial del hemisferio cerebral. Los plexos coroideos del tercero y cuarto ventrículos se forman de manera similar por invaginaciones de la tela coroidea adherida al techo de estos ventrículos. Los plexos coroideos tienen una superficie constituida por pliegues diminutos, que constan de un tejido conectivo central que contiene muchos capilares anchos (Barr y Kiernan, 2000).

ventrículos parece ser un mecanismo importante para el depósito de hierro en diferentes regiones cerebrales. El hierro es almacenado en la ferritina y los principales depósitos de éste en el cerebro son los oligodendrocitos dado que tienen receptores de ferritina para la toma de hierro. La toma de hierro por parte del cerebro depende del estado de hierro de la persona, ya que ésta incrementará cuando haya poco hierro y viceversa (Beard, 2003; Beard *et al.*, 1993; Burdo *et al.*, 2003; Burdo *et al.*, 2003b; Connor y Menzies, 1996; Hill *et al.*, 1985; Piñero y Connor, 2005).

El hierro es indispensable durante el proceso de crecimiento y desarrollo cerebral ya que este nutrimento inorgánico participa en gran número de procesos metabólicos, entre estos están las enzimas involucradas en reacciones indispensables de oxidación-reducción o transporte de electrones (como por ejemplo en la producción de ATP) (Barañano *et al.*, 2000; Malecki *et al.*, 2002), en el metabolismo de neurotransmisores (Beard y Connor, 2003; Erikson *et al.*, 2000; Kwik-Urbe *et al.*, 2000; Nelson *et al.*, 1997), el transporte de oxígeno y la producción de mielina que alcanza su máximo nivel durante los dos primeros años de vida (Beard *et al.*, 2003c; Kwik-Urbe *et al.*, 2000; Ortiz *et al.*, 2004).

El impacto de la DFe sobre el cerebro depende del momento en que ésta ocurra y en el desarrollo cerebral que en ése momento esté sucediendo, ya que el efecto observado en una DFe neonatal, tendrá un patrón muy diferente al observado en una DFe postnatal (Beard, 2003; Piñero y Connor, 2005). La distribución del hierro cerebral es muy heterogénea y como ya se mencionó éste se encuentra presente principalmente como enzimas, proteínas de transporte (transferrina) y proteínas de almacenaje (ferritina), ubicadas dentro de los oligodendrocitos (Beard y Connor, 2003; Connor y Menzies, 1996; Piñero y Connor, 2005). Los lactantes poseen los mayores depósitos de hierro en la corteza y el cuerpo estriado (globo pálido, núcleo caudado, putamen) (Beard, 2003; Erikson *et al.*, 1997). A medida de que gran parte de las actividades del neurodesarrollo han terminado (después de los cuatro años de vida) las mayores concentraciones de hierro se pueden encontrar en los ganglios basales (cuerpo estriado: globo pálido, núcleo caudado y putamen; núcleo subtalámico y sustancia

nigra), la sustancia blanca, el núcleo rojo y finalmente en algunas porciones del hipocampo (Aoki *et al.*, 1989; Beard y Connor, 2003; Drayer *et al.*, 1986).

Se sabe que las concentraciones de hierro cerebral al nacimiento son de 10% del total que alcanza éste durante toda la vida, por lo que la falta de hierro durante los dos primeros años de vida pudiera tener repercusiones importantes sobre el neurodesarrollo, que a la par tendría consecuencias en el desarrollo físico, cognoscitivo, comportamental y motor, ya que éste es el lapso en que ocurre el desarrollo cerebral más importante (Beard y Connor, 2003; Piñero y Connor, 2005).

A continuación se hará un breve resumen de los procesos en que el hierro está altamente involucrado.

NEUROTRANSMISORES

El hierro es un micronutriente necesario para la regulación cerebral de los neurotransmisores ya que está involucrado en la incorporación de éste a enzimas que transportan electrones, en la síntesis y almacenamiento de neurotransmisores y en la toma y degradación de neurotransmisores. Los niveles de las monoaminas son sensibles a las variaciones de hierro cerebral aunque los mecanismos específicos aún están siendo investigados (Agarwal, 2001; Batra y Sood, 2005; Burhans *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 1997).

El hierro se encuentra localizado en regiones cerebrales ricas en dopamina por lo que ha demostrado tener un rol importante en el metabolismo y funcionamiento de ésta, lo anterior debido a que se ha encontrado que los tractos dopaminérgicos parecen ser muy sensibles a la DFe (Batra y Sood, 2005; Beard *et al.*, 2003b; Burhans *et al.*, 2005; Erikson *et al.*, 2000; Kwik-Urbe *et al.*, 2000; Nelson *et al.*, 1997).

Nelson *et al.* (1997) reportaron que en roedores la dopamina extracelular encontrada en el núcleo caudado y el putamen regreso a sus niveles normales una vez que se restauraron las concentraciones de hierro, por lo que el transporte de dopamina puede ser afectado por la DFe.

Erikson *et al.* publicaron en el año 2000 un estudio realizado en roedores encontrando que la DFe causó una disminución significativa en las

concentraciones de hierro en cuatro regiones examinadas (corteza prefrontal, núcleo caudado y putamen, núcleo accumbens y cerebro medio ventral), siendo el cerebro medio ventral (incluye la sustancia nigra y el tegmento ventral) el más afectado, también se encontró que la DFe no altera la afinidad de ligandos del transporte de dopamina aunque disminuye significativamente la densidad del transporte en 30% en el núcleo caudado y el putamen y en 20% en el núcleo accumbens; en conclusión estos autores reportaron que los altos niveles extracelulares de dopamina encontrados en el cuerpo estriado de roedores con DFe no se debían a un incremento en la liberación de dopamina, sino que era el resultado de una disminución en el transporte de dopamina.

Beard *et al.* (2003b) encontraron que roedores recién nacidos con DFe desarrollaron cambios a nivel dopaminérgico y a nivel comportamental que no fueron corregidos a pesar de la normalización del hierro, lo cual les sugirió que breves periodos de DFe son suficientes para alterar las concentraciones cerebrales de hierro. Asimismo, se ha encontrado disminución en el transporte de dopamina (de 20 a 40%) en el núcleo accumbens, caudado y sustancia nigra en roedores machos con DFe (Burhans *et al.*, 2005).

En cuanto a los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos (también monoaminérgicos), se ha encontrado que son afectados negativamente por la DFe. El transporte de serotonina se redujo en el tubérculo olfatorio, en la superficie gris del colículo superior y en la corteza cerebral de roedores, además, se observó una reducción en la transportación de noradrenalina en el locus coeruleus y en el núcleo anteroventral talámico (Burhans *et al.*, 2005).

También, se han realizado estudios sobre DFe y GABA. En el 2002 Devi Mittal *et al.* reportaron los hallazgos de su estudio sobre receptores GABA, glutamato y roedores con DFe, encontrando disminuciones (aunque no significativas) en glutamato deshidrogenasa (15%), ácido glutámico descarboxilasa (11.4%) y en GABA transaminasa (25.7%).

Batra y Seth (2002) encontraron que una prolongada DFe causó alteraciones en GABA lo que puede llevar a alteraciones comportamentales y neurológicas.

OLIGODENDROCITOS Y MIELINA

Se sabe que tanto la ferritina como la transferrina cerebral (por lo tanto el hierro) se encuentra ubicada dentro de los oligodendrocitos en la sustancia blanca del SNC (Connor y Menzies, 1996; Hill *et al.*, 1985). Los oligodendrocitos son las células responsables de la producción de la mielina¹³ en el SNC. El hierro está involucrado en la producción de mielina como un co-factor para la biosíntesis de colesterol y lípidos. Una DFe llevará a una hipomielinización lo que provocará mayor duración en el tiempo de conducción central de la información a transmitir (Algarín *et al.*, 2003; Roncagliolo *et al.*, 1998). Cuando ocurre algún daño durante períodos críticos de mielinización se espera un desarrollo cerebral anormal. El período de mielinización más vulnerable ocurre durante los primeros dos años de vida cuando el proceso está más activo (Anderson *et al.*, 2001; Roncagliolo *et al.*, 1998).

Beard *et al.* (2003c) publicaron un estudio realizado en roedores cuyo objetivo era determinar si constituyentes específicos de la mielina estaban afectados debido a DFe ocurrida durante períodos de rápida mielinización y durante períodos de mielinización estable, encontraron que tanto la actividad del nucleótido cíclico fosfohidrolasa (marcador de la actividad metabólica del oligodendrocito) como las concentraciones de la proteína básica de mielina estaban significativamente disminuidas en los roedores evaluados que tuvieron DFe en períodos pre y post destete, también encontraron alteraciones significativas en la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos y cambios en la actividad del citocromo oxidasa, ambas alteraciones ubicadas dentro del cerebro posterior.

Ortiz *et al.* (2004) utilizaron tres clases diferentes de roedores cada uno con un defecto único en disponibilidad, almacenamiento o transferencia de hierro para probar la hipótesis que argumenta que interrupciones en estos mecanismos afectan la mielinogénesis y la composición de mielina. Encontraron que interrupciones en la disponibilidad, almacenamiento y procesamiento de hierro afectan tanto la calidad como la cantidad de mielina. Así también, reportaron que

¹³ Mielina es una sustancia que envuelve a los axones y hace que estos tengan una transmisión más rápida y eficiente (Anderson *et al.*, 2001; Aylward, 1997).

aunque se trate de restaurar las concentraciones de hierro con una dieta adecuada en hierro esto no es suficiente para restaurar las composiciones normales de mielina, aún cuando se alcancen las concentraciones normales de hierro en ésta.

Roncagliolo *et al.* (1998) realizaron un estudio utilizando potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (examina el tiempo de conducción central y representan la activación progresiva de la vía auditiva desde el nervio acústico - onda I -, al lemnisco lateral -onda V-) con el objetivo de proveer información más directa acerca de las alteraciones en el SNC de lactantes con A/DFe. El tiempo de conducción central se considera índice de desarrollo del SNC, porque la mielinización de las fibras nerviosas y la maduración de las vías sinápticas llevan a una reducción en el tiempo de conducción central desde el nacimiento a los 24 meses de edad. Encontraron que el tiempo de conducción central fue más largo en lactantes que habían sufrido A/DFe a los seis meses de edad que en el grupo no anémico (un tiempo de conducción central más largo indica una lenta velocidad de conducción en el nervio), nuevamente, tanto a los 12 como a los 18 meses de edad reexaminaron a estos lactantes y encontraron que el grupo A/DFe mostró disminución en el tiempo de conducción aunque no alcanzó el nivel del grupo no anémico, concluyendo que a pesar de recibir tratamiento de hierro correctivo para restituir las concentraciones de este micronutriente, el déficit persiste, lo que arroja la idea de que puede haber déficit a largo plazo en el SNC debido a una agresión como la A/DFe ocurrida en etapas tempranas del neurodesarrollo.

Algarín *et al.* (2003) reevaluaron a los sujetos examinados por Roncagliolo *et al.* (1998) cuando éstos tenían cuatro años de edad para determinar el déficit a largo plazo provocado por la A/DFe, se eligieron nuevamente como índices de medición los potenciales evocados auditivos y se agregaron los potenciales evocados visuales. Los resultados demostraron nuevamente que tanto los potenciales evocados auditivos como los visuales tuvieron mayor tiempo de duración en el grupo con antecedentes de A/DFe, este hallazgo apoya la hipótesis que argumenta que la A/DFe ocurrida durante la etapa lactante altera el proceso de mielinización y da evidencia de que este efecto podría ser de larga duración.

De igual manera, Sarici *et al.* (2001b) utilizaron potenciales evocados auditivos del tallo cerebral para evaluar a 40 lactantes (20 con anemia DFe y 20 del grupo contraste o con estado nutricional de hierro normal). El grupo de estudio o de lactantes con A/DFe tenían una media de edad de 14 meses (rango de edad 7 a 24 meses) y el grupo contraste tenía una media de edad de 13 meses (rango de edad de 6 a 24 meses). Se realizaron potenciales evocados auditivos antes y después de un tratamiento oral con hierro (12 semanas de duración) en el grupo de estudio y sólo una vez en el grupo contraste. No se encontraron diferencias significativas en los potenciales evocados entre el grupo contraste y el grupo de estudio (tanto antes y después del tratamiento).

También en ese año (2001), Sarici *et al.* publicaron un nuevo estudio en el que realizaron potenciales evocados visuales a 20 lactantes (12 niños y 8 niñas) con A/DFe para determinar el efecto de ésta sobre el funcionamiento visual. La media de edad fue de 14 meses (rango de edad 7 a 24 meses). Los potenciales evocados visuales fueron realizados antes y después de un tratamiento oral con hierro (12 semanas de duración). Después del tratamiento, los lactantes ya no presentaron A/DFe y los resultados de los potenciales evocados visuales mostraron diferencias significativas pre y post tratamiento, ya que después de haber recibido éste, el tiempo de conducción central fue más corto que antes del tratamiento. Los autores concluyen que estos resultados sugieren que la A/DFe causa daño visual subclínico y que los potenciales evocados visuales son un medio no invasivo para detectar los sutiles cambios provocados por las deficiencias nutrimentales.

VI. DEFICIENCIA DE HIERRO Y DESARROLLO COGNITIVO, MOTOR Y COMPORTAMENTAL

Desde el siglo pasado diversos autores se han dado a la tarea de estudiar las consecuencias que podría acarrear la DFe (con y sin anemia) en los humanos, siendo de gran importancia las investigaciones efectuadas en lactantes debido a que las posibilidades de déficit a largo plazo en esta etapa son mayores por los diversos procesos que ocurren y que están asociados al neurodesarrollo.

A continuación se hará una breve revisión de estudios que aborda el efecto de la DFe con y sin anemia sobre el desarrollo cognitivo, motor y comportamental en lactantes (desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad) y en anexos se muestra en tablas la descripción más detallada (tipo de estudio, participantes, edad, variables controladas, características biológicas y ambientales evaluadas, objetivo, diseño de estudio, medidas de evaluación, resultados: cognitivos, motores y comportamentales) de cada artículo sobre A/DFe (ver Anexo 1: tabla 2) y DFe sin anemia (ver Anexo 2: tabla 3).

A/DFE Y DESARROLLO COGNITIVO

Lozoff *et al.* (1982) reportaron que a pesar de no haber encontrado diferencias significativas en la escala mental de Bayley entre los grupos evaluados, al realizar un nuevo análisis encontraron puntuaciones significativamente más bajas en los lactantes con A/DFe de mayor edad (19-24 meses) al compararlos con el grupo contraste (combinación de lactantes con estado nutricional de hierro normal y lactantes con DFe sin anemia) y aún cuando habían sido sometidos a tratamiento con hierro a corto plazo (siete días), éste no mejoró en sus puntuaciones pero sí en sus niveles hematológicos. Asimismo, los lactantes con A/DFe parecen tener dificultad con los ítems de lenguaje. Los lactantes anémicos de 19 a 24 meses, estaban en el nivel de una sola palabra y aún no habían logrado habilidades de lenguaje más complejas, apropiadas a su edad. También se encontró que la concentración de hierro estuvo altamente correlacionado con la ejecución en la escala mental entre los lactantes de mayor edad, mientras más severa era la DFe más severo era el déficit.

Lozoff *et al.* (1987) publicaron el efecto de la DFe y de su tratamiento en un estudio al azar, doblemente ciego, realizado en una comunidad de Costa Rica. Los resultados mostraron que los lactantes del grupo de A/DFe tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los otros grupos en la escala mental de Bayley, aún cuando se controlaron variables de tipo de nacimiento, nutrición, características familiares, CI de los padres y ambiente. Después de una semana de haber iniciado el tratamiento con hierro no se encontraron cambios significativos en las puntuaciones y después de tres meses de haber recibido el

tratamiento con hierro ya no se observaron bajas puntuaciones en las escalas mental y motora de Bayley en 36% de los lactantes del grupo de A/DFe en los cuales la anemia y la DFe había sido corregida gracias al tratamiento. Sin embargo, el otro 64% del grupo de A/DFe siguió mostrando puntuaciones significativamente más bajas, aún cuando la anemia (más no la DFe) había sido corregida. Este trabajo postula que tal vez no sea suficiente el tratamiento con hierro para la corrección de la A/DFe, para revertir los daños ocasionados en el desarrollo y comportamiento y que quizás el efecto de esta enfermedad sea de larga duración, dependiendo de la cronicidad, severidad o tiempo de aparición de la enfermedad.

En la investigación efectuada por Walter *et al.* (1989) encontraron que los lactantes con A/DFe mostraron menores puntuaciones mentales que los del grupo contraste -lactantes con estado nutricional de hierro normal- (96.4 ± 1.3 vs. 102.1 ± 1.8 , $p < .001$) y que los lactantes con DFe sin anemia (103.4 ± 0.8 , $p < 10^{-5}$), sin embargo, cabe mencionar, que las puntuaciones mentales y motoras se encontraron dentro de las dos desviaciones estándar de la norma por lo que aún cuando los lactantes con A/DFe tuvieron las puntuaciones más bajas, éstos se situaban dentro del rango normal. También encontraron que aquellos lactantes que presentaron A/DFe por más de tres meses obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que aquellos lactantes que tuvieron ésta por menos de tres meses y que después de los tres meses de tratamiento oral con hierro la anemia fue corregida al igual que la concentración de hierro, en 11 lactantes del grupo anémico, aunque no mejoraron las puntuaciones de estos lactantes. En una revisión de la escala mental de Bayley, encontraron que los ítems que requieren comprensión del lenguaje (en los que no se hace demostración visual), fueron acreditados por más lactantes del grupo contraste que del grupo de A/DFe. Estos resultados sugieren que cuando la DFe progresa en anemia hay efecto adverso en la ejecución de tareas del desarrollo y estos problemas pueden persistir por lo menos durante tres meses aún cuando se aplicó tratamiento correctivo con hierro.

Idjradinata y Pollitt (1993) publicaron un estudio que ponía a prueba la hipótesis de que la relación entre la A/DFe y el rezago en el desarrollo mental y

motor es una relación causal. Este estudio fue muy importante, ya que fue el primero en utilizar un tratamiento placebo-control de cuatro meses. Encontraron que después de cuatro meses de tratamiento los lactantes con A/D_{Fe} mejoraron significativamente sus puntuaciones mentales en comparación a los lactantes no anémicos. Este estudio, es el primero en demostrar que las bajas puntuaciones obtenidas por lactantes con A/D_{Fe} mejoran o se reversen después de cuatro meses de tratamiento con hierro.

En 1996, Lozoff *et al.* publicaron un estudio cuyo objetivo era determinar si un tratamiento con hierro a largo plazo (seis meses) corregía las bajas puntuaciones en las pruebas de desarrollo obtenidas por lactantes de entre 12 a 23 meses de edad con A/D_{Fe}. En los resultados no se encontraron diferencias en las puntuaciones en la prueba de desarrollo entre lactantes del grupo contraste no anémicos que recibieron hierro y los que recibieron placebo, antes o después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, los lactantes con A/D_{Fe} se situaron en la escala mental de Bayley 6.1 puntos más abajo que los del grupo contraste no anémico antes de iniciar el tratamiento y continuaron con puntuaciones más bajas en las siguientes dos evaluaciones, además ambos grupos mostraron disminución en las puntuaciones mentales a medida del avance de su edad, lo cual ha sido frecuentemente reportado en lactantes que presentan desventajas en su segundo año de vida. En general, los autores reportaron que los lactantes con A/D_{Fe} presentaron menores puntuaciones en la escala mental y anormalidades afectivas antes de iniciar un tratamiento oral con hierro y que aún cuando fueron sometidos a un tratamiento oral con hierro a largo plazo estas puntuaciones no mejoraron.

Akman *et al.* (2004) realizaron un estudio ciego cuyo objetivo fue evaluar el efecto del tratamiento oral con hierro sobre la ejecución de bebés de 6 a 30 meses de edad con D_{Fe} y con A/D_{Fe} en las escalas mental y motora de Bayley y en la prueba Denver. 21 bebés del grupo de D_{Fe} sin anemia (n=40) fueron asignados al azar para recibir tratamiento oral con hierro (T) al igual que todos los bebés de grupo de A/D_{Fe} (n=37). Los bebés del grupo contraste (n=31) y 19 bebés del grupo de D_{Fe} sin anemia no recibieron tratamiento (NT). Los resultados pretratamiento de la prueba Denver indicaron que hubo diferencias significativas

entre el grupo contraste y los otros dos grupos: el grupo contraste tenía 100% de casos normales, el grupo de DFe sin anemia tenía 76.9% de casos normales y el grupo de A/DFe tenía 75.5% de casos normales. Después de los tres meses de tratamiento las diferencias ya no fueron significativas. Los resultados pretratamiento de la escala mental de Bayley mostraron que el grupo contraste tuvo significativamente mejores puntuaciones que los grupos de A/DFe y DFe sin anemia, después de que se dividieron al azar a los bebés del grupo de DFe sin anemia en subgrupos (T vs NT), los dos subgrupos fueron analizados con el grupo de contraste y con el de A/DFe y las diferencias se encontraban en los dos subgrupos del grupo de DFe sin anemia ya que tuvieron menor desempeño en la escala mental, en comparación con los bebés del grupo contraste. Después de tres meses de tratamiento, las diferencias significativas entre los grupos desaparecieron. Estos hallazgos sugieren, que tanto la A/DFe como la DFe sin anemia pueden causar un déficit en el desarrollo el cual puede ser revertido con tratamiento.

A/DFE Y DESARROLLO COMPORAMENTAL

Estudios realizados en lactantes con A/DFe han encontrado como características comportamentales ($p < 0.05$) que éstos son temerosos (Lozoff *et al.*, 1996), no les gusta jugar más allá de un brazo de distancia de su madre/cuidador (Lozoff *et al.*, 1986, 1998), menos activos físicamente, muestran menos placer en las actividades, son indecisos, se cansan rápidamente, hacen pocos intentos para contestar los reactivos durante las evaluaciones, juegan menos, es más probable que estén dormidos, son irritables, necesitan que los carguen, en casa es probable que estén acostados en la cama o jugando solos, mientras que es menos probable que estén caminando, en el patio, o jugando con diferentes objetos (Lozoff *et al.*, 1998), ponen menos atención a las instrucciones y demostraciones por lo que son inatentos (Lozoff *et al.*, 1998; Walter *et al.*, 1989), no tratan de interactuar socialmente por lo que son aislados y si se enojan o lloran no se les puede calmar fácilmente (Lozoff *et al.*, 1998).

Surgió la hipótesis de que esta enfermedad podría tener repercusión sobre el comportamiento a largo plazo. Lo anterior fue confirmado en los seguimientos

realizados al estudio de Lozoff *et al* (1987). En el estudio de Corapci *et al.*, publicado en 2006 se evaluó el afecto y comportamiento infantil, así como la interacción madre-hijo en niños de cinco años de edad que habían presentado A/DFe y niños con mejores niveles de hemoglobina pero con DFe crónica (n=40) y los compararon con niños de la misma muestra pero con mejores concentraciones de hierro (n=102). Encontraron que los niños que habían presentado DFe durante la lactancia realizaban menor actividad física, presentaban menor afecto positivo y vocalizaciones durante las actividades realizadas, con respecto a la interacción madre-hijo encontraron que estos lactantes y sus madres mantenían menor contacto ocular y compartían menor afecto positivo. Lozoff *et al.* (2000) hicieron seguimiento de estos niños cuando tenían entre 11 y 14 años de edad y se encontró que tanto los padres como los maestros expresaron su preocupación y reportaron que éstos presentaban periodos de ansiedad, depresión y aislamiento y que mostraban desajuste social y conductas delictivas y agresivas.

A/DFE Y DESARROLLO MOTOR

Diversos estudios han encontrado puntuaciones significativamente bajas en la escala motora de Bayley en lactantes con A/DFe al compararlos con lactantes con lactantes con DFe sin anemia y con ENFeN (Akman *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt 1993; Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989). Con referencia a los reactivos de la escala motora de Bayley diversos autores han reportado que estos lactantes tienen dificultades con habilidades motoras específicas como caminar sin ayuda, pasar de posición acostado a parado, pasar de posición sentado a parado, pararse sobre el pie izquierdo con o sin ayuda, balancear el pie izquierdo mientras están parados (Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989), bajar escalones con ayuda y caminar sobre una línea (Lozoff *et al.*, 1987).

ESTUDIOS SOBRE EL EFECTO DE LA CRONICIDAD DE LA A/DFE

Diferentes estudios han reportado un efecto de la cronicidad de la A/DFe sobre el desarrollo; por ejemplo, Lozoff *et al.*, (1987) reportan que tanto la cronicidad (tres meses o más con la enfermedad) como la severidad de la A/DFe tienen un efecto sobre las puntuaciones de la escala mental y motora de Bayley en lactantes de entre 12 y 23 meses de edad; mientras que Walter *et al.* (1989)

encontraron que los lactantes que presentaron A/DFe por tres o más meses obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en las escalas mental y motora de Bayley, que aquellos lactantes que tuvieron esta enfermedad por menos de este tiempo.

ESTUDIOS LONGITUDINALES

Se tenía la hipótesis de que los déficits cognitivos encontrados durante la lactancia podrían tener repercusiones a largo plazo por lo que surgieron estudios de seguimiento y estudios retrospectivos. Lozoff *et al.* (1991) publicaron un seguimiento efectuado a los lactantes evaluados en Costa Rica (ver Lozoff *et al.*, 1987) cuando éstos contaban con cinco años de edad. Se evaluaron a 163 niños de la muestra original (191) utilizando WPPSI, la versión en español de la batería Woodcock-Johnson, la prueba Beery de integración visomotora, la prueba Goodenough-Harris de dibuja a un hombre, la prueba motora de Bruininks-Oseretsky y la versión preescolar de la escala HOME. Se encontró que los niños que habían presentado A/DFe moderada (hemoglobina ≤ 100 g/L) durante la lactancia obtuvieron menores puntuaciones mentales al compararlos con el resto de los niños. Asimismo, el cociente intelectual fue cinco puntos más bajo en los que previamente habían presentado A/DFe. Un tercer seguimiento se realizó en estos niños cuando tenían entre 11 y 14 años de edad encontrándose que los niños con antecedentes de A/DFe durante la lactancia tuvieron menor desempeño en tareas de aritmética, lectura, funciones motoras, memoria espacial y atención selectiva (Lozoff *et al.*, 2000).

Tanto el tercer seguimiento de Lozoff *et al.* (2000), como el estudio retrospectivo posterior realizado por Hurtado *et al.* (1999) encontraron que a pesar de haber sido corregida la anemia y las concentraciones de hierro en la mayoría de los sujetos del grupo que había sufrido A/DFe durante la lactancia, éstos presentaban retrasos cognoscitivos (Lozoff *et al.*, 2000; Hurtado *et al.*, 1999), habían repetido algún grado escolar (Lozoff *et al.*, 2000) y tenían más probabilidad de ser referidos a clases de educación especial (Lozoff *et al.*, 2000 y Hurtado *et al.*, 1999).

También, Walter *et al* (1993) publicaron un seguimiento de los lactantes evaluados en Chile (ver Walter *et al.*, 1989), cuando éstos contaban con cinco años de edad, se usaron las mismas pruebas utilizadas en el seguimiento de Lozoff *et al* (1991), encontrándose que los niños que habían presentado A/DFe durante la lactancia, mostraban un desempeño significativamente menor en las pruebas utilizadas en comparación a los del grupo contraste que no habían presentado anemia y al igual que en el segundo seguimiento de Lozoff *et al.* (1991), en este estudio se encontró un cociente intelectual cinco puntos más bajo en los niños que previamente habían presentado A/DFe. Un tercer seguimiento fue realizado por Rivera y Walter (1996), cuando los niños contaban con 10 años de edad (n=64). La evaluación psicológica no mostró las diferencias detectadas a los cinco años de edad, en habilidades cognitivas y motoras globales. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas (a favor de los niños del grupo contraste o sin A/DFe durante la lactancia) en aprovechamiento escolar (lenguaje escrito y destrezas específicas $p<0.05$), rendimiento escolar (promedio general de notas y educación física $p<0.05$) y en el comportamiento en el ámbito escolar (menor dependencia del profesor $p<0.01$ y menor frecuencia de solicitud de ayuda en trabajos escolares $p<0.05$).

En conclusión, los estudios longitudinales aquí expuestos indican que los efecto negativo sobre el desarrollo asociados a A/DFe durante la lactancia, pueden persistir a largo plazo y expresarse en el ámbito escolar.

DFE SIN ANEMIA Y DESARROLLO COGNITIVO, MOTOR Y COMPORTAMENTAL

Estudios sobre cognición y DFe sin anemia han arrojado diferentes resultados. Oski *et al.* (1983) realizaron una investigación para determinar si la DFe, aún en ausencia de la anemia (hemoglobina >11 g/dL), podría producir alteraciones en la ejecución en pruebas de desarrollo. Evaluaron 38 lactantes sanos de 9 a 12 meses de edad encontrando que los lactantes con DFe basada en evidencia bioquímica (incremento de protoporfirina libre eritrocitaria) y con DFe basada en evidencia bioquímica y celular (incremento de protoporfirina libre eritrocitaria y disminución del volumen corpuscular medio) antes de ser sometidos a tratamiento con hierro (inyección intramuscular con hierro de 50 mg) tuvieron

menores puntuaciones (aunque no estadísticamente significativas) en la escala mental de Bayley que los lactantes con mejores concentraciones de hierro (estado nutricional de hierro normal o con concentraciones bajas de hierro pero sin DFe). Siete días después fueron reevaluados y se encontró que los lactantes con DFe basada en evidencia bioquímica y celular tuvieron un incremento significativo ($p < .01$) en sus puntuaciones (+21.6 puntos) mientras que en lactantes con estado nutricional de hierro normal (+6.2 puntos) y en lactantes con concentraciones bajas de hierro pero sin DFe (+5.6 puntos) no hubo cambios significativos. Estos hallazgos revelaron que la DFe aún en ausencia de anemia provocó cambios bioquímicos que alteraron la ejecución en los lactantes y que la corrección de la DFe fue necesaria para su normalización.

Walter et al. (1983), utilizando las escalas de desarrollo de Bayley, evaluaron el efecto de un tratamiento a corto plazo en 37 lactantes de 15 meses de edad que presentaban diferentes etapas de DFe; éstos fueron evaluados antes y once días después de iniciar el tratamiento oral con hierro a corto plazo. 12 lactantes presentaron estado nutricional de hierro normal, 15 presentaron DFe sin anemia y 11 presentaron A/DFe moderada. Los resultados mostraron que durante la primera evaluación las puntuaciones de los lactantes con A/DFe fueron significativamente más bajas que los otros grupos, sin embargo las puntuaciones de los tres grupos estaban dentro del rango normal. Los resultados del retest mostraron que en la escala mental el grupo con A/DFe mejoró significativamente en comparación con el grupo contraste y los lactantes con DFe sin anemia que no mostraron incremento significativo en sus puntuaciones. Sin embargo al realizar un nuevo análisis de un subgrupo de seis lactantes con DFe sin anemia se encontró un incremento significativo en test-retest (test 108 ± 10 , retest 118 ± 7 , $p < 0.01$). Debido a esto los autores postularon que fue la falta de hierro y no la anemia el determinante para la respuesta del tratamiento oral con hierro ya que el cambio en el comportamiento fue detectado antes de que hubiera elevaciones importantes en la concentración de hemoglobina.

Baptista-González et al. (2004) evaluaron a 51 lactantes sin anemia (hemoglobina ≥ 10 g/dL) de entre seis y ocho meses de edad estratificados en dos

grupos: 22 lactantes con DFe sin anemia (ferritina ≤ 20 ug/L) y 29 lactantes con ENFeN (ferritina >20 ug/L), comparándose la velocidad de crecimiento y el puntaje de las escalas motora y mental de Bayley. En la escala mental se observó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación global para cada grupo (86 vs 99 puntos, $p < 0.01$), con valores más bajos en el grupo de lactantes con DFe. Más aún, se documentaron diferencias estadísticamente significativas con mayor proporción en los participantes con valores anormales en el grupo con DFe, comparados con el grupo con ENFeN (0.54 vs 0.07, $p < 0.01$). Con la intención de hacer más evidente las diferencias en las puntuaciones anormales en las escalas de Bayley, reagruparon toda la muestra, clasificándose ahora en aquellos con DFe severa (ferritina < 12 ug/L) y contrastándose con el resto de la muestra. Encontraron que los lactantes de la submuestra de DFe severa presentaron diferencias estadísticamente más bajas en la escala mental (63 vs 100 puntos, $p < 0.01$), así como en la proporción de lactantes con valores anormales bajos. También encontraron que los lactantes con DFe, tienen significativamente mayor riesgo de obtener puntuaciones anormales en la escala de Bayley ($\chi^2 = 50.3$, $p < 0.01$).

En lo que refiere a la motricidad distintos estudios no han encontrado diferencias significativas en lactantes con DFe sin anemia al compararlos con lactantes con estado nutricional de hierro normal (Deinard et al., 1981; Walter et al., 1983). No obstante, el estudio realizado por Baptista-González *et al.*, (2004) encontró en un análisis realizado a una submuestra de lactantes con DFe severa sin anemia (ferritina < 12 ug/L) diferencias estadísticamente significativas (78 vs 95 puntos, $p < 0.01$), al contrastarlos con el resto de la muestra (ferritina ≥ 12 ug/L).

En cuanto a lo comportamental, uno de los estudios que ha brindado información fue el realizado por Deinard et al., (1981). Investigaron la relación existente entre la deficiencia de hierro y el nivel mental. Evaluaron el desarrollo cognitivo y la conducta atendida en 212 lactantes con DFe sin anemia de entre 11 y 13 meses de edad utilizando una medida de habituación hecha a partir de los procedimientos usados por Lewis; escalas mental, motora y de comportamiento de Bayley y la escala ordinal para el desarrollo psicológico de Uzgiris y Hunter. Los

resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos evaluados (157 lactantes con estado nutricional de hierro normal, 34 lactantes con DFe severa, 21 lactantes con DFe moderada) en las escalas mental, motora y comportamental de Bayley, en la escala de Uzgiris y Hunter y en la medida de habituación; sin embargo, al hacer un nuevo análisis aislando los reactivos de la escala comportamental de Bayley encontraron diferencias significativas en el grupo de DFe severa en "se mostró más temeroso ante nuevas personas o nuevas situaciones" y con menor interés y atención hacia la exploración del entorno (producción de sonidos vocálicos y a meterse los juguetes a la boca).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA A/DFE Y A LA DFE SIN ANEMIA

La deficiencia de hierro con y sin anemia afecta a cualquier población sin respetar edades, razas, niveles o clases sociales, sin embargo, se presenta con mayor frecuencia en el nivel socioeconómico más bajo (WHO, 2001).

Se ha encontrado que la pobreza y el contexto sociocultural incrementan la exposición de los niños pequeños a factores de riesgo tanto sociales como biológicos, siendo uno de estos la A/DFe y que éstos afectan el desarrollo a través de cambios en el funcionamiento cerebral, que se ve reflejado en el comportamiento de los niños (Walker *et al.*, 2007).

Hay tres hipótesis sobre las consecuencias de la asociación de deficiencias nutricionales y los factores ambientales sobre el SNC: 1. cambios estructurales y bioquímicos pueden alterar la función cerebral y disminuir la capacidad para aprender; 2. estos factores pueden disminuir la exposición y respuesta a estímulos ambientales y por lo tanto limitar el desarrollo; 3. cambios en el comportamiento y afectividad del lactante pueden interrumpir el proceso de aprendizaje (Pollitt *et al.*, 1996).

La idea que exponen los autores antes mencionados y que retomamos nosotros es que estos factores de riesgo generalmente no ocurren de manera aislada y que a medida que se combina un mayor número de éstos aumenta la probabilidad de un menor desempeño cognitivo.

INSTRUMENTOS UTILIZADOS Y REPORTE DE RESULTADOS EN INVESTIGACIÓN SOBRE A/DFE Y DFE SIN ANEMIA

En los estudios realizados sobre A/DFe y DFe sin anemia se han utilizado diferentes instrumentos para medir el desarrollo, tales como las escalas de desarrollo mental y comportamental de Bayley (Osiki *et al.*, 1983); las escalas de desarrollo mental y motora de Bayley (Akman *et al.*, 2004; Baptista-González *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt, 1993; Lozoff *et al.*, 1982); las escalas mental, motora y comportamental de Bayley (Deinard *et al.*, 1981; Lozoff *et al.*, 1987, 1996, 2003; Walter *et al.*, 1983, 1989); la escala Ordinal para el desarrollo psicológico de Uzgiris y Hunter y una medida de habituación basada en los procedimientos de Lewis (Deinard *et al.*, 1981); la prueba Denver (Akman *et al.*, 2004); video grabaciones sobre el comportamiento y escala comportamental de Bayley (Lozoff *et al.*, 1986, 1998).

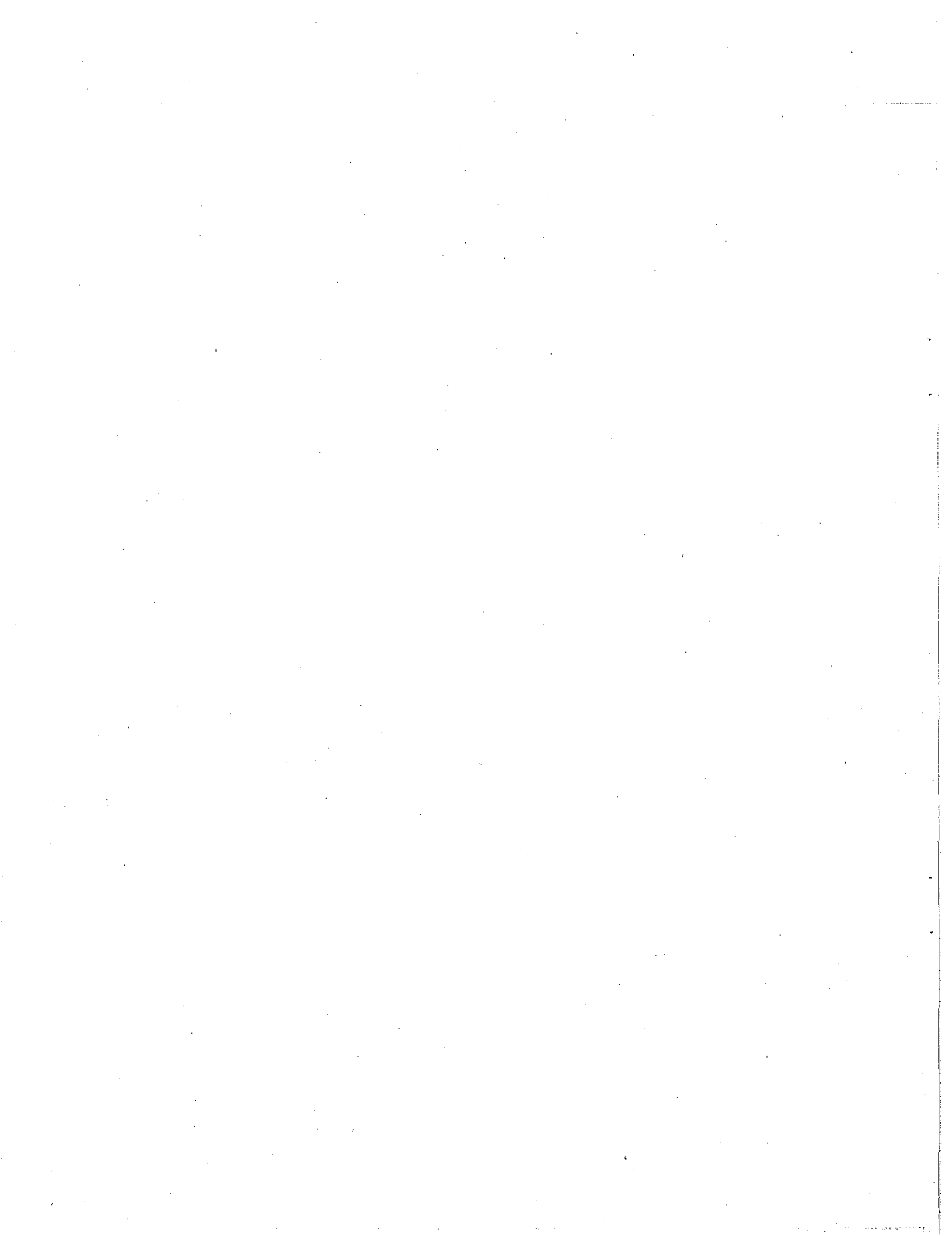
Un análisis permitió observar que el instrumento más utilizado en este tipo de investigaciones ha sido las escalas mental, motora y comportamental de desarrollo infantil de Bayley. Asimismo, los resultados de la mayoría de las investigaciones han sido muy generales, ya que sólo reportan las puntuaciones globales de cada grupo en cada escala. Sólo se han encontrado pocas excepciones en que se han realizado análisis para encontrar los ítems de las escalas que han sido fallados por lactantes con DFe (Deinard *et al.*, 1981) o A/DFe (Lozoff *et al.*, 1982, 1986, 1987, 1996, 1998; Walter *et al.*, 1989).

De igual manera, ninguno de los estudios antes mencionados ha utilizado un enfoque neuropsicológico, el cual ayudaría a realizar una evaluación completa de las capacidades básicas que se considera reflejan la integridad del SNC y a ubicar con mayor precisión la existencia de dominios de bajo desarrollo.

En el presente estudio, se utilizó una batería de pruebas, la cual proporcionó la medición de diferentes áreas en desarrollo durante la lactancia, con el fin de conocer el efecto de la DFe sobre diferentes dominios neuropsicológicos.

Lo anterior se realizó siguiendo el esquema neuropsicológico general (Lezak, 1995) y el hecho por Aylward (1997) para esquematizar las características

neuropsicológicas durante la lactancia, en el próximo capítulo se hablará con más detalle sobre este tema.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y MÉTODO

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hierro es componente indispensable para diversos procesos metabólicos, de ahí que una deficiencia de éste durante etapas tempranas de la vida pudiera tener repercusiones importantes sobre el neurodesarrollo.

Estudios realizados por diversos autores coinciden en la existencia de una asociación entre A/DFe con déficits cognitivos, motores y comportamentales que podrían acarrear consecuencias a largo plazo.

Asimismo, diversos estudios encuentran un efecto de la cronicidad de la A/DFe sobre el desarrollo cognitivo y motor.

Sin embargo, la evidencia sobre el efecto de la DFe sin anemia sobre el desarrollo no es coincidente ni consistente debido a la diversidad de la misma.

Por otra parte, la mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento, sólo reportan puntuaciones globales de desarrollo, lo que impide identificar con precisión los dominios neuropsicológicos en donde se presenta un bajo desarrollo.

Con base en lo antes mencionado, este proyecto pretende conocer si la DFe (con y sin anemia) tiene un impacto sobre el desarrollo neuropsicológico en lactantes de 14 a 18 meses de edad nacidos en el Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" de la zona metropolitana de la ciudad de Guadalajara Jalisco, México. El objeto de estudio son las características neuropsicológicas (funciones receptoras: *percepción auditiva, percepción visual y lenguaje receptivo*, funciones expresivas: *motricidad gruesa, motricidad fina, praxia constructiva y lenguaje expresivo* y la función ejecutiva) evaluadas mediante diversas pruebas.

Con este fin, en la presente investigación trataremos de dar respuesta a las siguientes preguntas:

a. ¿Existe un efecto de la DFe (con y sin anemia) sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad?

b. ¿Se observa un efecto de la A/DFe sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad?

c. ¿Tiene la cronicidad¹⁴ de la DFe un efecto significativo sobre las características neuropsicológicas en los lactantes evaluados?

1. Objetivo

Conocer en lactantes de 14 a 18 meses de edad el efecto de la DFe (con y sin anemia) sobre las características neuropsicológicas.

2. Objetivos específicos

Conocer en lactantes de 14 a 18 meses de edad el efecto de la A/DFe sobre las características neuropsicológicas.

Conocer si este efecto es mayor cuando la DFe prevaleció desde que los lactantes tenían seis meses de edad.

3. Hipótesis

Los lactantes de 14 a 18 meses de edad con DFe (con y sin anemia) presentan, en comparación a los lactantes con estado nutricional de hierro normal (ENFeN), puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas y en los dominios neuropsicológicos evaluados.

Los lactantes con A/DFe presentan, en comparación a los lactantes con ENFeN, puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas y en los dominios neuropsicológicos evaluados.

Los lactantes a los que se les detectó DFe a los seis meses de edad, la cual prevaleció hasta los 14-18 meses de edad tienen puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas y dominios neuropsicológicos analizados, al ser sus ejecuciones comparadas con las de aquellos lactantes que tanto a los seis como a los 14-18 meses de edad presentaron ENFeN.

II. FACTIBILIDAD DEL PROYECTO

Este proyecto fue posible, debido a que ya se contaba con la muestra. Ésta fue obtenida para la investigación realizada por Monterrosa *et al* (2006): "Mexican infants primarily breastfed from 0-6 months are protected against gastrointestinal

¹⁴ Cronicidad: Aplicase a las enfermedades largas o dolencias habituales que viene de tiempo atrás (Diccionario de la Lengua Española, 1994).

infections but may have low iron stores at six months”, de mayo de 2004 a febrero de 2005, en la ciudad de Guadalajara Jalisco. Ese estudio fue un proyecto interinstitucional e internacional en el cual participaron las siguientes instancias: Instituto de Nutrición Humana de la Universidad de Guadalajara, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” y el Departamento de Agricultura, Alimentos y Ciencia Nutricional de la Universidad de Alberta, Canadá.

De igual manera, la presente investigación fue un proyecto interinstitucional que incluyó las siguientes instancias: Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, Instituto de Nutrición Humana de la Universidad de Guadalajara y el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.

III. MÉTODO

1. Diseño del estudio

Este fue estudio ciego, transversal y analítico. Lo cual significa que sólo se evaluó una sola vez a la muestra, que se hicieron análisis de los datos recabados y que la investigadora no conocía el estado nutricional de hierro que los lactantes presentaron a los seis meses de edad y tampoco sabía el estado nutricional de hierro de los lactantes durante la evaluación neuropsicológica y durante la calificación de la misma.

2. Universo de trabajo

154 lactantes de 14 a 18 meses de edad, que nacieron en el área de Gineco Obstetricia del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” durante el período del 25 mayo al 11 de agosto del 2004 y que provienen de las díadas madre-hijo identificadas después del parto para la investigación de Monterrosa *et al.* (2006).

Las madres presentaron las siguientes características en la investigación de Monterrosa *et al.* (2006):

- Rango de edad de 18 a 33 años, con una media de 25.5 años.
- No presentaron DFe (con o sin anemia) durante el embarazo.
- Tuvieron un embarazo fisiológico normal.

Los lactantes que participaron en esa investigación cumplieron las siguientes características como criterios de inclusión:

- Primer o segundo hijo.
- Nacidos 37 semanas o más de gestación.
- Peso \geq 2500 gramos al nacimiento.
- Sin patología perinatal aparente.
- Sin malformaciones congénitas o genopatías.
- Apgar igual o mayor a siete a los cinco minutos.
- Sin sospecha de infección prenatal
- Sin enfermedades crónicas o secuelas de hipoxia neonatal.

Cuando estos lactantes tenían seis meses de edad Monterrosa *et al* (2006), siguiendo los criterios de diagnóstico de WHO (2001) encontraron que de los 154, 13 presentaban DFe sin anemia y sólo uno A/DFe (ver criterios utilizados en página 19).

El Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" dio tratamiento oral con hierro (Fer- In-Sol) por dos meses a: 10 lactantes con ENFeN, ocho lactantes con DFe sin anemia, un lactante con A/DFe y 12 lactantes con anemia sin DFe.

De esos 31 lactantes que recibieron tratamiento oral con hierro a los seis meses de edad, ocho están incluidos en el presente estudio: cinco lactantes los cuales recibieron tratamiento aun cuando presentaban ENFeN y tres lactantes que recibieron tratamiento por DFe sin anemia.

3. Criterios de inclusión del presente estudio

- Participaron los lactantes del estudio de Monterrosa que se pudieron localizar y cuyas madres dieron su consentimiento por escrito.

4. Criterios de no inclusión del presente estudio

Presentar después de los seis meses de edad (después de la investigación de Monterrosa *et al.*, 2006):

- Traumatismos craneoencefálicos.
- Crisis convulsivas
- Enfermedades neurológicas.

5. Criterios de exclusión del presente estudio

- No terminar la evaluación.
- No tener el valor de ferritina sérica

6. Sistema de muestreo

- El muestreo fue hecho a conveniencia.

7. Criterios éticos

Este estudio fue sometido a dos comités de ética:

- a) El del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", por el cual fue aprobado el día 23 de agosto de 2005. Está registrado ante la Secretaría de Salud de Jalisco con el número 578/05.
- b) El del "Instituto de Neurociencias" de la Universidad de Guadalajara, aprobado con el número de registro ET082005-11.

Es importante señalar que para la realización de este proyecto, se siguieron los lineamientos de la Ley General de Salud del Gobierno Mexicano y los lineamientos de la declaración de Helsinki.

8. Universo de observación

De los 154 lactantes evaluados por Monterrosa *et al* (2006), se logró evaluar a 73, de los cuales se eliminaron a 14 (cinco por falta de valor de ferritina sérica; uno que aunque presentó ENFeN, no fue incluido en los análisis estadísticos realizados debido a la falta del valor de hemoglobina ya que no sabíamos si presentaba anemia sin DFe o no y ocho debido a que presentaron anemia sin DFe), quedando una muestra de 59 lactantes de 14 a 18 meses de edad, de uno u otro sexo.

9. Características de la muestra del presente estudio

Se realizaron los análisis de laboratorio correspondientes para determinar el estado nutricional de hierro de los 59 lactantes evaluados siguiendo los criterios de diagnóstico de la WHO (2001) utilizados por Monterrosa *et al* (2006) en su investigación. Se determinaron los valores de ferritina sérica (utilizando la prueba de ferritina AxSYM) y de hemoglobina (utilizando el programa D-10 Hemoglobina A_{1c}). De acuerdo con los resultados se presenta la descripción del estado nutricional de hierro que los lactantes tuvieron a los seis meses de edad y que presentaron

entre los 14 y 18 meses de edad (ver tabla 4). Asimismo, se separaron a los lactantes por grupo (ver tabla 5) y se hizo una distribución de frecuencias de los participantes de cada grupo por género (ver tabla 6).

Tabla 4. Estadística descriptiva de ferritina sérica y hemoglobina en diferentes edades.

Estado nutricio de hierro		Ferritina sérica (µg/L)		Hemoglobina (g/dL)	
		6 meses	14 a 18 meses	6 meses	14 a 18 meses
ENFeN	M	55.22	29.12	12.21	12.07
	(DE)	(38.04)	(17.03)	(0.97)	(0.68)
	n	40	30	40	30
DFe	M	7.06	7.76	11.80	12
	(DE)	(1.57)	(2.66)	(0.70)	(0.81)
	n	7	17	7	17
A/DFe ^a	M		5.46		10.52
	(DE)		(2.15)		(0.28)
	n		9		9

^a No hubo lactantes con A/DFe a los seis meses de edad.

Nota: Tres lactantes que presentaron DFe pero que no tuvieron valor de hemoglobina (entre 14 y 18 meses de edad), por lo que sólo se presentan resultados de 56 lactantes.

Tabla 5. Distribución de frecuencias de los participantes por estado nutricio de hierro a los 6 meses de edad y entre los 14 y 18 meses de edad.

		Estado nutricio de hierro a los 6 meses de edad						Total
		ENFeN	DFe	Anemia sin DFe	Sin valor ferritina ^a	Sin valor hemoglobina ^b	Sin valores de ferritina y sin valores de hemoglobina ^{a,b}	
Estado nutricio de hierro entre los 14 y 18 meses de edad	ENFeN	25	1	2	1	0	1	30
	DFe	9	1	3	0	1	3	17
	A/DFe	5	3	0	0	0	1	9
	Con DFe pero sin valor de hemoglobina ^{b,c}	1	2	0	0	0	0	3
	Total	40	7	5	1	1	5	59

^a Laboratorio no tenía reactivo a ferritina el día que se realizaron los análisis de sangre.

^b Muestras de sangre para sacar el valor de hemoglobina coaguladas.

^c Tres lactantes que presentaron DFe pero que no tuvieron valor de hemoglobina (entre 14 y 18 meses de edad).

Tabla 6. Distribución de frecuencias de los participantes de cada grupo por género.

Estado nutricio de hierro entre 14 y 18 meses	Género del lactante		Total
	Masculino	Femenino	
ENFeN	17	13	30
DFe	10	7	17
A/DFe	4	5	9
Con DFe pero sin valor de hemoglobina ^a	1	2	3
Total	32	27	59

^a Muestras de sangre para sacar el valor de hemoglobina coaguladas.

De igual manera, se presenta las mediciones antropométricas de los lactantes a los seis meses de edad y entre los 14 y 18 meses de edad (ver tabla

7). También se realizó el análisis estadístico de los grupos a los 14-18 meses de edad, utilizando análisis de varianza para variables continuas y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Talla: $F=1.10$, $p=0.33$; Peso: $F=0.33$, $p=0.71$; Perímetro cefálico: $F=0.24$, $p=0.97$).

Tabla 7. Estadística descriptiva de las medidas antropométricas en diferentes edades.

Estado nutricional de hierro		Talla cm		Peso kg		Perímetro cefálico cm	
		6 meses	14 a 18 meses	6 meses	14 a 18 meses	6 meses	14 a 18 meses
ENFeN	M	65.46	77.59	7.44	10.01	42.54	45.96
	(DE)	(2.42)	(3.47)	(0.90)	(1.46)	(1.37)	(1.42)
	n	40	30	40	30	39	30
DFe	M	66.41	77.08	7.57	9.78	42.37	45.86
	(DE)	(1.80)	(3.29)	(0.92)	(1.39)	(1.16)	(1.93)
	n	7	17	7	17	7	17
A/DFe ^a	M		75.69		9.62		45.88
	(DE)		(3.16)		(1.02)		(1.91)
	n		9		9		9

^a No hubo A/DFe a los seis meses de edad.

Al realizar el análisis de las variables categóricas de la muestra utilizando χ^2 no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos evaluados (ver tabla 8).

Tabla 8. Características sociodemográficas (variables categóricas).

Características de la muestra entre los 14 y 18 meses de edad	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe n=9	χ^2	p
Género (masculino)	17	10	4	0.53	0.76
Lugar donde radican (% ZMG: Guadalajara, Zapopan Tónala, Tlaquepaque, Tlajomulco)	100%	94.11%	100%	2.33	0.31
Persona que lo cuida (% mamá)	83.33%	76.47%	77.77%	3.61	0.72
Vive con (% ambos padres)	80%	76.47%	88.88%	0.58	0.74
Estado civil de los padres	46.66% Unión libre	41.17% Unión libre	66.66% Casados	8.94	0.34
Ocupación del papá (% empleado fábrica o empresa)	53.33%	29.41%	44.44%	11.51	0.48
Ocupación de la mamá (% ama de casa)	70%	76.47%	77.77%	7.58	0.27
Número de embarazos (%)	46.66% Un embarazo	41.17% Un embarazo	55.55% Dos embarazos	6.70	0.34

Finalmente, se realizaron análisis de varianza de las variables continuas de la muestra y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados (ver tabla 9).

Tabla 9. Características sociodemográficas (variables continuas).

Características de la muestra entre los 14 y 18 meses de edad	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe n=9	ANDEVA	p
Edad del lactante en meses	15.6 (1.2)	16.1 (1.2)	15.9 (1.8)	0.777	0.46
Edad del padre en años	26.2 (4.9)	26.3 (5)	26.6 (2.9)	0.035	0.96
Edad de la madre en años	23.3 (3.4)	23.1 (3.1)	23.2 (2.9)	0.013	0.98
Escolaridad del padre en años	9.2 (3.5)	9.7 (2.8)	8.5 (2.5)	0.405	0.66
Escolaridad de la madre en años	9.8 (3.2)	9.7 (3.3)	8.8 (3.2)	0.309	0.73

10. Materiales

1. Prueba de percepción auditiva diseñada exprofeso, que relaciona sonido-objeto (Matute y Beltrán, 2005).
 - Objetivo principal: que el lactante muestre la posibilidad de diferenciar sonidos a partir de asociaciones sonido-objeto.
 - Consta de 10 reactivos, con valor de un punto cada uno.
 - Puntaje: se proporcionó un punto por acierto, la puntuación máxima es 10.
2. Escalas de desarrollo infantil de Bayley, Segunda Edición (Bayley Scales of Infant Development, Second Edition) (Bayley, 1993).
 - Escala mental:
 - Objetivo principal: evaluar el nivel cognitivo, de lenguaje, social y de motricidad fina del lactante.
 - Se evaluó al lactante desde el ítem 87 (ya que desde ese número inicia la edad de 14 a 16 meses) hasta el ítem 127 (ya que ahí terminan las tareas correspondientes a las edades de 17 a 19 meses).
 - Puntaje: se dio crédito o no crédito por ítem. El puntaje máximo bruto fue de 127. La puntuación bruta obtenida se convirtió a puntaje index.
 - La media fue de 100 con una desviación estándar de 15.
 - Escala motora:
 - Objetivo principal: evaluar el nivel actual de motricidad gruesa y fina del lactante.
 - Se evaluó al lactante desde ítem 63 (ya que de ahí inician las tareas para las edades de entre 14 a 16 meses) hasta el ítem 82 (ya que ahí terminan

las tareas para las edades de entre 17 a 19 meses).

- Puntaje: se dio crédito o no crédito por ítem. El puntaje máximo bruto fue de 82. La puntuación bruta obtenida se convirtió a puntaje index.
 - La media fue de 100 con una desviación estándar de 15.
 - Escala comportamental:
 - Objetivo principal: evaluar el comportamiento del lactante durante la evaluación
 - Se preguntaron los ítems 1 y 2 a las mamás y los ítems de 3 al 30 fueron contestados por la examinadora a partir de su propia observación durante la evaluación del lactante.
 - Puntaje: El puntaje máximo bruto fue de 130. La puntuación obtenida fue convertida a rango percentil. El rango percentil máximo fue de 99.
 - ♦ Percentil 1 a 10: No óptimo
 - ♦ Percentil 11 a 25: Cuestionable
 - ♦ Percentil 26 a 99: Dentro de los límites normales.
3. Escala de lenguaje preescolar, cuarta edición, versión en español (Preschool Language Scale Fourth Edition Spanish), (Zimmerman *et al.*, 2002).
- Subescala de comprensión auditiva:
 - Objetivo principal: evaluar el lenguaje que puede comprender el lactante.
 - Se evaluó desde el ítem 17 (ahí empiezan las tareas de las edades de 12 a 17 meses) hasta el ítem 24 (que es donde terminan las edades de 18 a 23 meses de edad) y se discontinuó la evaluación después de que el lactante realizó siete errores consecutivos.
 - Puntaje: La puntuación bruta se transformó a puntuación estandarizada y se ubicó el rango percentil.
 - En el manual se indica que si se evalúa a un lactante de población de habla española, se comparen las puntuaciones obtenidas con las medias y las desviaciones estándar reportadas en el país de origen del lactante. Como no se cuenta con una estandarización en México se utilizaron las puntuaciones estandarizadas de la población. La media fue de 100 con una desviación estándar de 15.

- Subescala de comunicación expresiva:
 - Objetivo principal: evaluar la forma en que el lactante se comunica con otros.
 - Se evaluó desde ítem 15 (ahí empiezan las tareas de las edades de 12 a 17 meses) hasta el ítem 25 (que es donde terminan las edades de 18 a 23 meses de edad), y se discontinuó la evaluación después de que el lactante realizó siete errores consecutivos.
 - Puntaje: La puntuación bruta se transformó a puntuación estandarizada y se ubicó el rango percentil.
 - En el manual se indica que si se evalúa a un lactante de población de habla española, se comparen las puntuaciones obtenidas con las medias y las desviaciones estándar reportadas en el país de origen del lactante. Como no se cuenta con una estandarización en México se utilizaron las puntuaciones estandarizadas de la población. La media fue de 100 con una desviación estándar de 15.
4. Inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas, estandarizado en México por la Dra. Donna Jackson-Maldonado (Jackson-Maldonado *et al.*, 2004).
- Este inventario es un reporte materno para la evaluación del lenguaje de niños pequeños y es el único material de esta investigación que ha sido estandarizado en población mexicana.
 - Objetivo principal: determinar la habilidad lingüística en contraste con la habilidad no-lingüística.
 - Se utilizó el formato de primeras palabras y gestos, diseñado para lactantes de 8 a 18 meses de edad y que genera puntuaciones para comprensión de palabras y frases, producción de vocabulario y uso de gestos. Los ítems de este formato fueron preguntados a la madre.
 - Puntaje: el formato de primeras palabras y gestos nos proporcionó una puntuación natural, que fue convertida a rango percentil. El inventario McArthur-Bates convierte las puntuaciones naturales a percentiles, ya que según explican este procedimiento compensa las irregularidades en

puntuaciones naturales causadas por variables aleatorias y los estima para ambos géneros en combinación y para niños y niñas en forma separada. Para el presente estudio utilizamos las puntuaciones percentiles de ambos géneros en combinación, para evitar diferencias en las puntuaciones obtenidas, ya que en el manual se advierte que las curvas ajustadas son mayores de manera constante para las niñas en la mayoría de las mediciones.

5. Cuestionario sobre el comportamiento de niños(as) de año y medio a cinco años de edad (Child Behavior Checklist 1½-5: CBCL1½-5) (Achenbach y Rescorla., 2000).

- Objetivo principal: evaluar el comportamiento de niños de año y medio a cinco años.
- Se aplicó a la mamá un cuestionario que consta de 100 preguntas. Las respuestas de cada pregunta fueron:
 - ♦ 0= No es cierto
 - ♦ 1= Algunas veces
 - ♦ 2= Muy cierto o a menudo
- Puntaje: de acuerdo a las respuestas proporcionadas por la mamá, se contestó la escala basada empíricamente para niños y niñas, que consta de las siguientes subescalas (los título de cada subescala refieren la clase de problemas que las componen) :
 - ♦ I. Emocionalmente reactivo: proporcionó una puntuación natural y una puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 21. cualquier cambio de rutina lo/la perturban, 46. movimientos involuntarios o tics, 51. muestra pánico sin ninguna buena razón, 79. súbitos cambios de tristeza a excitación, 82. súbitos cambios de humor o sentimientos, 83. se pone de mal humor a menudo, 92. Se molesta con situaciones nuevas o con gente nueva, 97. Se queja mucho, 99. se preocupa demasiado.
 - ♦ II. Ansiedad/Depresión: proporcionó una puntuación natural y una

puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 10. es muy dependiente o apegado a los adultos, 33. se ofende fácilmente, 37. se molesta demasiado cuando lo separan de sus padres, 43. se ve triste sin razón aparente, 47. nervioso o tenso, 68. cohibido o se avergüenza con facilidad, 87. demasiado temeroso ansioso, 90. infeliz, triste o deprimido.

- ♦ III. Problemas Somáticos: proporcionó una puntuación natural y una puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 1. dolores o malestares (sin causa médica, no incluyen dolor de estómago o dolor de cabeza), 7. no tolera que las cosas estén fuera de lugar, 12. estreñido, no defeca (cuando no está enfermo), 19. tiene diarreas o heces líquidas (cuando no está enfermo), 24. no come bien, 39. dolores de cabeza (sin causa médica), 45. náuseas, se siente mal, 52. dolor al hacer sus necesidades (sin causa médica), 78. dolores de estómago o retortijones (sin causa médica), 86. demasiado preocupado por la limpieza y el orden, 93. vómitos (sin causa médica).
- ♦ IV. Aislamiento: proporcionó una puntuación natural y una puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 2. actúa como si fuera mucho menor que su edad, 4. evita el contacto visual con otras personas, 23. no contesta cuando la gente le habla, 62. se niega a participar en juegos activos, 67. parece no reaccionar al afecto, 70. demuestra poco afecto hacia la gente, 71. demuestra poco interés por lo que le rodea, 98. ensimismado, no se relaciona con los demás.
- ♦ V. Problemas de Sueño: proporcionó una puntuación natural y una puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 22. no quiere dormir solo, 38. tiene dificultad para quedarse dormido, 48. pesadillas, 64. se resiste a ir a dormir en la noche, 74.

duerme menos que la mayoría de los niños durante el día y/o la noche, 84. habla o llora mientras duerme, 94. se despierta con frecuencia durante la noche.

- ♦ VI. Problemas de Atención: proporcionó una puntuación natural y una puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 5. no puede concentrarse o prestar atención por mucho tiempo, 6. no puede quedarse quieto, es inquieto o hiperactivo, 56. mala coordinación o torpeza, 59. pasa rápidamente de una actividad a otra, 95. vaga sin dirección.
- ♦ VII. Comportamiento Agresivo: proporcionó una puntuación natural y una puntuación T. Se utilizó la puntuación natural para el análisis estadístico, ya que así lo recomienda el manual. Reactivos que la componen: 8. no puede esperar, lo quiere todo de inmediato, 15. desafiante, 16. sus necesidades deben ser satisfechas inmediatamente, 18. destruye las cosas de sus familiares o de otras personas, 20. desobediente, 27. no parece sentirse culpable después de portarse mal, 29. se frustra fácilmente, 35. pelea mucho, 40. les pega a otras personas, 42. les hace daño a otras personas o animales sin intención, 44. enojadizo, 53. ataca a la gente físicamente, 58. el castigo no cambia su comportamiento, 66. gritaducho, 69. egoísta o se niega a compartir, 81. obstinado, malhumorado, irritable, 85. le dan rabieta o tiene mal genio, 88. poco cooperador, 96. quiere mucha atención.
- ♦ Otros problemas: proporcionó una puntuación natural. Reactivos que la componen: 3. tiene miedo reintentar cosas nuevas, 9. mastica lo que no es comestible, 11. busca ayuda constantemente, 13. llora mucho, 14. es cruel con los animales, 17. destruye sus propias cosas, 25. no se lleva bien con otros niños, 26. no sabe divertirse, actúa como un pequeño adulto, 28. no desea salir de casa, 30. se pone celoso fácilmente, 31. come o bebe cosas que no son alimento (no incluya

dulces), 32. tiene miedo a ciertas situaciones animales o lugares, 34. se lastima accidentalmente con mucha frecuencia, propenso a accidentes, 36. se mete en todo, 41. aguanta la respiración, 49. come demasiado, 50. se cansa demasiado, 54. se mete el dedo en la nariz, se araña la piel u otras partes del cuerpo, 55. juega demasiado con sus partes sexuales, 57. problemas con los ojos (sin causa médica), 60. salpullidos o irritación en la piel (sin causa médica), 61. se niega a comer, 63. mece repetidamente la cabeza o el cuerpo, 65. se resiste a aprender a usar el inodoro, 72. demuestra poco temor de hacerse daño, 73. demasiado tímido, 75. se unta o juega con excremento, 76. problemas para hablar o pronunciar palabras, 77. se queda mirando al vacío, 80. comportamiento raro, 89. poco activo, lento o le falta energía, 91. más ruidoso de lo común, 100. por favor refiera algún otro problema que el niño tenga y que no se encuentre contenido en esta lista.

- ♦ La suma de las puntuaciones naturales de las subescalas I, II, III y IV, proporcionaron una puntuación natural internalizante y una puntuación T internalizante. Ahora el manual recomienda que se utilice la puntuación T para el análisis estadístico.
- ♦ La suma de las subescalas VI y VII, proporcionaron una puntuación natural externalizante y una puntuación T externalizante. Ahora el manual recomienda que se utilice la puntuación T para el análisis estadístico.
- ♦ La suma de las subescalas V y Otros Problemas proporcionaron una puntuación natural.
- ♦ La suma de la puntuación natural internalizante, de la puntuación natural externalizante y de la puntuación natural de los síndromes V y Otros Problemas proporcionaron una puntuación natural total de problemas y una puntuación T total de problemas. Ahora el manual recomienda que se utilice la puntuación T para el análisis estadístico.
- ♦ El cuestionario para el comportamiento de niños y niñas, recomienda la utilización de las puntuaciones T para el análisis estadístico de la

puntuación internalizante, la puntuación externalizante y la puntuación total de problemas debido a que éstas son unas puntuaciones estándar diseñadas para dar una medida cuantitativa similar a escalas que tienen diferente número de tareas y diferentes distribuciones de puntuaciones. La media y la desviación estándar esperada para la población sin problemas fueron de 50 y 10 y las puntuaciones que se ubicaron de 65 a 69 indicaron que se encontraban en el límite de rango clínico, mientras que las puntuaciones que iban de 70 a 100 fueron consideradas en el rango clínico. En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones, mejores son los resultados.

11. Características neuropsicológicas

La puntuación natural de la prueba de percepción auditiva, así como las tareas de las escalas mental y motora de desarrollo infantil de Bayley (Bayley, 1993) y de las subescalas de comprensión auditiva y de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar (Zimmermann *et al.*, 2002) que corresponden a las edades de 14 a 18 meses, fueron convertidas en porcentajes y agrupadas en dominios siguiendo el esquema neuropsicológico general (Lezak, 1995) y el hecho por Aylward (1997) para esquematizar las características neuropsicológicas durante la lactancia (ver tabla 10).

Tabla 10. Tareas que corresponden a edades de 14 a 18 meses agrupadas por áreas

ÁREAS NEUROPSICOLÓGICAS	CONTENIDO	TAREAS
	Funciones Receptivas	
Percepción auditiva	Relación sonido-objeto	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba diseñada ex profeso para este estudio: 10 ítems.
Percepción visual	Relaciona imagen-imagen	<ul style="list-style-type: none"> • Escala mental de Bayley: ítem 125 (cuatro imágenes).
Lenguaje Receptivo	Juego simbólico	<ul style="list-style-type: none"> • Subescala de comprensión auditiva de la escala de lenguaje preescolar: ítems 17,19.
	Repetición	<ul style="list-style-type: none"> • Subescala de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar: ítem 22. • Escala mental de Bayley: ítems 94, 117.
	Seguimiento de instrucciones	<ul style="list-style-type: none"> • Subescala de comprensión auditiva de la escala de lenguaje preescolar: ítems 18, 21, 23, 24. • Escala mental de Bayley: ítem 107.

	Vocabulario receptivo	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Subescala de comprensión auditiva de la escala de lenguaje preescolar: ítems 20, 22. ♦ Escala mental de Bayley: ítems 99, 101, 108, 122, 124
	Funciones Expresivas	
Motricidad fina	Relaciona dos objetos en una actividad visomotriz	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Escala mental de Bayley: ítems 87, 89, 92, 95, 98, 119. ♦ Escala motora de Bayley: ítem 76. ♦ Escala motora de Bayley: ítem 75.
	Utiliza mano no dominante como apoyo	♦ Escala motora de Bayley: ítem 75.
Motricidad gruesa	Se para	♦ Escala motora de Bayley: ítems 68, 72, 73, 82.
	Camina	♦ Escala motora de Bayley: ítems 63, 66, 67, 69, 71, 79, 80.
	Arroja una pelota	♦ Escala motora de Bayley: ítem 64.
	Se agacha	♦ Escala motora de Bayley: 65.
	Corre	♦ Escala motora de Bayley: ítem 77.
	Salta	♦ Escala motora de Bayley: ítem 78, 81
Praxia construccional	Encaje de formas en un tablero	♦ Escala mental de Bayley: ítems 90, 93, 112, 115, 120.
	Construye torres	♦ Escala mental de Bayley: ítems 97, 123.
	Habilidades gráficas	♦ Escala mental de Bayley: ítems 91, 103, 116.
	Habilidades gráficas: pinza	♦ Escala motora de Bayley: ítems 70, 74.
Lenguaje expresivo	Vocalizaciones	♦ Subescala de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar: ítems 15, 17, 20, 25.
	Vocabulario expresivo	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Subescala de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar: ítems 18, 23. ♦ Escala mental de Bayley: ítems 100, 106, 113, 121. ♦ Escala mental de Bayley: ítem 114. ♦ Escala mental de Bayley: ítem 127. ♦ Subescala de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar: ítem 19. ♦ Escala mental de Bayley: ítem 111. ♦ Subescala de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar: ítems 16, 21, 24.
	Une dos palabras	♦ Escala mental de Bayley: ítems 109, 110, 126.
	Realiza oración de tres palabras	
	Combina palabra y gesto	
	Interacción verbal	
	Denominación	
	Función Ejecutiva	
	Solución de problemas:	♦ Escala mental de Bayley: ítems 88, 105.
Función ejecutiva	Permanencia del objeto:	♦ Escala mental de Bayley: ítems 96, 102.
	Uso de herramientas:	♦ Escala mental de Bayley: ítem 104.

12. Procedimiento

Se llamó por teléfono a las madres de los lactantes y se incluyeron aquellos cuyas madres se lograron contactar y que aceptaron participar después de haberles explicado la naturaleza del estudio.

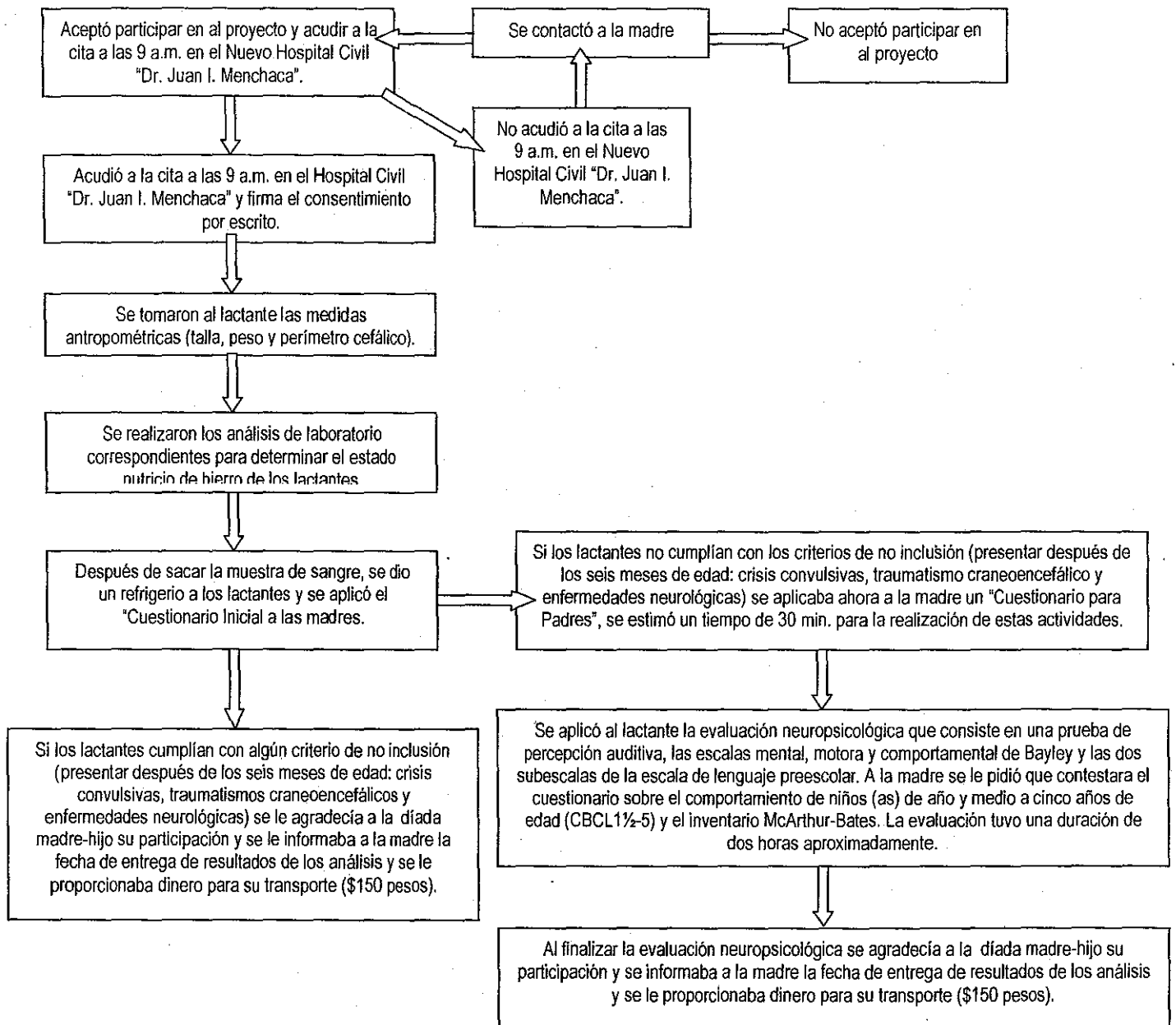
La díada madre-hijo fue citada cuando el lactante tenía entre 14 y 18 meses de edad. En esta cita se realizó lo siguiente:

- a. Consentimiento por escrito: la díada madre-hijo fue citada a las 9 a.m. en el Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", específicamente en la consulta externa de pediatría del piso tres. De ahí se le llevó al piso cuatro en donde se encuentra ubicada la sala metabólica, lugar en el cual se realizó la evaluación. Antes de proceder a evaluar al lactante se le entregó a la madre una carta de consentimiento por escrito que ella tuvo que leer y firmar para dar la aprobación de que su hijo (a) y ella participarían en el estudio (este es el único criterio de inclusión para el estudio).
- b. Mediciones Antropométricas: después de haber firmado el consentimiento por escrito, se tomaron al lactante las medidas antropométricas de talla, peso y perímetro cefálico.
- c. Análisis de laboratorio para determinar el estado nutricional de hierro: a continuación se tomó una muestra de sangre al lactante, para así poder realizar los análisis correspondientes. Inmediatamente después se le dio a éste un refrigerio que consistía de jugo y galletas. A la madre se le pidió que contestara un "Cuestionario Inicial" para saber si el lactante cumplía con algún criterio de no inclusión (presentar después de los seis meses de edad: crisis convulsivas, traumatismos craneoencefálicos y enfermedades neurológicas). Si éste era el caso, se agradecía a la madre que hubiera acudido a la cita, se le informaba la fecha de entrega de resultados del análisis de sangre y se le proporcionaba dinero para su transporte (\$150 pesos). Si el lactante no cumplía con ningún criterio de no inclusión, se le incluía en el estudio y se aplicaba el "Cuestionario para Padres" a la madre sobre antecedentes postnatales del lactante. Se daba tiempo para que el lactante tomara su refrigerio y para que la madre contestara los cuestionarios. Se estimó un

tiempo de 30 minutos para la realización de estas actividades. Posteriormente se iniciaba la evaluación neuropsicológica.

- d. Evaluación Neuropsicológica: se realizó la evaluación neuropsicológica en la sala metabólica, lugar bien iluminado, muy amplio, libre de distractores, en el que se encuentra ubicada una cama (la cual se movía hacia la orilla de la habitación), cuatro sillas. El trabajo con los lactantes se realizó sentados en el piso (mamá, lactante, examinadora) y las pruebas fueron presentadas siempre en el mismo orden (Cuestionario Achenbach, Inventario McArthur-Bates, Prueba de percepción auditiva, Escala mental de Bayley, Escala motora de Bayley, Subescala de comprensión auditiva y subescala de comunicación expresiva de la Escala de Lenguaje Preescolar). La evaluación tuvo una duración de dos horas aproximadamente. Cabe mencionar que éste fue un estudio ciego, por lo tanto, la examinadora no tuvo conocimiento sobre el estado nutricional de hierro del lactante.
- e. Al terminar la evaluación neuropsicológica, se dieron las gracias a la diada madre-hijo, se le proporcionó dinero a la madre para su transporte (\$150 pesos) y se le informó la fecha en la cual se comunicarían con ella para darle los resultados del análisis de sangre.

13. Ruta crítica



14. Operacionalización de variables

Tabla 11. Variables del estudio

VARIABLES INDEPENDIENTES	VARIABLES DEPENDIENTES
<p>Estado nutricional de hierro¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactantes con estado nutricional de hierro normal (ENFeN) ▪ Lactantes con deficiencia de hierro sin anemia (DFe sin anemia) ▪ Lactantes con anemia por deficiencia de hierro (A/DFe) <p>Cronicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactantes que presentaron DFe a los seis meses de edad, la cual prevaleció hasta los 14-18 meses de edad. ▪ Lactantes que presentaron estado nutricional de hierro normal a los seis meses, el cual prevaleció hasta los 14-18 meses de edad. 	<p>Puntuaciones estandarizadas de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala mental de Bayley. ▪ Escala motora de Bayley. ▪ Escala comportamental de Bayley. ▪ Subescalas de la escala comportamental de Bayley ▪ Subescala de comprensión auditiva de la Escala de Lenguaje Preescolar. ▪ Subescala de comunicación expresiva de la Escala de Lenguaje Preescolar. ▪ Inventario de desarrollo de habilidades comunicativas McArthur-Bates (estandarizada en México). <p>Puntuación T del Cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad (CBCL1½-5):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Puntuación internalizante. ▪ Puntuación externalizante. ▪ Total de problemas. <p>Puntuación natural:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subescalas de la escala basada empíricamente para niños y niñas del cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años (CBCL1½-5). ▪ Prueba de percepción auditiva. <p>Características Neuropsicológicas:</p> <p>La puntuación natural total (pnt) de cada área de cada función (receptiva, expresiva y ejecutiva) fue convertida a porcentajes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Funciones Receptivas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Percepción Auditiva (pnt 10). ▶ Percepción Visual (pnt 4). ▶ Lenguaje Receptivo (pnt 17). ▪ Funciones Expresivas <ul style="list-style-type: none"> ▶ Motricidad Fina (pnt 8). ▶ Motricidad Gruesa (pnt 16). ▶ Praxia Construccional (pnt 12). ▶ Lenguaje Expresivo (pnt 20). ▪ Función ejecutiva <ul style="list-style-type: none"> ▶ Función ejecutiva (pnt 5)

¹ Ver página 20.

15. Análisis de los datos

La información fue capturada en una base de datos especialmente diseñada para el estudio. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS versión 11.5.

a. Comparación entre ENFeN y DFe (con y sin anemia)

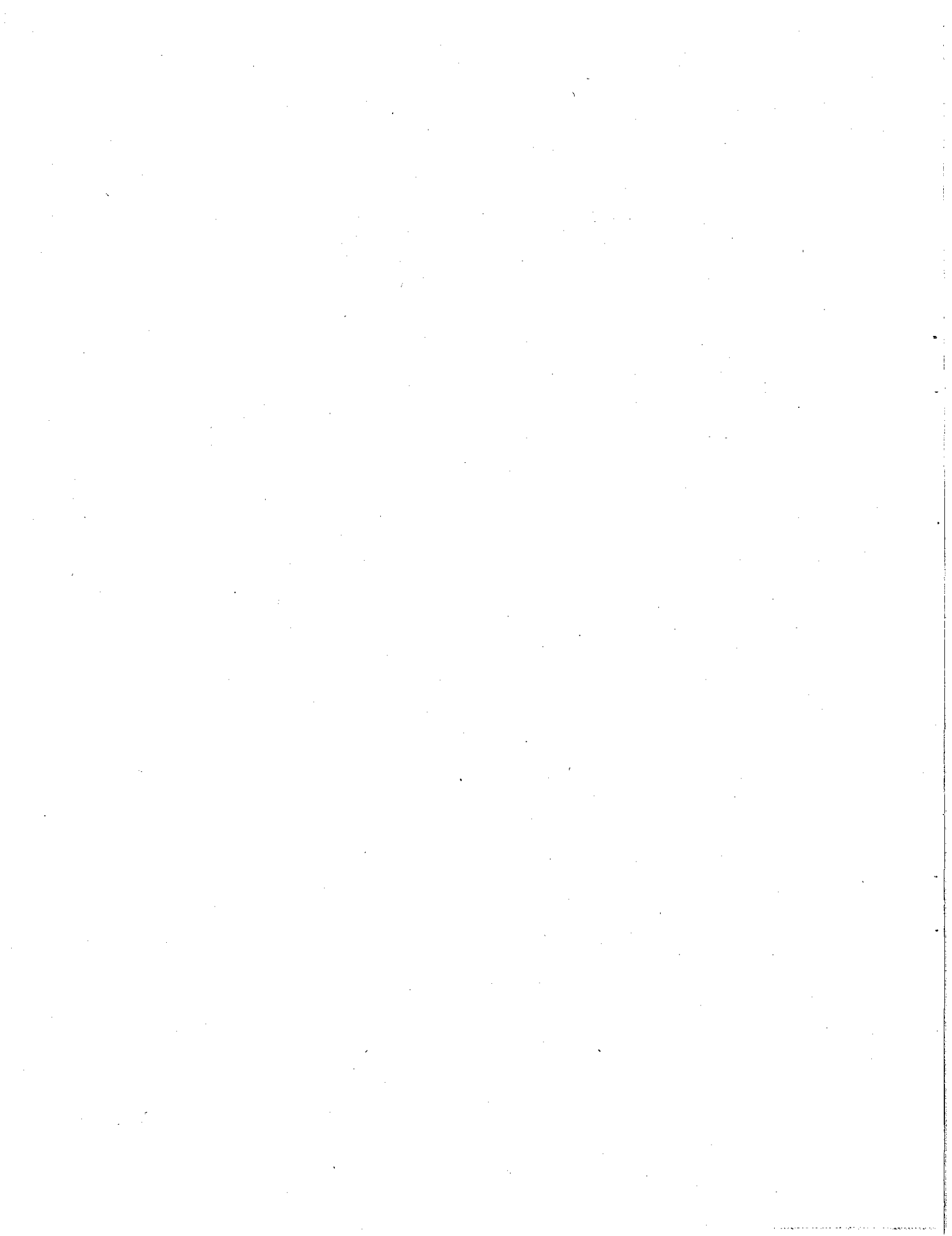
Se comparó el desempeño de los lactantes con ENFeN con el de los lactantes que presentaron DFe, ya sea con anemia o sin anemia (incluyendo tres lactantes que presentaron DFe, pero que no tuvieron valores de hemoglobina). Se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes para comparar el grupo de ENFeN (n=30) y el grupo DFe con y sin anemia (n=29).

b. Comparación entre ENFeN, DFe sin anemia y A/DFe

Se hicieron análisis estadísticos separando a los grupos por estado nutricional de hierro, en este análisis ya no se incluyeron a los tres lactantes que no presentaron valores de hemoglobina. Se utilizó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para muestras independientes para comparar el desempeño entre el grupo de ENFeN (n=30), DFe sin anemia (n=17) y A/DFe (n=9).

c. Comparación sobre la cronicidad del estado nutricional

A continuación, se realizaron comparaciones entre 25 lactantes que presentaron ENFeN tanto a los seis meses como a los 14-18 meses de edad, con seis lactantes que presentaron DFe tanto a los seis meses como a los 14-18 meses de edad, utilizando la prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes.



RESULTADOS

A continuación, se presentan las tres comparaciones realizadas para el análisis estadístico.

También, se realizó una tabla en donde se encuentran contenidas las puntuaciones obtenidas de cada lactante en las pruebas utilizadas para este estudio (ver tabla 33 en anexo 3).

I. COMPARACIÓN ENTRE ENFeN Y DFe CON Y SIN ANEMIA

1. Escalas de desarrollo infantil de Bayley

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores en las escalas, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas y se ubicaron dentro del rango normal (ver tabla 12).

Tabla 12. Medias, (desviaciones estándar) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley.

Puntuación	ENFeN n=30	Combinación DFe n=29	U	p
Mental	96.60 (9.94)	95.03 (14.34)	405.00	0.64
Motora	111.67 (10.20)	108.69 (9.25)	356.50	0.23

2. Lenguaje

Subescalas de la escala de lenguaje preescolar cuarta edición (en español)

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores en las subescalas, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas y se ubicaron dentro del rango normal (ver tabla 13).

Tabla 13. Medias, (desviaciones estándar) de las subescalas de la escala de lenguaje preescolar.

Puntuación estandarizada	ENFeN n=30	Combinación DFe n=29	U	p
Comprensión auditiva	107 (11.38)	105.93 (9.95)	385.50	0.43
Comunicación expresiva	99.77 (11.93)	95.66 (15.50)	342.50	0.15
Lenguaje total	103.67 (9.84)	100.86 (11.94)	346.00	0.17

Inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas: formato de primeras palabras y gestos

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 14).

Tabla 14. Medias, (desviaciones estándar) del inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas.

Puntuación percentil	ENFeN n=30	Combinación DFe n=29	U	p
Comprensión de primeras frases	82.77 (23.56)	78.86 (21.67)	380.50	0.37
Comprensión de palabras	56.67 (20.56)	55 (24.96)	432.00	0.96
Producción de palabras	40.83 (22.51)	33.97 (24.76)	341.00	0.15
Primeros gestos	59.30 (25.36)	52.07 (22.38)	350.50	0.19
Gestos tardíos	74.33 (19.42)	64.45 (24.31)	330.50	0.11
Total de gestos	70.50 (21.90)	61.72 (23.50)	335.00	0.12

3. Comportamiento

Escala y subescalas de comportamiento de Bayley

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores en la escala y las subescalas de comportamiento de Bayley, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 15).

Tabla 15. Medias, (desviaciones estándar) de las escalas y subescalas de comportamiento de Bayley.

Puntuación	ENFeN n=30	Combinación DFe n=29	U	p
Escala comportamental	55.63 (26.52)	52.10 (32.75)	407.00	0.67
Subescala de orientación/compromiso	50.37 (26.03)	49.03 (35.84)	418.00	0.79
Subescala de regulación emocional	28.97 (17.44)	28.90 (19.64)	421.50	0.83
Subescala de calidad motora	15.30 (3.34)	14.31 (3.92)	380.50	0.29
Subescala de ítems adicionales: mayor dificultad para tranquilizarse cuando esta contrariado	3.77 (1.13)	3.38 (1.29)	363.50	0.26

Cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) año y medio a cinco años de edad (CBCL1½-5 versión en español)

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron ligeramente menores puntuaciones en la mayoría de las subescalas que conforman la escala basada empíricamente para niños y niñas (con excepción de problemas en sueño), las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 16). En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones, mejores son los resultados.

Tabla 16. Medias, (desviaciones estándar) de las subescalas del cuestionario sobre comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Puntuación natural	ENFeN n=30	Combinación DFe N=29	U	p
Emocionalmente reactivo	4.40 (4.08)	4.62 (3.63)	396.50	0.55
Ansiedad/depresión	6.20 (4.23)	6.41 (3.59)	419.50	0.81
Problemas somáticos	3.60 (3.97)	3.83 (3.01)	386.50	0.45
Aislamiento	2.53 (2.82)	2.59 (2.65)	429.00	0.92
Problemas de sueño	5.70 (4.13)	5 (3.73)	394.00	0.53
Problemas de atención	5 (2.31)	5.31 (1.62)	397.50	0.56
Comportamiento agresivo	19.20 (8.82)	19.28 (6.95)	432.50	0.97
Otros problemas	19.20 (9.31)	20.59 (9.08)	403.00	0.62

Posteriormente se realizaron las sumas de las puntuaciones naturales de las diversas subescalas que conforman la escala basada empíricamente para obtener las puntuaciones naturales de diversos problemas, que fueron convertidas a puntuaciones T; al realizar el análisis estadístico de éstas se observó que si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente menores en las subescalas, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 17). La media y la desviación estándar esperada para una población sin problemas fueron de 50 y 10 y las puntuaciones que se ubicaron de 65 a 69 indicaron que se encontraban en el límite de rango clínico (grupo de

combinación DFe en total de problemas). En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones, mejores son los resultados.

Tabla 17. Medias, (desviaciones estándar) del cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Puntuación T	ENFeN n=30	Combinación DFe n=29	U	p
Problemas internalizantes	59.77 (12.57)	61.31 (10.31)	395.00	0.54
Problemas externalizantes	63.60 (13.02)	63.90 (9.01)	429.00	0.92
Total de problemas	64.33 (12.85)	65.17 (10.37)	397.50	0.56

4. Características Neuropsicológicas

Al agrupar la prueba de percepción auditiva, así como las escalas mental y motora de Bayley (Bayley, 1993) y las subescalas de comprensión auditiva y de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar (Zimmermann et al., 2002) en áreas que corresponden a las edades de 14 a 18 meses, siguiendo el esquema neuropsicológico general (Lezak, 1995) y el hecho por Aylward (1997) para esquematizar las características neuropsicológicas durante la lactancia se observó que si bien los lactantes con ENFeN mostraron mayores porcentajes, las diferencias obtenidas entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 18).

Tabla 18. Medias, (desviaciones estándar) de las características neuropsicológicas.

Porcentajes	ENFeN n=30	Combinación DFe n=29	U	p
Funciones Receptivas				
Percepción auditiva	44.67 (24.17)	30.34 (21.79)	308.50	0.053
Percepción visual	45.83 (9.47)	39.66 (14.20)	340.00	0.06
Lenguaje receptivo	60.58 (17.75)	55.16 (15.51)	337.00	0.13
Funciones Expresivas				
Motricidad fina	69.35 (13.44)	64.91 (12.73)	349.00	0.16
Motricidad gruesa	65.34 (15.82)	61.94 (13.45)	355.00	0.21
Praxia construccional	43.88 (17.76)	41.66 (11.57)	406.50	0.66
Lenguaje expresivo	47.50 (18.32)	41.55 (18.66)	353.50	0.21
Función Ejecutiva				
Función ejecutiva	80 (22.28)	70.34 (31.45)	370.50	0.30

II. COMPARACIÓN ENTRE ENFeN, DFe SIN ANEMIA Y A/DFe

1. Escalas de desarrollo de Bayley

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores (con excepción en la escala comportamental) las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas y se ubicaron dentro del rango normal (ver tabla 19).

Tabla 19. Medias, (desviaciones estándar) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley.

Puntuación	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe n=9	K	p
Mental	96.60 (9.94)	94.29 (12.98)	94.44 (19.09)	0.44	0.79
Motora	111.67 (10.20)	110 (9.40)	107.89 (10.38)	0.82	0.66

2. Lenguaje

Subescalas de la escala de lenguaje preescolar cuarta edición (en español)

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores en las subescalas, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas y se ubicaron dentro del rango normal (ver tabla 20).

Tabla 20. Medias, (desviaciones estándar) de las subescalas de lenguaje preescolar.

Puntuación estandarizada	ENFeN N=30	DFe n=17	A/DFe N=9	K	p
Comprensión auditiva	107 (11.38)	106.94 (9.80)	103.33 (11.65)	0.96	0.61
Comunicación expresiva	99.77 (11.93)	98.29 (15.10)	92.78 (18.39)	2.28	0.32
Lenguaje total	103.67 (9.84)	103 (11.04)	97.56 (15)	2.47	0.29

Inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas: formato de primeras palabras y gestos

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores (con excepción en comprensión de frases), las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 21).

Tabla 21. Medias, (desviaciones estándar) del inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas.

Puntuaciones estandarizadas	ENFeN N=30	DFe n=17	A/DFe N=9	K	p
Comprensión de primeras frases	82.77 (23.56)	83.06 (17.72)	71.78 (28.25)	1.20	0.56
Comprensión de palabras	56.67 (20.56)	53.24 (25.79)	53.89 (27.24)	0.06	0.96
Producción de palabras	40.83 (22.51)	30.59 (20.37)	35 (31.12)	3.02	0.22
Primeros gestos	59.30 (25.36)	57.94 (14.90)	37.22 (25.75)	5.52	0.06
Gestos tardíos	74.33 (19.42)	66.18 (20.73)	56.67 (28.17)	4.38	0.11
Total de gestos	70.50 (21.90)	64.71 (18.24)	52.22 (28.62)	4.12	0.12

3. Comportamiento

Subescalas de la escala comportamental de Bayley

Las diferencias entre los grupos en la escala y las subescalas de la escala de comportamiento de Bayley no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 22).

Tabla 22. Medias, (desviaciones estándar) de la escala y subescalas de comportamiento de Bayley.

Puntuación	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe N=9	K	p
Escala comportamental	55.63 (26.52)	55.76 (26.97)	47.89 (42.56)	0.20	0.90
Subescala de orientación/compromiso	50.37 (26.03)	50.24 (31.49)	47.44 (46.27)	0.10	0.94
Subescala de regulación emocional	28.97 (17.44)	29.24 (18.34)	28.33 (22.43)	0.06	0.96
Subescala de calidad motora	15.30 (3.34)	15.12 (3.49)	15 (3.12)	0.19	0.90
Subescala de items adicionales: mayor dificultad para tranquilizarse cuando esta contrariado	3.77 (1.13)	3.71 (1.26)	3 (1.32)	2.63	0.26

Cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) año y medio a cinco años de edad (CBCL1½-5 versión en español)

Las diferencias entre los grupos en las subescalas que conforman la escala basada empíricamente para niños y niñas no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 23). En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones mejores son los resultados.

Tabla 23. Medias, (desviaciones estándar) de las subescalas del cuestionario sobre niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Puntuación natural	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe N=9	K	p
Emocionalmente reactivo	4.40 (4.08)	4.29 (4.05)	5.44 (3.35)	1.51	0.46
Ansiedad/depresión	6.20 (4.23)	6.12 (4.02)	6.89 (3.14)	0.43	0.80
Problemas somáticos	3.60 (3.97)	4.12 (3.03)	2.67 (2.78)	1.91	0.38
Aislamiento	2.53 (2.82)	2.47 (2.55)	1.44 (1.59)	1.02	0.59
Problemas de sueño	5.70 (4.13)	4.94 (3.79)	4.44 (3.84)	0.82	0.66
Problemas de atención	5 (2.31)	4.82 (1.66)	5.78 (1.30)	1.58	0.45
Comportamiento agresivo	19.20 (8.82)	19.24 (7.81)	18.67 (5.85)	0.17	0.91
Otros problemas	19.20 (9.31)	21.41 (9.44)	19 (9.57)	0.61	0.73

Posteriormente se realizaron las sumas de las puntuaciones naturales de las diversas subescalas para obtener las puntuaciones naturales de diversos problemas, que posteriormente fueron convertidos a puntuaciones T y al realizar el análisis estadístico de éstas se observó que las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 24). La media y la desviación estándar esperada para una población sin problemas fueron de 50 y 10. En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones mejores son los resultados.

Tabla 24. Medias, (desviaciones estándar) del cuestionario sobre niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Puntuación T	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe n=9	K	p
Problemas internalizantes	59.77 (12.57)	60.18 (11.91)	61.22 (7.80)	0.15	0.92
Problemas externalizantes	63.60 (13.02)	63.29 (10.22)	63.78 (7.29)	0.02	0.98
Total de problemas	64.33 (12.85)	64.94 (11.74)	64.11 (9.11)	0.14	0.93

4. Características Neuropsicológicas

Al agrupar la prueba de percepción auditiva, así como las escalas mental y motora de desarrollo infantil de Bayley (Bayley, 1993) y las subescalas de comprensión auditiva y de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar (Zimmermann et al., 2002) en áreas que corresponden a las edades de 14 a 18 meses, siguiendo el esquema neuropsicológico general (Lezak, 1995) y el

hecho por Aylward (1997) para esquematizar las características neuropsicológicas durante la lactancia, se observó que si bien los lactantes con ENFeN mostraron porcentajes ligeramente mayores, las diferencias obtenidas entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 25).

Tabla 25. Medias, (desviaciones estándar) de las características neuropsicológicas.

Porcentajes	ENFeN n=30	DFe n=17	A/DFe N=9	K	p
Funciones Receptivas					
Percepción auditiva	44.67 (24.17)	39.41 (19.51)	23.33 (18.02)	5.34	0.06
Percepción visual	45.83 (9.47)	39.71 (15.45)	38.89 (13.17)	3.65	0.16
Lenguaje receptivo	60.58 (17.75)	56.39 (17.15)	56.85 (13.15)	1.53	0.46
Funciones Expresivas					
Motricidad fina	69.35 (13.44)	68.25 (12.65)	60.91 (13.26)	3.46	0.17
Motricidad gruesa	65.34 (15.82)	65.22 (8.67)	61.11 (18.95)	0.63	0.72
Praxia construccional	43.88 (17.76)	42.64 (13.13)	42.59 (8.78)	0.04	0.98
Lenguaje expresivo	47.50 (18.32)	45 (19.28)	39.44 (19.43)	1.41	0.49
Función Ejecutiva					
Función ejecutiva	80 (22.28)	69.41 (33.25)	66.66 (31.62)	1.70	0.42

III. COMPARACIÓN SOBRE LA CRONICIDAD DEL ESTADO NUTRICIO

1. Escalas de desarrollo infantil de Bayley

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron mayores puntuaciones en las escalas, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de éstos en la escala motora. Asimismo, las puntuaciones de ambos grupos se ubicaron dentro del rango normal (ver tabla 26).

Tabla 26. Medias, (desviaciones estándar) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley.

Puntuación	ENFeN a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	DFe a los 6 y 14-18 meses de edad n=6	U	p
Mental	97.04 (8.96)	94.67 (17.09)	68.00	0.72
Motora	112.72 (10.58)	102.50 (7.06)	32.00	0.03*

*P<0.05

2. Lenguaje

Subescalas de la escala de lenguaje preescolar cuarta edición (en español)

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron mayores puntuaciones en las subescalas, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor

de éstos en la subescala de comunicación expresiva y en la de lenguaje total. Asimismo, las puntuaciones de ambos grupos se ubicaron dentro del rango normal (ver tabla 27).

Tabla 27. Medias, (desviaciones estándar) de las subescalas de la escala de lenguaje preescolar.

Puntuación estandarizada	ENFeN a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	DFe a los 6 y 14-18 meses de edad n=6	U	p
Comprensión auditiva	106.84 (10.61)	108 (4.98)	70.00	0.79
Comunicación expresiva	101.24 (11.73)	88.67 (7.06)	25.00	0.01*
Lenguaje total	104.40 (9.85)	98.50 (4.13)	33.50	0.03*

*p<0.05

Inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas: formato de primeras palabras y gestos

Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 28).

Tabla 28. Medias, (desviaciones estándar) del inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas.

Puntuación percentil	ENFeN a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	DFe a los 6 y 14-18 meses de edad n=6	U	p
Comprensión de primeras frases	81.88 (23.45)	77.17 (18.15)	58.50	0.38
Comprensión de palabras	57 (21.26)	67.50 (11.72)	56.00	0.34
Producción de palabras	42.20 (22.36)	44.17 (32.46)	74.50	0.98
Primeros gestos	57.96 (26.43)	60 (23.45)	73.50	0.94
Gestos tardíos	74.80 (19.55)	75.67 (21.55)	72.00	0.88
Total de gestos	70.40 (22.17)	72.50 (21.15)	72.00	0.88

3. Comportamiento

Escala y Subescalas de comportamiento de Bayley

Si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente mayores en las subescalas que conforman la escala comportamental de Bayley, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 29).

Tabla 29. Medias, (desviaciones estándar) de la escala y subescalas de comportamiento de Bayley.

Puntuación	ENFeN a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	DFe a los 6 y 14-18 meses de edad n=6	U	p
Escala comportamental	56.40 (27.37)	33.67 (32.51)	44.50	0.12
Subescala orientación/compromiso	51 (26.92)	32.33 (33.34)	44.00	0.12
Subescala regulación emocional	30 (18.26)	20.67 (16.20)	50.50	0.21
Subescala calidad motora	15.28 (3.37)	12.83 (5.07)	53.50	0.17
Subescala ítems adicionales: mayor dificultad para tranquilizarse cuando esta contrariado	3.76 (1.20)	3.17 (1.47)	57.50	0.36

Cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad (CBCL1½-5 versión en español).

Los lactantes con ENFeN mostraron ligeramente menores puntuaciones en la mayoría de las subescalas que conforman la escala basada empíricamente para niños y niñas (con excepción de aislamiento, problemas de sueño y otros problemas), sin embargo, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de éstos en problemas somáticos (ver tabla 30). En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones mejores son los resultados.

Tabla 30. Medias, (desviaciones estándar) de las subescalas del cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Puntuación natural	ENFeN a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	DFe a los 6 y 14-18 meses de edad n=6	U	p
Emocionalmente reactivo	4.56 (4.02)	4.67 (2.16)	63.50	0.56
Ansiedad/depresión	6.40 (4.29)	7 (2.09)	64.00	0.58
Problemas somáticos	3.56 (4.14)	5.67 (2.73)	35.00	0.04*
Aislamiento	2.48 (2.97)	2.50 (3.08)	73.50	0.93
Problemas de sueño	5.92 (4.03)	3.33 (2.73)	45.00	0.13
Problemas de atención	5.04 (2.31)	5.50 (1.64)	66.50	0.66
Comportamiento agresivo	20.24 (8.80)	20.33 (5.71)	73.00	0.92
Otros problemas	20.04 (9.22)	19 (8.76)	71.50	0.86

*P<0.05

Posteriormente se realizaron las sumas de las puntuaciones naturales de las diversas subescalas que conforman la escala basada empíricamente para

obtener las puntuaciones naturales de diversos problemas, que fueron convertidas a puntuaciones T; al realizar el análisis estadístico de éstas se observó que si bien los lactantes con ENFeN mostraron puntuaciones ligeramente menores en las subescalas, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 31). La media y la desviación estándar esperada para una población sin problemas fueron de 50 y 10 y las puntuaciones que se ubicaron de 65 a 69 indicaron que se encontraban en el límite de rango clínico (grupos de siempre con ENFeN y siempre con DFe en problemas externalizantes y en total de problemas). En este cuestionario mientras menores sean las puntuaciones mejores son los resultados.

Tabla 31. Medias, (desviaciones estándar) del cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Puntuación T	ENFeN	DFe a los 6 y 14-18 meses	U	p
	a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	de edad n=6		
Problemas internalizantes	60 (12.70)	64.83 (6.99)	49.50	0.20
Problemas externalizantes	65 (12.91)	65.17 (6.96)	70.00	0.80
Total de problemas	65.48 (12.09)	65.67 (7.76)	67.50	0.70

4. Características Neuropsicológicas

Al agrupar la prueba de percepción auditiva, así como las escalas mental y motora de Bayley (Bayley, 1993) y las subescalas de comprensión auditiva y de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar (Zimmermann et al., 2002) en áreas que corresponden a las edades de 14 a 18 meses, siguiendo el esquema neuropsicológico general (Lezak, 1995) y el hecho por Aylward (1997) para esquematizar las características neuropsicológicas durante la lactancia, se observó que si bien los lactantes con ENFeN mostraron mayores porcentajes, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de éstos en percepción auditiva, lenguaje receptivo, motricidad gruesa y lenguaje expresivo (ver tabla 32).

Tabla 32. Medias, (desviaciones estándar) de las características neuropsicológicas.

Porcentajes	ENFeN a los 6 y 14-18 meses de edad n=25	DFe a los 6 y 14-18 meses de edad n=6	U	p
Funciones Receptivas				
Percepción auditiva	44.40 (24.84)	10 (15.49)	18.00	0.004*
Percepción visual	46 (9.35)	37.50 (13.69)	49.50	0.07
Lenguaje receptivo	60.93 (17.71)	47.05 (8.31)	33.00	0.03*
Funciones Expresivas				
Motricidad fina	70.74 (12.38)	62.20 (7.90)	40.50	0.06
Motricidad gruesa	65.91 (16.16)	48.88 (19.06)	36.00	0.04*
Praxia construccional	44.99 (18.31)	33.32 (10.53)	44.00	0.11
Lenguaje expresivo	49.80 (17.99)	29.16 (7.35)	19.50	0.005*
Función Ejecutiva				
Función ejecutiva	78.40 (23.03)	63.33 (34.44)	57.00	0.34

*p<0.05

DISCUSIÓN

Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

I. DISCUSIÓN

El objetivo central de este trabajo fue conocer el efecto de la DFe (con y sin anemia) sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad y en específico, indagar si este efecto es mayor cuando la DFe fue detectada desde que los lactantes tenían seis meses de edad.

En este trabajo se propusieron además dos diferentes formas de análisis; en un primero momento se utilizaron las puntuaciones generales de cada prueba evaluada y en otro se agruparon las tareas en dominios neuropsicológicos buscando obtener más fineza en los resultados.

Se esperaba que los lactantes de 14 a 18 meses de edad con DFe (con y sin anemia) presentaran, en comparación a los lactantes con ENFeN, menores puntuaciones tanto en los resultados globales de cada prueba utilizada como en los dominios neuropsicológicos. Más aún, al interior del grupo con DFe, se esperaba que aquellos con A/DFe tuvieran puntuaciones significativamente más bajas que los lactantes con ENFeN en las pruebas y en los dominios neuropsicológicos evaluados. Finalmente, que los lactantes a los que se les detectó DFe a los seis meses de edad, la cual prevaleció hasta los 14-18 meses de edad tienen puntuaciones significativamente menores en las pruebas y dominios neuropsicológicos analizados, al ser sus ejecuciones comparadas con las de aquellos lactantes que tanto a los seis como a los 14-18 meses de edad presentaron ENFeN.

Por tal motivo, se buscaron las respuestas a las siguientes preguntas:

¿EXISTE UN EFECTO DE LA DFE (CON Y SIN ANEMIA) SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS EN LACTANTES DE 14 A 18 MESES DE EDAD?

El hierro está involucrado en diversos procesos metabólicos que ocurren durante el neurodesarrollo (Beard, 2003; Beard *et al.*, 1993; Burdo *et al.*, 2003; Burdo *et al.*, 2003b). Hallazgos en diferentes estudios que se han hecho utilizando

tanto modelos animales -roedores- (Connor y Menzies, 1996; Erikson *et al.*, 1997; Ortiz *et al.*, 2004), como humanos (Algarín *et al.*, 2003; Roncagliolo *et al.*, 1998), sugieren que una disminución por debajo de la norma en la concentración de hierro en el organismo afecta la maduración del Sistema Nervioso Central (SNC) la cual a su vez pudiera tener una repercusión en el desarrollo cognoscitivo, motor y comportamental del organismo que la padece.

Diversos autores se han dado a la tarea de estudiar las consecuencias que podría acarrear la DFe en humanos, siendo de gran importancia las investigaciones efectuadas en lactantes debido a que las posibilidades de déficit a largo plazo son mayores por los diversos procesos que ocurren en esta etapa y que están asociados al neurodesarrollo.

En el presente estudio, decidimos realizar una contrastación entre un grupo de lactantes con DFe (con y sin anemia) y un grupo con ENFeN para observar si existía un efecto de la DFe (con y sin anemia) que propiciara una disminución en las puntuaciones de las pruebas y los dominios neuropsicológicos analizados. Nuestros resultados señalan tan sólo una tendencia a menores puntuaciones en el grupo de lactantes con DFe (con y sin anemia) al compararlo con el grupo de ENFeN, la cual se acentúa en algunas variables asociadas con el lenguaje, percepción auditiva, percepción visual, motricidad fina y gruesa y en la función ejecutiva. Con relación a las variables comportamentales los reportes de la investigadora y de los padres reflejan también una tendencia en el grupo con DFe de una mayor dificultad para tranquilizarse cuando está contrariado (escala comportamental de Bayley) y mayor frecuencia de problemas somáticos reportada a través de la escala de comportamiento para niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Como ya se mencionó, se realizó este tipo de análisis para observar el peso de la variable DFe (ya sea con o sin anemia) sobre el desarrollo de las características neuropsicológicas, tomando en cuenta la información sobre la importancia del hierro en diversos procesos metabólicos (ver capítulo 3) y que en la literatura revisada no se encontró investigación alguna que realice en lactantes un análisis como en el presente estudio, en donde se mezclan los participantes

con DFe sin anemia y con A/DFe en un solo grupo para contrastar su desempeño con el del grupo de ENFeN. Por lo general, se opta por comparar el desempeño del grupo de A/DFe con aquellos niños con buenas concentraciones de hierro y sin anemia (Lozoff *et al.*, 1982, 1996, 1998); por otra parte, también hay estudios que comparan las ejecuciones de lactantes separando a éstos por estado nutricional de hierro -ENFeN, DFe sin anemia y A/DFe- (Akman *et al.*, 2004; Walter *et al.*, 1983, 1989; Lozoff *et al.*, 1987); o bien contrastan grupos con diferentes concentraciones de DFe sin anemia con lactantes con ENFeN y con depleción de hierro (Oski *et al.*, 1981).

Los resultados de estos estudios no son concluyentes, ya que no son del todo consistentes, ni coincidentes. De hecho, Lozoff *et al.* (1996) llegan a afirmar que la DFe sin anemia no está asociada con bajas puntuaciones en las pruebas de desarrollo o con alteraciones en el comportamiento y que es la A/DFe lo que afectará el desarrollo cognitivo, motor y comportamental de los niños. Lo anterior lo cimientan en los resultados de estudios previos realizados por este grupo en Centroamérica, al comparar la ejecución de estos lactantes con aquellos con A/DFe y con ENFeN (Lozoff *et al.*, 1982, 1987, 1996). Una postura similar, aunque menos tajante es la de Deinard *et al.* (1981) quienes reportan la ausencia de diferencias al contrastar la ejecución en diferentes pruebas entre lactantes con diferentes concentraciones de DFe (moderada y severa) con lactantes con ENFeN, aun cuando al analizar las ejecuciones por reactivo encuentran que los lactantes con DFe severa se muestran significativamente “más temerosos ante nuevas personas o nuevas situaciones” y con menor interés y atención hacia la exploración del entorno (producción de sonidos vocálicos y a meterse los juguetes a la boca).

Por otra parte, estudios más recientes (Akman *et al.*, 2004; Baptista-González *et al.*, 2004) encuentran que la DFe sin anemia afecta el desarrollo cognitivo y que su efecto ya es evidente durante la lactancia. Más aún, Baptista-González *et al.* (2004) señalan que a mayor severidad de la DFe mayor es el daño cognitivo. Los hallazgos de Oski *et al.* (1983) son más moderados, ya que reportan

tan sólo una tendencia hacia puntuaciones menores en la escala mental de Bayley en lactantes con DFe sin anemia.

En resumen, los estudios que encuentran que la DFe sin anemia tiene un efecto sobre el desarrollo ubican este efecto principalmente en aspectos cognitivos y comportamentales, en tanto que no señalan evidencia de efecto en las áreas de motricidad, con excepción del trabajo de Baptista-González *et al.* (2004) que concluye que la severidad de la DFe sin anemia es la que repercute en el desarrollo motor.

Un factor que pudiera ponderar el efecto de la DFe sobre el desarrollo cognitivo, motor y comportamental de los lactantes es la presencia de anemia, por lo que nos hicimos la siguiente pregunta:

¿SE OBSERVA UN EFECTO DE LA A/DFE SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS EN LACTANTES DE 14 A 18 MESES DE EDAD?

Con relación al efecto de la A/DFe sobre el desarrollo cognitivo en lactantes, se ha encontrado que éstos obtienen puntuaciones significativamente más bajas en la escala mental (Akman *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt, 1993; Lozoff *et al.*, 1982, 1987, 1996; Walter *et al.*, 1983, 1989) y en la prueba de desarrollo de Denver (Akman *et al.*, 2004).

En cuanto al desarrollo motor, diversos estudios han encontrado puntuaciones significativamente más bajas en la escala motora de Bayley en lactantes con A/DFe al compararlos con lactantes con DFe sin anemia y con ENFeN (Akman *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt 1993; Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989).

La presencia de características comportamentales propias y específicas en lactantes con A/DFe han sido encontradas en diversos estudios, los cuales reportan que éstos son temerosos (Lozoff *et al.*, 1996), no les gusta jugar más allá de un brazo de distancia de su madre/cuidador (Lozoff *et al.*, 1986, 1998), menos activos físicamente, muestran menos placer en las actividades, son indecisos, se cansan rápidamente, hacen pocos intentos para contestar los reactivos durante las evaluaciones, juegan menos, es más probable que estén dormidos, son irritables,

necesitan que los carguen, en casa es probable que estén acostados en la cama o jugando solos, mientras que es menos probable que estén caminando, en el patio, o jugando con diferentes objetos (Lozoff *et al.*, 1998), ponen menos atención a las instrucciones y demostraciones por lo que son inatentos (Lozoff *et al.*, 1998; Walter *et al.*, 1989), no tratan de interactuar socialmente por lo que son aislados y si se enojan o lloran no se les puede calmar fácilmente (Lozoff *et al.*, 1998).

En el presente estudio, encontramos una tendencia a menores puntuaciones en los lactantes con A/DFe al contrastarlos con lactantes con DFe sin anemia y con ENFeN, en algunas variables asociadas con el lenguaje, motricidad fina, percepción auditiva, percepción visual, función ejecutiva y en ciertas características comportamentales relacionadas con una mayor dificultad para tranquilizarse cuando está contrariado (escala comportamental de Bayley) y con las subescalas de control emocional y problemas de atención del cuestionario sobre el comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad.

Además, la puntuación natural expresada en porcentajes obtenida por los lactantes con A/DFe tiende a ser menor a la obtenida por el grupo de ENFeN y por el de DFe sin anemia en la mayoría de los dominios neuropsicológicos evaluados.

Es probable, que en este análisis, la tendencia más notable estuvo en percepción auditiva, percepción visual y motricidad fina. Un estudio (Roncagliolo *et al.*, 1998) utilizando potenciales evocados auditivos en lactantes de seis meses de edad con A/DFe y no anémicos, encontró mayor duración en el tiempo de conducción central en los lactantes con A/DFe, con diferencias más pronunciadas en las siguientes mediciones (12 y 18 meses de edad), aún cuando en éstas la enfermedad ya había sido corregida con tratamiento oral con hierro. Los autores plantearon alteraciones en la mielinización como posible explicación, tomando en cuenta diferentes trabajos realizados con roedores (Connor y Menzies, 1996; Erikson *et al.*, 1997) y el rol esencial del hierro en la formación y mantenimiento de la mielina (los oligodendrocitos requieren de hierro para la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol para la producción de mielina) y concluyeron en que este estudio muestra que la A/DFe en lactantes de seis meses de edad esta asociada con efecto adverso en al menos un aspecto del SNC.

Posteriormente, Algarín *et al.*, (2003) realizaron un seguimiento de la muestra evaluada por Roncagliolo *et al.*, (1998), cuando los participantes habían cumplido cuatro años de edad y utilizaron potenciales evocados auditivos y visuales como medición y encontraron que en ambos el grupo con antecedentes de A/DFe presentó mayor tiempo de conducción. También, Sarici *et al.*, (2001) utilizaron potenciales visuales en lactantes con A/DFe y no anémicos de seis meses de edad y encontraron mayor tiempo de conducción central en los lactantes con A/DFe. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la A/DFe ocurrida durante la etapa lactante altera el proceso de mielinización y da evidencia de que este efecto podría ser de larga duración.

En cuanto a la motricidad, en los estudios analizados hemos encontrado puntuaciones significativamente más bajas en la escala motora de Bayley en lactantes con A/DFe al compararlos con lactantes con DFe sin anemia y con ENFeN (Akman *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt 1993; Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989), sin embargo, no encontramos información específica sobre motricidad fina.

Ahora bien, observando la tendencia encontrada en este análisis, nos dimos a la tarea de indagar si había diferencias en alguno de los ítems contenidos en los dominios neuropsicológicos evaluados, lo que llevó a realizar el siguiente análisis:

1. Análisis cualitativo del patrón específico de ítems fallados por lactantes de 14 a 18 meses de edad con A/DFe

Los resultados de la mayoría de las investigaciones han sido muy generales, ya que sólo reportan las puntuaciones globales de cada grupo en cada escala. Sólo se han encontrado pocas excepciones en que se han realizado análisis para identificar los ítems particulares que han sido fallados por lactantes con DFe (Deinard *et al.*, 1981) o A/DFe (Lozoff *et al.*, 1982, 1986, 1987, 1996, 1998; 2003; Walter *et al.*, 1989).

En lo que respecta al lenguaje diferentes autores han encontrado que los lactantes con A/DFe parecen tener dificultad con los ítems de lenguaje (Lozoff *et al.*, 1982, 1987; Walter *et al.*, 1989). En específico, se reporta que los lactantes se encuentran en el nivel de una sola palabra y que aún no logran habilidades de

lenguaje más complejas, apropiadas a su edad (Lozoff *et al.*, 1982; Walter *et al.*, 1989), como en los ítems que requieren comprensión del lenguaje en la escala mental de Bayley (en los que no se hace demostración visual), ya que en las puntuaciones del desarrollo de lenguaje las diferencias estuvieron más marcadas en el ítem "imitación de palabras", mientras que el ítem "dice dos palabras adecuadamente" fue acreditado por muy pocos lactantes del grupo de contraste y por ningún lactante con A/DFe a los 12 meses de edad (Walter *et al.*, 1989).

En el presente estudio, al realizar un análisis por ítem de las escalas que contienen tareas de lenguaje (escala mental de Bayley y subescala de comprensión auditiva y de comunicación expresiva de la escala de lenguaje preescolar), comparando a los lactantes con A/DFe con los lactantes con ENFeN, se observó que ningún lactante con A/DFe logró imitar una oración de dos palabras (escala mental de Bayley, ítem 117) y realizar una emisión dos palabras (escala mental de Bayley, ítem 114), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado por Lozoff *et al.* (1982) y por Walter *et al.* (1989), sugiriendo una sobre representación en el grupo de A/DFe de lactantes que aún están en el estadio de una sola palabra, cuando ya deberían estar en el estadio de unión de dos palabras.

Con referencia a los reactivos de la escala motora de Bayley, diversos autores han reportado que estos lactantes tienen dificultades para realizar tareas motoras específicas tales como caminar sin ayuda, pasar de posición acostado a parado, pasar de posición sentado a parado, pararse sobre el pie izquierdo con o sin ayuda, balancear el pie izquierdo mientras están parados (Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989), bajar escalones con ayuda y caminar sobre una línea (Lozoff *et al.*, 1987). En nuestro estudio, el análisis por ítems de la escala motora de Bayley reporta un mayor número de lactantes con A/DFe con dificultad para realizar los ítems de motricidad gruesa, al compararlos con aquellos con ENFeN, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Ahora bien, con respecto a los ítems de motricidad fina contenidos en esta misma escala, los estudios analizados no reportan la presencia de un efecto de la

A/DFe sobre este dominio. Nosotros encontramos que sólo tres lactantes con A/DFe al compararlos con el grupo con ENFeN, lograron realizar la tarea de colocación de seis pijas dentro del tablero amarillo en 70 segundos o menos (escala mental de Bayley, ítem 98), mientras que ningún lactante con A/DFe logró realizar la tarea de colocación de pijas dentro del tablero amarillo en 25 segundos o menos (escala mental de Bayley, ítem 119).

Finalmente, estudios realizados en lactantes con A/DFe han encontrado diferentes características comportamentales propias (Lozoff *et al.*, 1986, 1996, 1998, 2003; Walter *et al.*, 1983) que ya fueron mencionadas en páginas anteriores.

En la presente investigación al realizar un análisis por ítem de la escala comportamental de Bayley se encontró que de los 30 ítems evaluados cinco fueron mejor desempeñados por el grupo con ENFeN que por el grupo con A/DFe: energía (ítem 9), interés en materiales de la prueba y estímulos (ítem 11), iniciativa con las tareas (ítem 12), exploración de objetos y/o su entorno (ítem 13), miedo (ítem 17).

Así, en la literatura analizada, existe una consistencia en el sentido que todos estos estudios encuentran un efecto de la A/DFe sobre el desarrollo cognitivo (Akman *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt, 1993; Lozoff *et al.*, 1982, 1987, 1996; Walter *et al.*, 1983, 1989), comportamental (Lozoff *et al.*, 1986, 1998) o motor (Akman *et al.*, 2004; Idjradinata y Pollitt, 1993; Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989). En general, lo que se pretendió mostrar en este análisis por ítem, es que la A/DFe podría interferir con el desarrollo de ciertas áreas muy específicas, por lo que este efecto no es evidente en las puntuaciones globales. El hecho de que en nuestro estudio sólo sea evidente una tendencia a menores puntuaciones globales pudiera deberse a la asociación que diferentes fuentes han encontrado: las variables sociales y ambientales son factores de peso para marcar diferencias en el desarrollo (Lozoff *et al.*, 2006; Pollitt *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 2007). De hecho, diferentes autores han encontrado que el nivel socioeconómico, el ambiente en donde se desarrollan los lactantes con DFe y sus características familiares pudieran explicar la tendencia observada (Semba, 2003; Walker *et al.*, 2007) en las pruebas y dominios neuropsicológicos evaluados.

Esta última idea será desarrollada y discutida en el siguiente apartado.

2. Variables Intervinientes: Aspectos biológicos y sociales

Se sabe que la DFe es la única deficiencia nutrimental que está presente de manera significativa tanto en países no industrializados como en industrializados (UNICEF/WHO, 1999; WHO, 2001). Afecta a cualquier población sin respetar edades, razas, niveles o clases sociales; sin embargo, se presenta con mayor frecuencia en la clase social más desfavorecida, es decir, en el nivel socioeconómico más bajo (WHO, 2001).

De hecho, Walker *et al.* (2007) reportan que la pobreza y el contexto sociocultural incrementan la exposición de los niños pequeños a factores de riesgo tanto sociales como biológicos, siendo uno de estos la A/DFe y que éstos afectan el desarrollo a través de cambios en el funcionamiento cerebral, que se ve reflejado en el comportamiento de los niños.

Tanto Walker *et al.* (2007) como Haas y Brownlie (2001) y Semba (2003), han argumentado la existencia de un vínculo entre pobreza y DFe, ya que si hay un bajo desarrollo (sobre todo si se relaciona a una DFe durante los dos primeros años de vida) es muy probable que haya bajo rendimiento escolar, fatiga, bajo rendimiento y baja productividad en el trabajo, lo que acarrea dificultades para mantener un empleo y para obtener mayor entrenamiento y educación en otras áreas, hecho que podría tener como resultado poca entrada monetaria, lo que se traduce en dificultades para costear una dieta rica en hierro (carne, pollo y pescado), por lo que tanto los adultos como los niños de la familia estarían expuestos a esta deficiencia nutrimental.

De igual manera, diferentes investigaciones han encontrado la asociación de un gran número de variables que pueden llegar a afectar por sí mismas el desarrollo del niño. Algunos de estos factores son la desnutrición (Cravioto y Arrieta, 1985), pobreza, bajo nivel socioeconómico, poca estimulación en el hogar (Walker *et al.*, 2007), poco afecto materno (Lozoff *et al.*, 1998), pocos años de educación materna (Idjradinata y Pollitt, 1993), bajo cociente intelectual materno, bajo peso al nacer (Lozoff *et al.*, 1991) y la duración de la enfermedad (Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989).

La idea que exponen los autores antes mencionados y que retomamos nosotros es que estos factores de riesgo generalmente no ocurren de manera aislada y que a medida que se combina un mayor número de éstos aumenta la probabilidad de un menor desempeño cognitivo.

La muestra de lactantes del presente estudio fue primero analizada por Monterrosa *et al.* (2006) desde el nacimiento hasta los seis meses de edad. Las variables sociales y biológicas controladas por Monterrosa *et al.* (2006) fueron que el lactante evaluado haya sido el primero o segundo hijo; nacido de 37 semanas o más de gestación; peso ≥ 2500 gramos al nacimiento; sin patología perinatal aparente; sin malformaciones congénitas o genopatías; apgar igual o mayor a siete a los cinco minutos; sin sospecha de infección prenatal; sin enfermedades crónicas o secuelas de hipoxia neonatal; nacido en el área Gineco-obstetricia del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Para las madres se buscó que no hubieran presentado DFe (con o sin anemia) durante el embarazo y que hubieran tenido un embarazo fisiológico normal.

Buscando el control de variables que pudieran sesgar los resultados al ser contactados estos niños para el actual estudio los criterios de no inclusión fueron: presentar después de los seis meses de edad traumatismos craneoencefálicos, crisis convulsivas y enfermedades neurológicas. De igual manera, no se realizaba la evaluación si el lactante presentaba en ese momento alguna enfermedad, si eso ocurría, se procedía a realizar una evaluación médica y se programaba una nueva cita.

En la primera entrevista se procedía a tomar los siguientes datos: edad, escolaridad, estado civil y ocupación de los padres, dirección de los lactantes, persona que lo cuida y con quien vive el lactante. Se contrastaron estas variables entre los grupos y los resultados no arrojaron diferencias estadísticas (ver apartado de características de la muestra). El resultado fue que los tres grupos presentaron condiciones sociales semejantes.

El hecho de encontrar sólo una tendencia a menores puntuaciones en los lactantes que presentaban DFe sin anemia y A/DFe en algunas variables pudiera

deberse a la similitud del contexto sociocultural entre los dos grupos así como al control de variables biológicas en etapa perinatal.

No obstante, se han controlado ciertas variables sociales y biológicas (se muestra una descripción detallada de cada una de éstas en la tabla 2 incluida en anexos), tanto similares como diferentes a los del presente estudio y algunos han encontrado diferencias entre sus grupos evaluados.

De hecho, en varios de los estudios donde se observa que la A/DFe tiene un efecto sobre el desarrollo cognitivo, motor o comportamental, se reportan diferencias entre los grupos tanto de tipo biológico como sociocultural. Así, en el realizado por el grupo de Lozoff (1986), se reporta una media de 2.5 hijos en las familias del grupo de anémicos en tanto que en las de los niños no anémicos la media era de 3.5 hijos. En otra investigación de Lozoff *et al.* (1987) encontraron diferencias entre sus grupos en edad ($p < 0.01$) de los lactantes donde aquellos con ENFeN eran mayores, en el CI materno (las madre de los lactantes con A/DFe moderada mostraron un CI significativamente menor al de aquellas de lactantes con valores de hemoglobina > 10 g/dL, 74.7 ± 2.3 vs 84.8 ± 1.2 $p = 0.0002$) y también los lactantes con A/DFe moderada provenían de hogares menos estimulados, según lo encontrado en la escala HOME (25.6 ± 1.1 vs 30.7 ± 0.5 , $p = 0.001$). Walter *et al.* (1989), encontraron diferencias en género ($p < 0.05$), ya que había mayor número de niñas en el grupo de A/DFe, en el tipo de alimentación antes de iniciar el estudio ($p < 0.05$), ya que la mayoría de los lactantes que fueron colocados al azar meses antes de iniciado el estudio en el grupo no fortificado con hierro presentaron mayor incidencia de A/DFe y en educación de la madre ($p < 0.05$), 38% de las mamás del grupo con A/DFe habían terminado el bachillerato, mientras que sólo 29% de mamás del grupo con ENFeN y 21% de mamás del grupo de DFe sin anemia terminaron éste. Lozoff *et al.* (1996), al comparar al grupo de A/DFe con el grupo no anémico encontró diferencias en edad ($p < 0.05$), donde la media de ésta en meses era mayor en el grupo de lactantes no anémicos, en educación de la madre en años ($p < 0.01$), ya que las mamás de los lactantes con A/DFe tenían menor educación (7.3 ± 2.6 vs 9.1 ± 2.8) y en puntuación de la escala HOME

($p < 0.01$), ya que los lactantes con A/DFe presentaron puntuaciones más bajas (25.4 ± 6.6 vs 29 ± 5.5).

Quizás, en países con alto grado de marginación o pobreza, la asociación de A/DFe y de indicadores socioeconómicos de pobreza, establezca variables de confusión sobre el efecto de la A/DFe sobre las variables de desarrollo psicomotriz. Ahora bien, la ausencia de esta asociación en nuestro estudio, conlleva a la presencia de tan solo tendencia hacia una diferencia entre los puntajes obtenidos por los grupos con DFe y el control.

Ahora bien, después de observar el resultado de este análisis, se decidió indagar el efecto de la cronicidad de la enfermedad, lo cual nos llevó a formular la siguiente pregunta:

¿TIENE LA CRONICIDAD DE LA DFE UN EFECTO SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS EN LOS LACTANTES EVALUADOS?

En el presente estudio, encontramos que los lactantes a los que se les detectó DFe a los seis meses de edad y que prevaleció a los 14-18 meses de edad, tuvieron un desempeño más bajo al de los lactantes que siempre presentaron ENFeN en algunas tareas asociadas con el lenguaje, la percepción auditiva y a ciertos aspectos motores. Además, observamos en ellos mayor presencia de problemas psicosomáticos. Este hallazgo sugiere que la cronicidad de la DFe tiene un efecto importante sobre el desarrollo de algunas de las características neuropsicológicas evaluadas.

En dos de los estudios analizados por nosotros encontramos que la cronicidad de la A/DFe (tres o más meses) tiene un efecto sobre el desarrollo cognitivo y motor (Lozoff *et al.*, 1987; Walter *et al.*, 1989) en lactantes entre 12 y 24 meses de edad.

Consideramos importante destacar que tres de los seis lactantes que presentaron DFe crónica, a la edad de seis meses recibieron tratamiento oral con hierro (una dosis diaria de Fer-In-Sol 15 mg/kg) por dos meses. Se ha reportado en la literatura que entre el 36% (Lozoff *et al.*, 1987) y el 57.89% (Walter *et al.*, 1989) de los lactantes con A/DFe moderada corrigen completamente sus valores

de hierro y hemoglobina después de tres meses de haber recibido un suplemento con hierro. En nuestro caso, la ineficacia del tratamiento pudiera estar relacionada a la interrupción del mismo o a la administración irregular de éste, ya que se ha reportado en México una alta incidencia de incumplimiento de tratamientos terapéuticos para diversas enfermedades (55.5% a 60%), sobre todo en enfermedades de mayor tiempo de evolución (crónicas), en tratamientos complejos, en tratamientos de más de siete días y en pacientes pediátricos (Reyes *et al.*, 1998).

Así en nuestro estudio, los niños más afectados son aquellos que han presentado DFe de manera crónica. Durante el último trimestre de gestación y los primeros dos años de vida postnatales, ocurre un rápido crecimiento cerebral llamado "crecimiento cerebral acelerado" (growth spurt), en el cual el SNC es extremadamente vulnerable a las deficiencias nutrimentales (Hooper y Boyd, 1986; Spreen *et al.*, 1995). Si bien existe una mayor posibilidad de recuperación en etapas tempranas del desarrollo, es probable que la cronicidad de la DFe en estas etapas sea la que afecte de manera más contundente la plasticidad cerebral,¹⁵ inhibiendo las posibilidades de aprendizaje principalmente el relacionado con el lenguaje y la motricidad.

Con respecto a la mayor presencia de problemas somáticos reportados por las madres de los lactantes con DFe crónica (reactivos que componen la escala de problemas somáticos: 1. dolores o malestares -sin causa médica, no incluyen dolor de estómago o dolor de cabeza-, 7. no tolera que las cosas estén fuera de lugar, 12. estreñido, no defeca -cuando no está enfermo-, 19. tiene diarreas o heces líquidas -cuando no está enfermo-, 24. no come bien, 39. dolores de cabeza -sin causa médica-, 45. náuseas, se siente mal, 52. dolor al hacer sus necesidades -sin causa médica-, 78. dolores de estómago o retortijones -sin causa médica-, 86. demasiado preocupado por la limpieza y el orden, 93. vómitos -sin causa médica-), es probable, que lo reportado fueron síntomas de una enfermedad que no sabían que estaba presente, ya que hay coincidencia entre

¹⁵ Plasticidad: Capacidad del SNC a adaptarse o cambiar después de estimulación ambiental, daño o agresión (Spreen *et al.*, 2005). Proceso caracterizado por cambios adaptativos estructurales y funcionales que se efectúan como consecuencia de la alteración de su ontogenia (Brailowsky, 1996).

algunos de éstos con síntomas de la DFe: fatiga/debilidad, irritabilidad, inapetencia, vértigos y mareos, los cuales a su vez, pueden llegar provocar otros síntomas relacionados, es decir, si un niño no come bien, probablemente presentará dolor de cabeza y/o estómago, etc., lo que llevaría a crear un ciclo de queja constante.

Con relación al efecto que tiene la DFe sobre el neurodesarrollo, se ha reportado que el hierro es requerido para una adecuada mielinización (Connor y Menzies, 1996; Erikson *et al.*, 1997; Ortiz *et al.*, 2004), De hecho, se ha encontrado un efecto de la DFe (en animales) y de la A/DFe (en lactantes) sobre la mielinización. La hipomielinización resultante pudiera provocar un aumento en el tiempo de conducción central de la información a transmitir (Algarin *et al.*, 2003; Beard *et al.*, 2003c; Ortiz *et al.*, 2004; Roncagliolo *et al.*, 1998) lo cual afectaría el aprendizaje.

Más aún, el hierro es cofactor de numerosas enzimas involucradas en la síntesis de neurotransmisores, entre los cuales están la triptófano hidroxilasa –serotonina- y la tirosina hidroxilasa –dopamina- y -norepinefrina/noradrenalina- (Batra y Sood, 2005; Beard *et al.*, 2003b; Burhans *et al.*, 2005; Erikson *et al.*, 2000) y del ribonucleótido reductasa, que está involucrado en la síntesis de ADN (Henle y Linn, 1997; Thompson *et al.*, 2002). En específico, se ha reportado que el hierro tiene un rol importante en el metabolismo y funcionamiento de la dopamina (Batra y Sood, 2005; Beard *et al.*, 2003b; Burhans *et al.*, 2005; Erikson *et al.*, 2000; Kwik-Urbe *et al.*, 2000; Nelson *et al.*, 1997). Durante la lactancia, las mayores concentraciones de hierro se encuentran en la corteza cerebral y el cuerpo estriado -globo pálido, núcleo caudado, putamen- (Beard, 2003; Erikson *et al.*, 1997), regiones de gran concentración dopaminérgica; el estriado se activa durante la presencia de estímulos novedosos, aversivos, intensos, inesperados y de recompensa. Las alteraciones dopaminérgicas en el sistema mesolímbico y nigroestriado están asociadas con cambios en el control motor, así como con alteraciones en la percepción, motivación y memoria (Ward *et al.*, 2007).

Finalmente, es relevante considerar que la manifestación del efecto de la DFe puede variar con la edad. Los dominios neuropsicológicos evaluados en el

presente estudio, se vuelven más complejos conforme avanza la edad, de acuerdo con el proceso de maduración cortical y con la experiencia adquirida (Aylward, 1997) y aunque cada uno constituye una función diferente, normalmente trabajan muy de cerca, interconectados uno de otro, unidos en diferentes facetas de una misma actividad (Lezak *et al.*, 2004). Por ejemplo, se sabe que el desarrollo óptimo de la percepción auditiva (Benasich *et al.*, 2002, 2006; Benasich y Tallal, 2002; Heim y Benasich, 2006; Paterson *et al.*, 2006; Tallal y Benasich, 2002) está críticamente relacionado para un adecuado procesamiento, discriminación y adquisición del lenguaje. El lenguaje receptivo y el lenguaje expresivo, están frecuentemente representados como componentes interrelacionados en contenido, forma y uso. Al lograr manejar el lenguaje de manera adecuada, el lactante aprende a comprender y a expresar el contenido o significado de éste. El niño empieza a entender y a aplicar las reglas a la estructura o forma de lenguaje (orden de las palabras o la terminación de éstas) de manera que va adquiriendo su vocabulario, además, aprende a desarrollar conciencia de las funciones sociales del lenguaje (uso del lenguaje para obtener la atención de alguien, para protestar, para saludar, para conversar etc.), para finalmente integrar estas habilidades obtenidas para la resolución de problemas, para categorizar o para hacer inferencias (Zimmerman *et al.*, 2002). Asimismo, la motricidad gruesa es precursora de todos los actos motores a generarse y la expresión verbal es uno de ellos (Aylward, 1997). Lo anterior apoya el hecho de que desfases mínimos observados en el desarrollo neuropsicológico del lactante se conviertan en un déficit en el escolar como se observa en los estudios longitudinales (Hurtado *et al.*, 1999; Lozoff *et al.*, 1991, 2000; Walter *et al.*, 1993, 1996).

II. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitante fue el tamaño de la muestra (ENFeN=30, DFe sin anemia=17, A/DFe=9 y DFe sin valor de hemoglobina=3), ya que de los 154 lactantes inicialmente evaluados por Monterrosa, sólo se pudieron evaluar a 73, de los cuales eliminamos cinco por falta de valor de ferritina sérica, uno que aunque presentó ENFeN, no fue incluido en los análisis estadísticos realizados debido a la

falta del valor de hemoglobina ya que no se sabía si presentaba anemia sin DFe o no y ocho debido a que presentaron anemia sin DFe.

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS DEL ESTUDIO

I. CONCLUSIONES

En el presente estudio, decidimos realizar contrastaciones entre lactantes con DFe (con y sin anemia), A/DFe y con ENFeN para observar si existía efecto de la DFe (con y sin anemia) y de la A/DFe que propiciara una disminución en las puntuaciones de las pruebas y los dominios neuropsicológicos analizados.

Nuestros resultados señalan tan sólo una tendencia a menores puntuaciones en el grupo de lactantes con DFe (con y sin anemia) y en el de lactantes con A/DFe al compararlo con el grupo de ENFeN, la cual se acentúa en algunas variables asociadas con el lenguaje, percepción auditiva, percepción visual, motricidad fina y gruesa y en la función ejecutiva.

El hecho de encontrar sólo una tendencia a menores puntuaciones en los grupos con DFe en algunas variables pudiera deberse a la similitud del contexto sociocultural entre los dos grupos así como al control de variables biológicas en etapa perinatal.

Finalmente, encontramos en lactantes, efecto de la cronicidad de la DFe en algunas tareas asociadas con el lenguaje, la percepción auditiva y a ciertos aspectos motores. Además, observamos en ellos mayor presencia de problemas psicosomáticos.

Así en nuestro estudio, los niños más afectados son aquellos que han presentado DFe de manera crónica. Durante el último trimestre de gestación y los primeros dos años de vida postnatales, ocurre un rápido crecimiento cerebral llamado "crecimiento cerebral acelerado" (growth spurt), en el cual el SNC es extremadamente vulnerable a las deficiencias nutrimentales (Hooper y Boyd, 1986; Spreen *et al.*, 1995). Si bien existe una mayor posibilidad de recuperación en etapas tempranas del desarrollo, es probable que la cronicidad de la DFe en estas etapas sea la que afecte de manera más contundente la plasticidad cerebral, inhibiendo las posibilidades de aprendizaje principalmente el relacionado con el lenguaje y la motricidad.

II. PROPUESTA

Creemos importante realizar seguimientos de los participantes evaluados en este estudio, ya que como se ha encontrado en la literatura (Lozoff *et al.*, 1991, 2000; Walter *et al.*, 1993, 1996), es muy probable, que el déficit observado durante la lactancia pudiera tener repercusión importante sobre el desarrollo neuropsicológico en edades posteriores.

Lo anterior, con el fin de obtener más información acerca de las consecuencias de la DFe (con y sin anemia) a largo plazo, para poder de alguna manera contribuir en la búsqueda de un mejor desarrollo integral de los niños.

REFERENCIAS

- Achenbach T.M, Rescorla L.A (2000). *Manual for the ASEBA preschool forms and profiles*. Burlington Vermont, U.S.A.: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families.
- Agarwal K. (2001). Iron and the brain: neurotransmitter receptors and magnetic resonance spectroscopy. *British journal of nutrition*, 85 (2): S147-S150.
- Akman M., Cebeci D., Okur V., Angin Abali O., Akman AC. (2004). The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatric*, 93: 1391-1396.
- Algarin C., Peirano P., Garrido M., Pizarro F., Lozoff B. (2003). Iron deficiency anemia: Long-lasting effects on auditory and visual systems functioning. *Pediatrics Research*, 53: 217-223.
- Anderson V., Levin H., Jacobs R. (2002). Executive Functions after Frontal Lobe injury: A developmental perspective. Edited by Stuss D. and Knight R. *Principles of Frontal Lobe*. Oxford, England: Oxford University Press.
- Anderson V., Northah E., Hendy J., Wrennall J. (2001). *Developmental Neuropsychology: A Clinical Approach*. Melbourne, Australia: Psychology Press, Taylor & Francis group.
- Aoki S., Okada Y., Nishimura K., Barkovich A., Kjos B., Brasch R., Norman D. (1989). Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*, 172: 381-385.
- Aylward G.P. (1997). *Infant and Early Childhood Neuropsychology*. New York, U.S.A.: Plenum Press.
- Baptista-González HA., Rosenfeld F., Ramírez A., Barrera R., Jiménez R. (2004). Diferencias en el crecimiento y neurodesarrollo en el lactante menor deficiente de hierro no anémico. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 61 (1): 9-18.
- Barañano D., Wolosker H., Bae B., Barrow R., Snyder S., Ferris C. (2000). A mammalian iron ATPase induced by iron. *The journal of biological chemistry*, 275 (20): 15166-15173.
- Barr M., Kiernan J. (2000) *El sistema nervioso humano*. Oxford University Press.
- Batra J., Seth P. (2002). Effect of iron deficiency on developing rat brain. *Indian journal of clinical biochemistry*, 17 (2): 108-114.
- Batra J., Sood A. (2005). Iron deficiency anaemia: effect on cognitive development in children: a review. *Indian journal of clinical biochemistry*, 20 (2): 119-125.
- Batróuni L., Piran M., Eandi M., Dasbul G., Toledo S. (2004). Parámetros bioquímicos y de ingesta de hierro, en niños de 12 a 24 meses de edad de Córdoba, Argentina. *Rev. chil. nutr.* (online), 31 (3): 330-335. Disponible en la World Wide Web: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182004000300008&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0717-7518.
- Bayley N. (1993). *Bayley Scales of Infant Development*. 2nd ed. San Antonio, Texas, U.S.A.: The Psychological Corporation.
- Beard J. (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *The journal of nutrition*, 131: 568S-580S.
- Beard J. (2003). Iron deficiency alters brain development and functioning. *Journal of Nutrition*, 133: 1468-1472.
- Beard J. (2005). Iron. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. New York, U.S.A: Marcel

Dekker Inc.

- Beard J., Connor J. (2003). Iron status and neural functioning. *Annuals Reviews of Nutrition*, 23: 41-58.
- Beard J., Connor J., Jones B. (1993). Iron in the brain. *Nutrition Reviews*, 51(6): 157-170.
- Beard J., Erikson K., Jones B. (2003b). Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *J. Nutr.*, 133: 1174-1179.
- Beard J., Wiesinger J., Connor J. (2003c). Pre- and postweaning iron deficiency alters myelination in Sprague-Dawley rats. *Developmental neuroscience*, 25: 308-315.
- Beard J., Wiesinger J., Li N., and Connor J. (2005). Brain Iron Uptake in Hypotransferrinemic Mice: Influence of Systemic Iron Status. *Journal of Neuroscience Research*, 79: 254-261.
- Benasich A., Choudhury N., Friedman J., Realpe-Bonilla T., Chojnowska C., Zhenkun G. (2006). The infant as a prelinguistic model for language learning impairments: predicting from event-related potentials to behavior. *Neuropsychologia*, 44: 396-411.
- Benasich A. & Tallal P. (2002). Infant discrimination of rapid cues predict later language impairment. *Behavioural Brain Research*, 136: 31-49.
- Benasich A., Thomas J., Choudhury N., Leppänen P. (2002). The importance of rapid auditory processing abilities to early language development: evidence from converging methodologies. *Dev. Psychobiology*, 40: 278-292.
- Booth I.W, Aukett M.A. (1997). Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Archives of diseases in childhood*, 76: 549-553.
- Brailowsky S. (1996). Capítulo 7: Plasticidad cerebral: de la ontogenia al medio ambiente. Editado por Corsi M. *Aproximaciones de las neurociencias a la conducta*. Manual Moderno.
- Burdo J., Antonetti D., Wolpert E., Connor J. (2003). Mechanism and regulation of transferrin and iron transport in a model blood-brain barrier system. *Neuroscience*, article in press.
- Burdo J., Simpson I., Menzies S., Beard J., Connor J. (2003b). Regulation of the profile of iron-management proteins in brain microvasculature. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, 24: 67-74.
- Burhans M., Dailey C., Beard Z., Wiesinger J., Murray-Kolb L., Jones B., Beard J. (2005). Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutritional Neuroscience*, 8 (1): 31-38.
- Connor J., Menzies S. (1996). Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia*, 17: 83-93.
- Corapci F., Radan A., Lozoff B. (2006). Iron deficiency in infancy and mother-child interaction at 5 years. *Developmental and behavioral pediatrics*, 27(5): 371-378.
- Coronel C. (2001). Ferropenia: un problema ignorado. *Rev. Pediatr. Cubana*, 73(1): 22-27.
- Cravioto, J. & Arrieta, R. (1985). *Nutrición, desarrollo mental, conducta y aprendizaje*. México. Editorial DIF.
- Cunningham L., Blanco A., Rodríguez S., Ascencio M. (2001). Prevalencia de anemia, DFe y folatos en niños menores de siete años. Costa Rica, 1996. *Archivos latinoamericanos de nutrición*, 51 (1): 37-43.
- Deinard A., Gilbert A., Dodds M., Egeland B. (1981). Iron deficiency and behavioral

- deficits. *Pediatrics*, 68: 828-833.
- Devi Mittal R., Pandey A., Mittal B., Agarwal K. (2002). Effect of latent iron deficiency on GABA and glutamate neuroreceptors in rat brain. *Indian journal of clinical biochemistry*, 17 (2): 1-6.
- Drayer B., Burger P., Darwin R., Riederer S., Herfkens R., Allan G. (1986). MRI of brain iron. *AJR*, 147: 103-110.
- Eisenstein R., Ross K. (2003). Novel roles for iron regulatory proteins in the adaptive response to iron deficiency. *J. Nutr.*, 133: 1510S-1516S.
- Erikson K.M., Jones B.C., Beard J.L. (2000). Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *Journal of Nutrition*, 130: 2831-2837.
- Erikson, K. M., Pinero, D. J., Connor, J. R. & Beard, J. L. (1997). Regional brain iron, ferritin and transferrin concentrations during iron deficiency and iron repletion in developing rats. *Journal of Nutrition*, 127: 2030-2038.
- Forrellat M., Gautier du Défaix H., Fernández N. (2000). Metabolismo del hierro. *Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter.*, 16 (3): 149-160.
- Gautier du Défaix H., Forrellat M., Fernández N., Gómis I., Aznar E., González R., Almaguer J. (2000). Evaluación del trofín en el tratamiento de la anemia ferripriva en niños. *Rev. cubana hematol. inmunol. hemoter.*, 16 (3): 190-197.
- González Urrutia R. (2005). Biodisponibilidad del hierro. *Rev. costarric. salud pública* (online), 14, (26): 6-12. Disponible en la World Wide Web: <http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292005002600003&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1409-1429.
- Haas J. y Brownlie T. (2001). Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a casual relationship. *J. Nutr.*, 131: 676-690.
- Heim S., & Benasich A. (2006). Chapter 7 Developmental disorders of language.
- Hill J., Ruff M., Weber R., Pert C. (1985). Transferrin receptors in rat brain: neuropeptide-like pattern and relationship to iron distribution. *Proc Natl. Acad. Sci.: Neurobiology*, 82: 4553-4557.
- Hooper S.R. y Boyd T. (1986). Neurodevelopmental learning disorders, en Obrzut J.E. y Hind G.W. *Child Neuropsychology vol. 2 Clinical practice*. USA: Academic Press Inc.
- Hurtado E. K., Claussen A. H., Scott K. G. (1999). Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69: 115-119.
- Idjradinata P., Pollitt E. (1993). Reversal of developmental delays in iron deficient anemic infants treated with iron. *Lancet*, 341: 1-4.
- Jackson-Maldonado D., Thal D., Marchman V., Newton T., Conboy B. (2004). *Inventario del desarrollo de Habilidades comunicativas McArthur-Bates*. México: Manual Moderno.
- Kolb B., Fantie B. (1997). Development of the Child's Brain and Behavior. *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*. Edited by Cecil Reynolds and Elaine Fletcher-Jantzen. Second edition. New York, U.S.A.: Plenum Press.
- Kwik-Urbe C., Gietzen D., German J., Golub M., Keen C. (2000). Chronic marginal iron intakes during early development in mice result in persisting changes in dopamine metabolism and myelin composition. *J. Nutr.*, 130: 2821-2830.
- Lezak M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford, Inglaterra: Third Edition, Oxford University Press.

- Lozoff B., Brittenham G.M., Viteri F.E., Wolf A.W., Urrutia J.J. (1982). Developmental deficits in iron-deficient infants: effects of age and severity of iron lack. *J. Pediatr.*, 101(6): 948-52
- Lozoff B., Brittenham G.M., Wolf A.W. (1987). Iron deficiency anemia and iron therapy: effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*, 79: 981-995.
- Lozoff B., De Andraca I., Castillo M., Smith J., Walter T., Pino P. (2003). Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*, 112: 978.
- Lozoff B., Jimenez E., Hagen J., Mollen E., Wolf A.W. (2000). Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*, 105: 51.
- Lozoff B., Jimenez E., Wolf A.W. (1991). Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med.*, 325(10):687-94
- Lozoff B., Klein N., Nelson E., McClish D., Manuel M., Chacou M. (1998). Behavior of Infants with iron deficiency anemia. *Child Development*, 69(1): 24-36.
- Lozoff B., Klein N., Prabucki KM. (1986). Iron-deficient anemic infants at play. *J Dev Behav Pediatr.*, 7 (3): 152-158.
- Lozoff B., Wolf A.W., Jimenez E. (1996). Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr.*, 129 (3): 382-389.
- Malecki E., Cable E., Isom H., Connor J. (2002). Lipophilic Iron Compound TMH-Ferrocene ([3,5,5-Trimethylhexanoyl]ferrocene) Increases Iron Concentrations, Neuronal L-Ferritin, and Heme Oxygenase in Brains of BALB/c Mice. *Biological trace element research*, 85: 1-12.
- Matute E., Beltrán M. B., Radio Universidad de Guadalajara. (2005). *Prueba de Percepción Auditiva*. Guadalajara Jal., México.
- Matute E., Roselli M., Ardila A., Ostrosky F. (2005). ENI: Evaluación Neuropsicológica Infantil. Guadalajara Jal., México.
- Monterrosa E., Frongillo E., Vásquez-Garibay E., Romero-Velarde E., Casey L., Willows N. (2006). Mexican infants primarily breastfed from 0-6 months are protected against gastrointestinal infections but may have low iron stores at six months. *FASEB Journal*, 20 (4): A615-A616 part 1.
- Nelson M., Erikson K., Piñero D., Beard J. (1997). In vivo dopamine metabolism is altered in iron deficient anemia rats. *J. Nutr.*, 127: 2282-2288.
- Olivares M., Walter T. (2003). Causas y consecuencias de la DFe. *Revista Chilena de Nutrición*, 30 (3).
- Ortiz E., Pasquini J.M., Thompson K., Felt B., Butkus G., Beard J., Connor J. (2004). Effect of Manipulation of Iron Storage, Transport, or Availability on Myelin Composition and Brain Iron Content in Three Different Animal Models *Journal of Neuroscience Research*, 77: 681-689.
- Oski F.A., Honig A.S., Helu B., Howanitz P. (1983). Effect of iron therapy on behavior performance in non-anaemic iron-deficient infants. *Pediatrics*, 71: 877-880.
- Pabón L., Gómez E., Madrid A., Pérez A. (2002). Prevalencia de anemia por déficit de hierro en niños de seis meses a cinco años de edad en el municipio Arismendi del estado Nueva Esparta. Venezuela 2001. *Rev. Esp. Salud Pública*, 76 (3): 249-250.
- Paterson S., Heim S., Thomas J., Choudhury N., Benasich A. (2006). Development of structure and function in the infant brain: Implications for cognition, language, and

- social behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 30:1087-1105.
- Picciano R. (1986). Oligoelementos en la leche materna y en las leches infantiles. *Oligoelementos en la nutrición infantil*. Francia: Nestlé Nutrition.
- Piñero D.J. & Connor J.R. (2005). Chapter 14: Iron and Brain Function. *Nutritional Neuroscience: overview of an emerging field*. Pennsylvania U.S.A.: CRC Press.
- Pollitt E., Golub M., Gorman K., Grantham-McGregor S., Levitsky D., Schürch B., Strupp B., Wachs T. (1996). A reconceptualization of the effects of undernutrition on children's biological, psychosocial, and behavioral development. *Social policy report of the Society for research in child development*, X (5): 1-30.
- Rains G.D. (2002). *Principios de Neuropsicología Humana*. México: McGraw Hill.
- Reboso J.G. (1997). Indicadores Bioquímicos de la DFe. *Revista Cubana Alimentación y Nutrición*, 11(1): 64-67.
- Reyes H., Guiscafré H., Muñoz O., Pérez-Cuevas R., Santoyo R., Gutiérrez G. (1998). Factores asociados a incumplimiento terapéutico y costo del desperdicio de antimicrobianos en infección respiratoria alta y diarrea aguda. *Fármacos I (I)*: 10-13.
- Rivera J., Shaman T., Villalpando S., González T., Hernández B., Sepúlveda J. (2001). *Encuesta Nacional de Nutrición de México 1999: Estado nutricional de niños y mujeres de México*. México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Rivera F., Walter T. (1996). Efecto de la anemia ferropriva en el lactante sobre el desarrollo psicológico del escolar. *Revista Chilena de Pediatría*, 67 (4): 141-147.
- Romero E. V., Orozco L. G. (2005). Anemias de origen carencial. *SAM: Nutrición Pediátrica*. México: Nestlé Nutrition.
- Roncagliolo M., Garrido M., Walter T., Peirano P., Lozoff B. (1998). Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 months old: delayed maturation of auditory brainstem responses. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68: 683-690.
- Roy C., Enns C. (2000). Iron homeostasis: new tales from the crypt. *BLOOD*, 96 (13): 4020-4027.
- Ruiz M., Picó M., Rosich L., Morales L. (2002). El factor alimentario en la presencia de la deficiencia del hierro. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.*, 18 (1): 46-52.
- Sarici U., Okutan V., Dündaroz M., Muhittin A., Akin R., Deda G., Gökçay E. (2001). The effect of iron supplementation on visual-evoked potentials in infants with iron deficiency anemia. *Journal of tropical pediatrics*, 47: 132-135.
- Sarici U., Serdar M., Dündaroz M., Ünay B., Akin R., Deda G., Gökçay E. (2001b). Brainstem auditory-evoked potentials in iron-deficiency anemia. *Pediatr. Neurol.*, 24: 205-208.
- Semba R. (2003). Iron deficiency anemia and the cycle of poverty among human immunodeficiency virus infected woman in the inner city. *Clinical infectious disease*, 37(2): 105-111.
- Spreen O., Risser A., Edgell D. (1995). *Developmental Neuropsychology*. New York, USA: Oxford University Press.
- UNICEF, WHO. (1999). Prevention and control of iron deficiency anemia in women and children. U. S. A. *UNICEF/WHO*: 1-99.
- Walter T. (1993). Impact of iron deficiency on cognition in infancy and childhood. *Eur J Clin Nutr*, 47(5): 307-316.
- Walter T., de Andraca I., Chadud P., Perales C. G. (1989). Iron deficiency anemia:

- adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*, 84: 7-17.
- Walter T., Kovalskys J., Stekel A. (1983). Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. *J. Pediatrics*, 102 (4): 519-522.
- Walker S., Wachs T., Meeks J., Lozoff B., Wasserman G., Pollitt E., Carter A., and the international child development steer group. (2007). Child development in developing countries: child development, risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*, 369: 145-157.
- Ward K., Tkac I., Jing Y., Felt B., Beard J., Conor J., Schallert T., Georgieff M., Rao R. (2007). Gestational and lactational iron deficiency alters the developing stratial metabolome and associated behaviors in young rats. *J. Nutr.*, 137: 1043-1049.
- World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations University. (2001). Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control *A guide for programme managers*. U.S.A. *World Health Organization*, 1-45.
- Zimmerman I.L., Steiner V.G, Pond R.E. (2002). *Preschool Language Scale*. 4th ed. Spanish. San Antonio Texas, U.S.A.: The Psychological Corporation.

ANEXO 1

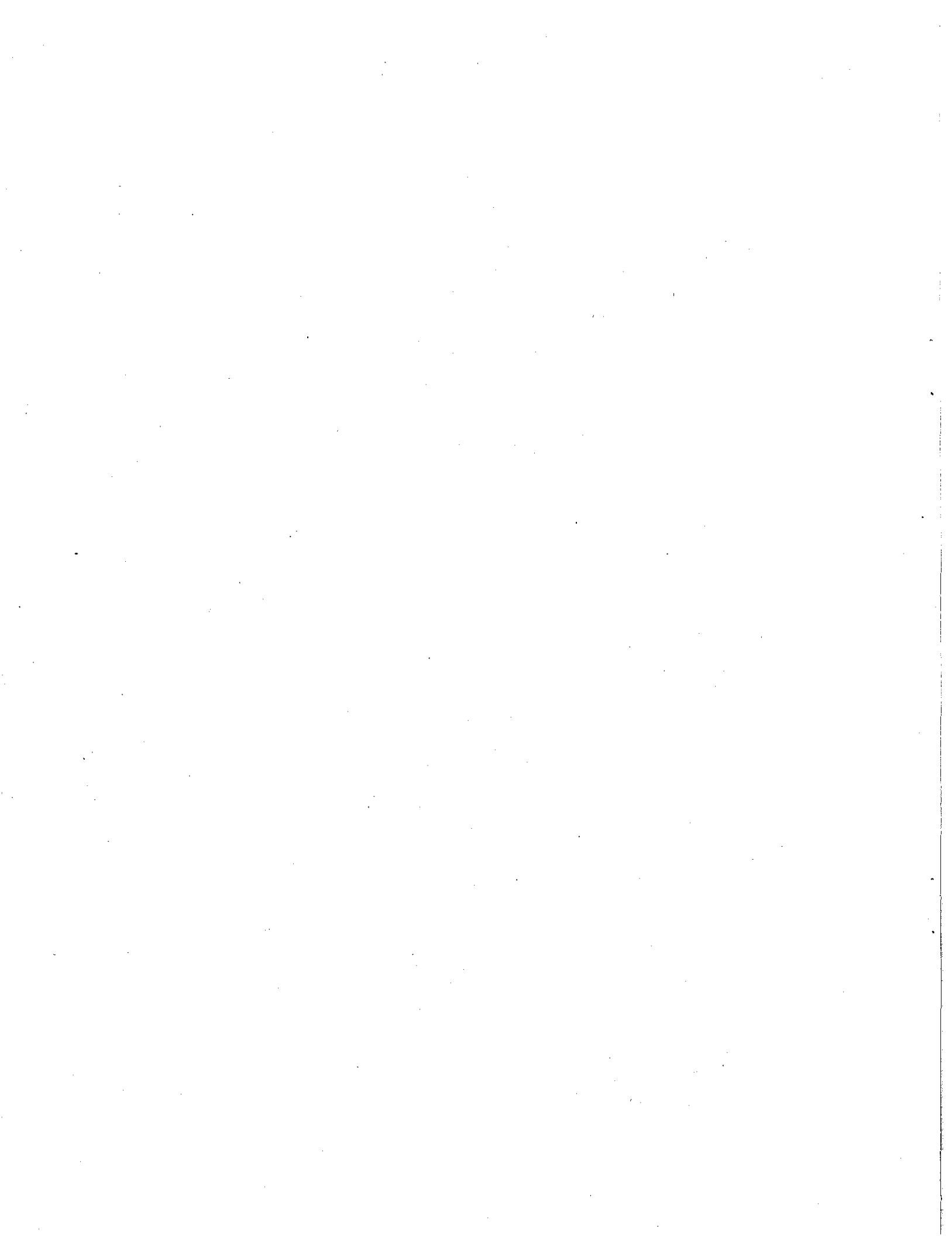


Tabla 2. A/DFe y desarrollo cognitivo, comportamental y motor

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Lozoff et al., 1982. (Guatemala)	Estudio de intervención (efecto a corto plazo)	N=68 lactantes: 28 con A/DFe (hemoglobina ≤ 10.5 g/dL y DFe indicada por al menos dos de tres medidas bioquímicas: ferritina ≤ 12 ug/L, saturación de transferrina $\leq 10\%$, protoporfirina libre eritrocitaria > 100 ug/dL.) y 40 del grupo contraste (hemoglobina ≥ 12 g/dL).	6 a 24 meses de edad, divididos en tres grupos de edad: 6 a 12 meses, 13 a 18 meses y 19 a 24 meses de edad.	<p>VARIABLES Lactantes con hemoglobina > 6 gm/dL, sin enfermedades crónicas, complicaciones al nacer, no prematuros, anomalías congénitas, retraso, malnutrición y peso al nacimiento $\geq 2,500$ gramos.</p> <p>CARACTERÍSTICAS Edad de la madre, educación de la madre, ocupación de la madre, género del lactante, peso al nacimiento, talla, peso y perímetro cefálico.</p>	<p>1. Examinar patrón de ejecución en lactantes guatemaltecos con DFe.</p> <p>2. En particular el efecto de la edad y del grado de la DFe para determinar si los déficits del desarrollo observados fueron influenciados por el momento de aparición o por la severidad de la DFe.</p>	<p>Estudio al azar, doblemente ciego, placebo-control.</p> <p>Los grupos de A/DFe y contraste fueron asignados al azar a tratamiento con hierro (sulfato ferroso 5mg/kg) o placebo de siete días de duración.</p> <p>La concentración de hierro fue ordenada de menor al mayor grado de hierro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sin anemia con tres medidas de concentración de hierro en el grado normal, 2. sin anemia con disminución de ferritina y las otras dos medidas de hierro normales, 3. sin anemia y con dos o más medidas de hierro anormales, 4. anémicos con dos o más medidas de hierro anormales. 	<p>Las escalas mental y motora de desarrollo infantil de Bayley fueron administradas antes y después del tratamiento.</p>	<p>Las puntuaciones mentales del grupo contraste en todas las edades estaban dentro de los rangos normales, aunque las puntuaciones mentales disminuían con el incremento de la edad.</p> <p>Las puntuaciones mentales disminuyeron marcadamente de normales en los lactantes de 6 a 18 meses (puntuación 98) a 73.4 en el grupo de mayor rango de edad (19-24).</p> <p>Sólo se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en las puntuaciones de la escala mental de los lactantes anémicos de 19 a 24 meses de edad.</p> <p>Análisis de los ítems de la escala mental de Bayley indicaron que 25 ítems fueron fallados por más lactantes con A/DFe que del grupo contraste de 19 a 24 meses de edad.</p>	<p>Las puntuaciones motoras del grupo contraste en todas las edades estaban dentro de los rangos normales aunque las puntuaciones mentales disminuían con el incremento de la edad.</p> <p>El grupo anémico en cada rango de edad puntuó menos que el grupo contraste en la escala motora.</p>	

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Lozoff et al., 1987. (Costa Rica)	Estudio de intervención (efecto a corto plazo)	N=191 lactantes con diferentes grados de DFe: 52 con A/DfE (hemoglobina ≤ 10.5 g/dL, ferritina ≤ 12 ug/L, protoferrina libre eritrocitaria (PLE) >100 ug/dL o saturación de transferrina $\leq 10\%$), 45 con A/DfE moderada (hemoglobina entre 10.6 y 11.9 g/dL, ferritina ≤ 12 ug/L, (PLE) >100 ug/dL o saturación de transferrina $\leq 10\%$), 21 con DfE sin anemia (hemoglobina ≥ 12 g/dL, ferritina ≤ 12 ug/L, PLE >100 ug/dL o saturación de transferrina $\leq 10\%$), 38 con concentraciones bajas de Fe sin anemia (hemoglobina ≥ 12 g/dL, ferritina ≤ 12 ug/L), y 35 con ENFeN (hemoglobina ≥ 12 g/dL, ferritina >12 ug/L, Saturación de transferrina $>10\%$ y PLE ≤ 100 ug/dL).	12 a 23 meses de edad.	<p>VARIABLES Lactantes con peso $\geq 2,500$ gramos, producto de embarazo individual, sin complicaciones neonatales, sin anomalías congénitas, sin haber recibido tratamiento oral con hierro seis meses antes de iniciar el estudio, sin haber recibido tratamiento intramuscular con hierro a cualquier edad, sin haber sido admitidos al hospital después de los seis meses de edad, sin enfermedades crónicas, retraso.</p> <p>CARACTERÍSTICAS Género, edad (*$p < 0.01$, lactantes con ENFeN tendían a tener mayor edad), orden al nacimiento, peso al nacimiento, Apgar, días de duración de la hospitalización posparto, peso, si fue no parto natural espontáneo, talla, peso y perímetro cefálico, circunferencia del brazo, edad de la madre al nacimiento, en CI materno (al comparar a los lactantes con A/DfE moderada con lactantes con valores de hemoglobina >10 g/dL, los primeros tenían madres con significativamente menor CI, $p = 0.0002$) y también los lactantes con A/DfE moderada provenían de hogares menos estimulados, según lo encontrado en la escala HOME ($p = 0.001$).</p>	1. Conocer el grado de DfE que daña el desarrollo y comportamiento infantil. 2. La efectividad del tratamiento oral con hierro para corregir completamente este efecto sobre el desarrollo.	Estudio al azar, doblemente ciego, placebo-control. Tratamiento con hierro intramuscular/oral o placebo, dos dosis de 5 mg/kg, por siete días (inmediatamente después de la primera evaluación con las escalas de Bayley). Tratamiento con hierro intramuscular/oral o placebo, dos dosis diarias de 3mg/kg, por tres meses (inmediatamente después de la segunda evaluación con las escalas de Bayley).	Tres evaluaciones utilizando las escalas mental, motora y comportamental de Bayley: una semana antes, una semana después y tres meses después de haber iniciado el tratamiento oral con hierro o placebo. Escala HOME CI de los padres (escalas Weschler)	Los lactantes del grupo de A/DfE, tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los otros grupos en la escala mental de Bayley. Después de una semana de haber iniciado el tratamiento con hierro, no se encontraron cambios significativos en las puntuaciones. Después de tres meses de haber recibido el tratamiento con hierro, ya no se observaron bajas puntuaciones en la escala mental y motora de Bayley en 36% de los lactantes del grupo de A/DfE, en los cuales la DfE y la anemia habían sido corregidas gracias al tratamiento. Sin embargo el otro 64% del grupo de A/DfE siguió mostrando puntuaciones significativamente bajas, aún cuando la anemia (más no las concentraciones de hierro) había sido totalmente corregida.	Los lactantes del grupo de A/DfE, tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los otros grupos en la escala motora de Bayley. Después de una semana de haber iniciado el tratamiento con hierro, no se encontraron cambios significativos en las puntuaciones.	

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Cognitivo	Motor	Comportamental
Walter et al., 1989. (Chile)	Estudio de intervención (efecto a corto plazo)	N=196 lactantes: divididos en: 39 A/DfE (hemoglobina <11g/dL y dos o más medidas bioquímicas anormales), 30 del grupo ENFeN (valores normales de hemoglobina ≥ 11 g/dL, volumen corpuscular medio ≥ 70 fL., PLE <100 ug/dL, ferritina ≥ 10 ug/L) y 127 DfE sin anemia (niveles de hemoglobina >11 g/dL con diferentes medidas bioquímicas anormales).	0-15 meses de edad	<p>VARIABLES Lactantes con peso $\geq 2,500$ gramos, sin complicaciones neonatales, sin anomalías congénitas, sin enfermedades crónicas, sin inadecuado crecimiento o desarrollo.</p> <p>CARACTERÍSTICAS Edad de la madre, número de embarazos, talla, peso y perímetro cefálico del lactante, episodios de morbilidad en casa o clínica, y duración de la lactancia materna o con fórmula, género ($p \leq 0.05$, mayor número de niñas en el grupo de A/DfE), tipo de alimentación antes de iniciar el estudio ($p \leq 0.05$, la mayoría de los lactantes que fueron colocados al azar meses antes de iniciado el estudio en el grupo no fortificado con hierro presentaron A/DfE), educación de la madre ($p \leq 0.05$, las mamás del grupo con A/DfE tenían mayor educación).</p>	Contestar las siguientes preguntas: 1. ¿Tiene la severidad de la DfE influencia sobre el comportamiento? 2. ¿Cuál es la duración del efecto de la DfE? 3. ¿Cuál es el efecto de un tratamiento a corto plazo (antes de la corrección de la anemia)? 4. ¿Cuál es la reversibilidad de los cambios ocurridos después de un tratamiento a largo plazo? 5. ¿Cuáles son las áreas específicas de procesamiento mental y motor más afectadas? 6. ¿Cuáles son las posibles asociaciones de los déficits del desarrollo y patrones de comportamiento?	Estudio doblemente ciego, placebo-control. A los 9 y 12 meses se les hicieron análisis de sangre para sacar medidas de: hemoglobina, hematócrito, hierro sérico, ferritina y volumen corpuscular medio. Tratamiento oral con hierro (Fer-In-Sol 15 mg) o placebo (0.6 mL) al finalizar la primera evaluación tres veces al día antes de cada comida, por diez días. Después de la segunda evaluación con las escalas de Bayley, todos los lactantes recibieron tratamiento oral con hierro, en la misma dosis 15 mg tres veces al día hasta los 15 meses de edad.	Tres evaluaciones con las escalas mental, motora y comportamental de Bayley: antes de iniciar el tratamiento, once días después de iniciar el tratamiento a corto plazo y tres meses después de iniciado el segundo tratamiento (a largo plazo).	Los lactantes con A/DfE tuvieron menores puntuaciones mentales que los del grupo contraste (96.4 ± 1.3 vs. 102.1 ± 1.8 , $p < .001$) y que los lactantes con DfE sin anemia (103.4 ± 0.8 , $p < 10^{-6}$). Sin embargo, las puntuaciones mentales de todos los lactantes evaluados estaban dentro de las dos desviaciones estándar de la norma. Aquellos lactantes que tuvieron anemia por más de tres meses, tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que aquellos lactantes que tuvieron anemia por menos de tres meses. Después de los tres meses de tratamiento oral con hierro, la anemia fue corregida, al igual que la concentración de hierro en 11 lactantes del grupo anémico, pero no se mejoraron las puntuaciones de estos lactantes.	En lo que respecta a las puntuaciones motoras, los A/DfE tuvieron 90.0 ± 2.0 , mientras que los del grupo contraste 101.2 ± 2.1 , $p < 0.005$ y los lactantes con DfE sin anemia 98.7 ± 1.0 , $p < 0.0001$ Después de los tres meses de tratamiento oral con hierro, no se mejoraron las puntuaciones de estos lactantes.	Los lactantes del grupo contraste tuvieron mejor desempeño que los lactantes con A/DfE ($p < 0.05$) en: orientación al examinador, tono emocional general.

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Idjradinata y Pollitt, 1993. (Indonesia)	Estudio de intervención (efecto a corto plazo)	N=126 lactantes: 25 con A/DfFe tratados con hierro y 25 lactantes con A/DfFe tratados con placebo (hemoglobina ≤ 105 g/L, saturación de transferrina $\leq 10\%$, ferritina ≤ 12 ug/L), 14 con DfFe sin anemia tratados con hierro y 15 con DfFe sin anemia tratados con placebo (hemoglobina ≥ 120 g/L, saturación de transferrina $\leq 10\%$, ferritina ≤ 12 ug/L), 24 con ENFeN tratados con hierro y 24 con ENFeN tratados con placebo (hemoglobina ≥ 120 g/L, saturación de transferrina $> 10\%$, ferritina > 12 ug/L).	12 a 18 meses de edad	<p>VARIABLES</p> <p>Lactantes con peso $\geq 2,500$ gramos, producto de embarazo individual, sin complicaciones neonatales, sin anomalías congénitas, sin haber recibido tratamiento con hierro en los últimos seis meses, sin enfermedades crónicas,</p> <p>CARACTERÍSTICAS</p> <p>Edad de la madre, número de embarazos, talla, peso y perímetro cefálico del lactante, educación de la madre.</p>	Demostrar que la relación entre A/DfFe y el rezago en el desarrollo mental y motores una relación causal	Estudio al azar, doblemente ciego, placebo-control. Tratamiento con hierro (sulfato de hierro 3mg/kg/día) por cuatro meses.	Escalas mental y motora del desarrollo infantil de Bayley.	<p>Los resultados pretratamiento muestran que los lactantes del grupo de A/DfFe tuvieron puntuaciones mentales (tratamiento Fe= 88.8, placebo= 92.4) significativamente más bajas que los lactantes de los grupos con DfFe sin anemia (Mental: tratamiento Fe=102.4, placebo=101.8) y ENFeN (Mental: tratamiento Fe=105.4, placebo=104.7).</p> <p>Los resultados después de cuatro meses de tratamiento indican un efecto significativo del tratamiento con hierro en las puntuaciones mentales (tratamiento Fe= +19.3 puntos) de los lactantes con A/DfFe, en comparación a los lactantes con A/DfFe tratados con placebo (Mental= +0.5 puntos)</p> <p>Después del tratamiento ya no se observaron diferencias entre el grupo con A/DfFe tratado con Fe y los grupos de DfFe sin anemia y ENFeN.</p> <p>Los grupos de ENFeN y de DfFe sin anemia no tuvieron efecto significativo con el tratamiento.</p>	<p>Los resultados pretratamiento muestran que los lactantes del grupo de A/DfFe sin anemia (Motora: tratamiento Fe=102.9, placebo=103.5) y ENFeN (Motora: tratamiento Fe=105.3, placebo= 105.9).</p> <p>Los resultados después de cuatro meses de tratamiento indican un efecto significativo del tratamiento con hierro en las puntuaciones motoras (tratamiento= +23.5 puntos) de los lactantes con A/DfFe, en comparación a los lactantes con A/DfFe tratados con placebo (Motora= +5.1 puntos).</p> <p>Después del tratamiento ya no se observaron diferencias entre el grupo con A/DfFe tratado con Fe y los grupos de DfFe sin anemia y ENFeN.</p> <p>Los grupos de ENFeN y de DfFe sin anemia no tuvieron efecto significativos con el tratamiento.</p>	

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Lozoff et al., 1996. (Costa Rica)	Estudio de intervención (efecto a corto plazo)	N=86 lactantes: 32 con A/DfFe (hemoglobina ≤ 100 g/L y dos o tres medidas que indicaban DfFe: ferritina ≤ 12 ug/L, concentración de eritrocitos > 100 ug/dL o saturación de transferrina $\leq 10\%$) y 54 del grupo contraste no anémicos (hemoglobina ≥ 12.5 g/L). No hubo criterios específicos para la concentración de Fe en el grupo de los no anémicos, debido a que el criterio de nivel de hemoglobina ≥ 12.5 g/L era alto, y la DfFe sin anemia no está asociada con bajas puntuaciones en las pruebas de desarrollo o con alteraciones en el comportamiento en estudios previos realizados en Centroamérica por el grupo de Lozoff.	12 a 23 meses de edad	<p>VARIABLES</p> <p>Lactantes con peso $\geq 2,500$ gramos, producto de embarazo individual, sin complicaciones neonatales, sin enfermedades crónicas,</p> <p>CARACTERÍSTICAS</p> <p>Género, edad ($p < 0.05$), orden al nacimiento, peso al nacimiento, días de hospitalización posparto, educación de la madre ($p < 0.01$, mamás de los lactantes con A/DfFe con menor educación), puntuación de la escala HOME ($p < 0.01$, lactantes con A/DfFe con puntuaciones más bajas), lactancia materna ($p < 0.01$, menor cantidad de lactantes con A/DfFe amamantados), edad de destete ($p < 0.05$, lactantes con A/DfFe amamantados por menos tiempo) y en consumo de leche onzas por día ($p < 0.01$, lactantes con A/DfFe con mayor consumo).</p>	Determinar si un tratamiento con hierro a largo plazo corrige las bajas puntuaciones en las pruebas de desarrollo obtenidas por lactantes con A/DfFe	<p>Estudio al azar, doblemente ciego, placebo-control.</p> <p>Lactantes del grupo contraste eran asignados al azar para recibir tratamiento oral con hierro (3mg/kg) o gotas de placebo, administrados dos veces al día por seis meses.</p> <p>Todos los lactantes anémicos recibieron tratamiento oral con hierro (3mg/kg), administrado dos veces al día por seis meses.</p>	<p>Las escalas mental, motora y comportamental de desarrollo infantil de Bayley fueron aplicadas antes de iniciar el tratamiento con hierro o placebo, tres meses después de haberlo iniciado y seis meses después de haberlo iniciado.</p> <p>Escala HOME</p> <p>CÍ de los padres (escalas Weschler).</p>	<p>En los resultados no se encontraron diferencias en las puntuaciones en la prueba de desarrollo entre lactantes del grupo contraste no anémicos que recibieron hierro y los que recibieron placebo, antes o después de iniciado el tratamiento.</p> <p>Sin embargo los lactantes con A/DfFe se situaron en la escala mental de Bayley 6.1 puntos más bajos que los del grupo contraste no anémico antes de iniciar el tratamiento y continuaron con puntuaciones más bajas en las siguientes dos evaluaciones.</p> <p>Ambos grupos mostraron disminución en las puntuaciones mentales a medida que avanzaba su edad, lo cual ha sido frecuentemente reportado en lactantes que presentan desventajas en su segundo año de vida. Los lactantes anémicos estuvieron en desventaja en otros aspectos en comparación a los lactantes no anémicos: anémicos provienen de familias con mamás con baja escolaridad, y presentan menores puntuaciones en la escala HOME.</p> <p>Anémicos consumían más leche de vaca, que fórmula o pecho.</p>	<p>Ninguna diferencia fue observada en las puntuaciones motoras antes del tratamiento o después del tratamiento.</p> <p>Las puntuaciones motoras fueron altas en los dos grupos durante las tres evaluaciones, las cuales estuvieron alrededor de una media de 110.</p>	<p>En lo que respecta a la escala comportamental, no hubo diferencias entre los grupos en afecto u orientación. Sin embargo un análisis de las escalas individuales indicó anomalías en el afecto antes de iniciar el tratamiento oral con hierro. Una gran proporción de anémicos fueron catalogados como inusualmente miedosos, infelices y excesivamente cautelosos.</p>

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Akman et al., 2004. (Turquía)	Estudio de intervención (efecto a corto plazo)	N=108 lactantes: 37 A/DfE (hemoglobina <11 g/dL, ferritina ≤12 ug/L, volumen corpuscular medio <70 fL), 40 DfE sin anemia (hemoglobina ≥11 g/dL, ferritina ≤12 ug/L, volumen corpuscular medio ≥70 fL.) y 31 lactantes del grupo contraste (hemoglobina ≥11 g/dL, ferritina >12 ug/L, volumen corpuscular medio ≥70 fL.).	6-30 meses de edad	<p>VARIABLES Lactantes con peso ≥ 2,500 gramos, producto de embarazo individual, sin anomalías congénitas, sin haber recibido tratamiento oral con hierro seis meses antes de iniciar el estudio, sin haber sido admitidos al hospital después de los seis meses de edad, sin enfermedades crónicas, sin retraso psicomotor diagnosticado, talla, peso y perímetro cefálico dentro de ± 2 DS de las referencias turcas.</p> <p>CARACTERÍSTICAS Género, edad, orden al nacimiento, edad de diferencia con su hermano (a) mayor, educación de la madre, entrada de dinero al mes, duración de la lactancia materna, consumo de leche de vaca onzas por día, porcentaje que inició a tomar leche de lactantes de los seis meses de edad, lactantes que tienen su propio cuarto, % de juguetes que poseen.</p>	Evaluar el efecto del tratamiento oral con hierro sobre la ejecución de bebés de 6 a 30 meses de edad con DfE y con A/DfE en las escalas mental y motora de Bayley y en la prueba Denver	<p>Estudio ciego, al azar de suplementación.</p> <p>21 bebés del grupo de DfE sin anemia (n=40) fueron asignados a recibir tratamiento oral con hierro (3mg/kg), al igual que todos los bebés de grupo de A/DfE (n=37), dos veces al día, por tres meses.</p> <p>Los bebés del grupo contraste (n=31) y 19 bebés del grupo de DfE sin anemia no recibieron tratamiento.</p>	<p>Escalas mental y motora de desarrollo infantil de Bayley.</p> <p>Prueba de desarrollo de Denver.</p> <p>Fueron administradas antes del tratamiento y al terminar el tratamiento (tres meses).</p>	<p>DENVER: Los resultados pretratamiento mostraron que hubo diferencias significativas entre el grupo contraste y los otros dos grupos: el grupo contraste tenía 100% de casos normales, el grupo de DfE sin anemia tenía 75.9% de casos normales y el grupo A/DfE tenía 75.8% de casos normales.</p> <p>Después de los tres meses (tratamiento) las diferencias ya no fueron significativas: se incrementaron los casos normales en los grupos de A/DfE 85.5% y de DfE sin anemia 85%, mientras que en el grupo contraste se observaron 9.7% de casos sospechosos (bajo de 100 a 90.3).</p> <p>BAYLEY: Los resultados pretratamiento mostraron que el grupo contraste tuvo significativamente mejores puntuaciones en la escala mental que los grupos de A/DfE y DfE.</p> <p>Después de dividir al azar a los bebés del grupo de DfE sin anemia en subgrupos (T vs NT), los dos subgrupos fueron analizados con los grupos contraste y con el de A/DfE y las diferencias se encontraban en los dos subgrupos del grupo de DfE sin anemia ya que tuvieron menor desempeño en la escala mental.</p> <p>POSTTRATAMIENTO: Después de tres meses de tratamiento, incrementaron las puntuaciones de grupos de A/DfE y DfE sin anemia.</p>	<p>En la escala motora las diferencias significativas se observaron en el grupo contraste y el grupo A/DfE.</p> <p>POSTTRATAMIENTO: Después de tres meses de tratamiento, incrementaron las puntuaciones de la escala motora en los grupos de A/DfE y DfE sin anemia, y ya no se observaron diferencias significativas</p> <p>Este es otro estudio que apoya la hipótesis de que el tratamiento con hierro revierte el efecto de la DfE sobre el desarrollo.</p>	

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Lozoff et al., 1986. (Guatemala)	Estudio de observación (efecto a corto plazo)	N=21 lactantes con A/DfE (hemoglobina ≤ 10.5 g/dL y DfE indicada por al menos dos de tres medidas bioquímicas: ferritina ≤ 12 ug/L, saturación de transferrina $\leq 10\%$, protoporfirina libre eritrocitaria > 100 ug/dL) y 21 lactantes no anémicos (hemoglobina ≥ 12 g/dL).	6-24 meses de edad.	<p>VARIABLES Lactantes con hemoglobina > 6 gm/dl, sin enfermedades crónicas, complicaciones al nacer, no prematuros, anomalías congénitas, retraso, malnutrición y peso al nacimiento $\geq 2, 500$ gramos.</p> <p>CARACTERÍSTICAS Edad de la madre, educación de la madre, educación del padre, ocupación de la madre, ocupación del padre, número total de hijos ($p < 0.05$), género del lactante, peso al nacimiento, talla, peso y perímetro cefálico.</p>	Determinar si los lactantes con A/DfE muestran problemas afectivos y de atención durante el juego.	<p>Estudio de observación: un sistema comprensivo de codificación fue usado para facilitar el entrenamiento, confiabilidad, detección de errores y análisis exploratorio.</p> <p>El sistema de codificación proporcionó descriptores exhaustivos y mutuamente exclusivos de comportamiento en cuatro amplias clases: relación espacial, acciones del lactante, acciones de la madre y actividades conjuntas del lactante y su madre.</p>	Cada lactante en compañía de un cuidador fue videograbado ocho minutos en una sesión de juego libre antes de iniciar la evaluación con las escalas de Bayley.			<p>No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en las medidas de irritabilidad, distractibilidad y apatía.</p> <p>Sin embargo los lactantes anémicos buscaban más contacto corporal con su madre.</p> <p>La duración del contacto corporal iniciado y mantenido por el lactante (sentado en el regazo de su madre, apoyado hacia ella mientras esta parado o sentado en el piso, colocando una mano en la rodilla de ella etc.) fue de 129 segundos en el grupo anémico comparado con 46 segundos del grupo contraste.</p> <p>Las mamás de los anémicos pasaron signif. menos tiempo lejos de sus lactantes y era signif. menos probable ellas rompieran el contacto con éstos.</p>

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Edad	Variables controladas y Características evaluadas	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Lozoff et al., 1998. (Costa Rica)	Estudio de observación (efecto a corto plazo)	N= 52 lactantes con A/DfE (hemoglobina ≤ 10.5 g/dL, ferritina ≤ 12 ug/L, protoporfirina libre eritrocitaria >100 ug/dL o saturación de transferrina $\leq 10\%$), y 139 con mejor concentración de hierro (hemoglobina entre 10.6 y 11.9 g/dL, ferritina ≤ 12 ug/L, protoporfirina libre eritrocitaria >100 ug/dL o saturación de transferrina $\leq 10\%$) y (hemoglobina ≥ 12 g/dL, ferritina >12 ug/L, Saturación de transferrina $>10\%$ y PLE ≤ 100 ug/dL).	12-23 meses de edad,	VARIABLES Lactantes con peso $\geq 2,500$ gramos, producto de embarazo individual, sin complicaciones neonatales, sin enfermedades crónicas. CARACTERÍSTICAS Género, edad del lactante, orden al nacimiento, peso al nacimiento, educación de la madre, edad de la madre al nacimiento del niño, talla, peso y perímetro cefálico.	Determinar si los lactantes con A/DfE muestran comportamiento como incrementada proximidad a los cuidadores, incrementado temer o duda y disminución en la actividad diaria lo que llevaría a un aislamiento funcional.	Formó parte de un estudio al azar, doblemente ciego, placebo-control (ver Lozoff et al., 1987). El sistema comportamental de codificación fue el siguiente: 1. relación espacial entre el lactante y cuidador (contacto corporal, proximidad sin tocarse), 2. estado afectivo del lactante (temeroso vs placido, sonrisas/carcajadas, llanto/berrinches), 3. comportamiento del lactante en relación con los juguetes, material de la prueba y adultos presentes, 4. comportamiento del cuidador y del examinador durante el juego o evaluación (trata de entablar conversación con el lactante, sonrisas/carcajadas, presentaciones y demostraciones de ítems). Los códigos en las primeras dos categorías eran calificados tomando en cuenta frecuencia y duración y en las últimas dos categorías eran calificados sólo por su frecuencia.	Cada lactante en compañía de un cuidador, fue videograbado en juego libre por 15 minutos, antes de la evaluación con las escalas de Bayley. También fueron videograbados durante la aplicación del Bayley. Se utilizó la escala comportamental de Bayley para evaluar el comportamiento durante la evaluación del desarrollo. La calidad de la participación de la madre durante la evaluación mental y motora también fue evaluada utilizando la escala Likert de 3 a 5 puntos. También se hicieron observaciones en casa, una vez por semana.	Cognitivo	Motor	Comportamental

ANEXO 2

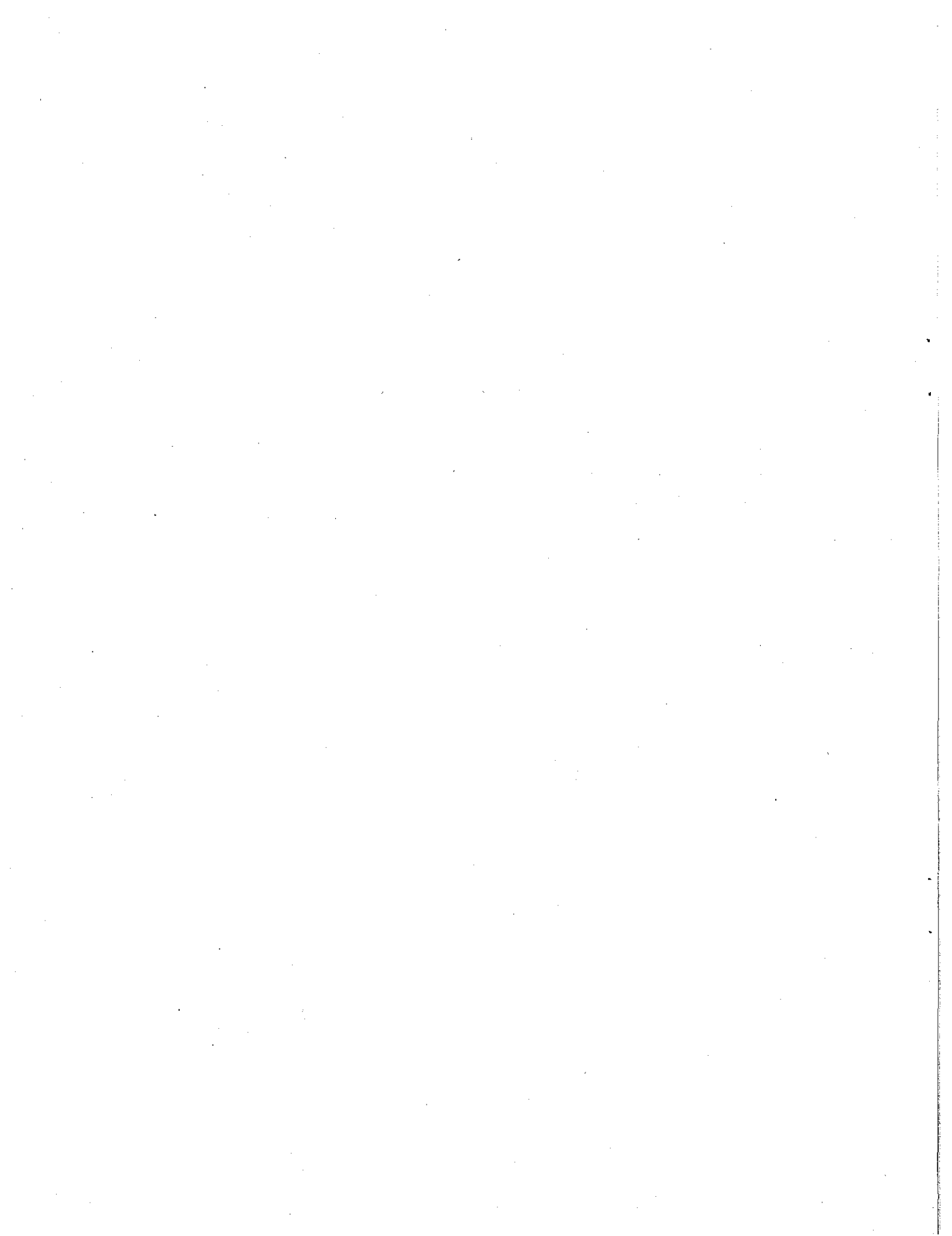


Tabla 3. Artículos DFe sin anemia y desarrollo cognitivo, motor y comportamental

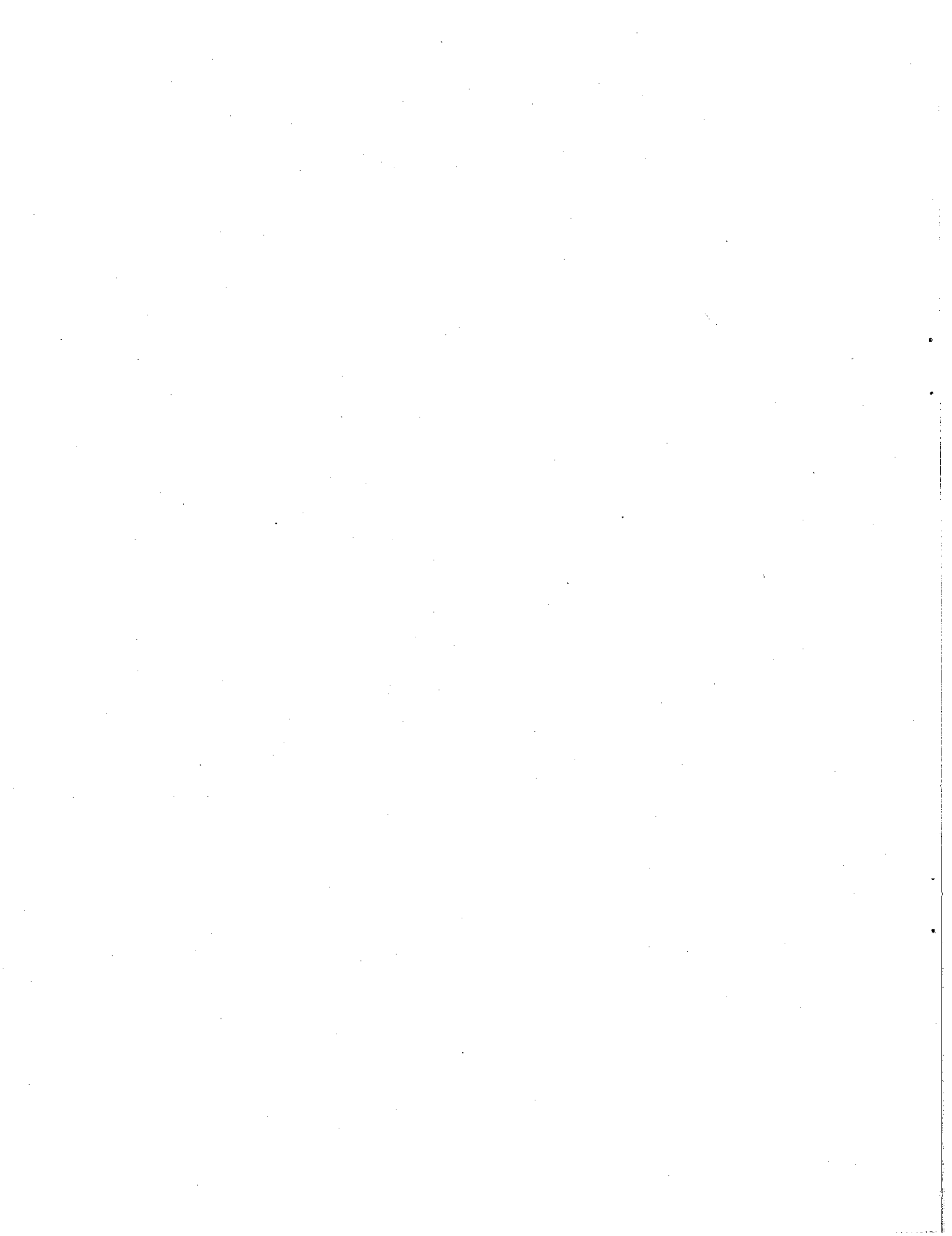
Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Variables controladas y Características evaluadas	Edad	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Oski et al., 1983. (U.S.A.)	Estudio de intervención (efectos a corto plazo)	N=38 lactantes divididos en cuatro grupos: 1) 10 con estado nutricional normal (hemoglobina ≥ 11 g/dL, ferritina > 12 ug/L, protoporfirina libre eritrocitaria < 30 ug/dL, volumen corpuscular medio ≥ 70 fL), 2) 10 con baja concentración de hierro pero sin DFe (hemoglobina ≥ 11 g/dL, ferritina < 12 ug/L, protoporfirina libre eritrocitaria < 30 ug/dL, volumen corpuscular medio ≥ 70 fL), 3) 10 con DFe basada en evidencia bioquímica (hemoglobina ≥ 11 g/dL, ferritina < 12 ug/L, protoporfirina libre eritrocitaria > 30 ug/dL, volumen corpuscular medio ≥ 70 fL), y 4) 8 con DFe basada en evidencia bioquímica y celular.	<p>VARIABLES</p> <p>No prematuros, sin anomalías congénitas, o enfermedades crónicas.</p> <p>CARACTERÍSTICAS</p> <p>Edad, raza, género.</p>	9 a 12 meses de edad:	Determinar si la DFe, aún en ausencia de la anemia podría producir alteraciones en el comportamiento.	Muestra obtenida a conveniencia. Una suplementación con 50 mg de hierro administrado intramuscularmente inmediatamente después de la primera evaluación.	Evaluaciones antes y siete días después de tratamiento intramuscular con hierro utilizando la escala mental y comportamental de desarrollo infantil de Bayley.	En la escala mental los grupos uno y dos inicialmente (antes de las inyecciones con hierro), tuvieron mayores puntuaciones que los grupos tres y cuatro, pero éstas no fueron significativas. Después de las inyecciones con hierro, los grupos tres y cuatro tuvieron un incremento significativo en sus puntuaciones (+21.6 puntos), mientras que en los grupos uno y dos no hubo cambios significativos (+6.1 puntos).	No se encontraron diferencias significativas en la escala comportamental entre los grupos.	

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Variables controladas y Características evaluadas	Edad	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Walter et al., 1983. (Chile) <i>Submuestra del estudio Walter et al., 1989.</i>	Estudio de intervención (efectos a corto plazo)	N= Los últimos 51 lactantes de un cohorte de 314 que estaban terminando un estudio de fórmula fortificada con Fe entraron al estudio. Sólo 37 lactantes completaron las dos evaluaciones y fueron divididos en tres grupos: 10 con A/DfE (hemoglobina <11.0 pero >8.5 g/dL, y al menos dos valores bioquímicos anormales o respuesta de la hemoglobina o del volumen corpuscular medio al tratamiento con Fe), 15 con DfE sin anemia (hemoglobina ≥ 11.0 g/dL, y uno o dos valores bioquímicos anormales), 12 con estado nutricional de hierro normal (hemoglobina ≥ 11.0 g/dL, porcentaje de saturación de transferrina $\geq 10\%$, PLE <100 ug/dL, ferritina ≥ 10 ug/L y respuesta al tratamiento de hemoglobina <1 g/dL o volumen corpuscular medio <3 fL).	<p>VARIABLES</p> <p>Peso al nacimiento >2500 gramos, tos estaban dentro de los percentiles 10-19 para talla y peso requeridos por el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud</p> <p>CARACTERÍSTICAS</p> <p>Padres alfabetizados, etnia, clase media baja.</p>	15 meses de edad.	Comparar el desempeño de lactantes los cuales tenían diferentes grados de deficiencia de hierro con lactantes sanos, y evaluar la respuesta de un tratamiento oral con hierro a corto plazo, utilizando las escalas de Bayley.	<p>A los tres meses de edad se decidió al azar una suplementación con fórmula con hierro o sin hierro.</p> <p>A los 15 meses de edad se realizaron análisis sanguíneos para determinar el estado nutricional de hierro y todos los lactantes del estudio (n=37) recibieron 3-4 mg/kg de sulfato ferroso inmediatamente después de realizada la primera evaluación psicológica.</p> <p>Este fue monitoreado durante las dos primeras semanas de iniciado el tratamiento.</p> <p>10 días después de iniciado el tratamiento se hizo la segunda evaluación.</p>	<p>Dos evaluaciones utilizando las escalas de desarrollo infantil de Bayley: antes y 10 días después de iniciado el tratamiento oral con hierro</p>	<p>PRIMERA EVALUACIÓN</p> <p>Las puntuaciones de la escala mental ($p < 0.0025$) de los lactantes con A/DfE fueron significativamente más bajas que los lactantes con ENFeN.</p> <p>RETEST:</p> <p>En la escala mental el grupo con A/DfE tuvo un incremento significativo en comparación con los lactantes con ENFeN ($p < 0.01$).</p> <p>La diferencia en test-retest entre los dos grupos (A/DfE y ENFeN) en la escala mental fue significativa $p < 0.05$.</p> <p>El grupo de DfE sin anemia no mostró incremento significativo, pero al realizar un análisis de un subgrupo de seis lactantes se encontró en éstos un incremento significativo en test-retest (test 108 ± 10, retest 118 ± 7) $p < 0.01$.</p>	<p>PRIMERA EVALUACIÓN</p> <p>La escala motora no mostró diferencias entre grupos, todas las puntuaciones estaban dentro del rango normal.</p> <p>Se concluye que fue la falta de Fe y no la anemia la determinante para la respuesta del tratamiento oral con Fe, ya que el cambio en el comportamiento fue detectado antes de que hubiera elevaciones importantes en la concentración de hemoglobina.</p>	<p>PRIMERA EVALUACIÓN</p> <p>La escala comportamental sólo mostró diferencias significativas en tono emocional general, ya que los lactantes anémicos eran más infelices que los lactantes con estado nutricional de hierro normal durante la evaluación ($p < 0.05$).</p> <p>RETEST</p> <p>El incremento en la escala mental de los lactantes anémicos, coincidió con el de la escala comportamental de estos lactantes.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en el grupo contraste, y las puntuaciones de estos caían en los límites normales.</p>

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Variables controladas y Características evaluadas	Edad	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Deinard et al., 1981. (U.S.A.)	Estudio de observación (efectos a corto plazo)	N=212 lactantes sin anemia (hematocrito <34%) divididos en: 34 con DFe severa (ferritina <9 ug/L), 21 con DFe moderada (ferritina entre 10 y 19 ug/L), 157 con estado nutricional de hierro normal (ferritina ≥20 ug/L).	VARIABLES Sin enfermedades crónicas o anomalías congénitas. CARACTERÍSTICAS AS Raza, bajo nivel socioeconómico.	11 a 13 meses de edad.	Explorar el efecto que la DFe puede tener sobre el desarrollo cognitivo y la conducta atendida.	Estudio ciego, transversal, analítico.	Para la evaluación psicológica se utilizaron tres medidas: 1. Medida de habituación: fue hecha a partir de los procedimientos usados por Lewis, y aplicada en dos días consecutivos; 2. Escalas mental, motora y de comportamiento de Bayley; 3. Escala ordinal para el desarrollo psicológico de Uzgis y Hunter.	Los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa en los tres grupos en la escala de Bayley. Sin embargo, al realizar un nuevo análisis aislando los reactivos de la escala comportamental de Bayley encontraron diferencias significativas en "se mostró más temeroso ante nuevas personas o nuevas situaciones" en el grupo de deficiencia de hierro severa, así como en la subescala que evalúa áreas sensoriales, ya que también este grupo mostró menos atención visual y auditiva.	Los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa en los tres grupos en la escala motora de Bayley.	Los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa en los tres grupos en la escala de Bayley.

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Variables controladas y Características evaluadas	Edad	Objetivo	Diseño del estudio	Medidas de evaluación	Resultados		
								Cognitivo	Motor	Comportamental
Baptista-González et al., 2004. (México)	Estudio de observación (efectos a corto plazo)	N=51 lactantes sin anemia (hemoglobina ≥ 10 g/dL): 22 con DFe (ferritina ≤ 20 ug/L) y 29 con estado nutricional de hierro normal (ferritina >20 ug/L).	<p>VARIABLES</p> <p>Ausencia de enfermedades hematológicas primarias o antecedentes de transfusión, hemoglobina >10.5 g/dL, que no fueran hijos de madres diabéticas, que no hayan padecido enfermedades infecciosas en las dos semanas antes de iniciar el estudio y que no hayan recibido algún tratamiento con hierro en los dos últimos meses.</p> <p>VARIABLES</p> <p>Edad gestacional, peso al nacer, edad postnatal, longitud supina, talla y perímetro cefálico al nacer, longitud supina, talla y perímetro cefálico al final del estudio, velocidad de crecimiento en peso y en longitud,</p>	6 a 8 meses de edad	Evaluar el desarrollo neuroconductual en lactantes de 6 a 8 meses de edad, no anémicos con DFe en relación con la velocidad de crecimiento.	Estudio transversal en un grupo de lactantes de seis a ocho meses de edad, procedentes de una cohorte institucional de seguimiento pediátrico longitudinal de neonatos de alto riesgo perinatal.	Las escalas mental y motora de desarrollo infantil de Bayley.	<p>Escala mental: se observaron diferencias significativas en la puntuación global para cada grupo (86 vs 99 puntos, $p < 0.01$), con valores más bajos en el grupo de lactantes con DFe.</p> <p>Más aún, se documentaron diferencias significativas con mayor proporción de sujetos con valores anormales en el grupo con DFe, comparados con el grupo sin DFe (0.54 vs 0.07).</p> <p>Al comparar los estratos de la escala de Bayley (normal y anormal) contra el estado nutricional de hierro (normal y baja), se observó que los lactantes con DFe, tienen hasta 13 probabilidades más de presentar puntuaciones anormales.</p> <p>Se encontró en un análisis realizado a una submuestra de lactantes con DFe. severa (ferritina <12 ug/L) diferencias significativas en la escala mental: 63 vs 100 al compararlos con lactantes con mejor concentración de Fe.</p>	<p>Escala motora: a pesar de observarse una diferencia de cinco puntos menos en el grupo de DFe, ésta no resultó ser estadísticamente significativa (mediana de 90 vs 95 puntos).</p> <p>Sin embargo, la proporción de casos por debajo del punto crítico (84 puntos), fue mayor en el grupo DFe al compararse con los lactantes del grupo con estado nutricional de hierro normal (0.41 vs 0.07).</p> <p>Se encontró en un análisis realizado a una submuestra de lactantes con DFe severa (ferritina <12 ug/L) diferencias estadísticamente significativas en la escala motora: 78 vs 95 puntos al compararlos con lactantes con mejor concentración de hierro.</p>	

ANEXO 3



PUNTUACIONES OBTENIDAS POR CADA LACTANTE EN LAS PRUEBAS DE DESARROLLO

Realizamos una tabla en donde se encuentran contenidas las puntuaciones obtenidas de cada lactante en las pruebas de desarrollo utilizadas para este estudio (ver tabla 33).

Tabla 33. Puntuaciones obtenidas por cada lactante en las pruebas de desarrollo

Sujetos	Número de Registro	Escala de desarrollo infantil de Bayley			Escala de lenguaje preescolar			Cuestionario sobre comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad (CBCL1½-5)			Inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas					
		Mental	Motora	Comportamental	Comprensión Auditiva	Comunicación Expresiva	Lenguaje total	Problemas Internalizantes T	Problemas Externalizantes T	Total de Problemas T	Comp. de primeras frases	Comp. de primeras palabras	Prod. de palabras	Primeros gestos	Gestos tardíos	Total de gestos
ENFeN																
1 ^a	#9	109	121	71	114	103	109	29	43	40	99	80	60	95	75	80
2	#10	105	101	41	79	95	86	78	66	79	40	60	75	65	75	75
3 ^a	#15	99	105	17	103	95	99	56	69	68	70	75	40	25	50	45
4 ^a	#16	107	101	73	114	103	109	69	89	77	80	80	50	85	85	85
5 ^a	#17	99	125	73	114	103	109	90	88	93	99	90	40	75	90	90
6 ^a	#19	101	121	18	79	99	88	51	66	61	99	80	60	45	60	55
7 ^a	#20	113	101	96	103	106	105	55	59	60	99	75	90	90	95	95
8 ^a	#22	105	125	60	114	95	105	64	65	68	25	60	55	35	70	60
9 ^a	#23	97	117	12	114	106	111	65	55	59	99	85	75	85	85	90
10 ^a	#24	99	125	64	114	103	109	65	50	59	99	85	50	65	95	90
11 ^a	#27	99	121	68	107	84	95	70	83	78	85	60	40	65	55	55
12 ^a	#28	95	125	86	114	95	105	53	56	57	99	55	30	75	65	65
13	#30	103	105	68	118	106	113	61	63	62	99	80	30	35	40	35
14 ^a	#31	101	129	83	114	95	105	41	59	59	99	50	35	65	90	85
15 ^a	#32	109	125	14	107	111	109	58	61	61	60	35	70	65	85	80
16 ^a	#33	97	93	41	88	84	85	60	63	64	35	30	10	65	65	65
17 ^a	#36	94	106	68	114	129	124	62	66	66	75	50	45	30	80	70
18 ^a	#38	104	114	68	107	99	104	55	60	60	85	60	35	25	75	65
19 ^a	#41	98	114	45	118	99	109	83	74	88	99	40	30	20	95	85
20 ^a	#44	94	114	29	103	99	101	56	64	58	75	50	20	99	95	95
21	#45	107	117	68	114	99	105	55	62	60	99	60	35	90	90	95
22 ^a	#46	98	110	68	114	95	105	65	74	77	85	65	30	65	70	65
23 ^a	#52	75	91	4	88	84	85	65	88	77	35	15	10	5	20	5
24	#54	84	102	68	114	81	98	41	35	33	99	45	15	75	90	85
25 ^a	#59	89	111	99	118	129	126	47	48	51	99	35	85	75	90	85
26 ^a	#60	83	107	41	99	88	93	78	65	80	50	25	15	30	35	25
27 ^a	#62	89	103	64	94	114	104	56	57	59	99	40	15	85	95	95
28 ^a	#64	91	107	68	99	114	107	51	77	66	99	35	45	40	80	70
29 ^a	#68	81	107	80	118	99	109	56	46	51	99	70	20	40	70	60
30	#71	73	107	14	114	81	98	58	57	59	99	30	15	65	65	65

Sujetos	Número de Registro	Escala de desarrollo infantil de Bayley			Escala de lenguaje preescolar			Cuestionario sobre comportamiento de niños (as) de año y medio a cinco años de edad (CBCL1½-5)			Inventario McArthur-Bates del desarrollo de habilidades comunicativas					
		Mental	Motora	Comportamental	Comprensión Auditiva	Comunicación Expresiva	Lenguaje total	Problemas Internalizantes T	Problemas Externalizantes T	Total de Problemas T	Comp. de primeras frases	Comp. de primeras palabras	Prod. de palabras	Primeros gestos	Gestos tardíos	Total de gestos
DFe																
1	#3	103	128	86	107	95	101	68	65	71	70	80	55	50	90	85
2	#4	106	108	80	107	103	105	86	80	91	99	70	85	90	95	95
3	#18	105	117	64	107	106	107	51	60	53	60	75	35	55	30	35
4	#25	117	121	54	114	121	119	49	64	63	85	60	50	50	70	65
5	#29	95	125	58	107	99	104	59	55	60	85	85	30	65	80	80
6	#34	113	121	95	114	129	124	43	51	48	60	80	40	65	80	80
7	#37	72	106	10	79	84	79	69	77	74	75	70	10	45	60	55
8 ^b	#43	76	98	7	107	84	95	65	69	64	99	65	15	60	65	65
9	#47	92	114	41	114	81	98	58	62	61	99	30	15	40	45	45
10	#48	106	102	58	107	121	116	71	63	71	75	60	30	60	80	75
11	#53	90	106	71	107	81	94	67	73	76	60	15	10	45	80	70
12	#55	96	106	32	114	106	111	41	46	47	99	70	15	80	70	70
13	#56	87	99	80	114	103	109	65	62	68	99	60	15	70	90	85
14	#58	83	107	95	94	100	97	51	48	52	99	20	15	50	35	40
15	#61	89	103	45	94	88	90	53	58	61	99	40	15	60	60	65
16	#66	77	99	38	118	81	100	53	63	63	99	10	45	70	30	35
17	#67	96	110	34	114	89	102	74	80	81	50	15	40	30	65	55
A/DFe																
1 ^b	#2	114	112	96	103	95	99	55	58	52	70	75	75	40	90	85
2 ^b	#5	101	92	41	107	99	104	69	58	67	65	70	65	70	55	60
3	#12	125	117	71	118	129	126	60	59	59	99	60	85	80	90	90
4	#21	103	125	98	114	109	109	53	62	62	99	90	30	55	85	80
5	#26	103	113	96	107	84	95	51	55	51	40	70	20	20	35	30
6 ^b	#65	71	107	17	114	81	98	58	63	65	99	45	10	25	50	40
7	#69	75	107	9	89	70	77	74	73	78	40	20	10	20	55	45
8	#70	77	103	2	89	74	79	64	73	70	35	50	10	20	45	35
9	#74	81	95	1	89	94	91	67	73	73	99	5	10	5	5	5
DFe pero sin valor de hemoglobina																
1	#7	97	105	91	107	95	101	62	60	63	99	55	50	25	40	35
2 ^b	#8	103	105	18	114	89	102	69	76	74	55	75	80	85	95	90
3 ^b	#13	103	101	23	103	84	93	73	67	72	75	75	20	80	99	95

^a Lactantes que presentaron ENFeN desde los seis meses la cual prevaleció hasta los 14-18 meses de edad.

^b Lactantes que presentaron DFe desde los seis meses la cual prevaleció hasta los 14-18 meses de edad.

ANEXO 4

1. N° Reg. Monterrosa _____

2. N° Actual _____

3. Fecha Actual _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Características Neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad con deficiencia de hierro

Responsable del Proyecto: Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

1. ¿Está usted de acuerdo, en que Ud. y su hijo (a), sean incluidos en este estudio de investigación sobre las características neuropsicológicas en lactantes de 14 a 18 meses de edad con deficiencia de hierro?
Sí No
2. ¿Ha recibido usted información adecuada sobre el proyecto?
Sí No
3. ¿Se le ha explicado claramente que el riesgo para su bebé es mínimo?
Sí No
4. ¿Ha recibido usted las respuestas oportunas a sus preguntas relacionadas con éste estudio?
Sí No
5. ¿Se le ha explicado correctamente lo que significa confidencialidad?
Sí No
6. ¿Se le informo en forma adecuada cómo se utilizará la información proporcionada por usted?
Sí No
7. ¿Está de acuerdo en que tomemos una pequeña muestra de sangre a su bebé?
Sí No

Este estudio me fue explicado por: _____

Firma de la madre

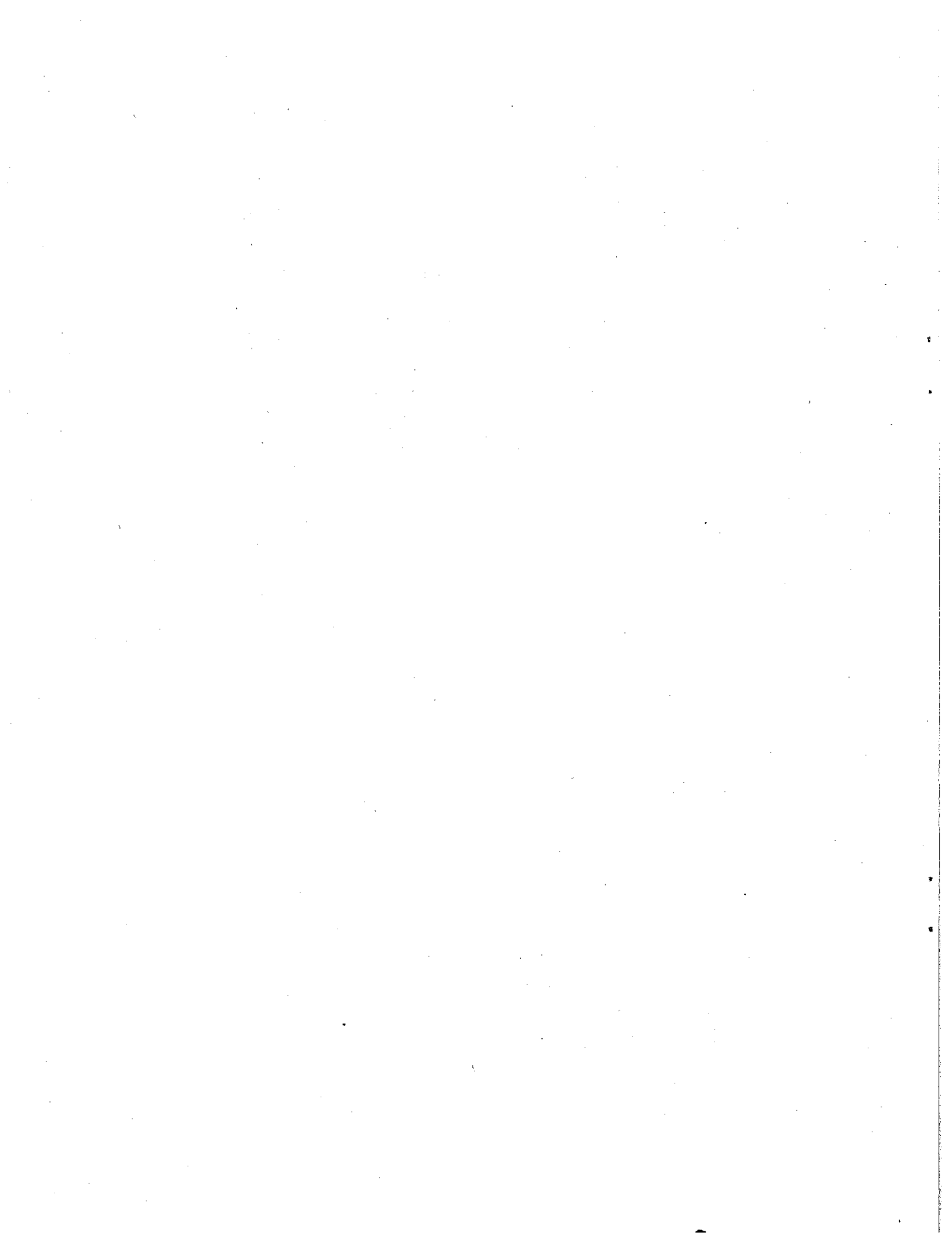
Fecha

Nombre completo de la madre (Nombre de soltera)

Firma del Testigo

Nombre del Testigo

ANEXO 5





UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN

Características neuropsicológicas en lactantes de 15 a 18 meses de edad con
deficiencia de hierro.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET082005-11

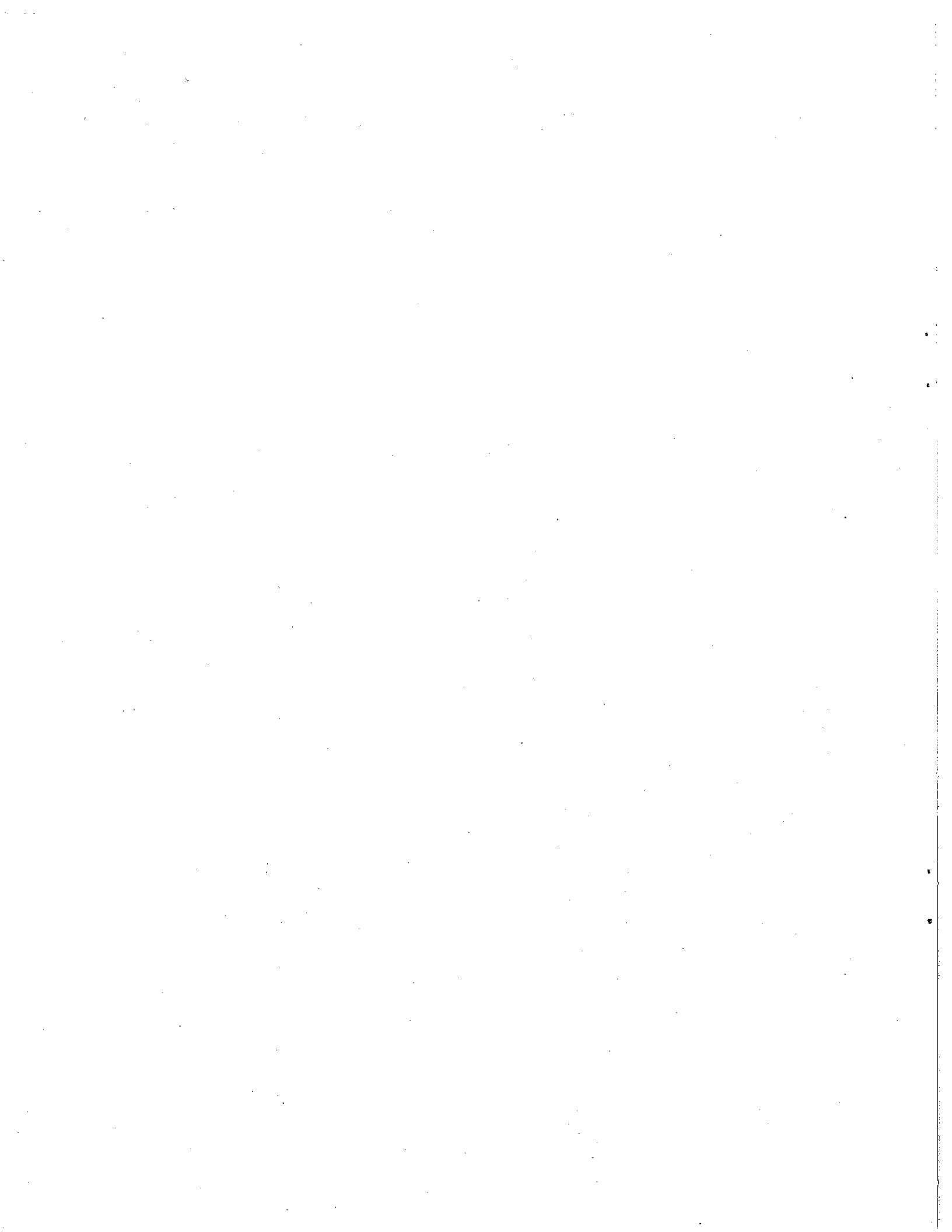
RESPONSABLE Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

NOMBRE DEL ALUMNO María Beatriz Beltrán Navarro

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

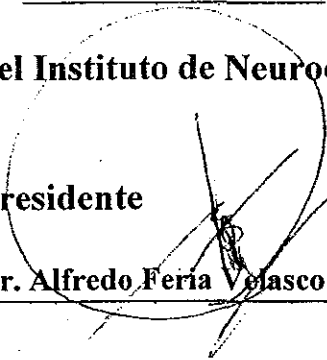
SUGERENCIAS:

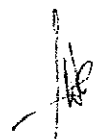



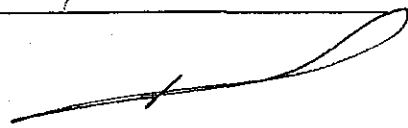
RECHAZADO DEBIDO A: _____

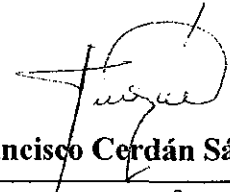

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación, en primera instancia, al comité tutelar y posteriormente al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 26 de Mayo
de 2006, firmando los integrantes del Comité de Ética
del Instituto de Neurociencias.

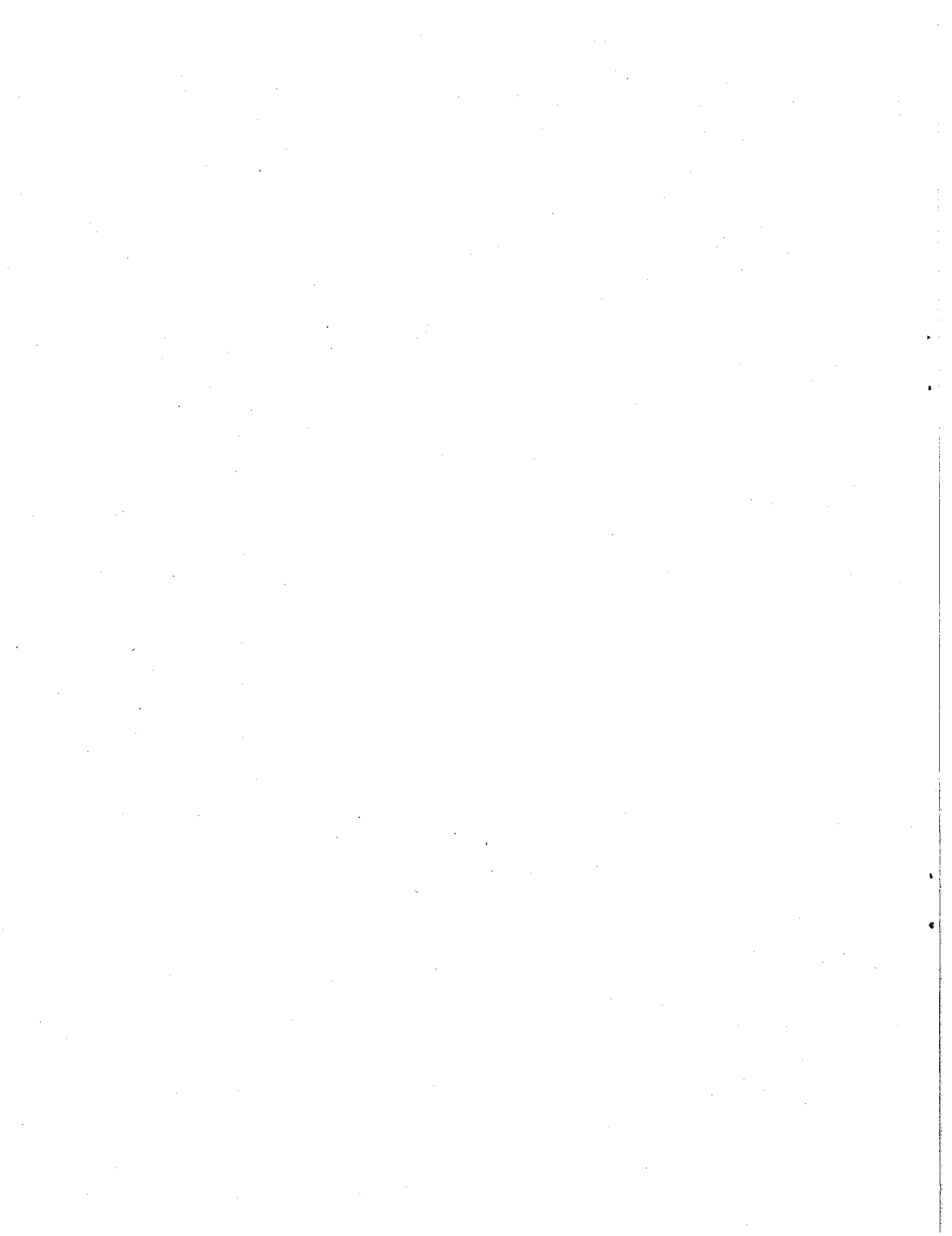
Presidente

Dr. Alfredo Feria Velasco

Secretaria

Dra. Marisela Hernández González

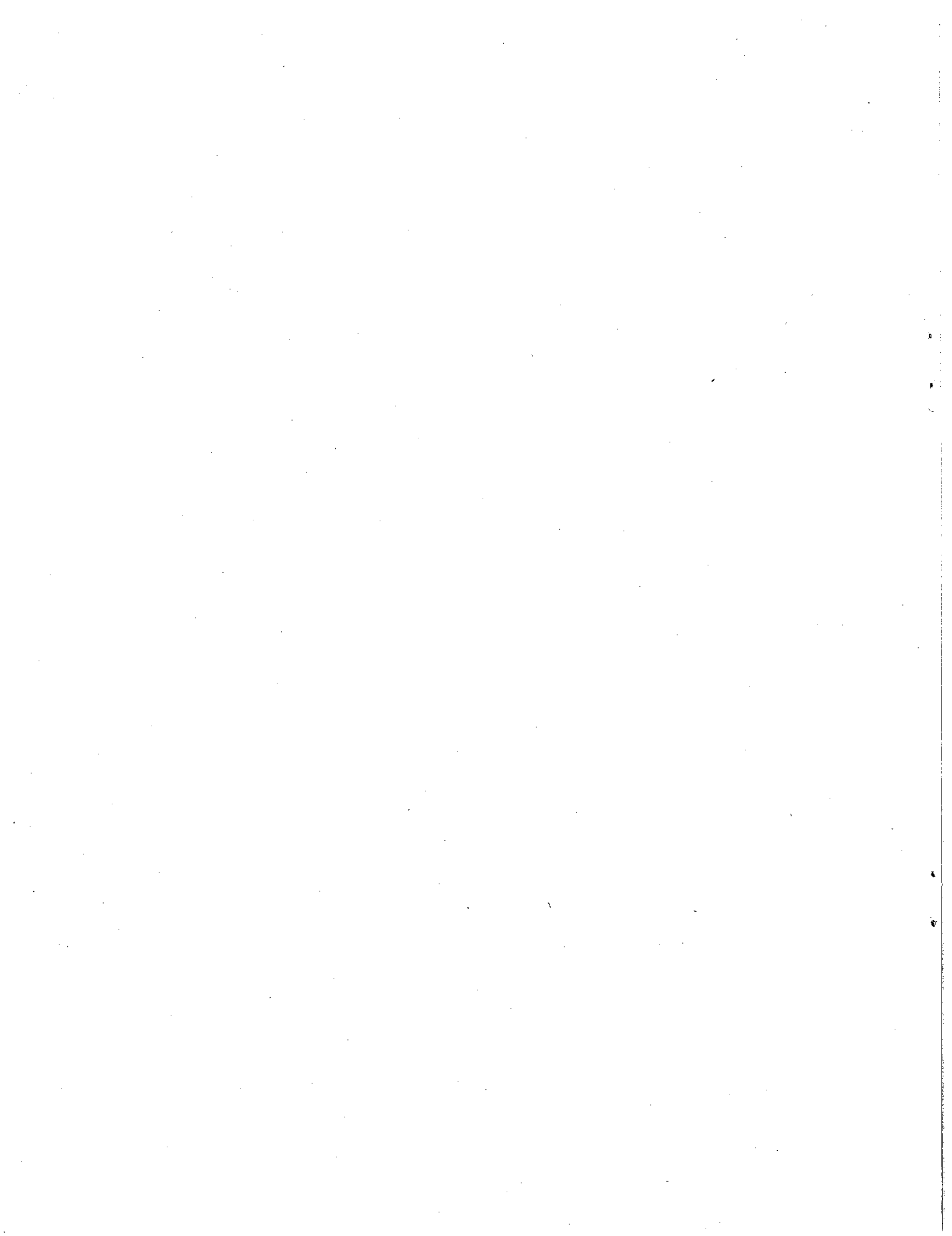
Vocales:

Dr. Jacinto Bañuelos Pineda

Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

Dr. Jorge Juárez González

Ccp. Comité Tutelar correspondiente.



ANEXO 6



FORMATO PARA LA EVALUACIÓN DE PROYECTOS
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CIVIL DR. JUAN I. MENCHACA

Título del proyecto: Características Neuropsicológicas en Individuos de 15 años de edad con deficiencia de hierro.

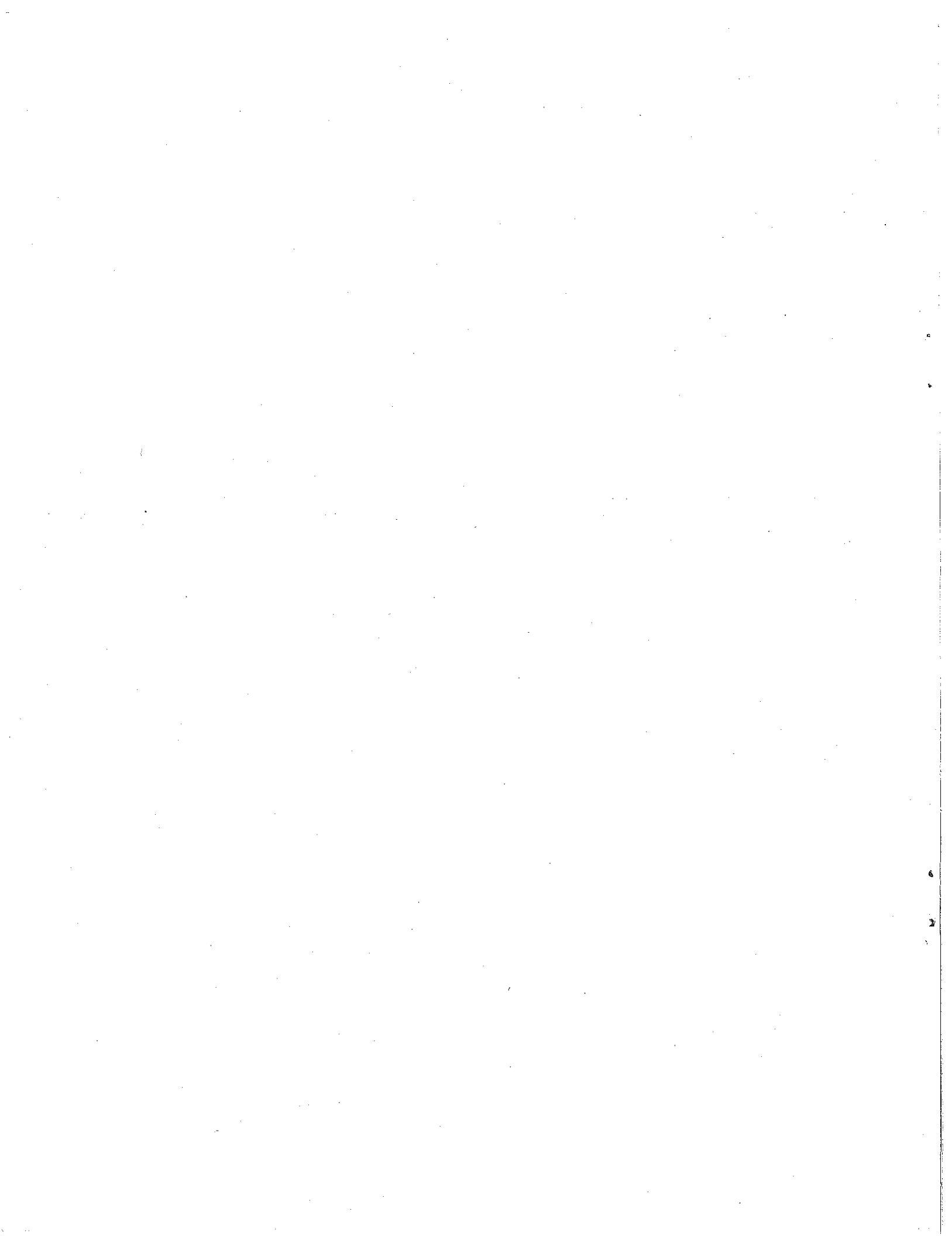
Fecha de la evaluación: 11/Ago/05

ESTRUCTURA DEL PROTOCOLO

TITULO
MARCO TEORICO
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Definición del problema ➤ Antecedentes ➤ Justificación ➤ Hipótesis
OBJETIVOS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ General ➤ Específicos
DISEÑO
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Definición del Universo ➤ Tamaño de la muestra ➤ Definición de unidades de observación ➤ Definición de grupo control ➤ Criterios de inclusión ➤ Criterios de exclusión ➤ Definición de variables ➤ Fuente y métodos de colección de datos ➤ Prueba piloto ➤ Plan de tabulación de datos ➤ Instrumentos de captación de datos ➤ Bibliografía
CONSIDERACIONES ETICAS
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD
ORGANIZACION
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cronograma ➤ Recursos materiales ➤ Presupuestos ➤ Actividades de difusión

CRITERIOS

1. ORIGINALIDAD contribuye al avance general del conocimiento en el área en cuestión.
2. CALIDAD CIENTÍFICA consistencia metodológica de la fundamentación y diseño de la investigación.
3. FACTIBILIDAD posibilidad de realización dentro de los límites de infraestructura y los recursos humanos, materiales y financieros disponibles y tiempo propuesto.
4. RELEVANCIA Y OPORTUNIDAD adecuación a intereses y lineamientos nacionales, estatales e institucionales.
5. VIABILIDAD DE LA APLICACIÓN vinculación con los posibles usuarios de los resultados del proyecto.
6. PRESENTACIÓN estructura del proyecto.
7. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.



Favor de indicar en el recuadro de la derecha la calificación en la escala del 0 al 10 y que vaya más de acuerdo con su apreciación del enunciado presentado.

1. Los objetivos son claros y aseguran la contribución esperada del proyecto.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Existe congruencia entre los objetivos propuestos y las metas que se desean alcanzar.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. La metodología propuesta permite alcanzar los objetivos planeados.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. La infraestructura disponible favorece los objetivos establecidos.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Los logros del grupo de trabajo favorecen los objetivos propuestos.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Las metas del proyecto pueden alcanzarse en el tiempo propuesto.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

¿La Calidad Académica y el planteamiento metodológico es el adecuado? Si No

DICTAMEN

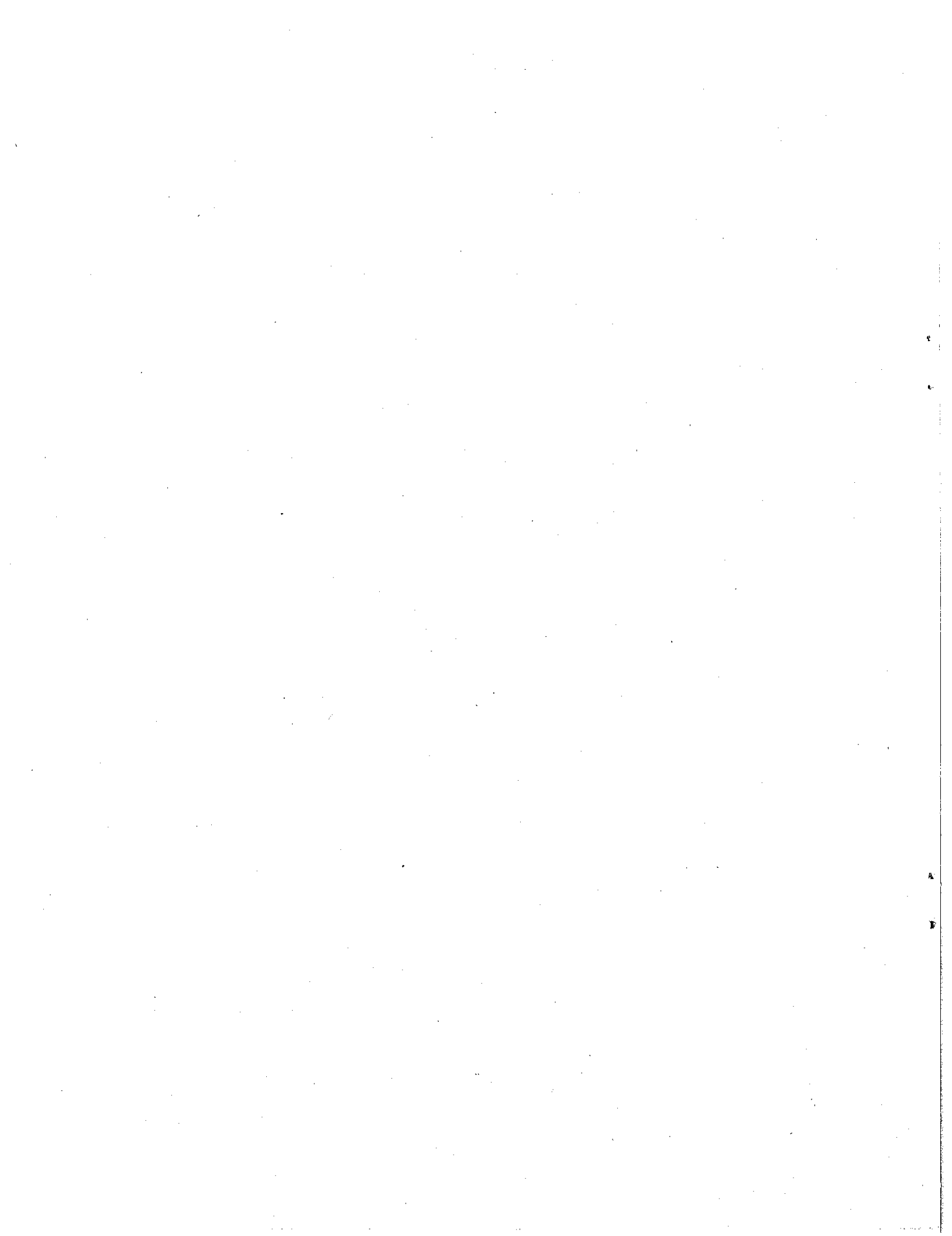
APROBADO SIN MODIFICACIONES
APROBADO CON MODIFICACIONES
 RECHAZADO

OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES DEL COMITÉ

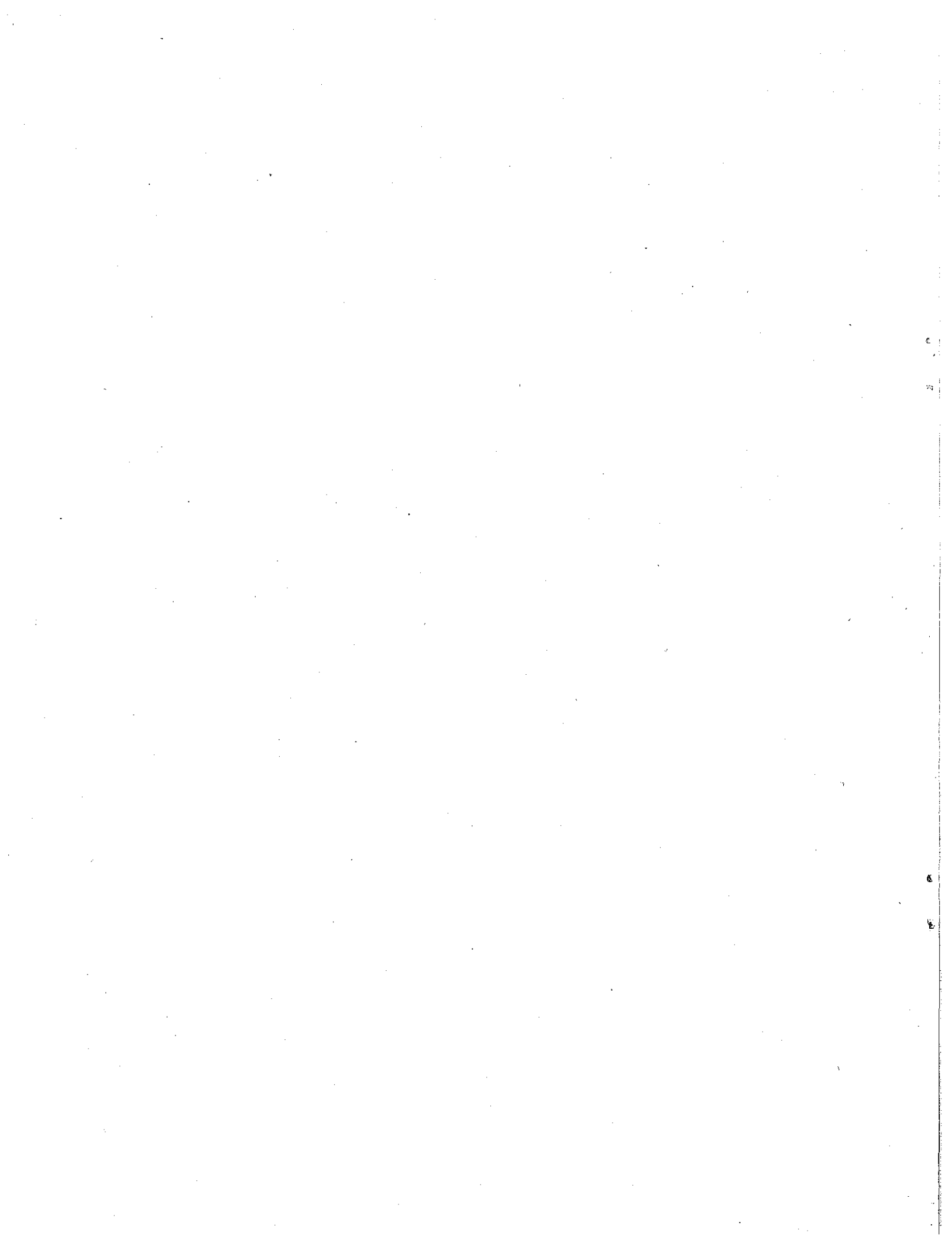
①. El consentimiento informado, debe de incluir la información que haga responder a las preguntas que se basan en el formato propuesto. Debe aclarar:

- a) El propósito del estudio
- b) Beneficios esperados
- c) Riesgos probables (aunque sea de la toma de sangre).
- d) La cantidad de sangre que será extraída
- e) El derecho a no aceptar, y en caso de aceptar, el derecho a abandonar el estudio, sin ninguna acción coercitiva.
- f) El nombre y teléfono del investigador
- g) La confidencialidad de la información y las firmas que sugieren son suficientes. Solo agregar el teléfono del familiar.

Dr. Maximiliano



ANEXO 7





DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD
 DIRECCION DE DESARROLLO EN SALUD
 DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
 CIUDADELA DE REGISTRO DE INVESTIGACIONES AUTORIZADAS

No. DE REGISTRO: 578/05
 FECHA DE REGISTRO: 23 agosto 2005
 DIA MES AÑO

UNIDAD ADMINISTRATIVA: Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca"

DATOS DE IDENTIFICACION			
TITULO:	Características neurosicológicas en lactantes de 15 a 18 meses de edad con deficiencia de hierro"		
2 INVESTIGADOR PRINCIPAL:	M. C.P. Maria Beatriz Beltrán Navarro		
TELEFONO / FAX:	36-47-77-76	HORARIO EN QUE SE ENCUENTRA: 8:00 am. A 16:00 p.m.	
3 UNIDAD O DEPTO. DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACION:	Instituto de Nutrición Humana		
4 INSTITUCION / UNIDAD	Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"		
DOMICILIO:	Salvador Quevedo y Zubieta No. 750		
5	<input type="checkbox"/> RESTRINGIDO	<input checked="" type="checkbox"/> ABIERTO	
6	INICIO: 01	MES: septiembre	AÑO: 2005
	TERMINACIÓN: 31	MES: diciembre	AÑO: 2005
TIPO DE INVESTIGACION (considerando los cuatro criterios siguientes):			
7. SEGUN OBJETIVOS	8. SEGUN METODOLOGIA:	SEGUN EL SUJETO DE ESTUDIO	SEGUN RIESGO:
<input checked="" type="checkbox"/> BASICA	<input checked="" type="checkbox"/> EXPLORATORIA	<input type="checkbox"/> BIOMEDICA	<input checked="" type="checkbox"/> SIN RIESGO
<input type="checkbox"/> APLICADA	<input type="checkbox"/> COMPARATIVA	<input type="checkbox"/> CLINICA	<input type="checkbox"/> CON RIESGO MINIMO
<input type="checkbox"/> TECNOLOGICA	<input type="checkbox"/> EXPERIMENTAL	<input checked="" type="checkbox"/> EN SALUD PUBLICA	<input type="checkbox"/> CON RIESGO > MINIMO
10 DISCIPLINAS COMPRENDIDAS EN EL PROYECTO: Neuropsicología			
11 ORIGEN DE LA INICIATIVA: En relacion a la institución donde se desarrolla: <input type="checkbox"/> INTERNO <input checked="" type="checkbox"/> EXTERNO			
12 <input checked="" type="checkbox"/> TESIS DE GRADO. Para obtener el título de: Maestría en ciencias del comportamiento (opción neurociencias)			
Universidad / Escuela: Universidad de Guadalajara / CUCS Instituto de Neurociencias			
APOYO EXTERNO:(recursos, información, asesoría, otros)			
INSTITUCION:		TIPO DE APOYO QUE OTORGA:	
INVESTIGADORES: datos del Investigador principal y máximo 3 Investigadores Asociados en orden de participación, aún en el caso de tesis, anotar Director y Asesor (es):			
NOMBRE COMPLETO	PUESTO / FUNCION	TIEMPO QUE DEDICA AL PROYECTO	MAXIMO GRADO ACADEMICO
Dra. Esmeralda Matute Villaseño	Director de tesis	15 hrs. por semana	Doc. En Neurosicología
Dr. Edgar Vazquez Garibay	Inv. Asociado	15 hrs. Por semana	Doctorado en nutrición
NUMERO DE OTROS PARTICIPANTES: APOYO TECNICO: APOYO ADMINISTRATIVO: TOTAL:			

La jefatura de enseñanza de la unidad debe conservar en sus archivos un expediente por proyecto, integrado por la copia del protocolo, datos de investigación de los Investigadores, solicitud de autorización, dictámenes de comité ético-científico, autorización del titular, e informes del seguimiento. Se enviara a la Dirección de Desarrollo en Salud una copia de este formato para integrar el registro Estatal de Investigación en Salud.

COORDINADOR DE INVESTIGACION: Dr. Pascual Sánchez Mejía



SUBDIRECCION
DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

