



Anemia y Déficit Cognitivo

Álvaro Izquierdo – Colombia

Jefe de Neuropediatría Hospital de La Misericordia

Se calcula que más o menos el 25% de los niños en el mundo, especialmente en países en desarrollo, tiene deficiencia de hierro. Una cosa es tener deficiencia de hierro y otra cosa es tener anemia con deficiencia de hierro. Si probablemente miramos lo que dice aquí, para deficiencia de hierro el grupo es enorme y en los países en desarrollo mucho más. Más o menos hace 2 años el Consejo Episcopal en Colombia dijo que el 50% de los niños en Colombia sufre de anemia ferropénica, es decir, la mitad de nuestra población sufre de anemia ferropénica.

Cuando hago la historia clínica, y trato de transmitírselo a mis alumnos, uno empieza a preguntar: ¿cómo va el embarazo? Normal ¿Usted tuvo varios abortos? Sí, doctor ¿Tuvo amenaza de aborto? Sí, doctor ¿Tuvo sangrado? Sí, doctor. ¡Pero el embarazo fue normal! ese es un concepto cultural y estamos llenos de esa situación. Encontramos que la mamá tuvo sangrados, como no hubo amenaza de aborto, no hubo problema; o se le desprendió un 10 y hasta un 20% de la placenta, pero como no hubo un desprendimiento total, no hubo problema; estos son factores de riesgo para nosotros.

La primera causa en neurología pediátrica de parálisis cerebral, retardo mental y epilepsia es el retardo del crecimiento intrauterino. En el niño influyen la prematurez, la alimentación parenteral, el uso de leche de vaca antes del primer año, las fórmulas maternizadas con bajo aporte y las dietas con bajos aportes.

Quiero hacer énfasis en algo que se ha detectado en Colombia. Hay algunos niños sanos a término que comienzan a desarrollar anemia ferropénica o deficiencia de hierro desde el tercer o cuarto mes con algún tipo de verduras -no siendo las de mejor calidad, absorción o aporte -que obtienen hierro y por lo tanto, me preocupa esa situación.

¿En qué se traduce la deficiencia de hierro?

En anemia, en menor transporte de oxígeno y se ha demostrado que esto afecta el crecimiento, el desarrollo que en otras palabras corresponde al neurodesarrollo y la inmunidad. Además de anemia, estos niños pueden tener retardo psicomotor, debilidad, porque el hierro es fundamental en el músculo y de hecho, es una de las primeras causas de espasmo del sollozo. Usualmente cuando un niño empieza con espasmos del sollozo decimos que se debe a mala crianza, pero deberíamos medir hemoglobina, hematocrito, transferrina, etc., y mirar si tiene un factor predisponente

para ser corregido; definitivamente no es una mala crianza, puede ser una forma inadecuada de llamar la atención pero no es malacrianza y tiene una carga genética importantísima.

¿Para qué sirve el hierro?

Es un co-factor en la síntesis de ácidos nucleicos, fundamental en la función mitocondrial y en la respiración oxidativa, es importantísimo en la detoxificación metabólica y es un elemento vital, fundamental para el metabolismo de las catecolaminas: adrenalina, noradrenalina, serotonina, dopamina o sea, toda la materia prima bioquímica está influenciada por este micronutriente.

Transportadores

Por otro lado, existen transportadores en la barrera hematoencefálica y hay algunas condiciones en las cuales se pueden ver afectados esos transportadores. Hoy en día sabemos que hay genes que se llaman de “resistencia múltiple a medicamentos”; lo cual se descubrió en oncología, explicaría que cuando le doy un medicamento a un paciente, no importa cómo se llame, el paciente es refractario porque esos extractores sacan cualquier cosa y eso incluye algunas vitaminas, hierro, así que el paciente que tiene ese tipo de enfermedades de resistencia múltiple también se puede ver afectado por los transportadores.

Cerebro y hierro

El cerebro es muy rico en hierro y las concentraciones varían según el sitio y la edad. Entonces, ¿dónde están esos sitios en donde más se deposita el hierro? Primero, la corteza cerebral. Segundo, el hipocampo y luego, el cuerpo estriado, ¿qué hacen los tres? ¡Cognición! También se han encontrado importantes cantidades en el cerebelo. En el caso del cuerpo estriado, es importantísimo para aprender a automatizar los movimientos como el balanceo, la postura al escribir, el coordinar los movimientos en forma alterna o sea, actividades motoras. El hipocampo es en donde retenemos la memoria, la información, de modo que si no tenemos adecuado desarrollo del hipocampo, no desarrollamos adecuados procesos de aprendizaje, especialmente de memoria.

Se ha visto que en niños sometidos a estrés postraumático hay una disminución del tamaño del hipocampo y se ha apreciado lo mismo en bebés sometidos a alto estrés intrauterino expuestos a altos niveles de cortisol. Por ello, una de las razones por la cual se eliminó el cortisol que se daba en altas dosis a neonatos para la enfermedad pulmonar, fue que encontraron que todos salían con retardo del desarrollo y atrofia cerebral. Adicionalmente, no se puede decir que hay un mecanismo único y solamente es responsable el hierro, sino que hay un conjunto de situaciones que predisponen a lo mismo: la prematurez, las amenazas de parto prematuro, las enfermedades

intercurrentes, etc. También se ha demostrado que el hierro afecta la mielinización, con retardo de este proceso.

Dopamina

En ratas con bajo hierro se ha visto que se produce una disminución de la densidad de los receptores de dopamina D₂. ¿Para qué sirven esos receptores? Hoy en día se sabe, por ejemplo, que en el trastorno por déficit de atención por hiperactividad, una de las causas es el receptor D₂ y otra es el D₄. Quiero comentarles que Colombia es el país en el mundo que tiene mayor déficit de atención con hiperactividad, tan sólo asimilable a algunas áreas de España.

Funciones ejecutivas

Sabemos que si se encuentra afectado el lóbulo frontal, no tengo buena atención, no tengo adecuadas funciones ejecutivas, pero ¿qué son las funciones ejecutivas? Las funciones ejecutivas se consideran hoy tan importantes como el coeficiente intelectual, es detectar el estímulo, captarlo, sostener la atención en ese estímulo, desarrollar una tarea, finalizarla y mirar que quedó bien hecha o sea, más o menos lo que tenemos que hacer todos los días, cuando estudiamos, trabajamos, queremos hacer deporte, todo; entonces, si tengo varios estímulos simultáneos, tengo que escoger uno, el que más interesa y mantenerme centrado, desarrollarlo adecuadamente y finalizarlo para darme cuenta que lo hice bien ¿Cuántos niños tenemos con ese tipo de trastornos, probablemente de causa multifactorial, uno de ellos el hierro?

Medicina basada en la evidencia

Infelizmente no hay trabajos concluyentes; así que tenemos limitadas evidencias estructurales, no se ha hecho suficiente énfasis en estudiarlo como evento aislado o como evento concomitante aunque por fortuna tenemos que en la parte de neurofisiología sí hay suficientes datos. Una compañera mía que trabaja en Chile, en el Centro de Nutrición y de Desarrollo, la Doctora Cecilia Algarín, es una de las personas considerada hoy en día más importante en potenciales evocados, nutrición y desarrollo o aprendizaje. Ella ha demostrado -luego vamos a ver algunos de sus trabajos- que cuando se hacen potenciales evocados en grupos control con hierro normal, con deficiencia de hierro, sin anemia y con anemia, los tiempo de conducción son más demorados, lo cual no es grave; el problema es que aunque se haga la suplencia, a los 5 y a los 7 años continúan demorados si no se corrigen antes de los 2 años de edad.

En grupos de seguimiento que tienen entre 12 y 13 años de edad todavía tienen latencias prolongadas, ¿qué significa eso? procesamiento lento, aprendizaje lento, dificultades para cambiar de actividad cuando se da una orden, el tiempo de respuesta a las distintas pruebas controladas de test es más tardío, o sea, la eficiencia de ese ser humano es menor; eso también se vio con potenciales evocados visuales aún después de un tiempo prolongado de haberse corregido la deficiencia de hierro.

¿Qué hay realmente de evidencia?

Es muy escasa hoy en día para menores de 2 años para deficiencia cognitiva. Hay cosas que lo sugieren pero aún no; en cambio, sí hay suficiente evidencia para tratamiento a largo plazo en niños mayores en países en desarrollo; no obstante, hay una gran cantidad de variables que no podemos sopesar aisladamente que son difíciles de mirar, ¿qué es lo más grave? que no hay publicaciones recientes de guías prácticas en tamizaje para deficiencia de hierro o suplemento de hierro para prevenir defectos cognitivos o comportamentales.

A diferencia de la suplementación de yodo en la sal para evitar el bocio, es importante también la suplementación de hierro en la harina. Hay que hacer una serie de consideraciones porque no todo se debe dejar para el hierro; por ejemplo, hay estudios de desnutrición proteica que muestran que diferentes factores ambientales pueden moderar la relación entre la lesión temprana y el desarrollo anómalo posterior, esto tiene un factor positivo y un factor negativo: adecuada suplementación de hierro, la cual puede aminorar en un momento dado los efectos a largo plazo.

Ahora bien, casi siempre decimos: ¡bueno, es que es importantísimo! Creo que somos mucho más concientes de que el lactante hay que intervenirle tempranamente, pero se nos olvidan dos o tres cosas: los primeros seis meses de vida son los más importantes para el desarrollo del niño, o sea, el 25% del desarrollo cerebral. Se ha visto que pueden suceder profundos cambios del desarrollo después del crecimiento cerebral rápido. Una de las cosas que nos venían enseñando desde hace tiempo es que cuando uno nacía, nacía con un número de neuronas y de ahí en adelante ¡no había nada más que hacer! Eso no es cierto, las neuronas del hipocampo se siguen multiplicando claramente hasta los 2, y en algunos casos se ha visto que hasta los 5 años; en el cerebelo hasta los 7 y los 8 años.

¿Cuáles son los problemas?

Que no se puede individualizar hasta qué punto no sea una variable familiar ese pobre desarrollo en esos niños que están deprivados, en quienes sus papás están desempleados, probablemente no han terminado su bachillerato y el hierro no sea el único factor. Entonces, la documentación aún sigue siendo pobre y no podemos trasladar, como ustedes lo saben, los datos de los animales como las ratas a los seres humanos, porque necesariamente no son aplicables.

Cuando uno habla de hierro y cognición, se olvida de algunas situaciones especiales de deficiencia de hierro que también son gravísimas, por ejemplo, el accidente cerebrovascular. Se sabe que la anemia es un factor predisponente, me refiero a la anemia ferropénica, de accidente cerebrovascular, los espasmos de sollozo y otra condición que es ocasional pero rara vez se ve en niños, si no especialmente en adolescentes, que es el pseudotumor cerebral o la hipertensión endocraneana benigna.

Voy a presentarles dos trabajos que ejemplificarán lo que voy a tratar de explicar al final. Uno de ellos es un trabajo de México en donde tomaron 210 escolares, de 8-10 años, en quienes evaluaron la parte hematológica, el hierro, la ferritina, la transferrina y los dividieron en 3 grupos, equivalente a la población de Bogotá, 2.600 m sobre el nivel del mar. Al primer grupo lo llamaron ID – niños sin ferropenia, sin anemia- y los controlaron a los 3 meses dándoles suplencia y ¿qué observaron? que los potenciales evocados de esos niños eran tardíos y que cuando les hacían una prueba de memoria, si solamente tenían que retener 3 elementos lo hacían muy bien pero si tenían que retener 5 elementos, había una diferencia estadísticamente significativa. Entonces a una altura equivalente a la de Bogotá, la anemia ferropénica sí afecta el aprendizaje a cualquier edad.

También traigo un estudio de Nutrition del 2007, se trata de un metaanálisis, creo que es lo mejor que se ha hecho después del Cochrane del 2001, para mirar si esto definitivamente servía, no servía, etc. Entonces, encontraron que habían 147 trabajos que podían ser relevantes, de los cuales excluyeron una buena cantidad, porque se dieron cuenta que no eran relevantes; siguieron bajando, miraron que apropiados para las condiciones solamente habían 32 y finalmente llegaron a la información que 17 trabajos de los 147 iniciales eran buenos y se iban descartando por diferentes exclusiones; por ejemplo, les dieron diferentes drogas o les dieron otros micronutrientes aparte de hierro, no sabían cuál era el consumo calórico, etc.

En general, uno sabe que cuando las desviaciones son muy amplias en su desviación estándar y cruzan el cero, bien sea para un lado o para el otro, pierden valor o sea, no son concluyentes. Aunque algunos estudios tenían un valor de confiabilidad de coincidencia bastante alto, habían otros muy extensos, la inmensa mayoría de los trabajos cruzaban el valor cero, luego no tienen valor significativamente estadístico, bien sea para negarlo o para afirmarlo, por lo que uno dice: ¡hombre, por eso es que no podemos decir que pese a que hay muchos elementos que lo sugieran o porque no se han hecho adecuadamente los trabajos o porque no se ha hecho un adecuado seguimiento, decir de manera conclusiva y con alto nivel de evidencia que eso es así!

No obstante, aquí hay una lección, vamos a ir desglosando cuáles fueron las consideraciones que ellos sí pudieron encontrar de valor estadístico; primero, la suplencia de hierro era efectiva; segundo, la mejor forma de darlo era vía oral; tercero, era mejor cuando la suplementación duraba un mes; cuarto, como habían dicho que en los niños mayores era más evidente, especialmente en niños mayores de 60 meses, 5 años, era donde se veía el mayor efecto beneficio. Por otro lado, hay que ser muy cuidadoso con la mayoría de las pruebas de desarrollo cognitivas, ya que son en niños mayores de 5 años, mientras en niños menores de 5 años, así sea un genio, nadie lo puede decir al año de edad. Por lo tanto, hay que tener más bien como escalas de desarrollo y esperar 7, 8, 9, 10 años a que crezca el niño para decir: ¡sí, eso fue efectivo! Eran mejores obviamente cuando el trabajo era bien hecho, cuando la hemoglobina estaba por debajo de 11 era mucho más notorio el efecto y además si el

niño tenía anemia o era deficiente sin anemia, también se veía de manera significativa. Esto era para desarrollo motor.

Entonces, primero: no podemos comparar la mayoría de los trabajos porque se utilizan diferentes escalas, bien sea para inteligencia o para desarrollo. Es fundamental lo que se está proponiendo, que hagamos todos lo mismo, especialmente para Latinoamérica. Yo trabajo mucho con déficit de atención y estamos organizando el tercer Congreso Latinoamericano de déficit de atención que va de México a Chile y Argentina, porque nos hemos dado cuenta que la literatura mundial no es igual a la nuestra. Somos diferentes en nuestra "indiosincracia," necesitamos menores cantidades de medicamentos, casi la mitad de lo que probablemente usan los americanos y culturalmente somos muy diferentes; somos muchísimo más tolerantes con el contacto físico que los europeos o los americanos, en donde su espacio exterior virtual es mucho más importante. Segundo: las diferentes escalas que se utilizan entre observadores tienen una alta variabilidad lo que hace que se pierda confianza. Tercero: creo que es absolutamente básico que la mayoría de los estudios no realizaron estratificación social y si en nuestro país más o menos el 40%, bueno, el 30% está en la pobreza absoluta y el 60%, 70% en el rango de la pobreza, pues no podemos compararlos con niños que van a colegios bilingües, viven en el norte, etc., o sea, tenemos que hacer trabajos que sean apropiados para nosotros.

¿Cuáles son las dificultades más serias a mi modo de ver en este momento? Que todavía no hay estrategias terapéuticas o preventivas bien desarrolladas, hay recomendaciones exteriores no aplicables acá; todos los casos de anemia, en general, han sido atribuidos a falta de ingesta. Tenemos que abrir los subgrupos para mirar mejor los casos en las familias y aparte de eso, no hemos podido encontrar una diferencia clara entre causa-efecto.