

**IRON TALKS**  
**2020**

# Impacto del hierro en el neurodesarrollo fetal

Dr. Alejandro Rodríguez Donado



Material exclusivo para profesionales de la salud.

# Impacto del hierro en el neurodesarrollo fetal

Presentación realizada por el



**Dr. Alejandro Rodríguez Donado**

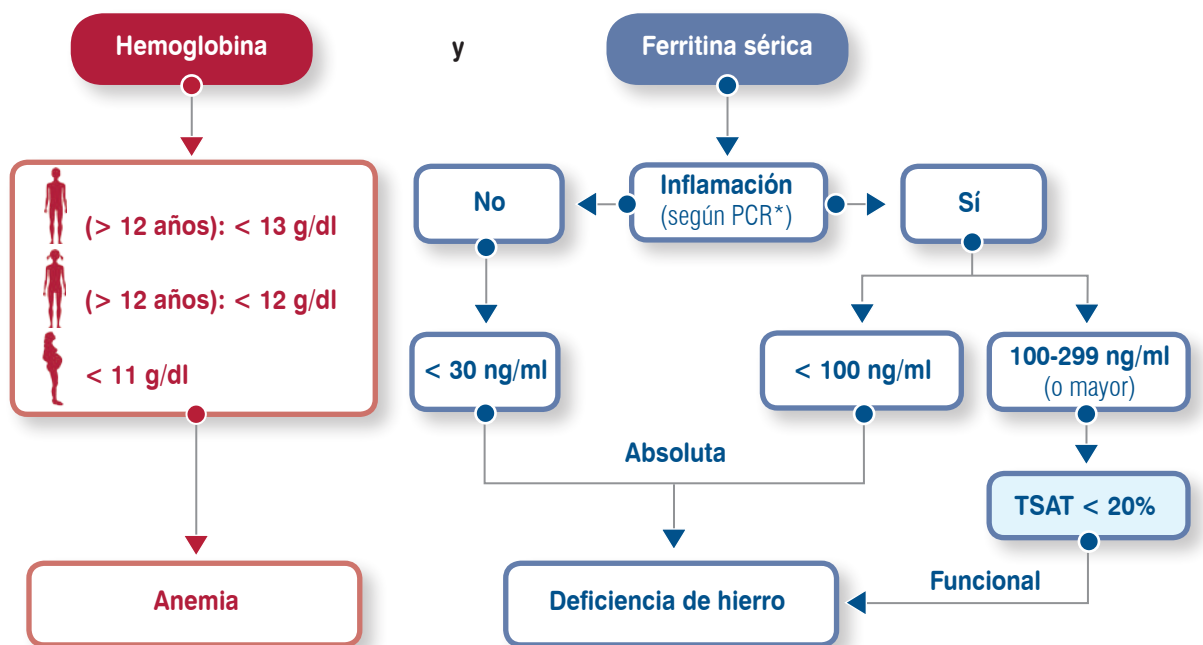
Médico Ginecólogo, Experto delegado *ad honorem*, Grupo de Maternidad Segura, Instituto Nacional de Salud. Profesor, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia  
en el marco del Iron Talks 2020 llevado a cabo por Webinar el 07 junio de 2020

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, la deficiencia de hierro (DH) es la carencia nutricional más frecuente.<sup>1,2</sup> Los grupos más afectados son los niños, los jóvenes y las mujeres en edad reproductiva, durante la menstruación y en el parto.

La DH se sospecha en:

1. Los siguientes estados, independientemente de si hay o no presencia de síntomas:
  - Embarazo
  - Sangrado agudo o crónico (gastrointestinal, posparto, sangrado menstrual abundante, donación regular de sangre)
  - Cuadros inflamatorios crónicos (enfermedad renal crónica [ERC], enfermedad inflamatoria intestinal [EII], insuficiencia cardíaca crónica [ICC]).
  - Cirugía mayor electiva
    - Preoperatorio: recomendado cuando la expectativa de pérdida de sangre es > 500 ml.
    - Posoperatorio: recomendado durante los 3 primeros días, especialmente cuando la pérdida de sangre es > 500 ml o cuando el tiempo quirúrgico es > 2 h con anemia previa.
2. Personas con síntomas de DH o anemia por DH (ADH): fatiga, caída de cabello, cefalea frecuente, palidez, piel seca, lesiones en cavidad oral, disfunción cognitiva, síndrome de piernas inquietas, entre otros.
3. Personas con anemia no explicada por otras causas.

Las pruebas que se solicitan en laboratorio son hemoglobina (Hb), ferritina (evalúa los depósitos de hierro), saturación de transferrina (TSAT) (mide el hierro disponible para la eritropoyesis) y proteína C-reactiva (PCR) que evalúa el estado inflamatorio. En la Figura 1 se muestra cómo interpretar los resultados, si se trata de anemia o de DH funcional o absoluta.



**Figura 1.** Interpretación del análisis de laboratorio.

\*PCR (proteína C-reactiva) > 5 mg/l = inflamación  
Valores de ferritina < 30 ng/ml: 99% de certeza que existe deficiencia de hierro.

Para la interpretación clínica (Figura 2):

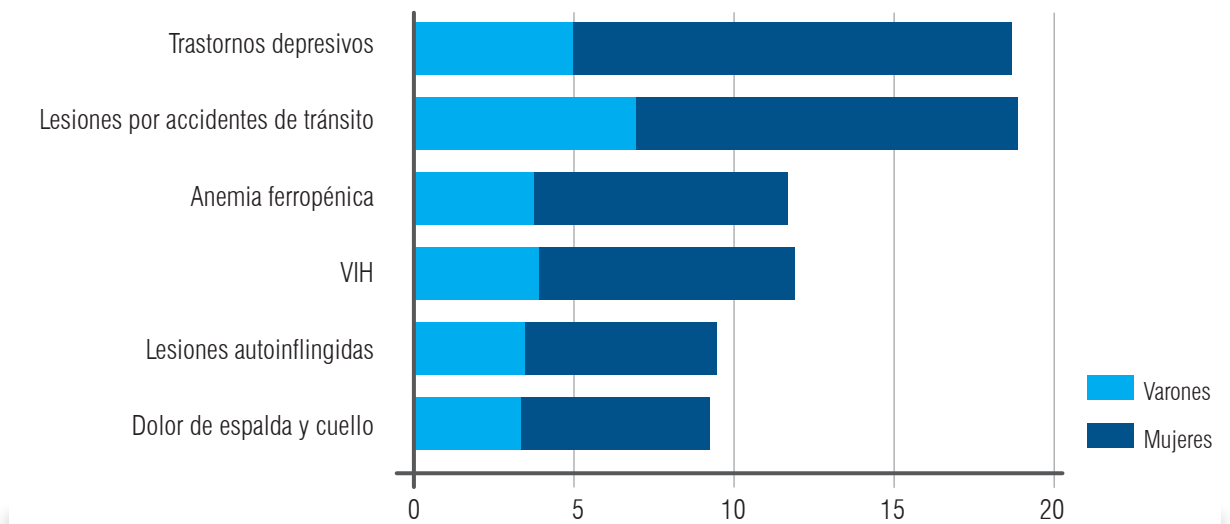
Si ya hay diagnóstico, la monitorización se debe hacer proactiva:

- Sin anemia y sin DH: monitorizar según sospecha de base.
- Anemia sin DH: evaluar otras causas de anemia.

Anemia	DH absoluta	DH funcional
<p>Hb &lt; 13 g/dl Hb &lt; 12 g/dl Hb &lt; 11 g/dl</p>	<p>Ausencia de depósitos de hierro corporal medido por ferritina sérica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30 ng/ml</li> <li>• &lt; 100 ng/ml en estado inflamatorio</li> </ul>	<p>Imposibilidad de utilización de depósitos de hierro por estado inflamatorio sistémico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferritina sérica 100-299 ng/ml (o mayor)</li> <li>• TSAT &lt; 20% y PCR elevada</li> </ul>

**Figura 2.** Interpretación clínica.

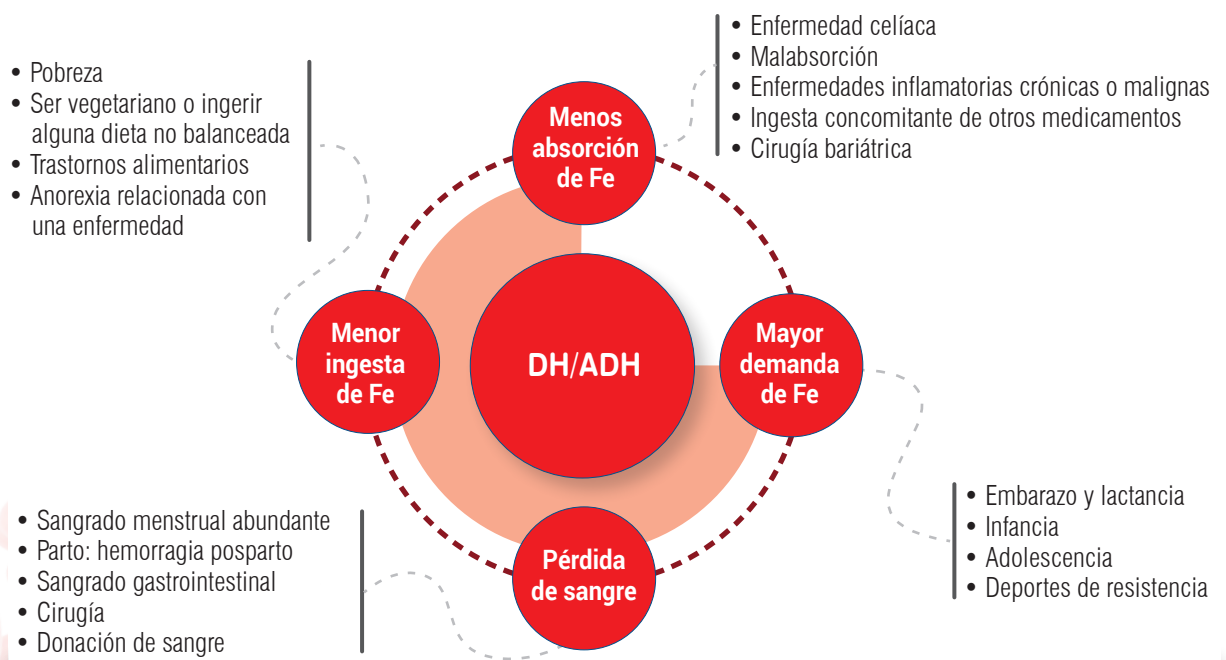
La anemia influye sobre los años de vida activos en los adolescentes. Además, tanto en mujeres como en varones es la tercera causa de años de vida perdidos ajustados a la función de discapacidad (AVAD), aunque en las mujeres la proporción es mucho más alta (Figura 3).



**Figura 3.** Causas de AVAD en adolescentes, por sexo.

AVAD, años de vida perdidos ajustados a la función de discapacidad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de OMS, disponible en: <https://apps.who.int/adolescent/second-decade/>

Las principales causas de DH y ADH se exponen en la Figura 4.<sup>3-10</sup>



**Figura 4.** Principales causas de deficiencia de hierro (DH) y de anemia por deficiencia de hierro (ADH).

Adaptado de referencia 3 a la 10.

## Repercusiones en el embarazo (madre, feto y recién nacido)

La prevalencia de ADH aumenta progresivamente durante el embarazo.

El 40% de las embarazadas tienen DH, y en el posparto la deficiencia es del 25% una semana después. La fatiga y el agotamiento son síntomas comunes, aunque algunas no los presentan. Los requerimientos de hierro son de 27 mg, con una tasa de absorción máxima de hasta 5 mg c/ 24 h, es decir, siempre habrá un balance negativo<sup>11</sup> (Tabla 1).

El hierro es transportado de la madre al feto a través de la placenta,<sup>12,13</sup> con un pico máximo de transferencia entre las semanas 18 y 36.<sup>12</sup> Si la madre tiene DH, la transferencia de hierro puede ser inadecuada.<sup>12</sup>

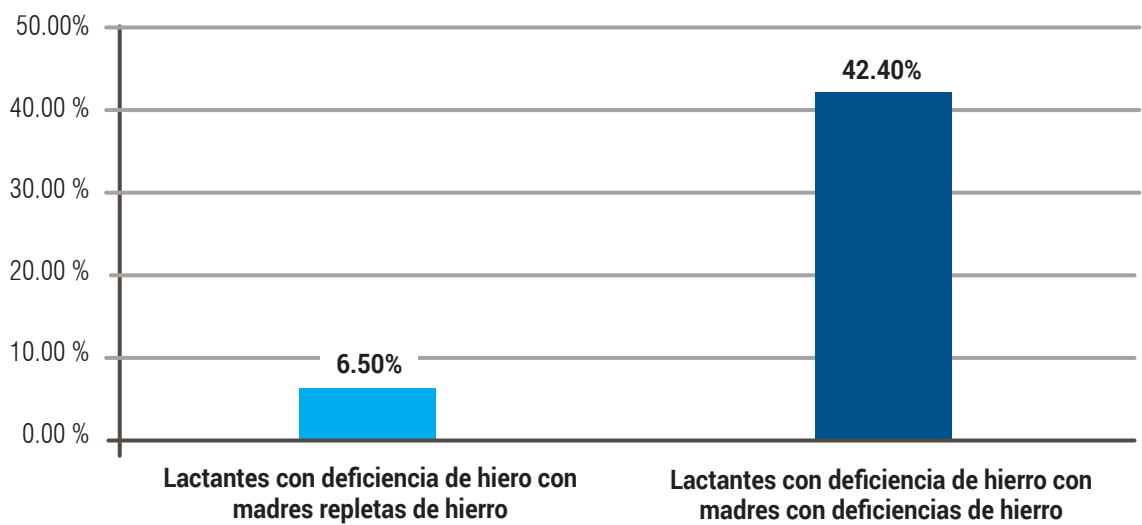
**Tabla 1.** Requerimientos promedio de Fe y cambios durante y después del embarazo para una mujer con peso pregestacional de 55-60 kg.

Etapa	Cantidad (mg)
<b>Preparto</b>	
Feto	270
Placenta	90
Expansión de la masa eritrocitaria	450
Pérdidas obligatorias	230
Subtotal	1040
<b>Intraparto</b>	
Pérdida materna por sangrado en el parto	150
Requerimientos totales	1190
<b>Cambios posparto</b>	
Contracción de la masa eritrocitaria	-450
Falta de menstruación en el embarazo	-160
Subtotal	-610
<b>Requerimiento neto</b>	<b>580</b>

Adaptado de Montoya RJJ, Castelazo ME, Valerio CE, Velázquez CG, Nava MDA, Escárcega PJA, et al. Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada. Ginecol Obstet Mex 80(09):563-580, 2012.

Si hay procesos inflamatorios, la hepcidina –producida por el hígado– puede ser un cofactor para disminuir la absorción del hierro y causar anemia falsa, con niveles altos de ferritina.

Los niños nacidos de madres con DH, presentan DH (Figura 5).



**Figura 5.** Más niños nacidos de madres con deficiencia de hierro presentan deficiencia de hierro.

Adaptado de Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, Jubert A, Nolasco A, Donat J, Fernandez-Delgado R, Donat F, Alvarez-Dardet C. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. Paediatr Perinat Epidemiol 4:196-204, 1990.

El impacto de la anemia en el embarazo produce:<sup>1</sup>

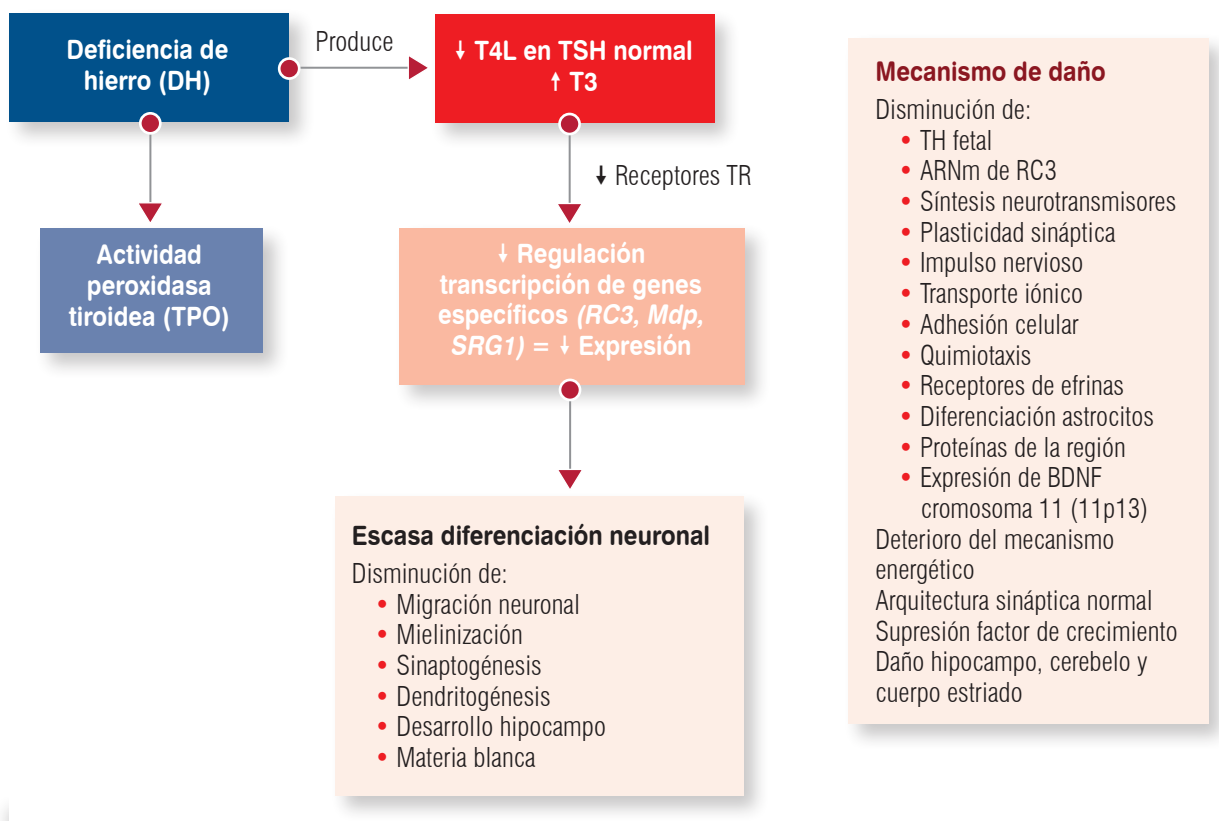
- Disminución del líquido amniótico
- Alteraciones en las pruebas de bienestar fetal
- Bajo peso al nacer
- Parto pretérmino
- Incremento de la morbimortalidad perinatal
- Labilidad a la hemorragia posparto
- **Depresión posparto**
- Disminución del desempeño psicomotriz de los recién nacidos

Las embarazadas con ADH tienen incremento en los riesgos de transfusión (5.4 veces más), parto pretérmino, cesárea, desenlaces fetales adversos, admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales, macrosomía o recién nacido grande para la edad gestacional.

La DH afecta las etapas de crecimiento del cerebro durante el último trimestre de gestación y en los dos primeros años de vida, ya que influye sobre el crecimiento dendrítico, la sinaptogénesis, la mielinización y la proliferación glial.

En el período natal, el recién nacido tiene depósitos de hierro hasta los 6 meses; sin embargo, el intestino está inmaduro hasta los 6 a 9 meses para la absorción de hierro y la concentración de este elemento en la leche materna es baja; todo esto causa una expresión alterada de los genes para el desarrollo del hipocampo y sus funciones (aprendizaje, memoria y función cognitiva). Por otro lado, la DH se asocia con reducción de la tiroxina libre (T4L) y de los receptores de hormonas tiroideas (Figura 6).

Es muy importante determinar los niveles de Hb en pacientes con depresión posparto.



**Figura 6.** Asociación entre deficiencia de hierro y nivel de hormonas tiroideas.

T4L, T4 libre; TH, hormona tiroidea; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro.

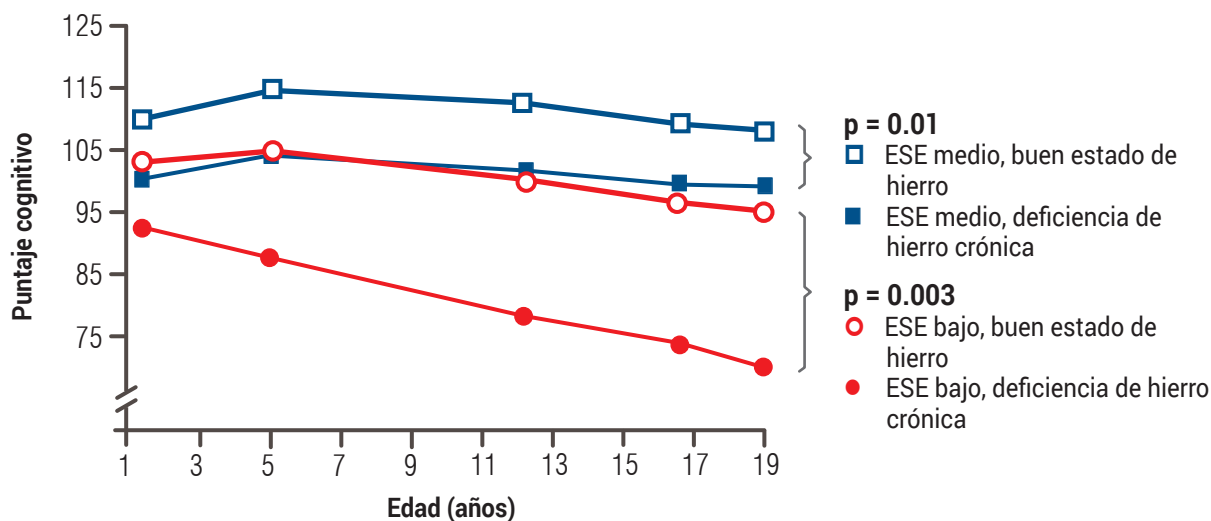
Adaptado de la conferencia Impacto del hierro en el desarrollo fetal del Dr. Alejandro Rodríguez Donado, en el marco del Iron Talks 2020 llevado a cabo por Webinar el 07 junio de 2020

Entre los signos clínicos de la DH se destacan el déficit de aprendizaje asociativo, el déficit cognitivo y de memoria, las alteraciones del comportamiento, el déficit motor, el déficit de atención, los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la esquizofrenia, la discapacidad intelectual, entre otros. La compensación cerebral del feto ante la DH es aumentar la expresión del ARNm sensible al hierro, que aumenta los receptores de transferrina, el transportador divalente (DMT1) y el hierro cerebral, y disminuye las enzimas que contienen hierro. Es recomendable que:

- Se haga un pinzamiento tardío del cordón mayor de 1 minuto
- Se aporten suplementos con hierro durante todo el embarazo, aun con niveles adecuados de Hb
- Se solicite análisis de TSH/T4L, ferritina, PCR y cuadro hemático. Si se requiere profundizar, se solicita un frotis de **sangre periférica**.

El estudio de Lozoff y col.<sup>15</sup> demuestra que la DH al nacer tiene un impacto negativo a largo plazo sobre el rendimiento cognitivo; con DH crónica el coeficiente intelectual baja alrededor de 40 puntos. Por lo tanto, se deben asegurar las reservas de hierro de la madre antes del parto (Figura 7). Otros estudios demuestran que la anemia diagnosticada hacia final del embarazo se asocia con mayor riesgo de discapacidad intelectual e hiperactividad en los niños.

**El tratamiento se debe realizar con hierro intravenoso en ferropenia en la semana 28, cuando la ferritina se acerca a menos de 50 µg.**



**Figura 7.** Puntajes cognitivos a los 19 años en 185 personas con o sin deficiencia crónica de hierro en la infancia.

Adaptado de Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. Arch Pediatr Adolesc Med 160(11):1108-1113, 2006.  
ESE, estatus socioeconómico.

## Parto (hemorragia posparto)

Las causas más importantes de la hemorragia posparto son las denominadas 4T: tono uterino (70%), trauma (19%), tejido (10%) y trombo (1%).<sup>16</sup> Hay estudios que demuestran que la hemorragia posparto puede estar relacionada con discrasias sanguíneas hasta en un 50%, por lo que se debe empezar a hacer el diagnóstico temprano en estas pacientes. Los factores de riesgo para presentar anemia en el posparto se muestran en la Tabla 2.<sup>17</sup>

**Tabla 2.** Factores de riesgo para presentar anemia en el posparto.

Factores de riesgo	Aumento de riesgo
Pérdida de sangre en el parto > 1000 ml	75 veces
Pérdida de sangre en el parto de 500-1000 ml	15 veces
Placenta previa	5 veces
Parto por <i>vacuum</i> o fórceps	4 veces*
Diagnóstico de anemia en el embarazo	3 veces
Madre de origen africano	3 veces
Embarazo múltiple	2 veces
Sangrado después de las 28 semanas	2 veces
Peso elevado al nacer	2 veces
Parto por cesárea	2 veces*

\*En comparación con un parto espontáneo.



## ▼ Posparto y efectos en la lactancia

La ADH durante el embarazo aumenta el riesgo para parto prematuro (2.6 veces más riesgo) y bajo peso al nacer (3.1 veces más riesgo).

Las mujeres con anemia tienen menor producción de leche (leche con menor contenido de hierro). En un estudio de Franca y col., en comparación con 25 madres con niveles normales de Hb, 18 madres con anemia (Hb < 11 g/dl) presentaron lo siguiente:<sup>18</sup>

- Menores concentraciones de hierro en la leche transicional (112 frente a 166 µg/dl) y en la leche madura (117 vs. 157 µg/dl).
- Una TSAT menor en la leche transicional (23% vs. 46%) y en la leche madura (18% vs. 45%) (p = 0.006 entre los grupos).

En otro estudio de Henly y col., en 137 madres primerizas con anemia (Hb < 10 g/dl) contra 493 sin anemia, se registró:<sup>19</sup>

- Mayor incidencia del síndrome de leche insuficiente (20% frente a 11%, p < 0.01).
- Menor duración de la lactancia materna (4 frente a 11 semanas).

## ▼ Conclusiones

▶ Debe evaluarse el estado de hierro en toda mujer embarazada, de ser posible desde la visita pre concepcional.

▶ La DH tiene un impacto negativo en el neurodesarrollo fetal y el desarrollo cognitivo luego del nacimiento.

▶ Las reservas de hierro deben ser completadas para prevenir la morbilidad durante el embarazo.

▶ El tratamiento para la DH debe establecerse desde el inicio del embarazo para evitar la anemia, así como las repercusiones sobre la salud de la madre y del hijo.

▶ La terapia con hierro intravenoso es bien tolerada y eficaz durante el embarazo y puerperio.

○ Podrá visualizar el material audiovisual completo de esta conferencia ingresando en [https://webinar.medsite.tv/Iron\\_Talks\\_2020/](https://webinar.medsite.tv/Iron_Talks_2020/)  
Esta actividad es sin costo y se encuentra disponible *on demand*.

## Bibliografía

1. Montoya RJJ, Castelazo ME, Valerio CE, Velázquez CG, Nava MDA, Escárcega PJA, et al. Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada. *Ginecol Obstet Mex* 80(09):563-580, 2012.
2. Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2017.
3. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152(2):133-137, 2010.
4. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy - with special emphasis on intravenous administration. *UNI-MED Science*, 4th edition; 2008. Pp. 128.
5. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol* 85(9):559-565, 2006.
6. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 370(9586):511-520, 2007.
7. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica associated with iron deficiency or depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult outpatients. *BMC Blood Disord* 10:9, 2010.
8. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 23(8):1954-1962, 2012.
9. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion* 52:1584-1592, 2012.
10. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(11):599-610, 2010.
11. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutrición Hospitalaria* 28(2):250-274, 2013.
12. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 71(5):1280S-1284S, 2000.
13. Geirsson RT. Anaemia in pregnancy and the puerperium by Christian Breyman and Renate Huch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90:203-204, 2011.
14. Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, Jubert A, Nolasco A, Donat J, Fernandez Delgado R, Donat F, Alvarez Dardet C. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 4:196-204, 1990.
15. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160(11):1108-1113, 2006.
16. Anderson J. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician* 75(6):875-882, 2007.
17. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 150(2):126-131, 2010.
18. França EL, Silva VA, Volpato RM, Silva PA, Brune MF, Honorio-França AC. Maternal anemia induces changes in immunological and nutritional components of breast milk. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(12):1223-1227, 2013.
19. Henly SJ, Anderson CM, Avery MD, Hills Bonuyk SG, Potter S, Duckett LJ. Anemia and insufficient milk in first time mothers. *Birth* 22:87-92, 1995.
20. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.